

UNIVERSITETET I TROMSØ



POSTERIORT REVERSIBELT
ENCEFALOPATI SYNDROM
(PRES)
EN TILSTAND I FLERE UTGAVER

En litteraturstudie

Med-3940, 5. års oppgave

Profesjonsstudiet i medisin ved universitetet i Tromsø

Therese Chruickshank, MK-10

E-post: tch013@post.uit.no

Veileder

Francis Odeh, PhD og overlege ved nevrologisk avdeling,
Nordlandssykehuset Bodø, Førsteammanuensis ved Universitetet i Tromsø

E-post: francis.odeh@NLSH.no

Tromsø, Juni 2015

INNHALDSFORTEGNELSE

Innhold

FORKORTELSER	3
ABSTRAKT	4
BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA	5
INTRODUKSJON	6
METODE	9
DEN KLINISKE PRESENTASJONEN AV PRES	10
RADIOLOGISKE BILDEFUNN VED PRES	11
ETIOLOGISKE FAKTORER	14
FYSIOLOGI	19
PATOFYSIOLOGI	20
DEN PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMEN TIL PRES	21
BEHANDLING	25
DIFFERENSIALDIAGNOSER	28
KASUISTIKKER	31
DISKUSJON	42
KONKLUSJON	46
REFERANSER	47

FORKORTELSER

ADC – apparent diffusion coefficient
BBB – blod-hjerne-barriere (blood brain barrier)
CBF – cerebral blodflow
CPP – cerebralt perfusjonstrykk
CVR – cerebrovaskulær resistanse
CSF – cerebrospinalvæske (cerebrospinalfluid)
CT – computertomografi (computed tomography)
DWI – diffusjonsvektet bildemodalitet (diffusion weighted imaging)
EEG – elektroencefalografi (electroencephalography)
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
HIE – subakutt hypoksisk iskemisk encefalopati
HTE – hypertensive encefalopati
IKH – intrakranial hypertensjon
ICAM – intracellulært celle adhesjons molekyl
IL - interleukin
I.V. - intravenøs
IH – intrakraniell hypotensjon
KA – kateter angiografi
LDH – laktat dehydrogenase
MAP – hovedarterielt trykk (mean arterial pressure)
MELAS - mitokondrie-encefalopati, laktaacidose og slaglignende episoder
MgS – magnesiumsulfat
MHT – malign hypertensjon
MRA – magnetisk resonans angiografi
MRI – magnetresonanstomografi (magnetic resonance imaging)
NLSH - nordlandssykehuset
NO – nitritt okside
PRES – posteriort reversibelt encefalopati syndrom
PRES-SCI – posteriort reversibelt encefalopati syndrom med ryggmargsinvolvering (posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement)
RPLS – reversibelt posteriort leukoencefalopati syndrom
SE – status epileptikus (status epilepticus)
SLE – systemisk lupus erythematosus
SPECT - single-photon emission CT
SNS – sentralnervesystemet
TIA – transitorisk iskemisk anfall
TJ – tight junctions
TNF – tumor nekrose faktor
TTP – trombotisk trombocytopenisk purpura
IFN – interferon
Tc99m-HMPAO - technetium Tc99m-hexamethylpropyleneamineoxime
VCAM – vaskulær celle adhesjons molekyl
VWF – von Willebrand faktor

ABSTRAKT

Posterioert reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er et potensielt reversibelt nevrotoksisk syndrom med flere ulike bakenforliggende årsaker, hvor de vanligste er preeklampsi og eklampsi, hypertensjon, sepsis, autoimmune bindevevssykdommer, og immunsvekkende agenter. Klinisk presenterer PRES seg med forbigående nevrologiske symptomer som hodepine, endret mental status, krampeanfallet, og synsforstyrrelser.¹ MR cerebrum er karakterisert av et vasogent ødem parieto-okspitalt.² Symptomene og de nevreradiologiske funnene ved PRES er felles hos de ulike etiologiene til syndromet. Hva som er selve triggeren bak den patofysiologiske mekanismen til PRES forblir kontroversielt, men det vasogene ødemet sett ved PRES oppstår på grunn av en svikt i blod-hjerne barrierens (BBB) evne til å opprettholde rommet med intravaskulær væske. Denne litteraturstudien vil fokusere på å gjennomgå og oppsummere relevante publiserte artikler som omhandler PRES, og egne kasuistikker (nevrologisk avdeling ved Nordlandssykehuset Hf Bodø), med fokus på etiologi, klinisk presentasjon, kliniske funn, patofysiologiske mekanisme og behandling. I problemstillingen drøftes graden av PRES' antatte reversibilitet, og om de aktuelle publiserte artikler og kasuistikker støtter eller ikke støtter dette.

Konklusjon: Selv om PRES originalt ble beskrevet som et posterioert fenomen med predileksjonssted i de parieto-okspitale regioner,¹ er atypiske lokalisasjoner en vanlig presentasjon hos mange pasienter.² Det er essensielt at klinikeren kjenner til disse for korrekt diagnostisering av syndromet. PRES' reversibilitet avhenger av streng blodtrykkskontroll og/eller fjerning av den underliggende årsaken. Manglende evne til å gjenkjenne PRES kan føre til irreversibel hjerneskade, koma og død. Potensielt reversibelt encefalopati syndrom er et mer passende navn.

BAKGRUNN FOR VALG AV TEMA

Helt siden introduksjonen til SNS-kurset ønsket jeg å skrive en masteroppgave med et tema innenfor nevrologi. Både interessen for fagområdet, samt de gode foreleserne på kurset, utløste et ønske om å lære mer. Da jeg tok kontakt med overlege på nevrologisk avdeling ved Nordlandssykehuset i Bodø, Dr. Francis Odeh, takket han ja til å veilede meg umiddelbart. Sammen diskuterte vi mulige tema, og valget falt på PRES i forbindelse med at Dr. Odeh presenterte kasuistikker med PRES fra sin egen kliniske erfaring fra nevrologisk avdeling på NLSH Bodø. Med tiden har mange nye etiologiske faktorer blitt avdekket. PRES' patofysiologiske mekanisme er enda ikke etablert. Det er også et radiologisk heterogent syndrom, hvor nye distribusjonsmønstre stadig avdekkes. «Spinal PRES» ble presentert første gang i 2008, og i 2014 ble det presentert 8 nye tilfeller med PRES lokalisert til ryggmargen.

^{3,45} Disse aspektene skapte en interesse for temaet, og et ønske om å ta del i kunnskapsutvinningen. Med bakgrunn i generelle oversiktsartikler om PRES dannet jeg meg et bilde av oppgavens utforming, og sammen med Dr. Odeh formulerte vi en problemstilling. Egne kasuistikker fra NLSH Bodø fungerte som en solid lokal forankring i den nokså internasjonale litterære arbeidsprosessen, og disse kasuistikkene skulle senere vise seg å danne en fin ramme rundt det ferdige produktet.

Tusen takk til Dr. Francis Odeh for hans støtte i arbeidet.

INTRODUKSJON

Posteriort reversibelt encefalopati syndrom (PRES) er et potensielt reversibelt nevrotoksisk syndrom med flere ulike bakenforliggende årsaker. Per i dag er PRES' insidens ikke etablert. Man vet at syndromet kan oppstå i alle aldre, og at det er høyest insidens blant kvinner. PRES ble første gang beskrevet i 1996 av Hinchey og medarbeidere som et leukoencefalopati syndrom, hvor affeksjonen i hjernens hvite substans gjenspeiles i betegnelsen leuko.¹ Andre foreslåtte navn til syndromet er hypertensive encephalopathy (HTE)⁶, reversible posterior cerebral edema syndrome⁷, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)⁸, hyperperfusion encephalopathy⁹, potentially reversible encephalopathy syndrome¹⁰, og reversible encephalopathy syndrome¹¹.

Diagnostisk er PRES en radiologisk tilstand. MR er gullstandard for diagnostikk, og bør utføres straks man har mistanke om syndromet. Klassiske MR funn viser et vasogent ødem lokalisert til de parieto-okspitalte og posteriore frontale regionene av hjernen¹². I motsetning til tidligere antatt, vet vi nå at PRES verken er begrenset til de posteriore delen av hjernen, eller kun den hvite substans. Involvering av frontalregionene, temporalregionene, og cerebellare hemisfærer er vanlige distribusjonsmønstre ved PRES. Syndromet er derfor radiologisk heterogent. Litteraturen viser at atypiske distribusjonsmønstre ved PRES har en høyere insidens enn tidligere antatt, med affeksjon av hjernestammen, basalgangliene, den dype hvite substans, og corpus callosum¹³.

Denne radiologiske heterogeniteten ble ytterligere bekreftet da det i 2014 ble beskrevet 8 tilfeller med PRES lokalisert til ryggmargen, som litteraturen omtaler som posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement (PRES-SCI) som i dag er foreslått som et eget syndrom.⁵

Navnet indikerer at syndromet er reversibelt. Denne reversibiliteten er kun potensiell, ettersom kasustikkserier viser at manglende evne til gjenkjenning av PRES, misdiagnostisering og feilbehandling av syndromet, kan resultere i permanente nevrologiske skader, koma og død. Ubehandlet kan syndromet gi økt morbiditet og mortalitet gjennom sekundære skader som status epileptikus (SE), intrakraniell blødning, og store iskemiske infarkter.^{14,15,16}

PRES rapporteres oftest i forbindelse med preeklampsi og eklampsi, hypertensjon, sepsis, autoimmune bindevevssykdommer, og immunosupprimerende behandling. Listen over PRES' etiologiske faktorer, vår forståelse for dets patofysiologiske mekanismer, og dets anatomiske distribusjonsmønstre, utvides kontinuerlig. Denne litteraturstudien fokuserer på å gjennomgå og oppsummere relevante publiserte og egne kasuistikker (nevrologisk avdeling ved Nordlandssykehuset Hf Bodø), samt artikler som omhandler PRES, med fokus på etiologi, klinisk og paraklinisk presentasjon og funn, patomekanisme og behandling. I problemstillingen drøftes graden av PRES' antatte reversibilitet, og om de aktuelle publiserte artikler og kasuistikker støtter eller ikke støtter dette. Målet med oppgaven er å samle de siste 19 år med forskning til en oppdatert fremstilling av hva vi vet om PRES i dag, år 2015.

EKSISTERENDE KUNNSKAP OM TEMAET

I 1928 beskrev Oppenheimer og Fishberg et nevrologisk syndrom assosiert med malign hypertensjon (MHT), som de omtalte som hypertensiv encefalopati (HTE). Oppenheimer BS, Fishburg AH. Hypertensive encephalopathy. Arch Int Med. 1928;41:264–278. Oppenheimer og Fishburg beskrev pasienter som led av kronisk alvorlig hypertensjon. På den tiden hadde man ingen effektiv behandling mot hypertensjon, og tilstanden resulterte derfor i dekompensert hjerte- og nyresvikt, papilleødem, og retinale blødninger og eksudater. Pasientene presenterte seg med nevrologiske symptomer som raskt utviklet seg fra alvorlig hodepine og nevrologiske anfall, til koma. Hypertensiv encefalopati var i 1930 en dødelig tilstand, og autopsier viste et omfattende cerebralt ødem og perivaskulære blødninger.

I dag er malign hypertensjon er en sjelden tilstand som affiserer < 1 % av populasjonen av pasientene med essensiell hypertensjon. Klinisk presenterer pasientene seg med alvorlig hypertensjon, bilaterale retinale blødninger og eksudater, og av og til papilleødem. Ubehandlet har tilstanden en svært dårlig prognose, hvor nesten 8 av 10 pasienter er døde innen 2 år. Før innføringen av blodtrykkssenkende medikamentell behandling, hadde tilstanden en 5 års overlevelsesrate på 1 %. ^{17,18}

Insidensen og prevalensen av MHT har ikke sunket med tiden, men det er en stor forskjell i prognosen og mortalitetsratene, som er signifikant forbedret sammenlignet med i 1930. 5-års overlevelsesrate på begynnelsen av 2000 tallet var 74 % ¹⁹, som trolig er relatert til lavere blodtrykksmål, tettere blodtrykkskontroll, tilgang til nye klasser av blodtrykkssenkende agenter, og et tilbud om hemodialyse og nyretransplantasjon. ^{17,18,20, 21}

I dag har vi et godt behandlingstilbud for pasientene med essensiell hypertensjon. Derfor er pasientgruppen som utvikler hypertensiv encefalopati individer som i utgangspunktet har normalt blodtrykk, som plutselig opplever en akutt økning i det systemiske trykket. ⁹ Klinisk presenterer pasientene med malign hypertensjon med hodepine, fokale nevrologiske tegn (oftest synsforstyrrelser), krampeanfall og endringer i mental status. Papilleødem og retinale blødninger er vanligvis fraværende, og systemiske effekter er milde. Bildestudier av hjernen viser et karakterisk ødem som oftest involverer den subkortikale hvite substans i oksipitalt regionene, og andre regioner. ^{22, 23}

Ved aggressiv blodtrykkssenkende behandling er de kliniske og radiologiske funnene oftest reversible. Pasienter som i utgangspunktet har en svekket blod hjerne barrierer (BBB), har lavere terskel for å utvikle hypertensiv encefalopati. Man har sett at disse pasientene kan utvikle tilstanden kun ved et mildt forhøyet systemisk trykk. Hypertensiv encefalopati er i litteraturen referert til med en rekke andre synonymmer, deriblant PRES. ⁹

PRES ble tidligst beskrevet av Hinchey og medarbeidere i 1996. De hadde sett at flere ulike medisinske tilstander, og behandling med immunosupprimerende agenter, av og til ble komplisert av nevrologiske forstyrrelser, med endret mental status, synsforstyrrelser, svekket bevissthet og nevrologiske anfall. De omtalte tilstanden som et reversibelt posteriovert leuko-encefalopati syndrom (RPLS), og i artikkelen beskrev de 13 pasienter med RPLS. Hinchey og medarbeidere mente at syndromet oppstod som et resultat av et ødem lokalisert til den cerebrale hvite substans, derav navnet leuko. De foreslo at syndromet oppstod som et resultat av akutt ødeleggelse av blod-hjerne-barrieren (BBB), med kapillær lekkasje og utvikling av et cerebralt ødem. De erfarte at pasientene viste nærmest full klinisk og radiologisk bedring, og omtalte derfor tilstanden som reversibel. At bildeforandringene var reversible støttet

teorien om at forandringene var et cerebralt ødem og ikke et irreversibelt infarkt.¹

METODE

Oppgaven er en litteraturstudie. Forskningsmetoden litteraturstudie egner seg godt til masteroppgaven, siden målsetningen er å skrive en oppdatert orientering om hva vi vet om PRES i dag. Det ble utført en systematisk gjennomgang av litteraturen rundt den valgte problemstillingen. Eksempler på søkeord inkluderer PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome, posterior leukoencephalopathy syndrome, og hypertensive encephalopathy. Disse utvalgte artiklene dannet grunnmuren i oppgaven. Det var ingen tidsbegrensning for søkene. I søkene ble det inkludert originalartikler, oversiktsartikler, og retrospektive studier som omhandlet PRES. Publikasjonene måtte være på engelsk. Det ble søkt i pubmed/medline, web of knowledge, og google scholar. Utdypende søk ble gjort med søkeordene PRES + pathofysiology, etiology, epidemiology, clinical presentation, reversibility, guidelines, atypical presentation, treatment, og radiological presentation. Ytterligere artikler ble innhentet på bakgrunn av disse artiklenes referanselister. Dr. Francis Odeh har behandlet fem pasienter med PRES på Nordlandssykehuset i Bodø. De fem kasuistikkene beskrives og diskuteres.

DEN KLINISKE PRESENTASJONEN AV PRES

Den kliniske presentasjonen og graden av symptomer og tegn ved PRES er individuelt, og varierer fra pasient til pasient. Ødemet varierer i alvorlighetsgrad blant ulike pasienter. Presentasjonen kan variere fra lett nedsatt bevissthet til koma, og i alvorlige tilfeller død.²⁴ Hodepine, synsforstyrrelser, endret mental status, og krampeanfallet er klassiske symptomer ved PRES. Symptomene kan utvikle seg akutt eller over flere dager.^{1,25,26,27} Pasientene kan presentere seg med normotensjon eller mild til moderat hypertensjon.²⁸ Alvorlig hypertensjon eller malign hypertensjon er en sjelden presentasjon ved PRES.^{29,30,31,32}

Pasientene har ofte en akutt til subakutt nevrologisk presentasjon. Krampeanfallet er et vanlig klinisk symptom ved PRES, og krampeanfallet kan debutere ved presentasjon, eller utvikle seg seinere i forløpet. Disse varierer fra fokale anfallet til generaliserte tonisk-kloniske anfallet.³³ Pasientene kan oppleve serieanfallet i den akutte fasen. Hos de få pasientene som opplever gjentatte episoder med PRES, og derfor også gjentatte episoder med krampeanfallet, oppstår disse trolig på grunn av irreversible skader som danner et fokalt epileptisk fokus.³⁴ Fokuset til krampeanfallet varierer. PRES kan lokalisere seg i hjernestammen, cerebellum, og diencephalus, og pasientene kan derfor presentere seg med dysarti, svakhet i underekstremitetene og svekket kordinasjon, og ulik grad av senket bevissthet.

PRES er ikke assosiert med utviklingen av kronisk epilepsi. Kastrup og medarbeidere så i sin artikkel med 49 pasienter med PRES og krampeanfallet, at ingen av pasientene hadde utviklet kronisk epilepsi etter 6 måneder.³³

RADIOLOGISKE BILDEFUNN VED PRES

PRES er en radiologisk diagnose. I 1996 ble PRES beskrevet som et reversibelt posterior leukoencephalopathy syndrom. CT undersøkelsene viste lavsignalforandringer i den hvite substans, og Hinchey's team konkluderte derfor med at PRES var en leukoencefalopati. Ødemet var i hovedsak lokalisert til den posteriore cerebrum, nærmere bestemt i de parietale-temporale-oksipitalte områdene, derav navnet posterior. Typisk for disse funnene var at ødemet var bilateralt, men assymetrisk. Hinchey og medarbeidere oppdaget også at endringene oftest var fullstendig reversible på oppfølgingsbilder, men noen ganger kun delvis reversible, derav navnet reversibelt.¹

PRES har siden da fått økt anerkjennelse, og de radiologiske funnene typiske for PRES er velkjent blant mange radiologer. PRES vil i de åpenbare tilfellene være synlig på CT. MR er gullstandard for diagnostikk, og skal utføres hos alle pasienter man mistenker har PRES. T2-vektede MR bilder viser høysignalforandringer, som er karakteristisk for et vasogent ødem. Det vasogene ødemet kan enten ses som punktligge områder, eller som mer flukturerende områder på T2 vektete serier. Man benytter seg av FLAIR sekvenser for å oppdage små perifere lesjoner, og etter innføringen av FLAIR har man avdekket flere tilfeller av kortikale tilfeller av PRES.³⁵

Klassiske ses et vasogent ødem i de parietale eller oksipitalte regionene (hos 98 %). Forandringene er ofte bilaterale og assymetriske, og involverer oftest den kortikale eller subkortikale hvite substans, eller begge. Det er også vanlig involvering av frontalregionene (68 %), inferiore temporalregionene (40 %), cerebellare hemisfærer (30-34 %) og thalamus (30 %). Av pasientene med cerebellar involvering, synes det å være en høyere andel av pasienter som har en autoimmun sykdom.²⁷

Sjeldnere ses involvering av basalgangliene (12-14 %), hjernestammen (13-18 %), dype hvite substans (18 %), splenium (10 %), og thalamus (4-5 %).^{1,13,27,36,37,38} Det er også rapportert ren involvering av hjernestammen og av basalgangliene uten samtidig involvering av den parieto-oksipitalte regionen, men dette er sjeldent. Disse pasientene presenterer seg ofte med ekstrem hypertensjon.³⁷ Det finnes også en helt unilateral variant av PRES, som er svært sjelden, og oppstår hos under 5 % av pasientene. Denne etterligner en primær hjernetumor som vokser i størrelse, med utvikling av masseeffekt, på grunn av den raske ekspansjonen til ødemet.^{37,39}

At PRES i 1996 ble beskrevet som et posterior fenomen er altså korrekt, men som vi ser av distribusjonsmønstrene, er navnet misvisende, da det ikke er begrenset til kun de posteriore deler av hjernen. Det vil være mer korrekt å si at PRES er predominant posterior fenomen, med høyest insidens posterior og lavest insidens anterior.^{40,41, 42,43} En forklaring til hvorfor PRES i hovedsak utbreder seg til den posteriore sirkulasjonen, kan være at arteriolene i denne delen av hjernen er mindre innervert av det sympatiske nervesystemet sammenlignet med den anteriore cerebrale sirkulasjonen. De anteriore arteriolene i vertebro-basilar-systemet er rikelig sympatisk innervert, og denne innervasjonen kan beskytte hjernen fra markerte økninger i intravaskulært trykk, slik som ved alvorlig hypertensjon.^{41,42, 44}

Man deler inn PRES i tre alvorlighetsgrader basert på ødemets omfang. Milde tilfeller viser et kortikalt eller subkortikalt ødem lokalisert til den hvite substans. Moderate tilfeller viser et ødem som strekker seg fra korteks inn i den dype hvite substans. Alvorlige tilfeller viser et ødem som strekker seg hele veien fra korteks til ventrikkelen. Ved alvorlige tilfeller kan ødemet eller blødningen være stor nok til å forårsake midtlinjeforskyvning eller herniering, og

disse tilfellene har også mye dårligere prognose og forløp sammenlignet med milde og moderate tilfeller.^{45,46,47,48} Blødninger i form av petekkieblødninger, fokale hematomer, isolerte blødninger i sulcus, og subarachnoidale blødninger, ses på MR hos ca. 15 % av pasientene.^{13, 37, 49, 50, 51}

Bartynski og medarbeidere har foreslått tre primære variasjoner av PRES. Siden PRES er en klinisk-radiologisk diagnose, er det viktig å ha kunnskap om disse. Dette vil bidra til raskere gjenkjenning av syndromet, raskere oppstart av behandling, og bedre prognose. Mønstrene er basert på en MR undersøkelse av 136 pasienter med PRES. Man så at de tre variasjonene affiserte pasientene med samme frekvens. De tre variasjonene inkluderer et holohemisfærisk watershed mønster, et superiort frontalt sulcus mønster, og et dominant parieto-oksipittalt mønster. Av de 136 pasientene viste 31 pasienter et et holohemisfærisk watershed mønster. Dette mønsteret karakteriseres av et vasogent ødem lokalisert til watershed området, det vil si i området mellom de laterale og mediale cerebrale arteriegrenene. 37 av pasientene viste et superiort frontalt sulcus mønster. Her var det vasogene ødemet lokalisert framover langs den superiore frontale sulcus, uten å affisere de ekstreme frontale polene. 31 pasienter viste et dominant parieto-oksipittalt mønster, uten affeksjon av frontalregionene, og hvor temporalregionene var involvert i ulik grad. De resterende 38 pasientene viste en blanding av disse tre primære mønstrene. Det var kun en minoritet som presenterte seg med atypiske lokalisasjoner, hvor det vasogene ødemet var lokalisert til basalgangliene, hjernestammen og den dype hvite substans.^{13, 2} PRES kan også lokalisere seg til posteriore fossa, men disse tilfellene er mer sjeldne. Disse lesjonene kan i noen tilfeller bli så alvorlige at de forårsaker hydrocefalus.^{46, 48, 52}

I 2008 presenterte Milia og medarbeidere en kasuistikk med PRES lokalisert til den cervikale delen av ryggmargen. Pasienten var en kvinne som viste tegn på akutt hypertensiv encefalopati, med BT 240/140 mmHg. Ved undersøkelse hadde hun svakhet i underekstremitetene og vansker for å gå, hun var obstipert og hadde urgeinkontinens, kraftig hodepine, nedsatt bevissthet og synsforstyrrelser. Det ble tatt MR cerebrum som viste høysignalføringer i hjernestammen på FLAIR sekvenser. MR med T2 vektete sekvenser viste også høysignalføringer fra den kranio-cervikale junction til den 7ende vertebra. Hun hadde altså et vasogent ødem lokalisert til hjernestammen og til den cervikale ryggmarg, og på bakgrunn av de kliniske og radiologiske funnene ble pasienten diagnostisert med PRES. Det ble startet blodtrykkssenkende behandling. Ved 2 ukers MR kontroll var lesjonene helt reversert, og hun hadde fullstendig klinisk tilbakegang av symptomene.⁴

Involvering av ryggmargen ved PRES omtales som posterior reversiblet encefalopati syndrom med ryggmargsinvolvering (PRES-SCI). I 2014 rapporterte de Havenon og medarbeidere ytterligere 8 tilfeller med PRES-SCI, som taler for syndromets heterogenitet.⁵

PROGNOSTISK VURDERING

Bruk av Apparent diffusion coefficient (ADC) kart gir prognostisk informasjon om PRES, og er et viktig verktøy for klinikerne.⁵³ I litteraturen ser man at pasienter som har høye ADC verdier også oftest har reversible lesjoner og god prognose. Pasientene som har lave ADC verdier har dårligere prognose, og lesjonene hos disse pasientene har ofte utviklet seg til ekte infarkt. Pseudonormale ADC verdier tyder på en blanding av vasogent og cytotoxisk ødem.^{23, 28, 40, 54, 55, 56, 57, 58}

KATETER ANGIOGRAFI (KA) OG MAGNETISK RESONANS ANGIOGRAFI (MRA)

Hos pasienter med eklampsi og hos cancer pasienter som har mottatt kjemoterapeutiske agenter, har det i tiden før diagnostiseringa av PRES blitt utført kateter angiografi på grunn av mistanke om et cerebralt aneurisme som årsak til den kliniske presentasjonen. Man har hos disse pasientene sett diffus vasokonstriksjon, fokal vasokonstriksjon, vasodilatasjon, og bilder som ligner perler-på-en-snor på KA. Disse funnene støtter teorien om at vasospasme spiller en sentral rolle i patofysiologien til PRES.^{2,59,60,61,62,63,64,65} Man har også undersøkt pasienter med PRES med magnetisk resonans angiografi (MRA). Også MRA viser typiske tegn på uregelmessige områder i blodårene, og disse funnene samsvarer med fokal vasokonstriksjon og vasodilatasjon, og diffus vasokonstriksjon. Ved oppfølgings MRA ses ofte en regress av vaskulopati, som støtter teorien om at PRES er reversibelt.

31,66,67,64,68,69,70,71,72

GJENTATTE TILFELLER AV PRES

Gjentatte tilfeller av PRES hos samme pasient er sjeldent, men er rapportert ved alvorlig hypertensjon, ved allogen beinsubstansstransplantasjon (allo-BMT), og ved systemisk lupus erytematosus (SLE).^{73,74,66}

Sweany og medarbeidere presenterte en kasuistikkrapport med 78 pasienter, hvorav 3 av disse utviklet PRES gjentatte ganger. Hos disse pasientene var PRES assosiert med sickle celle sykdom med infeksjon, allo-BMT med infeksjon, og en atypisk autoimmun sykdom assosiert med en mulig viral infeksjon.⁶⁷

REVERSIBELT ELLER POTENSIELT REVERSIBELT ENCEFALOPATI SYNDROM?

Hinchey og medarbeidere så at hos de fleste pasientene var lesjonene fullstendig reversible på oppfølgingsbilder, hos de resterende var lesjonene nesten fullstendig reversible. De konkluderte derfor med at lesjonene var et ødem og ikke irreversible infarkter. I dag vet vi at ved alvorlige tilfeller av PRES, eller i tilfeller med for sein diagnostisering og behandling, kan det oppstå irreversible forandringer med utvikling av blødninger, infarkt, koma og død.^{75,76} Dette understreker hvor viktig det er med korrekt og tidlig diagnostisering av syndromet, med umiddelbar oppstart av behandling. Effektiv blodtrykkssenkende behandling og fjerning av den underliggende årsaken, vil hos de fleste gi klinisk og radiologisk reversibilitet.^{39,77}

Oppsummert er det viktig å vite at PRES er en klinisk-radiologisk diagnose. Pasientens kliniske presentasjon skal vekke mistanke om syndromet, og MR cerebrum vil raskt bekrefte diagnosen. MR cerebrum er gullstandard for diagnostikk, og det ses høysignalforandringer på T2 vektete bilder og på FLAIR sekvenser. Diffusjonsvektede bildeserier (DWI) kan vise iso-, hypo-, eller hyperintense lesjoner. 98 % av pasientene har parieto-oksipitale lesjoner som involverer den subkortikale hvite substans. Kortikale lesjoner ses også ofte. Det vasogene ødemet er typisk bilateralt, med et relativt asymmetrisk mønster som oftest utfolder seg i en watershed distribusjon. PRES er hyppig assosiert med frontallapps- og temporallappslesjoner. Av og til kan man se isolerte lesjoner eller lesjoner som predominant er lokalisert til den posteriore fossa. Ved PRES kan man observere kontrastforsterkninger, petekkier eller hematomer, og senkede ADC verdier taler for irreversibilitet og infarkt utvikling. Forhøyede ADC verdier derimot, favoriserer reversibilitet etter korrekt behandling.⁷⁷

ETIOLOGISKE FAKTORER

TABELL 1. TILSTANDER ASSOSIERTE MED PRES

TILSTAND	KILDER
Hypertensjon	78,79,80,81
SLE	26, 66
Systemisk sklerose	82
Polyarteritis nodosa	83
Cryoglobulinemi	84
Wegener´s granulomatose	85
Preeklampsi/eklampsi	86
Immunsupprimerende agenter	1
Cyclosporine	47
Tacrolimus	87
Rapamycin	88
Trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP)	89
Takayasu arteritt	26
Henoch-schonlein purpura	90
Hemolytisk uremisk syndrome	23
Akutt intermittent porfyri	91,92
Sheehan´s syndrome	92
Allergisk purpura	92
HIV infeksjon	93
Hyperkalsemi	94
Hyponatremi	95
Hypomagnesemi	96
Erythropoietin	97
Kokain	98,99
Feokromocytom	100
Blodtransfusjon	101
Mesling vaksinasjon	102
Post streptokokk akutt glomerulonefritt	103
Filgastim	104
Intrakraniell hypotensjon (IKH)	105
Isolert infeksjon/sepsis/sjokk	106
Akutt eller kronisk nyresykdom (akutt glomerulonefritt)	1,107
renovaskulær sykdom	50
nyreinfarkt	108
nyresvikt	109
autoimmune sykdommer	16
endokrine sykdommer (feokromocytom, primær aldosteronisme, Cushing´s syndrome, reninsekreterende tumores	110
porfyria, Thermal skade, Hodeskader og SNS traumer, autonom hyperaktivitet	111
(Guillain-Barré syndrome)	112
Scorpion envenomation	113

Interaksjoner med monoamine oxidase hemmere (tyramine), trippel-H terapi for symptomatisk subarachnoid blødnings relatert vasospasme	114
Bruk av stimulantia som phenylpropanolamine hydrochloride, ephedrine, pseddoephedrine, koffein.	115
Cancer: Hodgkin´s lymfom, non-Hodgkin lymfom, large B cell lymfoma, akutt lymfoblastisk leukemi, lungecancer, brystcancer, gastrisk cancer, colon cancer, nyrecellecancer, og pankreascancer	74, 107,116,117,118,119,120,121,122,123, 124,125,126,127,128,129,130,131
Kjemoterapeutiske agenter: platinum analogene (cisplatin og carboplatin), antimetabolittene (gemcitabine), folate antagonistene (methotrexate), anthracyclinene (doxorubicin), vinca alkaloidene (vincristine). Pasienter som har mottatt kombinasjons kjemoterapi med metotreksat og cytarabine har også utviklet PRES. Administrering med bevacizumab, sunitinib, sorafenib, og temsorolimus, kan også disponere til utviklingen av PRES.	116, 121, 127,132,133,134
Immunosupprimerende agenter	1, 30, 74, 111

HYPERTENSJON

1 % av pasientene med hypertensjon utvikler en hypertensiv krise.¹³⁵ En hypertensiv krise er definert som systolisk BT 180 mmHg eller høyere, og et diastolisk BT 110 mmHg eller høyere. Det høye blodtrykket gjør at pasienten står i fare for å utvikle endeorganskade, med skade på hjertet, sirkulasjonssystemet, nyrene og hjernen. Ved akutt hypertensjon og utvikling av hypertensiv encefalopati, defineres PRES som en nevrologisk sirkulatorisk endeorganskade. Alle slike hypertensive kriser krever umiddelbar blodtrykksreduksjon for å forhindre eller begrense målorganskade, og behandlingen vil i de fleste tilfeller reversere forandringene.^{135,136} Som tidligere beskrevet, har utviklingen av antihypertensive agenter redusert insidensen av hypertensiv encefalopati markert hos pasienter med kjent hypertensjon. Det er pasienter som opplever en akutt blodtrykksøkning som er mest utsatte for å utvikle hypertensjonsassosiert PRES.

IMMUNOSUPPRIMERENDE AGENTER

Allerede i 1996 foreslo Hinchey og medarbeidere at bruken av immunosupprimerende agenter var en etiologisk faktor ved PRES.¹ I dag er en rekke immunosupprimerende agenter assosiert med PRES, og pasienter som mottar cancer kjemoterapi, antiangiogenisk behandling, beinmargs- og stamcelletransplantasjon, og solid organ transplantasjon, er under risiko for å utvikle syndromet.^{1, 30, 74, 111}

Cyclosporin og tacrolimus, som brukes som immunosupprimerende agenter etter solid organ transplantasjon (SOT), er velkjente etiologiske faktorer assosiert med PRES. Insidensen til PRES etter SOT er lav, med samme insidens blant de ulike undergruppene.¹³⁷

Det er ikke serum konsentrasjonen i blodet av cyclosporin eller tacrolimus som avgjør om pasientene utvikler PRES. Avbryting av den medikamentelle behandlingen av cyclosporin og tacrolimus vil ofte resultere i klinisk forbedring hos pasienten, uavhengig av serumkonsentrasjonen med medikament i blodet.^{137,138}

PRES utvikler seg tidlig hos pasienter som har gjennomgått levertransplantasjon, og disse pasientene er generelt normotensive og viser større grad av vasogent ødem. Hos pasienter som har gjennomgått nyretransplantasjon, utvikler PRES seg seint i forløpet. Disse pasientene presenterer seg ofte med alvorlig hypertensjon, og har et mye mindre utbredt vasogent ødem. Hos nyretransplanterte pasienter er en den forhøyede MAP altså assosiert med redusert grad av hjerneødem.¹³⁷

PRES er altså ikke bare en multifaktorell tilstand, men også en tilstand hvor tidspunktet for presentasjonen av de kliniske symptomene kan være forskjellig, og som avhenger av de ulike kliniske scenarioene PRES utvikler seg i. Med forbedringene innen behandlingen av cancer, vil også populasjonen av pasienter som lever med sin cancer øke, også tilsvarende bruk av kjemoterapeutiske agenter og immunosupprimerende agenter, og dermed også populasjonen av pasienter som utvikler PRES.¹³⁹

KJEMOTERAPAUTISKE AGENTER

Både hematologiske cancere og solide tumores, slik som Hodgkin's lymfom, non-Hodgkin lymfom, large B cell lymfoma, akutt lymfoblastisk leukemi, lungecancer, brystcancer, gastrisk cancer, colon cancer, nyrecellecancer, og pankreascancer er assosiert med PRES.^{74, 107, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131} Det er enda uvisst om det er aktiveringen av immunsystemet med påfølgende endotelskade grunnet selve canceren, eller den toksiske skaden fra den kjemoterapeutiske agenten, eller en kombinasjon av begge, som tar del i patogenesen ved PRES. Det er viktig at klinikeren kjenner til PRES og den store utbredelsen av syndromet hos denne pasientgruppen. Ved tidlig diagnostisering vil man ved å senke dosen eller avslutte behandlingen med det toksiske medikamentet, se en stor bedring i pasientens kliniske tilstand.

Følgende hovedklasser med cytotoksiske kjemoterapeutiske agenter er assosierte med PRES: platinum analogene (cisplatin og carboplatin), antimetabolittene (gemcitabine), folate antagonistene (methotrexate), anthracyclinene (doxorubicin), og vinca alkaloidene (vincristine). Pasienter som har mottatt kombinasjons kjemoterapi med metotreksat og cytarabine har også utviklet PRES. Administrering med bevacizumab, sunitinib, sorafenib, og temsorolimus, kan også disponere til utviklingen av PRES.^{116, 121, 127, 132, 133, 134}

TABELL 2 KJEMOTERAPAUTISKE AGENTER ASSOSIERT MED PRES

KJEMOTERAPAUTISK AGENT	KILDE
Aflibercep	140
Sunitinib	141
Sorafenib	140
IFN-alfa	1
Intra-arteriell cisplatin	142,143
Gemcitabine	144,143
Mephalan	145
Intravenøs cyclofosfamide	82
Rituximab	146
Cytarabine	147
L-asparginase	148
Metotrexate	149
Bevacizumab	116, 121,143,150,151
Bay 43-09006	133
Thalidomide	152
Adriamycin	152
Etoposide (DT-PACE)	152
Gemcitabine	153
Cytarabine, tiazaforin, og dexamethasone	141, 143,154,155

FYSIOLOGI

Hjernen bader i væske. Den interstitielle væsken (ISF) omgir de parenkymale cellene i hjernen og i ryggmargen, mens cerebrospinalvæsken (CSF) fyller de større rommene innad i og rundt sentralnervesystemet (SNS). Denne væsken sørger for at nevronene og assosierte celler til en hver tid omgis av et mest mulig optimalt mikromiljø, slik at de kan fungere korrekt. Både innholdet og volumet av væsken er nøye regulert. De choroide pleksus, blod-hjerne-barriæren (BBB), arachnoide villi og perineurale rom som penetrerer den cribriiforme plate, er alle strukturer som regulerer og ivaretar omsetningen av væske i SNS.¹⁵⁶

BBB spiller en kritisk rolle i å etablere og opprettholde homeostasen i hjernen. Den ivaretar hjernens integritet ved å blokkere fri passasje av molekyler og ioner over den paracellulære ruten. Slik utøves en tett kontroll over enhver utveksling av metabolitter mellom det sirkulerende blodet og SNS. Bestanddelene i BBB består av tre enheter, de kapillære endotelcellene som er unike for hjernen, pericyttene, og fotprosesser fra astrocytter. Sammen former disse én nevrovaskulær enhet, og denne enheten regulerer SNS' væskeinnhold.¹⁵⁷

Endotelcellen er BBB hovedstrukturelle bestanddel. Det er endotelcellen som først kommer i direkte kontakt med potensielt toksiske substanser i blodet. Endotelcellene sprer seg selv for å dekke hele den luminale overflaten til kapillærene, og forsegler seg sammen til overflate endene via komplekser kjent som tight junctions (TJ). Slik dannes en fysisk barriære.¹⁵⁸ Den eneste ruten for transport over barriæren er dermed transcellulært gjennom endotelcellen, enten via de lipide delene av plasmamembranen, eller gjennom spesifikke transportersystemer innad i endotelcellen.^{156,159,160,161}

AUTOREGULERING

Den cerebrale blodforsyninga sikrer et kontinuerlig tilbud av energi genererende substanser, oksygen og glukose, til hjernen.¹⁶² Den cerebrale blodforsyninga er autoregulert innenfor spesifikke grenser, slik at hjernen beskyttes mot fysiologiske hverdagslige endringer i systemisk blodtrykk. Hvis den cerebrale autoreguleringen ikke hadde vært tilstede, ville et fysiologisk blodtrykksfall, slik som under dyp søvn, kunne forårsaket vevsiskemi og celledøde grunnet hypoperfusjon. På samme måte ville en rask økning i blodtrykk i fravær av autoreguleringen føre til passiv vasodilatasjon av arterioler og kapillærer, med hyperperfusjon og potensiale for utvikling av hjerneødem.¹⁶³

Den cerebrale autoreguleringa fungerer mellom MAP på 60 og 120-150 mmHg.¹⁶⁴ Når det cerebrale perfusjonstrykket (CPP) endres, vil autoreguleringa minimalisere endringer i den cerebrale blodflowen (CBF) gjennom vasomotoriske effektorer som kontrollerer den cerebrovaskulære resistansen (CVR).¹⁶⁵ Ved økning i MAP sekreterer endoteliumet i BBB vasodilatende substanser, som nitric oxide (NO) og prostacycline. Disse gir en kompensatorisk cerebral vasokonstriksjon i møte med det økte perfusjonstrykket, som innenfor fysiologiske grenser klarer å begrense cerebral hyperperfusjon.¹⁶⁴ Autoreguleringen kan bli svekket hos pasienter med sykdom i de cerebrale arteriene. Ved hjerneslag, cerebral iskemi eller subarachnoidalblødninger kan den autoregulatoriske kapasiteten bli delvis eller fullstendig tapt.¹⁶⁵

PATOFYSIOLOGI

HJERNEØDEM

Den funksjonelle integriteten til BBB spiller en kritisk rolle i å ivareta den cerebrale homeostasen. For at et hjerneødem skal kunne utvikle seg, må det oppstå en svikt i denne integriteten, slik at det lekker væske over BBB ekstravasalt fra blodbanen.²⁴

Ved hjerneødem akkumuleres det væske i hjernens parenchym, som resulterer i en netto økning i hjernens totale vanninnhold.¹⁵⁸ Siden hjernen ligger beskyttet inne i skallen, har den en svært begrenset ekspansjonsmulighet. En liten økning i det cerebrale vanninnholdet vil derfor raskt kunne forårsake en signifikant økning i det intrakranielle trykket. Utviklingen av en slik intrakranial hypertensjon (IKH) kan føre til senket CPP og kapillær blodflow, og den reduserte perfusjonen og oksygenering kan føre til cerebral iskemi.¹⁶⁶

Her følger en introduksjon av to klassiske typer av hjerneødem, vasogent hjerneødem og cytotoxisk hjerneødem.

VASOGENT HJERNEØDEM

Det vasogene hjerneødemet er karakterisert av et proteinrikt eksudat fra plasma, og oppstår som et resultat av økt permeabilitet i den kapillære endotelcellen for albumin og andre plasmaproteiner.¹⁶⁷ Den endoteliale dysfunksjonen i BBB kan være forårsaket av mekanisk skade, autodestruktive mediatorer eller en kombinasjon av begge.¹⁶⁸ BBB permeabilitet er økt, og det vasogene ødemet er rikt på proteiner. Morfologisk ses hjerneødemet som en ekspansjon av det intersituelle rommet hvor det har ansamlet seg væske. Nevronene og astrocyttene har normal celledørrelse uten tegn på hevelse.

CYTOTOKSISK HJERNEØDEM

Det cytotoxiske hjerneødemet skiller seg i stor grad fra det vasogene hjerneødemet. Det cytotoxiske hjerneødemet oppstår uavhengig av BBB's integritet. Siden BBB's integritet er ivaretatt, inneholder dette ødemet ingen proteiner. Men, det er rikt på elektrolytter, som forklares ut fra dets patofysiologiske mekanisme. Morfologisk har nevronene og astrocyttene hevelse, og det interstitielle rommet er mindre i størrelse. Det skjer en intracellulær cerebral vannakkumulering som involverer både astrocyttene og nevronene.¹⁶⁸

Det er tre mekanismer som gir hevelse av nevronene og gliacellene ved et cytotoxisk ødem. Fysiologisk balanseres influksen av osmotisk aktive partikler av Na⁺/K⁺/ATP-ase pumpen. Slik forhindres en intracellulær oppsamling av osmotisk aktive partikler, og dermed forhindres også osmotisk drevet influks av vann inn i cellene. Under patologiske forhold, slik som ved opprettholdt aktivering av nevronene eller cellelysis etter for eksempel traumatisk hjerneskade, vil det skje et økt opptak av Na⁺ inn i cellene. Denne ansamlingen av osmotisk aktive partikler klarer ikke å kompenseres for av Na⁺/K⁺/ATP-ase pumpen. Det oppstår altså en økt Na⁺ og K⁺ permeabilitet i cellemembranen, og de aktive ionepumpene slik som Na⁺/K⁺/ATP-ase svikter på grunn av mangel på energi. Dermed skjer det et kontinuerlig opptak av osmotisk aktive partikler i nevronene og gliacellene. Det dannes en sterk osmotisk gradient mellom nevronene og astrocyttene og det omliggende interstitielle rommet, og vann trekkes inn i cellene. Alle disse faktorene forsterker det cytotoxiske hjerneødemet.¹⁶⁸

DEN PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMEN TIL PRES

Den patofysiologiske mekanismen til PRES er ikke etablert. Flere teorier er foreslått. Disse forblir kontroversielle, og ingen av teoriene er per i dag vitenskapelig bevist.

FØRSTE HYPOTESE, PRES SOM FØLGE AV HYPERPERFUSJON.

Da Hinchey og medarbeidere presenterte PRES for første gang i 1996, ble hypertensjon og eklampsi foreslått som etiologiske faktorer bak PRES, som er beskrevet en rekke ganger i litteraturen.^{1,169,170,171,172} I den forbindelse la man fram en teori om at PRES oppsto som følge av akutt hypertensjon med overstiging av autoreguleringa og påfølgende hyperperfusjon. Teorien går ut på at ved akutt hypertensjon overstiges den cerebrale autoreguleringa, og dermed presses de konstringerte arteriolene til å dilatere, som i sin tur fører til hyperperfusjon med skade på kapillærsengen nedstrøms.^{49,173}

Når det systemiske blodtrykket overstiger den øvre grensa til autoreguleringa, ved en MAP på ca. 180 mmHg, skjer en dekompensasjon i endoteliumet. Denne dekompenseringen bidrar til ytterligere blodtrykksøkning, som i sin tur gir enda større skade på endotelet. Det oppstår en ond sirkel med homeostatisk svikt, progressiv økning i CVR og skade på BBB's integritet. BBB brytes ned, som tillater ekstravasal lekkasje av væske og proteiner, med dannelse av et vasogent ødem. Endotelskaden aktiverer koagulasjonskaskaden. Dette skaper plateaggregering med inflammasjon, trombose og vasokonstriksjon, som potensielt kan utvikle seg til cerebral vevsiskemi.¹⁶⁴

Hos mange pasienter med PRES ser man en mild til moderat blodtrykksøkning i sykdomsforløpet. Dette, og at man har sett forbedring i pasientenes kliniske tilstand ved aggressiv blodtrykkssenkende behandling, er argumenter som støtter teorien om hyperperfusjon.⁴⁵ Man har også demonstrert hyperperfusjon hos disse pasientene på single-photon emission CT (SPECT) med technetium Tc99m-hexametylpropyleneamineoxime (Tc99m-HMPAO).⁴⁹ Det er også argumenter som taler i mot teorien om hyperperfusjon som PRES' patofysiologiske mekanisme. Ca. 75 % av pasientene med PRES har et forløp med moderat hypertensjon. Men hos disse pasientene er blodtrykksstigningen ikke en kraftig nok til å overstige den autoregulatoriske kapasiteten på MAP >150-160 mmHg.^{64,155} I tillegg ser man at utbredelsen av det vasogene ødemet er mindre utbredt hos pasienter med akutt hypertensjon.^{106,174}

Vi vet at PRES også utvikler seg hos normotensive pasienter og pasienter med kun lett forhøyet blodtrykk.¹⁷⁵ Bartyński og medarbeidere studerte insidensen av PRES ved infeksjon, sepsis og sjokk. I studien fant de at graden av hjerneødem hos pasientene var inverst relatert til blodtrykket ved toksisitet. Det var de normotensive pasientene, med gjennomsnitt MAP på 95 mmHg, som viste størst grad av vasogent ødem. De alvorlig hypertensive pasientene på sin side, med gjennomsnitt MAP på 137 mmHg, hadde statistisk signifikant ($P < .05$) mindre grad av hjerneødem, sammenlignet med de normotensive pasientene.¹⁰⁶

PRES ses også ved preeklampsi og eklampsi. Mekanismen i utviklingen av hypertensjonen sett ved preeklampsi/eklampsi skjer sekundært til et komplekst samspill av systemiske interaksjoner. Disse inkluderer skade på og aktivering av endotelet, derav plateaggregering og plateforbruk, hemolyse, resulterende vasospasme og vaskulær konstriksjon, endotelial lekkasje og organ-hyperperfusjon.¹⁷⁶

Hjerneødemet sett hos preeklamptiske og eklamptiske pasienter med PRES er primært assosiert med endotelskade på bakgrunn av økt mengde endotelskademarkører, og ikke med nivået av hypertensjon. Schwartz og medarbeidere påviste i sin studie av 20 preeklamptiske og eklamptiske kvinner med PRES, at det ikke var signifikant forskjell i blodtrykk hos pasientene med PRES sammenlignet med de som ikke hadde hjerneødem.²⁹ Disse er alle argumenter som taler for at en annen mekanisme enn hypertensjon er avgjørende i utviklingen av PRES. Det taler også for at selve rollen til hypertensjon ved PRES ikke er fastslått.³¹

Dette tar oss med videre til den andre hypotesen bak PRES' patofysiologiske mekanisme, PRES som følge av hypoperfusjon.

ANDRE HYPOTESE, PRES SOM FØLGE AV HYPOPERFUSJON

Bilderapporter av pasienter med eklampsi, cyclosporin nevrotoksisitet og alvorlig hypertensjon viser de samme bildefunnene, med et ødem på MR som har predileksjonssted i de parietale og oksipitalte regionene.¹⁵⁵ KA hos de samme pasientene demonstrerer segmentelle avsmalninger i det arterielle kartreet, som er et tegn på cerebral vasospasme.¹⁷⁷ Dette la grunnlag for teorien om hypoperfusjon, med utvikling av cerebral vevsiskemi, som den patofysiologiske mekanismen bak PRES.^{60,178}

Den tradisjonelle versjonen av teorien om hypoperfusjon går ut på at en vasokonstriksjon oppstår sekundært under utviklingen av hypertensjon, grunnet en overaktivering av autoreguleringa. Det oppstår vasospasme, hypoperfusjon og iskemi. Iskemien ødelegger BBB's integritet, og slik oppstår det et vasogent ødem.^{60,169,179} Ved cerebral vasospasme skjer en innsnerving av de intrakraniale arteriene med tap av den cerebrale autoreguleringa. Hypoperfusjonen som oppstår ved cerebral vasospasme fører til iskemi. Når autoreguleringa går tapt er hjernens perfusjon helt avhengig av passiv forsyning av det systemiske blodtrykket.^{180,181}

Det er påvist hypoperfusjon ved bruk av SPECT og MR perfusjonsteknikk i mange nylige studier hos pasienter med PRES. I litteraturen finnes gode argumenter for teorien om vasokonstriksjon med hypoperfusjon som patofysiologiske mekanisme bak PRES, særlig ved preeklampsi og eklampsi. Naidu og medarbeidere konkluderte i sin studie av 65 kvinner med eklampsi, at det er iskemien oppstått på grunn av cerebral vasospasme som er primære hendelsen ved eklamptisk encefalopati. De fant bevis for at det skjer en hypoperfusjon på SPECT scan i parietooksipitalte områder, hvor pasientene også hadde et cerebralt ødem på CT. Funnene ble gjort innen 48 timer etter fødselen.¹⁸²

Teorien støttes også av cyclosporin induert nevrotoksisitet. En av de vanlige bivirkningene til cyclosporinbehandling er vasokonstriksjon. Cyclosporin gir en forstyrrelse i endotelets kontroll av den vaskulære tonusen, som kan føre til alvorlige episoder med vasokonstriksjon og utvikling av iskemi. I sammenheng med cyclosporin induert vasokonstriksjon, spiller endothelin-1 og nitrix oxide (NO) en nøkkelrolle.^{29,183,184,185}

MR angiografi og kateter angiografi har demonstrert vasospasme i de større cerebrale årene hos pasienter med PRES.³⁶ Andre teknikker som MR perfusjon i nylige studier demonstrerer også hypoperfusjon i de aktuelle områdene med ødem hos pasienter med PRES.^{64,186,187} Også pasienter som har utviklet PRES i assosiasjon med infeksjon, sepsis og sjokk, har man sett klare bevis på cerebral vasospasme på MR angiografi.³¹ Normotensive pasienter viser mildere grad av vasospasme.

Bartynksi og medarbeidere foreslår at disse funnene reflekterer lav hastighet i den cerebrale blodforsyninga, kanskje relatert til økt plateadheranse og adhekanse av hvite blodceller.³¹ Det er særlig pasienter med alvorlig hypertensjon som viser trekk på vasospasme, og denne vasospasmen er påvist å være reversibel på oppfølgings MR angiografi.^{188,189}

Men, kasuistikker har også vist at PRES ikke alltid er reversibelt. Det er observert både cerebral vevsiskemi og infarkt. Teorien om vasospasme gir en god forklaring på iskemien og infarktene sett ved PRES, og den gir også en god forklaring på distribusjonen av watershed forandringene som ofte er observert.¹⁷⁹ Teorien med vasospasme gir derimot ingen forklaring på den assosierte T-celle aktiveringen og cytokinproduksjonen som tegn på inflammasjon som er påvist ved PRES.¹⁷⁹ Dette tar oss videre til teorien om endotelial dysfunksjon som PRES' patofysiologiske mekanisme.

TREDJE HYPOTESE, PRES SOM FØLGE AV ENDOTELIAL DYSFUNKSJON

PRES er rapportert ved en rekke tilstander karakterisert av systemisk infeksjon, slik som sepsis, sjokk, transplantasjon, preeklampsi og eklampsi, autoimmune sykdommer og maligne tilstander. Ved disse tilstandene aktiveres immunsystemet. Immunreaksjonen kan skade BBB og gi tap av dens integritet. PRES er også rapportert i forbindelse med administrering av ulike kjemoterapeutiske agenter, og immunsupprimerende agenter slik som cyclosporin og tacrolimus. Disse observasjonene danner grunnlaget for teorien om endotelial dysfunksjon. Man mener at en systemisk prosess karakterisert av endotelial dysfunksjon, er en faktor, om ikke hovedhendelsen, i den patofysiologiske mekanismen til PRES.¹⁹⁰

Teorien går ut på at PRES oppstår som et resultat av skade på endoteliumet i BBB. Integriteten til BBB skades, som fører til svekket autoregulering, tap av blodtrykkskontroll, utvikling av cerebral hypoperfusjon, og dannelse av et vasogent ødem.¹⁷⁴

BBB består av et vaskulært endotelium med TJ, en basalmembran, og støttende gliaceller. Den intakte endotelcellen er den viktigste komponenten i ivaretagelsen av BBB's integritet. Endotelcellene kan skades direkte på grunn av akutt hypertensjon, eller grunnet toksiske effekter av agenter som cyclosporin og tacrolimus.^{29, 177, 191} Trolig inkluderer denne komplekse systemiske prosessen en aktivering av T-celler, med produksjon av inflammatoriske cytokiner som TNF-alfa, IFN-gamma, IL-1 og IL-6. Cytokinene virker ved å oppregulere antigener (P-selektin, E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) på endotelcellenes overflater. Dette tilrekker leukocyt adhekanse som fører til mikrosirkulatorisk dysfunksjon. Det oppstår en blanding av endret intrinsisk vaskulær tonus grunnet plateaggregering, oppregulering av inflammatoriske cytokiner, vasokonstriksjon (via endothelin-1 og thromboxane-A2) og vasodilatasjon (via NO og prostacycline). Disse vil, alene eller i kombinasjon, resultere i en systemisk hypoperfusjon og en cerebral hypoperfusjon.^{174,192}

Hos preeklamptiske og eklamptiske kvinner med PRES, er det påvist at hjerneødemet sett på MR bildene er signifikant assosiert med endotelskademarkører (røde blodcelle morfologi, LDH nivå), og at blodtrykket ikke er signifikant forskjellig sammenlignet med pasientene med preeklampsi og eklampsi som ikke har hjerneødem.²⁹ Hos disse pasientene ses også andre spesifikke markører på endotelial dysfunksjon, inkludert forhøyete serumnivåer av fibronektin, tissue plasminogen activator, thrombomoduline, endothelin-1 og spesielt Von Willebrand faktor (VWF), samt en svekket produksjon av NO og prostacycline, og forsterket reaktivitet til angiotensin II.^{193,194,195,196} Oppsummert bidrar alle disse faktorene til et miljø med vasokonstriksjon og hypoperfusjon.¹⁹⁰

Ved PRES er det påvist endret rødecelle morfologi og økt serumverdi av LDH. Ved skade på endotelveggen dannes det ujevnheter, og disse ødelegger de røde blodcellene, som resulterer i en økt produksjon av schistocytter, anisocytter og mikrosferocytter. Den skadete endotelveggen gir også frigjøring av LDH i serum. Forhøyet serum LDH er en markør på endotelial dysfunksjon.²⁹

LDH er et enzym i den glykolytiske pathway som fascilerer omdannelsen av pyruvate til laktat. Forhøyet serumnivå av LDH kan tenkes på som en generisk markør for vevsskade eller celledød.^{197, 198} Serum LDH har vist å være statistisk signifikant forhøyet ved debuten av PRES toksisitet hos cancerpasienter som mottar kjemoterapi. Dette støtter teorien om endotelial dysfunksjon som en faktor i den patofysiologiske mekanismen til PRES.¹⁹⁰

Hos pasienter som utvikler PRES i forbindelse med akutt hypertensjon kan det tenkes at det forhøyede hydrostatiske trykket i seg selv forårsaker en kapillær endotelskade, som fører til hyperpermeabilitet og lekkasje, eller blødning fra en nedbrutt BBB.^{186,199,200,201} Om hypertensjonen er direkte faktor i utviklingen av PRES, eller oppstår som en kompensatorisk mekanisme etter hypoperfusjon er enda uvisst.

Disse argumentene støtter teorien om at endotelial dysfunksjon er en faktor i utviklingen av det vasogene ødemet sett ved PRES. Ser man på det store bildet, synes endotelial dysfunksjon å inngå som én av flere faktorer i den patofysiologiske mekanismen, trolig i kombinasjon med vasospasme og utvikling av hypoperfusjon.

BEHANDLING

PRES er en reversibel tilstand ved tidlig diagnostisering og behandling. Derfor er det så viktig at klinikerene og radiologene kjenner til syndromet. For sein diagnostisering og behandling av PRES kan gi irreversibel hjerneskade⁷⁵, blødning²⁰², og infarkt.^{53,203,204,205}

PRES er et heterogent syndrom med mange ulike bakenforliggende årsaker. Det vi vet om PRES i dag er hovedsaklig basert på kasuistikker og små kasuistikk-serier. Dette gjør at behandlingsanbefalingene er noe begrenset.²⁰⁶ Det finnes i dag ingen nasjonale eller internasjonale retningslinjer for behandlingen av PRES.

Det overordnede behandlingsmålet ved PRES er å ha aggressiv blodtrykkskontroll, identifisere underliggende årsak til syndromet og behandle denne, og kupere og forebygge krampeanfall.²⁰⁷ Disse pasientene anbefales å motta behandling på sykehusets intensivavdeling, med kontinuerlig monitorering og oppfølging.

BEHANDLING AV HYPERTENSJON

Pasientene presenterer seg ofte kun med moderat forhøyet blodtrykk. Likevel representerer denne blodtrykksøkningen en signifikant økning over basalnivået, og det anbefales rask korrigerende for å forhindre og begrense målorganskade. Da vil pasientenes kliniske tilstand og det vasogene ødemet ofte forbedres.⁷⁷ Det anbefales tett monitorering av det arterielle blodtrykket og av hjertet under behandlingen, med i.v tilgang. Dette er fordi den raske reduksjonen potensielt kan gi utvikling av en sirkulatorisk dekompensasjon.¹⁷⁷ Man kan tillate seg et maksimalt blodtrykksfall på inntil 20 % av den presenterende verdien de første timene.^{206, 208}

Nicardipine eller labetalol er førstelinjeagenter.^{209,177,210} Nicardipine er en hurtigvirkende kalsiumkanalblokker som kan administreres i.v. Av aktuelle bivirkninger er takykardi og flushing, og sjeldent kan nicardipine gi forhøyet alveolær arteriell oksygengradient grunnet intrapulmonal shunting.²¹⁰

Labetalol er en alfa- og betablokkerende agent som kan gis i.v, enten i bolusdoser eller som en kontinuerlig infusjon.²¹¹ Av aktuelle bivirkninger er alvorlig bradykardi, hjertebløkk, hjertesvikt og bronkospasme.¹⁷⁷ Orale antihypertensive agenter har seinere virkningstid, og er ikke anbefalt som blodtrykksenkende behandling ved PRES.

En for aggressiv blodtrykksenkning kan gjøre at blodtrykket faller under den autoregulatoriske grensa. Dette kan medføre renal, cerebral eller koronar iskemi. Eldre pasienter og pasienter med eksisterende kronisk hypertensjon er spesielt utsatte for dette.²¹² Et fall i pasientens nevrologiske status under pågående blodtrykksenkning kan tyde på utvikling av cerebral iskemi. Da kan man øke blodtrykket noe for å øke det cerebrale perfusjonstrykket, og akseptere en mildere blodtrykksreduksjon den første tiden. Etter dager med delvis blodtrykkskontroll kan man så senke blodtrykket mot normalområdet.¹⁷⁷

De fleste pasienter med alvorlige hypertensive kriser vil dra nytte av volumstøttende behandling, da de ofte har volummangel. Administrering av diuretika hos disse pasientene frarådes, siden det vil kunne stimulere til økt utskillelse av renin og angiotensin, som gir en ytterligere blodtrykksøkning.¹⁷⁷ Administrering av diuretika skal derfor kun reserveres for pasienter med klinisk bevis på å være overvæsket.

Siden cerebral vasospasme er påvist hos pasienter med PRES²¹³, er det også foreslått behandling med parenteral administrering av nimodipine.²⁰⁹ Nimodipine er en cerebral selektiv kalsiumantagonist som forhindrer cerebral vasospasme og som også er anti-iskemisk. Det motvirker cerebral vasokonstriksjon og iskemi ved at det dilaterer de cerebrale blodkarene og fremmer blodgjennomstrømmingen. I tillegg er det foreslått at nimodipine har en nevrobekyttende effekt.²¹⁴

Disse er kun behandlingsanbefalinger. Det er ingen vitenskapelig dokumenterte studier som gir pekepinne på hvilket medikament eller medikamentklasse som er mest effektiv i å senke mortaliteten og morbiditeten ved PRES.²¹⁵

BEHANDLING AV KRAMPEANFALL

Krampeanfall og/eller status epileptikus (SE) kan være både konvulsive og ikke-konvulsive. Subkliniske og ikke konvulsive anfall kan oppdages på EEG, og derfor anbefales kontinuerlig EEG monitorering av pasienter med PRES.⁶⁹ Behandling med antiepileptiske agenter er standard regime for håndtering av krampeanfall assosiert med PRES, men antiepileptisk behandling over lengre tid er vanligvis ikke nødvendig.¹⁰⁷ Hos de alle fleste pasientene med PRES, unntatt i hos pasienter med preeklampsi og eklampsi, kan krampeanfallene behandles med i.v administrert fosphenytoin eller per oral administrert phenytoin.^{28,205,216}

SE er en sekundær komplikasjon til PRES. Førstelinjebehandling av SE inkluderer i.v administrering av benzodiazepiner (lorazepam og diazepam).²¹⁷ Andrelinjebehandling er i.v administrering av fosphenytoin, eventuelt natriumvalproat. Tredjelinjebehandling, ved refraktær status inkluderer anesthesi behandling med propofol, thiopental eller midazolam.^{139,218} Anfallene forsvinner oftest med normalisering av MR lesjonene.^{25,205,219,220}

Ved SE skal man altså raskt oppnå anfallskupering, i første linje med benzodiazepiner. Man gir 10-20 mg diazepam i.v (5 mg/min), som kan gjentas etter 5-10 minutter om anfallet ikke har gitt seg. Hvis pasienten fortsatt ikke responderer etter 10 minutter med behandling med diazepam, starter man behandlingstrinn to. Gi fosphenytoin 50 mg/MI som metningsdose blandet i NaCl 0,9 % eller glukose 5 %. Fosphenytoin kan administreres som i.v bolusdose på 15 mg FNE/kg i en hastighet på 100-150 mg FNE/minutt. Alternativt kan man gi natriumvalproat 30 mg/kg (voksen) som i.v bolus over 15 minutter for anfallskupering, og anfallsforebyggende behandling med natriumvalproat 100-200 mg/time.

<http://nevro.legehandboka.no/sykdommer-akuttveileder/status-epilepticus-40430.html>

BEHANDLING AV OBSTETRISKE PASIENTER

Ved PRES er det viktig å korrigere og behandle den underliggende årsaken. Siden både preeklampsi og eklampsi er etiologiske faktorer ved PRES, er det anbefalt med tidligst mulig forløsning av spedbarn og placenta.²⁴ Ved igangsetting av blodtrykkssenkende behandling av den gravide kvinnen, er det viktig å ta i betraktning både morens og barnets helse. De blodtrykkssenkende medikamentene i seg selv, eller en for aggressiv blodtrykkssenkning, kan hemme fosterets vekst og utsette fosteret for potensielt skadelige fysiologiske effekter.²²¹

Parenterale antihypertensive agenter som blir anbefalt under graviditeten inkluderer labetalol nicardipine, hydralazine, eller urapidil.^{222,223,224,221,225} Angiotensin-converting enzyme (ACE) hemmere er kontraindiserte, da de har toksisk effekt på fosterets nyre. Det frarådes bruk av nitroglycerine siden det er rapportert å forverre det vasogene ødemet hos eklamptiske pasienter med PRES.²²⁶

Administrering av magnesiumsulfat (MgS) er standard regime for kupering av krampeanfoll ved eklampsi^{227,228,229}. Selv om virkningsmekanismen ikke er kjent, tror man at MgS har hemodynamiske effekter ved å motvirke vasospasme eller å gjenvinne den cerebrale autoreguleringa. Noen studier foreslår også at magnesiumsulfat endrer uttrykket av endotelin-1 reseptorer, som gir redusert permeabilitet i BBB og styrking av BBB's integritet.^{230, 231, 232, 233} Men, andre nylige studier tyder på at magnesiumsulfat ikke gjenoppretter BBB's integritet.²³⁴ Virkningsmekanismen til magnesiumsulfat er av relevans siden regional vasokonstriksjon, endret cerebral autoregulering med cerebral hyperperfusjon, endotelial dysfunksjon, og nedbrytning av BBB er sentrale teorier i patofysiologien ved både eklampsi og PRES.⁷⁷

Siden det ikke finnes én standardisert behandling av PRES, og siden det er multiple etiologiske faktorer bak syndromet, bør behandlingen individualiseres og tilpasses den enkelte pasient.

DIFFERENSIALDIAGNOSER

Differensialdiagnosene til PRES inkluderer flere alvorlige neurologiske tilstander. Den kliniske presentasjonen til PRES er uspesifikk og graden av symptomer varierer fra pasient til pasient. Høy klinisk mistanke om PRES og bekreftelse/avkreftelse ved hjelp av MR er derfor helt essensielt.

TOP OF THE BASILAR SYNDROM

Top of the basilar syndrom er en viktig differensialdiagnose, og er karakterisert av bilaterale posteriore cerebrale arterieinfarkter. Hos disse pasientene ses infarktutvikling i oksipitalregionene og i hjernestammen. I alvorlige tilfeller av PRES med involvering av de posteriore fossa strukturene, med akutt innsettende neurologiske symptomer, kan presentasjonen av PRES etterligne bilaterale posteriore cerebrale arterieinfarkt (top of the basilar syndrom).²⁴

Klinisk presenterer pasientene seg med synstap og kvalme, men disse pasientene har vanligvis ingen krampeanfallet slik man ser hos pasientene med PRES. Radiologisk kan det være utfordrende å skille de to tilstandene. Infarkt som ser hos pasientene med top of the basilar syndrom vil, slik som ødemet ved PRES, vises som høysignalføringer på FLAIR og T2 vektete MR bilder. Ved hjelp av DWI og ADC kart vil man kunne skille det vasogene ødemet sett ved PRES fra det cytotoxiske ødemet sett ved infarkt. Cerebrale infarkter vil vise økt signalopptak på diffusjonsvektede bildesekvenser (DWI), mens ved infarkt vises svekket signalopptak på det korresponderende ADC kartet. Det vasogene ødemet ved PRES vises derimot som lavt signalopptak på DWI, og som høyt signalopptak på det korresponderende ADC kartet.² Det hele kompliseres av at man i dag vet at ved for sein diagnostisering og iverksatt behandling av PRES, kan det vasogene ødemet utvikle seg til et irreversibelt cytotoxisk ødem, med infarktutvikling. Derfor er det viktig at klinikeren kjenner til PRES' etiologiske, kliniske og radiologiske heterogenitet, da PRES er en klinisk radiologisk diagnose hvor alle aspekter må tas til vurdering for korrekt diagnose.²³⁵

REVERSIBELT CEREBALT VASOKONSTRIKSJONS SYNDROM

Disse pasientene opplever thunderclap-hodepine, kvalme, oppkast, forvirring og krampeanfallet, hvor symptomene vanligvis varer i opp til flere dager. Ikke-invasiv ultralydundersøkelse viser vasokonstriksjon, stenose og dilatasjon i de cerebrale arteriene.²³⁶ Disse funnene er også påvist hos pasienter med PRES, og derfor er MR gullstandard for diagnostisering, som differensierer mellom de to tilstandene.^{237,235}

PRIMÆR SNS VASKULITT

Ved primær SNS vaskulitt vil cerebrospinalvæsken være unormal, og over 95 % av tilfellene vil vise en inflammatorisk reaksjon i CSF. MR cerebrum kan vise multiple infarkter av ulik alder.^{235,238}

ENCEFALITT

Encefalitt, særlig herpes encefalitt, kan etterligne PRES klinisk. Pasientene presenterer seg med nedsatt bevissthet, krampeanfallet og afasi. Tilstandene skilles ved at pasientene med encefalitt har systemiske tegn på infeksjon, endrede blodprøver og endret CSF.

STATUS EPILEPTICUS

SE kan også forårsake reversible lesjoner på MR. Ved epilepsi vil lesjonene i hovedsak lokalisere seg til én hemisfære, og begrense seg til korteks. Både epilepsi og PRES demonstrerer høysignalføringer på FLAIR og T2 vektete bilder. DWI viser ved epilepsi

høyere signalopptak med lett senkede verdier på ADC kartet. Lesjonene ved epilepsi vil oppstå i tilknytning til det epileptiske fokuset, og er en direkte konsekvens av det epileptiske anfallet. Ved PRES derimot er det motsatt, hvor krampeanfallene utløses av selve ødemet som i seg selv danner et epileptisk fokus. Ved PRES vil krampeanfallene fullstendig avta når ødemet er reversert.²³⁵

De kliniske funnene ved PRES er ikke spesifikke, og PRES kan ha lignende presentasjon som mange andre nevrologiske sykdommer. Se tabell 3. Det finnes en rekke tilstander som kan gi vasogent ødem i ulike deler av hjernen. Som kliniker må man også tenke på metabolsk encefalopati, oftest i forstyrrelser i glukose- og natriumbalansen. I tillegg bør man overveie muligheten for sinusvenetrombose, subduralt hematom, anoksisk encefalopati, progredierende multifokal leukoencefalopati og mitokondriesykdom i form av mitokondrie-encephalopathy, lactacidose and strokelike episodes (MELAS).^{15,24}

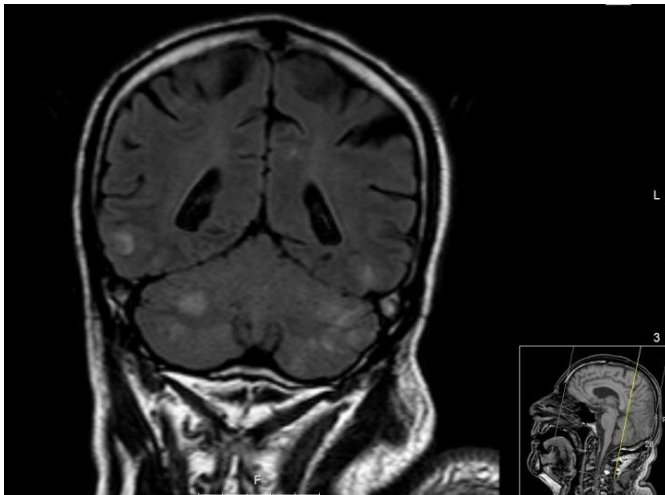
TABELL 3. DIFFERENSIALDIAGNOSER

Top of the basilar syndrome
Iskemisk eller hemorragisk hjerneslag
Reversibelt cerebralt vasokonstriksjonssyndrom
Primær SNS vaskulitt
Encefalitt
Status epileptikus
Venøs trombose
Fokal vasospasme
Demyeliniserende sykdommer
Metabolsk encefalopati
Sinusvenetrombose
Subduralt hematom
Anoksisk encefalopati
Mitokondrie-encefalopati, laktaacidose og slaglignende episoder (MELAS)

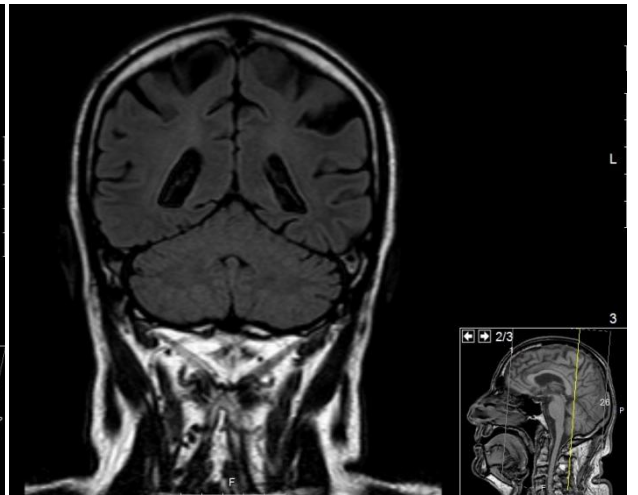
KASUISTIKKER

KASUISTIKK 1.

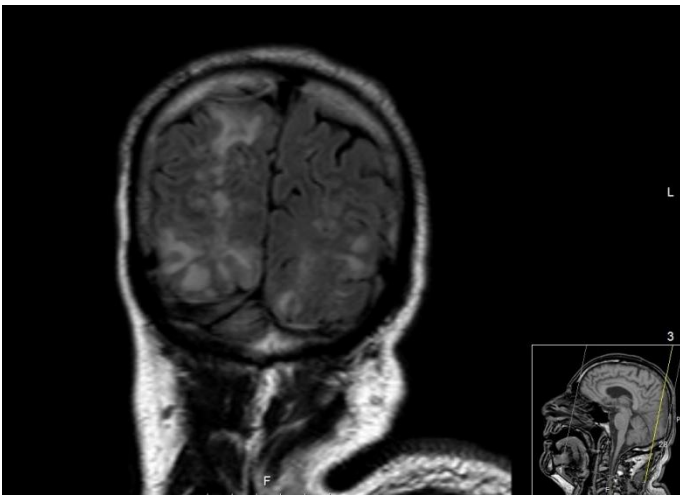
Pasienten var en 63 år gammel hjertekarsyk mann, med kjent nyresvikt. Han hadde stenose i arteria renalis, med utvikling av sekundær kronisk hypertensjon. Pasienten debuterte med en subakutt hodepine, svekket syn på høyre øye, lysskyhet, og nedsatt bevissthet. Ved undersøkelse hadde han alvorlig hypertensjon med BT 214/138 mmHg. Han ble lagt inn for observasjon, og under forløpet fikk han to toniske krampeanfall med varighet på under ett minutt, som ble kupert med 5 mg i.v Stesolid. Pasienten ble overflyttet til intensivavdelingen. MR viste utbredte T2 høysignalsforandringer i cerebellum, oksipitalregionene og parietalregionene, med en viss overvekt på høyre side. Økt signalopptak på ADC kart bekreftet at ødemet var vasogent, forenelig med PRES. Pasienten fikk blodtrykkssenkende behandling i form av intravenøs nitroinfusjon. Dagen etter innkomst var pasienten i betydelig bedre tilstand. Våken, klar og orientert, med upåfallende nevrologisk status. MR kontroll etter 6 uker viste regress av alle høysignalsforandringene på T2 vektete sekvenser, og fullstendig klinisk forbedring.



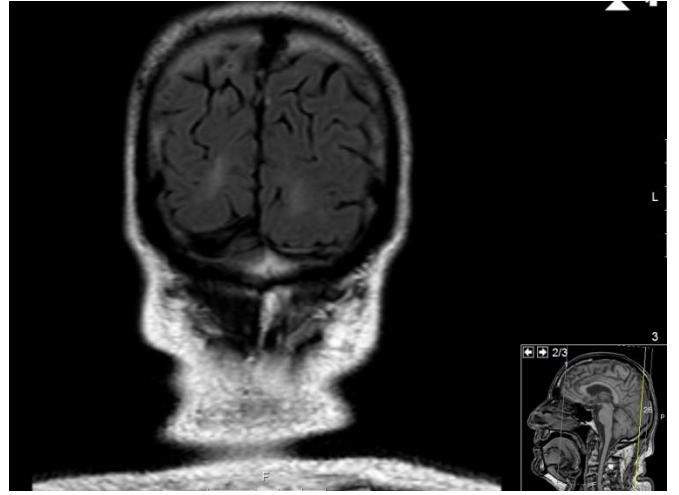
A



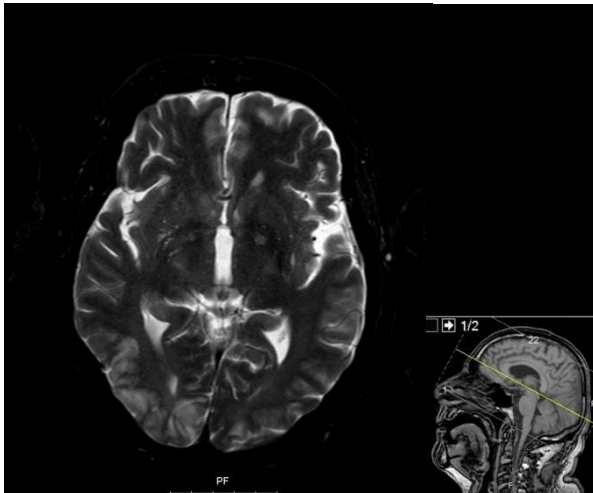
B



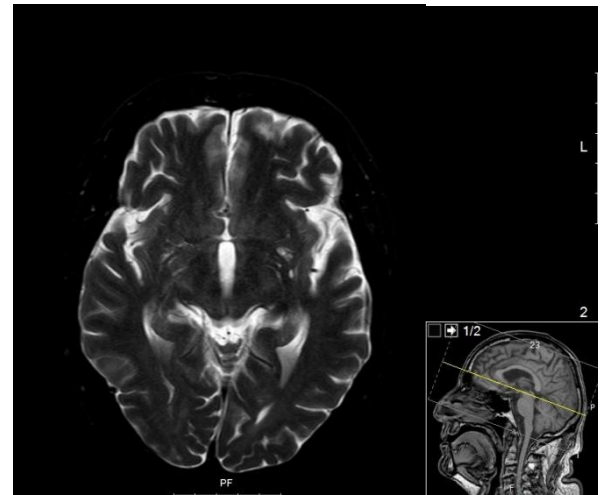
C



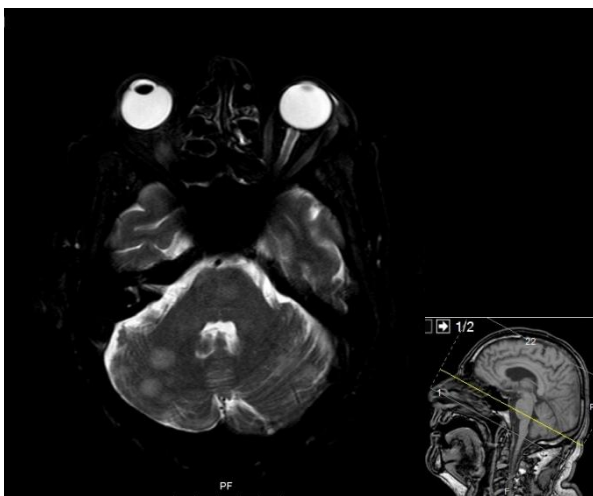
D



E



F



G



H

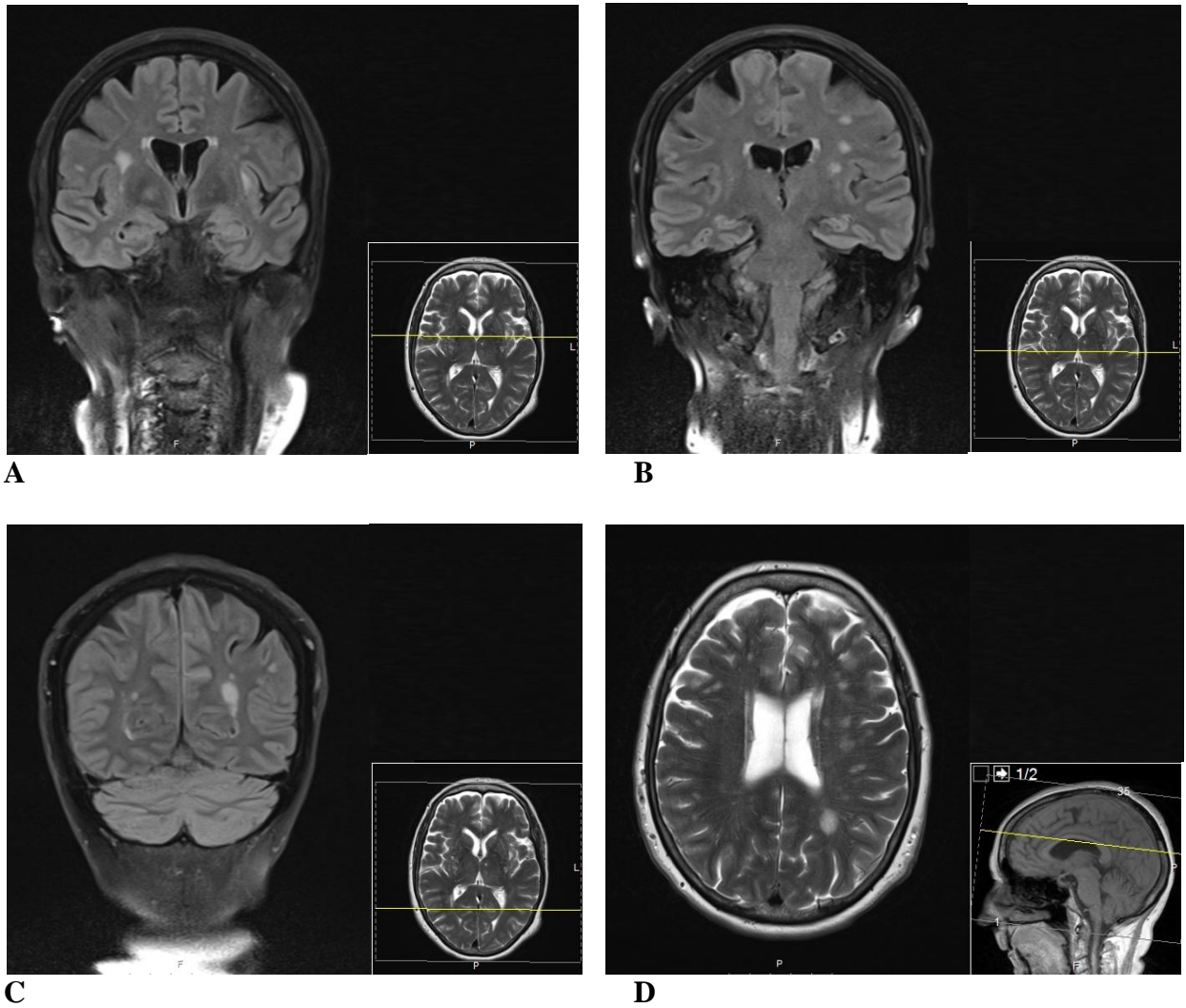
FIGUR 1:

Coronal MR FLAIR (A) viser T2 høysignalforandringer i parietal-regionene, cerebellare hemisfærer og (C) oksipital-regionene, med overvekt på høyre side. Aksial MR diffusjonsvektet sekvens (E og G) viser nodulære lesjoner med diameter opp til en centimeter, med uskarp avgrensning. Lesjonene ligger vesentlig i hvit substans, men også i grå substans. MR kontroll med samme sekvenser (B, D, F og H) tatt 6 uker senere viser fullstendig regresjon av ødemet.

KASUISTIKK 2.

Pasienten var en 87 år gammel kvinne med kjent essensiell hypertensjon. Hun ankom akuttmottaket med en ukes sykehistorie med rygg- og nakkesmerter. Dagen etter innkomst utviklet hun en akutt hodepine, kvalme og oppkast. Ved klinisk undersøkelse hadde hun nedsatt bevissthet og alvorlig hypertensjon med BT 242/112. I mottakelsen ble det startet blodtrykkssenkende behandling med iv administrert Afipram, og Adalat per os. CT caput viste ingen patologiske funn. Dagen etter hadde BT sunket til 146/86 mmHg, og pasienten viste klinisk forbedring. Det ble mistenkt hypertensiv encefalopati. Øyeundersøkelse viste normale papiller. MR FLAIR og diffusjonsvektet sekvens viste symmetriske T2 høysignalsforandringer bilateralt i parietalregionene og oksipitalregionene, hovedsakelig i korteks, forenelig med PRES. Det ble startet aggressiv blodtrykkssenkende behandling med i.v nitroinfusjon, og hun viste rask klinisk forbedring.

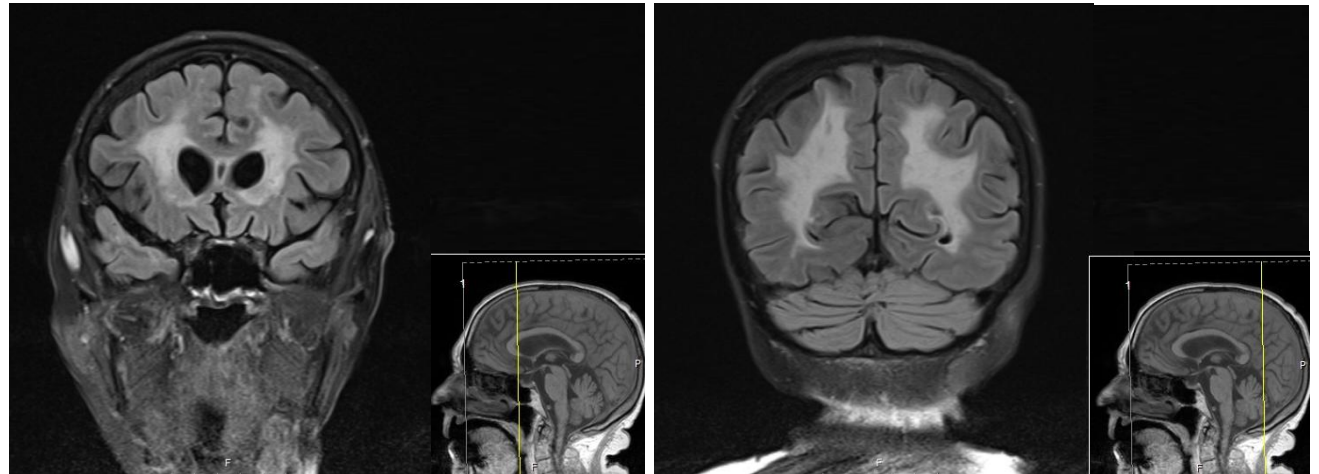
Ved ferdigstillingen av oppgaven hadde pasienten ikke vært til MR kontroll enda. Her demonstreres derfor kun MR funnene ved debut av PRES.



FIGUR 2:
Coronal MR FLAIR sekvens (**A**, **B**, **C**, og **D**) viser T2 høysignalsforandringer bilateral i oksipital-regionene og parietal-regionene.

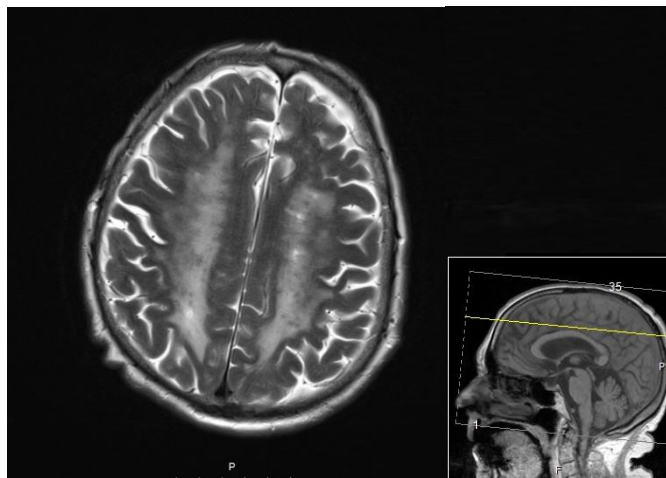
KASUISTIKK 3.

Pasienten var en 79 år gammel kvinne med kjent hypertensjon. Hun debuterte med et krampeanfall og nedsatt bevissthet, og akutt alvorlig hypertensjon med BT 180/120. CT caput viste ingen patologiske funn. Klinisk ble det mistenkt hypertensiv encefalopati. MR viste høysignalføringer på T2-vektet og FLAIR-serie periventrikulært, forenelig med PRES. Det ble iverksatt blodtrykkssenkende behandling med per oralt administrert Adalat. På DWI serier hadde pasienten små hypertensive mikrobldninger i basalganglieområdet. Hun ble overflyttet til medisinsk avdeling hvor hun mottok aggressiv blodtrykkssenkende behandling, og hun viste en rask klinisk forbedring. Det ble ikke tatt kontroll MR da hun ikke møtte til kontroll.



A

B



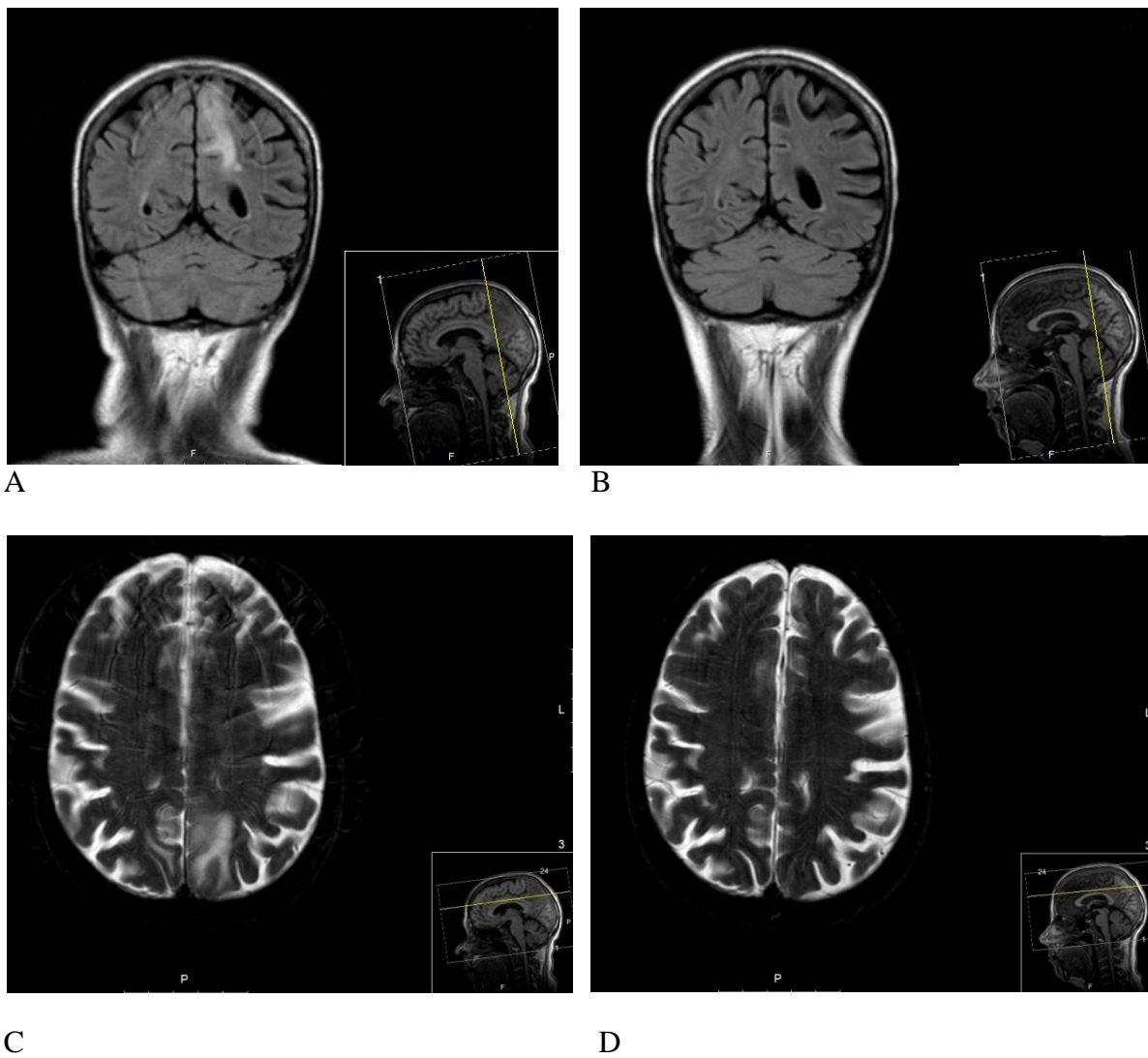
C

D

FIGUR 3:
 Coronal MR FLAIR sekvens (**A, B**) og Aksial FLAIR sekvens (**C, D**) viser T2 høysignalsforandringer periventrikulært. Det ses mikroblødninger i basalganglieområdet, disse er PRES assosierte.

KASUISTIKK 4.

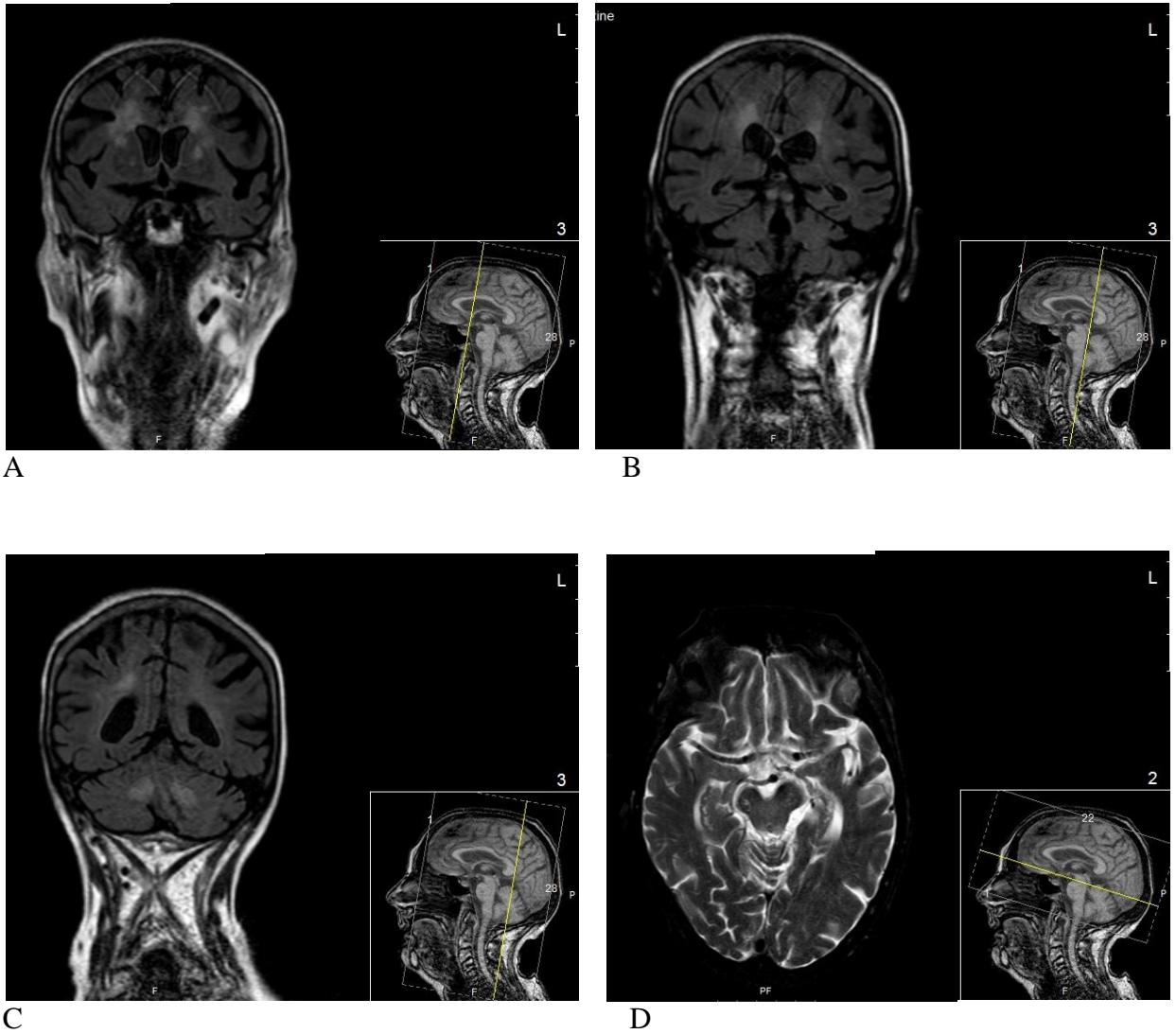
Pasienten var en 53 år gammel kvinne, som nylig var operert for carcinosarcom i uterus stadium 4 uten fjernmetastaser, men med lokalavansert vekst. Preoperativt ble hun behandlet med 3 neoadjuvante kurer Taxol-Carboplatin. Hun ankom akuttmottaket etter å ha fått krampeanfall hjemme. Ved innkomst var hun våken og orientert for tid og sted. I mottagelsen fikk hun nye krampeanfall som ble kupert med 2,5 mg iv stesolid. BT ved innkomst var 99/58 mmHg. Hun hadde en lettgradig høyresidig hemiparese. CT caput som viste mørkere områder bilateralt i parietalområdene. T2 vektet MR sekvens viste høysignalføringer i parietalregionen, som var mest uttalt på venstre side i den subkortikale hvite substans. Ut fra diffusjonssekvensen var det tydelig forøket ADC signal, som indikerte at ødemet var vasogent. MR viste lett masseeffekt med litt oppdrivning av gyri. Funnene var forenelige med PRES. Det var ingen tegn på metastaser. Det ble behandling med Medrol og Orfiril. MR kontroll 2 uker seinere viste fullstendig regress av forandringene, og fullstendig klinisk forbedring.



FIGUR 4:
Coronal MR FLAIR (**A**) og aksial MR diffusjonsvektet sekvens (**B**) viser T2 høysignalforandringer i parieto-oksipital-regionene, med overvekt på venstre side. MR kontroll med samme sekvenser (**C** og **D**) tatt 2 uker senere viser fullstendig regresjon av ødemet.

KASUISTIKK 5.

Pasienten var en 77 år gammel kvinne med kjent essensiell hypertensjon. Hun ankom akuttmottaket etter to episoder med krampeanfall. Ved innleggelse var hun våken, klar og orientert, med en moderat hypertensjon med BT 178/80 mmHg. Under innleggelsen fikk hun svelgvansker og dysartri, nedsatt bevissthet, og flere krampeanfall. Hun hadde flere episoder med uttalt blodtrykksøkning under oppholdet. Det ble utført MR caput som viste vasogene ødemforandringer i kollokus superior bilateralt, samt i nucleus dentatus bilateralt, forenelige med PRES. Pasientens tilstand ble ytterligere forverret under innleggelsen, med utvikling av infarkt, atrieflimmer og hjertesvikt. Pasienten døde under innleggelsen, og det ble derfor ikke utført MR kontroll.



FIGUR 5:
 Coronal MR flair sekvens (A, B, C og D) viser høysignalforandringer billateralt og symmetrisk i begge kollikus superior.

DISKUSJON

PRES er et nylig beskrevet syndrom, med sin første omtale av Hinchey og medarbeidere i 1996. I deres studie inkluderte de 15 pasienter, og på bakgrunn av observasjonene ble syndromet beskrevet som et reversibelt posteriovert leukoencefalopatisyndrom (RPLS).¹ Nå vet vi at PRES verken er begrenset til de posteriore delen av hjernen, eller kun den hvite substans. Involvering av frontalregionene, temporalregionene, og cerebellare hemisfærer er vanlige distribusjonsmønstre ved PRES. Også atypiske distribusjonsmønstre ved PRES har en høyere insidens enn tidligere antatt, med affeksjon av hjernestammen, basalgangliene, den dype hvite substans, corpus callosum, og ryggmargen.^{4,13}

Syndromet er utfordrende å diagnostisere klinisk, da flere tilstander presenterer seg med symptomene som vi ser ved PRES. Siden syndromet er en klinisk radiologisk diagnose, kreves det derfor en høy klinisk mistanke hos klinikerne for raskest mulig diagnostisering. Dette er et dilemma siden mange klinikere i dag ikke kjenner til PRES, dette til tross for at PRES har fått økt anerkjennelse de siste årene. Det hele kompliseres av at PRES er et heterogent syndrom i hele dets natur, med tanke på både klinisk presentasjon, anatomisk distribusjon, radiologisk presentasjon og etiologi.

PRES presenterer seg ofte med hodepine, synsforstyrrelser, endret mental status og krampeanfoll. Presentasjonen varierer fra pasient til pasient, det gjør også det kliniske forløpet. Grunnet den noe alvorlige presentasjonen hos mange pasienter, kan dette føre unødvendige diagnostiske prosedyrer som KA og spinalpunksjon.^{1,16,25}

MR er gullstandard for diagnostikk, og vil i de fleste tilfeller raskt gi den endelige diagnosen. Dette forutsetter at radiologene kjenner til PRES' heterogene radiologiske presentasjon, og har oppdatert kunnskap om syndromet. Oversiktsartikler er nyttige for å holde klinikere faglig oppdatert. En utfordring er at noen oversiktsartikler ikke gir oppdatert eller korrekt informasjon om PRES. Hos klinikere som nylig er introdusert for PRES, vil disse artiklene gi feil informasjon. Slik skapes misforståelser, forsinket eller feil diagnostisering, og også forsinket oppstart av behandling, noe som kan påvirke prognosen negativt.

PRES er rapportert i alle aldre.^{53,75} PRES opptrer i en bred pasientgruppe, og involverer derfor en bred gruppe klinikere, inkludert nevrologer, hematologer, reumatologer, nyremedisinere, gynekologer, intensivmedisinere, pediatere, onkologer og radiologer. Tilstanden krever et tett samarbeid mellom de ulike spesialitetene. Det finnes per i dag ingen retningslinjer for behandling. Behandlingen av syndromet kan derfor by på utfordringer, da den i stor grad baserer seg på klinisk erfaring og konsensus blant klinikerene.

Behandlingen går i hovedsak ut på å senke blodtrykket og å kupere krampeanfoll. I tilfeller hvor den etiologiske faktoren bak syndromet identifiseres, skal denne fjernes eller eventuelt optimaliseres behandlingen av. Det vil si forløsning av barn og morkake hos kvinner med preeklampsi og eklampsi, og fjerning eller redusering av dose av immunsupprimerende agenter og kjemoterapeutiske agenter.

Mangelen på behandlingsretningslinjer kan i noen grad skyldes det faktum at vi ikke vet hva som er den patofysiologiske mekanismen bak syndromet. Patofysiologien til PRES er basert på ulike teorier, hvor fremtidig forskning er helt nødvendig for å komme nærmere en endelig avklaring.

Slik som beskrevet under kapittelet om patofysiologi, råder i dag tre patofysiologiske teorier.¹⁷⁴ Teorien om hyperperfusjon, teorien om hypoperfusjon, og teorien om endotelial dysfunksjon. Ved PRES' første beskrivelse i 1996 så man at mange av pasientene hadde forhøyet blodtrykk.¹ Det ble derfor foreslått at hypertensjon fører til en overstigning av autoreguleringa med hyperperfusjon og utvikling av et vasogent ødem. Man vet i dag 75 % av pasientene med PRES har et forløp med moderat hypertensjon. Men, denne blodtrykksstigningen alene er ikke kraftig nok til å overstige den autoregulatoriske kapasiteten på MAP >150-160 mmHg.^{64,155}

Man kan derfor tenke seg at også andre faktorer kan spille inn patofysiologisk på BBB's nivå hos disse pasientene, slik at de virker synergistisk sammen med hypertensjonen i å bryte ned BBB, med utvikling av et vasogent ødem. Man har sett at pasientene oppnår en rask klinisk bedring ved blodtrykkssenkende behandling, noe som støtter teorien om hyperperfusjon som følge av hypertensjon i patogenesen til PRES.^{31, 239} PRES utvikler seg også hos normotensive pasienter, og pasienter med kun lett forhøyet blodtrykk.¹⁷⁵ Studier har vist at pasienter med alvorlig hypertensjon har statistisk signifikant ($P < 0.05$) mindre grad av hjernødem, sammenlignet med de normotensive pasientene med PRES.³¹ Det er altså flere argumenter som taler i mot hypertensjon som PRES' patofysiologiske mekanisme. Selve rollen til hypertensjonen ved PRES forblir uavklart.³¹

Teorien om hypoperfusjon forklarer PRES med at det oppstår vasokonstriksjon sekundært under utviklingen av hypertensjon, grunnet en overaktivering av autoreguleringa. Det oppstår vasospasme, hypoperfusjon og iskemi. Iskemien ødelegger BBB's integritet, og det oppstår et vasogent ødem.^{45, 60, 169} Det er påvist hypoperfusjon ved bruk av SPECT og MR perfusjonsteknikk i mange nylige studier hos pasienter med PRES. I litteraturen finnes validerte argumenter for vasokonstriksjon som patofysiologiske mekanisme bak PRES, særlig ved preeklampsi og eklampsi. Naidu og medarbeidere konkluderte i sin studie av 65 kvinner med eklampsi, at iskemi fra vasospasme er den primære hendelsen ved eklamptisk encefalopati. De fant bevis for hypoperfusjon på SPECT scan i parieto-okspitalte områder hvor det også var påvist cerebralt ødem på CT, hvor funnene ble gjort innen 48 timer etter fødselen.¹⁸²

Vasokonstriksjon som patofysiologiske mekanisme bak PRES underbygges også ved cyclosporine induisert nevrotoksisitet. Cyclosporin gir en forstyrrelse i endotelets kontroll av den vaskulære tonusen som kan føre til alvorlige episoder med vaskonstriksjon og utvikling av iskemi.^{29,183,184,185} MR angiografi og KA har påvist vasospasme i de større cerebrale årene hos pasienter med PRES.²¹⁹ Andre teknikker som MR perfusjon demonstrerer også hypoperfusjon i de affiserte områdene hos pasienter med PRES i mer nylige studier.^{64,186,187} Hos pasienter som har utviklet PRES i forbindelse med infeksjon, sepsis og sjokk, er det klare bevis på vasospasme hos pasientene på MR angiografi.³¹ Teorien om vasospasme gir en god forklaring på iskemien og infarktene sett ved PRES, og den gir også en god forklaring på distribusjonen av watershed-forandringene som ofte er observert.⁴⁵

PRES er rapportert ved en rekke tilstander karakterisert av systemisk infeksjon, slik som sepsis, sjokk, transplantasjon, preeklampsi og eklampsi, autoimmune sykdommer og maligne tilstander.¹¹¹ Ved disse tilstandene aktiveres immunsystemet, hvor immunreaksjonen kan skade BBB og gi tap av dens integritet. PRES er også rapportert i forbindelse med administrering av ulike kjemoterapeutiske agenter, og immunsupprimerende agenter slik som cyclosporine og tacrolimus.^{30,119} Disse observasjonene danner grunnlaget for teorien om endotelial dysfunksjon, hvor man mener at en systemisk prosess karakterisert av endotelial dysfunksjon er en faktor, om ikke hovedhendelsen, i den patofysiologiske mekanismen til PRES²⁴⁰

Teorien går ut på at PRES oppstår som et resultat av skade på endoteliumet i BBB. Integriteten til BBB skades, som fører til svekket autoregulering, tap av blodtrykkskontroll, utvikling av cerebral hypoperfusjon, og dannelse av et vasogent ødem.²³⁹ Teorien om endotelial dysfunksjon forklarer den assosierte T-celle aktiveringen og cytokinproduksjonen som tegn på inflammasjon som er påvist ved PRES.⁴⁵ Hos preeklampstiske og eklampstiske kvinner med PRES er det påvist at hjerneødemet sett på MR bildene er signifikant assosiert med endotelskademarkører (røde blodcelle morfologi, LDH nivå), hvor blodtrykket ikke var signifikant forskjellig sammenlignet med pasientene med preeklampsi og eklampsi som ikke hadde hjerneødem.²⁹

Disse argumentene støtter teorien om at endotelial dysfunksjon er en faktor i utviklingen av det vasogene ødemet sett ved PRES. Ser man på det store bildet, synes endotelial dysfunksjon å inngå som én av flere faktorer i den patofysiologiske mekanismen, trolig i kombinasjon med vasospasme og utvikling av hypoperfusjon.

Felles for disse teoriene er at de baserer seg på at det uteliggende er én patofysiologisk mekanisme til grunn for PRES, og at denne mekanismen gjelder for alle de etiologiske faktorene. Med tanke på syndromets heterogene etiologiske bakgrunn, er dette kanskje feil måte å angripe problemet på. Det er mulig at man heller må angripe én og én etiologisk faktor, og avklare hvordan denne ene faktoren kan påvirke den cerebrale sirkulasjonen som kan gi utvikling av PRES. Slik vil man kanskje i framtiden kunne utvikle en behandling som vil kunne angripe selve kjernen av problemet, og ikke bare reparere konsekvensene etter at skadene har inntruffet.

Differensialdiagnostisk må flere tilstander overveies. Iskemisk og hemorrhagisk hjerneslag, venøs trombose, toksisk eller metabolsk encefalopati, encefalitt, vaskulitt, demyeliniserende sykdommer, top of the basilar syndrome, reversibelt cerebralt vasokonstriksjonssyndrom, og status epilepticus, er alle tilstander som klinikerer må tenke på.^{15,24} Det interessante er at noen av disse tilstandene kan tenke seg å være PRES under utvikling i et stadium før den vasogene ødemutviklingen. Reversibelt vasokonstriksjonssyndrom er et godt eksempel. Dette syndromet er karakterisert av vasokonstriksjon, vasodilatasjon og vasospasme i de cerebrale arteriene, som vises på angiografisk ultralydsundersøkelse av de cerebrale arteriene. Reversibelt vasokonstriksjonssyndrom differensieres fra PRES på MR, da man her ikke ser utvikling av hjerneødem. Da det ved PRES også er påvist både cerebral vasokonstriksjon, vasodilatasjon og vasospasme, kan man argumentere for at reversibelt vasokonstriksjonssyndrom er en tidlig utgave av PRES. Slik kan man tenke seg at alvorlighetsgraden av reversibelt vasokonstriksjonssyndrom vil avgjøre om det utvikler seg et vasogent cerebralt ødem, det vil si PRES.

Hvis teorien om hypoperfusjon grunnet vasospasme er gjeldende i patogenesen til PRES, kan man tenke seg at hypertensjonen er kroppens måte å kompensere for hypoperfusjonen i vevet. Slik vil hypertensjon kunne øke perfusjonen i det affiserte området, og bedre oksygeneringen av det hypoperfunderte hjernevevet.

Det er også et teoretisk grunnlag for å resonnere seg til at top of the basilar syndrome er en utgave av PRES. Top of the basilar syndrome er en viktig differensialdiagnose ved PRES. MR viser hyperdense signalopptak i de posteriore deler av hjernen, med utvikling av et irreversibelt cytotoxisk hjerneødem. Anatomisk er det karakterisert av et bilateralt cytotoxisk hjerneødem lokalisert til de posteriore delene av hjernen. Vi vet at PRES ved for sein diagnostisering og igangsetting av behandling kan utvikle seg fra å være et reversibelt vasogent hjerneødem til å bli et irreversibelt cytotoxisk hjerneødem med infarktdannelse. Slik vil man tenke seg at top of the basilar syndrome kan være et seint stadium av PRES.

Vår viten om PRES er enda manglende. Er PRES egentlig en tilstand med mange bakenforliggende årsaker, eller er PRES mange ulike tilstander som gir samme kliniske og radiologiske funn, men som krever helt ulik behandling avhengig av deres etiologiske utløsende faktorer?

Det gjenstår enda flere ubesvarte spørsmål, og det må utføres framtidige retrospektive og prospektive studier for å øke vår forståelse og kunnskapsgrunnlag. Det er per i dag ikke definert spesifikke diagnostiske kriterier. Dette kan være et fornuftig mål for framtiden, og PRES vil være lettere å definere ettersom vår kunnskap om syndromet øker. Det er enda uvisst hvorfor kvinner har høyere innsidens av PRES enn menn, selv når justert for preeklampsi og eklampsi.^{1,28, 106,205} Det interessante er at det kvinnelige kjønnshormonet progesteron har en nevrobeskyttende effekt ved iskemisk hjerneskode.^{241,242,243} Framtidig forskning vil kunne ta utgangspunkt i dette for å avklare om progesteron kan brukes i behandlingen av hjerneødemet ved PRES. Det vil også være nyttig å utføre framtidige dyrestudier med mål om å komme nærmere en patofysiologisk mekanisme bak PRES. I tillegg er det ønskelig med nasjonale og internasjonale retningslinjer for behandling av syndromet, da behandlingen i dag er basert på konsensus blant klinikerene.

KONKLUSJON

Konklusjon: Selv om PRES originalt ble beskrevet som et posteriort fenomen med predileksjonssted i de parieto-oksipitale regioner,¹ er atypiske lokalisasjoner en vanlig presentasjon hos mange pasienter.² Det er essensielt at klinikeren kjenner til disse for korrekt diagnostisering av syndromet. PRES' reversibilitet avhenger av streng blodtrykkskontroll og/eller fjerning av den underliggende årsaken. Manglende evne til å gjenkjenne PRES kan føre til irreversibel hjerneskade, koma og død. Potensielt reversibelt encefalopati syndrom er et mer passende navn.

REFERANSER

1. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, et al. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:494-500. doi:10.1056/NEJM199602223340803.
2. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29:1036-1042. doi:10.3174/ajnr.A0928.
3. Lapuyade B, Sibon I, Jeanin S, Dousset V. Neurological picture. Spinal cord involvement in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1):35. doi:10.1136/jnnp.2008.154781.
4. Milia a., Moller J, Pilia G, et al. Spinal cord involvement during hypertensive encephalopathy: Clinical and radiological findings [9]. *J Neurol*. 2008;255(1):142-143. doi:10.1007/s00415-008-0698-9.
5. Havenon A De, Joos Z, Longenecker L. Posterior reversible encephalopathy syndrome with spinal cord involvement. 2014.
6. Mirza A. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A variant of hypertensive encephalopathy. *J Clin Neurosci*. 2006;13(5):586-590. doi:10.1016/j.jocn.2005.04.026.
7. The Reversible Posterior Cerebral Edema Syndrome. 1998;(March):1998.
8. Arnoldus EP, Van Laar T. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med*. 1996;334:1745; author reply 1746.
9. Schwartz RB. Hyperperfusion encephalopathies: hypertensive encephalopathy and related conditions. *Neurologist*. 2002;8(1):22-34. doi:10.1097/00127893-200201000-00003.
10. Narbone MC, Musolino R, Granata F, Mazzù I, Abbate M, Ferlazzo E. PRES: Posterior or potentially reversible encephalopathy syndrome? *Neurol Sci*. 2006;27:187-189. doi:10.1007/s10072-006-0667-y.
11. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol*. 2007;189:904-912. doi:10.2214/AJR.07.2024.
12. Li Y, Castaldo J, Bemporad J, Yacoub HA, Description C. Case Report Reversible Confluent Deep White Matter Abnormalities : A New Variant of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. 2013;2013.
13. Bartynski WS, Boardman JF. Distinct imaging patterns and lesion distribution in posterior reversible encephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol*. 2007;28(7):1320-1327. doi:10.3174/ajnr.A0549.

14. O'Hara McCoy H. Posterior reversible encephalopathy syndrome: an emerging clinical entity in adult, pediatric, and obstetric critical care. *J Am Acad Nurse Pract.* 2008;20:100-106. doi:10.1111/j.1745-7599.2007.00292.x.
15. Arntzen KA, Albretsen C, Bajic R. *An Old Woman with Sudden Pareses and Blindness.* Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke 127, 593-596 (2007).
16. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein A a. Posterior reversible encephalopathy syndrome: associated clinical and radiologic findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-432. doi:10.4065/mcp.2009.0590.
17. Keith NM, Wagener HP, Barker NW. Some different types of essential hypertension: their course and prognosis. *Am J Med Sci.* 1974;268(6):336-345.
18. LEISHMAN AW. Hypertension: treated and untreated; a study of 400 cases. *Br Med J.* 1959;1(5134):1361-1368.
19. Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Complications and survival of 315 patients with malignant-phase hypertension. *J Hypertens.* 1995;13(8):915-924.
20. Lane D a, Lip GYH, Beevers DG. Improving survival of malignant hypertension patients over 40 years. *Am J Hypertens.* 2009;22(11):1199-1204. doi:10.1038/ajh.2009.153.
21. HARINGTON M, KINCAID-SMITH P, McMICHAEL J. Results of treatment in malignant hypertension: a seven-year experience in 94 cases. *Br Med J.* 1959;2(5158):969-980.
22. Schwartz RB, Mantello T, Leonard B. Hypertensive Encephalopathy : and SPECT Findings Imaging on CT , MR Imaging , in 14 Cases.
23. Schwartz RB, Mulkern R V., Gudbjartsson H, Jolesz F. Diffusion-weighted MR imaging in hypertensive encephalopathy: Clues to pathogenesis. *Am J Neuroradiol.* 1998;19:859-862.
24. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review. *Semin Neurol.* 2011;31:202-215. doi:10.1055/s-0031-1277990.
25. Li Y, Gor D, Walicki D, et al. Spectrum and potential pathogenesis of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(8):873-882. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.010.
26. Ni J, Zhou LX, Hao H lin, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging.* 2011;21:219-224. doi:10.1111/j.1552-6569.2010.00497.x.

27. Fugate JE, Claassen DO, Cloft HJ, Kallmes DF, Kozak OS, Rabinstein AA. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: Associated Clinical and Radiologic Findings. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:427-432. doi:10.4065/mcp.2009.0590.
28. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. *Posterior Leukoencephalopathy without Severe Hypertension: Utility of Diffusion-Weighted MRI.* *Neurology* 51, 1369-1376 (1998). doi:10.1212/WNL.53.6.1372.
29. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, et al. Preeclampsia-eclampsia: clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. *Radiology.* 2000;217:371-376. doi:10.1148/radiology.217.2.r00nv44371.
30. Schwartz RB, Bravo SM, Klufas RA, et al. Cyclosporine neurotoxicity and its relationship to hypertensive encephalopathy: CT and MR findings in 16 cases. *Am J Roentgenol.* 1995;165:627-631. doi:10.2214/ajr.165.3.7645483.
31. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *Am J Neuroradiol.* 2006;27:2179-2190. doi:10.1016/S0098-1672(08)70231-5.
32. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):1045-1049.
33. Kastrup O, Gerwig M, Frings M, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES): Electroencephalographic findings and seizure patterns. *J Neurol.* 2012;259:1383-1389. doi:10.1007/s00415-011-6362-9.
34. Skiba V, Etienne M, Miller JA. Development of chronic epilepsy after recurrent episodes of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome associated with Periodic Lateralized Epileptiform Discharges. *Seizure.* 2011;20:93-95. doi:10.1016/j.seizure.2010.10.005.
35. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery mr imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1199-1206.
36. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Utility of fluid-attenuated inversion recovery mr imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1199-1206.
37. McKinney AM, Short J, Truwit CL, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: Incidence of atypical regions of involvement and imaging findings. *Am J Roentgenol.* 2007;189:904-912. doi:10.2214/AJR.07.2024.
38. McKinney AM, Jagadeesan BD, Truwit CL. Central-variant posterior reversible encephalopathy syndrome: brainstem or basal ganglia involvement lacking cortical or

- subcortical cerebral edema. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(3):631-638. doi:10.2214/AJR.12.9677.
39. Lee VH, Wijdicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65:205-210. doi:10.1001/archneurol.2007.46.
 40. Lamy C, Oppenheim C, Meder J, Mas J. Neuroimaging in posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neuroimaging*. 2004;14:89-96.
 41. Edvinsson L, Owman C, Sjöberg NO. Autonomic nerves, mast cells, and amine receptors in human brain vessels. A histochemical and pharmacological study. *Brain Res*. 1976;115:377-393. doi:10.1016/0006-8993(76)90356-5.
 42. Beausang-Linder M, Bill A. Cerebral circulation in acute arterial hypertension--protective effects of sympathetic nervous activity. *Acta Physiol Scand*. 1981;111:193-199.
 43. Sundt TMJ. The cerebral autonomic nervous system. A proposed physiologic function and pathophysiologic response in subarachnoid hemorrhage and in focal cerebral ischemia. *Mayo Clin Proc*. 1973;48(2):127-137.
 44. MacKenzie ET, Strandgaard S, Graham DI, Jones J V, Harper AM, Farrar JK. Effects of acutely induced hypertension in cats on pial arteriolar caliber, local cerebral blood flow, and the blood-brain barrier. *Circ Res*. 1976;39(1):33-41.
 45. Rykken JB, McKinney AM. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Semin Ultrasound CT MR*. 2014;35(2):118-135. doi:10.1053/j.sult.2013.09.007.
 46. Keyserling HF, Provenzale JM. Atypical imaging findings in a near-fatal case of posterior reversible encephalopathy syndrome in a child. *AJR Am J Roentgenol*. 2007;188(1):219-221. doi:10.2214/AJR.05.0328.
 47. Nussbaum ES, Maxwell RE, Bitterman PB, Hertz MI, Bula W, Latchaw RE. Cyclosporine A toxicity presenting with acute cerebellar edema and brainstem compression. Case report. *J Neurosurg*. 1995;82(6):1068-1070. doi:10.3171/jns.1995.82.6.1068.
 48. Lin K-L, Hsu W-C, Wang H-S, Lui T-N. Hypertension-induced cerebellar encephalopathy and hydrocephalus in a male. *Pediatr Neurol*. 2006;34(1):72-75. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2005.07.005.
 49. Schwartz RB, Jones KM, Kalina P, et al. Hypertensive encephalopathy: Findings on CT, MR imaging, and SPECT imaging in 14 cases. *Am J Roentgenol*. 1992;159:379-383. doi:10.2214/ajr.159.2.1632361.

50. Weingarten K, Barbut D, Filippi C, Zimmerman RD. Acute hypertensive encephalopathy: Findings on spin-echo and gradient-echo MR imaging. *Am J Roentgenol.* 1994;162:665-670.
51. Bartynski WS, Grabb BC, Zeigler Z, Lin L, Andrews DF. Watershed imaging features and clinical vascular injury in cyclosporin A neurotoxicity. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21(6):872-880.
52. Wang MC, Escott EJ, Breeze RE. Posterior fossa swelling and hydrocephalus resulting from hypertensive encephalopathy: Case report and review of the literature. *Neurosurgery.* 1999;44:1325-1327. doi:10.1227/00006123-199906000-00098.
53. Covarrubias DJ, Luetmer PH, Campeau NG. Posterior reversible encephalopathy syndrome: prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1038-1048. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12063238>.
54. Schaefer PW, Buonanno FS, Gonzalez RG, Schwamm LH. *Diffusion-Weighted Imaging Discriminates between Cytotoxic and Vasogenic Edema in a Patient with Eclampsia.* *Stroke; a journal of cerebral circulation* 28, 1082-1085 (1997). doi:10.1161/01.STR.28.5.1082.
55. Coley SC, Porter DA, Calamante F, Chong WK, Connelly A. Quantitative MR diffusion mapping and cyclosporine-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1999;20(8):1507-1510.
56. Engelter ST, Provenzale JM, Petrella JR. Assessment of vasogenic edema in eclampsia using diffusion imaging. *Neuroradiology.* 2000;42(11):818-820.
57. Friese S, Fetter M, Kuker W. Extensive brainstem edema in eclampsia: diffusion-weighted MRI may indicate a favorable prognosis. *J Neurol.* 2000;247(6):465-466.
58. Provenzale JM, Petrella JR, Cruz LC, Wong JC, Engelter S, Barboriak DP. Quantitative assessment of diffusion abnormalities in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1455-1461.
59. Lewis LK, Hinshaw DB, Will AD, Hasso AN, Thompson JR. CT and angiographic correlation of severe neurological disease in toxemia of pregnancy. *Neuroradiology.* 1988;30:59-64. doi:10.1007/BF00341945.
60. Trommer BL, Homer D, Mikhael MA. *Cerebral Vasospasm and Eclampsia.* *Stroke; a journal of cerebral circulation* 19, 326-329 (1988). doi:10.1161/01.STR.19.3.326.
61. Will AD, Lewis KL, Hinshaw DB, et al. *Cerebral Vasoconstriction in Toxemia.* *Neurology* 37, 1555-1557 (1987). doi:10.1212/WNL.37.9.1555.

62. Bartynski WS, Sanghvi A. Neuroimaging of delayed eclampsia. Report of 3 cases and review of the literature. *J Comput Assist Tomogr.* 2003;27(5):699-713.
63. Aeby A, David P, Fricx C, Jissendi P, Blecic S, Van Bogaert P. Posterior reversible encephalopathy syndrome revealing acute post-streptococcal glomerulonephritis. *J Child Neurol.* 2006;21(3):250-251.
64. Bartynski WS, Boardman JF. Catheter angiography, MR angiography, and MR perfusion in posterior reversible encephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29(3):447-455. doi:10.3174/ajnr.A0839.
65. Geraghty JJ, Hoch DB, Robert ME, Vinters H V. Fatal puerperal cerebral vasospasm and stroke in a young woman. *Neurology.* 1991;41(7):1145-1147.
66. Thaipisuttikul I, Phanthumchinda K. Recurrent reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Neurol.* 2005;252(2):230-231. doi:10.1007/s00415-005-0613-6.
67. Sweany JM, Bartynski WS, Boardman JF. "Recurrent" posterior reversible encephalopathy syndrome: report of 3 cases--PRES can strike twice! *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(1):148-156. doi:10.1097/01.rct.0000233127.21303.b9.
68. Bartynski WS, Zeigler Z, Spearman MP, Lin L, Shaddock RK, Lister J. Etiology of cortical and white matter lesions in cyclosporin-A and FK-506 neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(10):1901-1914.
69. Ito T, Sakai T, Inagawa S, Utsu M, Bun T. MR angiography of cerebral vasospasm in preeclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(6):1344-1346.
70. Lin J-T, Wang S-J, Fuh J-L, Hsiao L-T, Lirng J-F, Chen P-M. Prolonged reversible vasospasm in cyclosporin A-induced encephalopathy. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(1):102-104.
71. Sengar AR, Gupta RK, Dhanuka AK, Roy R, Das K. MR imaging, MR angiography, and MR spectroscopy of the brain in eclampsia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(8):1485-1490.
72. Shbarou RM, Chao NJ, Morgenlander JC. Cyclosporin A-related cerebral vasculopathy. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(7):801-804. doi:10.1038/sj.bmt.1702603.
73. Reinohs M, Straube T, Baum P, Berrouscho J, Wagner A. Recurrent reversible cerebral edema after long term immunosuppression with tacrolimus. *J Neurol.* 2002;249(6):780-781.

74. Wong R, Beguelin GZ, de Lima M, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2003;122(1):128-134.
75. Antunes NL, Small TN, George D, Boulad F, Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. *Pediatr Neurol*. 1999;20:241-243. doi:10.1016/S0887-8994(98)00148-9.
76. Aranas RM, Prabhakaran S, Lee VH. Posterior reversible encephalopathy syndrome associated with hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10:306-312. doi:10.1007/s12028-009-9200-5.
77. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1687-1701. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00109-7.
78. Cain MS, Burton G V, Holcombe RF. Fatal leukoencephalopathy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy and high-dose steroids. *Am J Med Sci*. 1998;315(3):202-207.
79. Delanty N, Vaughan C, Frucht S, Stubgen P. *Erythropoietin-Associated Hypertensive Posterior Leukoencephalopathy*. *Neurology* 49, 686-689 (1997). doi:10.1212/WNL.51.2.651-b.
80. Edwards MJ, Walker R, Vinnicombe S, Barlow C, MacCallum P, Foran JM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome following CHOP chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol*. 2001;12(9):1327-1329.
81. Greenwood MJ, Dodds AJ, Garrick R, Rodriguez M. Posterior leukoencephalopathy in association with the tumour lysis syndrome in acute lymphoblastic leukaemia--a case with clinicopathological correlation. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(4):719-721. doi:10.1080/1042819031000060582.
82. Yong PFK, Hamour SMA, Burns A. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus overlap syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(12):2660-2662.
83. Kawano H, Kimura E, Ishizaki M, et al. [Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in two patients with microscopic polyarteritis nodosa]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2002;42(10):949-953.
84. Hodson AK, Doughty RA, Norman ME. *Acute Encephalopathy, Streptococcal Infection, and Cryoglobulinemia*. *Archives of neurology* 35, 43-44 (1978). doi:10.1001/archneur.1978.00500250047011.

85. Ohta T, Sakano T, Shiotsu M, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy in a patient with Wegener granulomatosis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(4):442-444. doi:10.1007/s00467-003-1286-y.
86. Finocchi V, Bozzao A, Bonamini M, et al. Magnetic resonance imaging in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: report of three cases and review of literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2005;271(1):79-85. doi:10.1007/s00404-004-0622-1.
87. Wu Q, Marescaux C, Wolff V, et al. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *Eur Neurol.* 2010;64:169-177. doi:10.1159/000319032.
88. Qin W, Tan CY, Huang X, Huang Z, Tao Y, Fu P. Rapamycin-induced posterior reversible encephalopathy in a kidney transplantation patient. *Int Urol Nephrol.* 2011;43(3):913-916. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50934272>
<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-010-9757-0>
http://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=03011623&id=doi:10.1007/s11255-010-9757-0&atitle=Rapamycin-induced+posteri.
89. Sylvester SL, Diaz Jr. LA, Port JD, Sterling TR. Reversible posterior leukoencephalopathy in an HIV-infected patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Scand J Infect Dis.* 2002;34:706-709. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12374373.
90. Sasayama D, Shimojima Y, Gono T, Kaneko K, Matsuda M, Ikeda S. Henoch-Schonlein purpura nephritis complicated by reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007;26(10):1761-1763. doi:10.1007/s10067-006-0502-0.
91. Celik M, Forta H, Dalkilic T, Babacan G. MRI reveals reversible lesions resembling posterior reversible encephalopathy in porphyria. *Neuroradiology.* 2002;44(10):839-841. doi:10.1007/s00234-002-0823-x.
92. Ni J, Zhou LX, Hao HL, et al. The clinical and radiological spectrum of posterior reversible encephalopathy syndrome: A retrospective series of 24 patients. *J Neuroimaging.* 2011;21(3):219-224. doi:10.1111/j.1552-6569.2010.00497.x.
93. Tanioka R, Yamamoto Y, Sakai M, et al. Convalescence of atypical reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in human immunodeficiency virus infection. *J Med Invest.* 2007;54(1-2):191-194.
94. Kastrup O, Maschke M, Wanke I, Diener HC. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to severe hypercalcemia. *J Neurol.* 2002;249(11):1563-1566. doi:10.1007/s00415-002-0895-x.

95. Ozyurek H, Oguz G, Ozen S, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: report of three cases. *J Child Neurol*. 2005;20(12):990-993.
96. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Am J Neuroradiol*. 1998;19:415-417.
97. Morrow MJ. Erythropoietin-associated hypertensive posterior leukoencephalopathy. *Neurology*. 1998;51(2):651.
98. Rodriguez Gomez E, Rodriguez Gomez FJ, Merino MJ, et al. [Reversible posterior leukoencephalopathy, severe hypertension, and cocaine abuse]. *Nefrologia*. 2001;21(3):305-308.
99. Omer TA, Doherty C. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) complicating the “legal high” mephedrone. *Case Reports*. 2011;2011(aug25 1):bcr0220113904-bcr0220113904. doi:10.1136/bcr.02.2011.3904.
100. Rodriguez-Uranga JJ, Franco-Macias E, Bernal Sanchez-Arjona M, Villalobos-Chavez F. [Posterior reversible leukoencephalopathy syndrome, pheochromocytoma and von Hippel-Lindau disease]. *Rev Neurol*. 2003;37(8):797-798.
101. Ito Y, Niwa H, Iida T, et al. Post-transfusion reversible posterior leukoencephalopathy syndrome with cerebral vasoconstriction. *Neurology*. 1997;49(4):1174-1175.
102. Aydin K, Elmas S, Guzes EA. Reversible posterior leukoencephalopathy and Adie’s pupil after measles vaccination. *J Child Neurol*. 2006;21(6):525-527.
103. Soylu A, Kavukcu S, Turkmen M, Akbas Y. Posterior leukoencephalopathy syndrome in poststreptococcal acute glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol*. 2001;16(7):601-603.
104. Leniger T, Kastrup O, Diener HC. Reversible posterior leukencephalopathy syndrome induced by granulocyte stimulating factor filgrastim. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;69(2):280-281.
105. Pugliese S, Finocchi V, Borgia ML, et al. Intracranial hypotension and PRES: Case report. *J Headache Pain*. 2010;11(5):437-440. doi:10.1007/s10194-010-0226-z.
106. Bartynski WS, Boardman JF, Zeigler ZR, Shaddock RK, Lister J. Posterior reversible encephalopathy syndrome in infection, sepsis, and shock. *Am J Neuroradiol*. 2006;27(10):2179-2190. doi:10.1016/S0098-1672(08)70231-5.
107. Lee VH, Wijdicks EFM, Manno EM, Rabinstein AA. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Arch Neurol*. 2008;65:205-210. doi:10.1001/archneurol.2007.46.

108. Christophe JL, De Plaen JF, Goffette P, Lambert M. [Severe hypertension and renal infarct. Physiopathology and treatment. Apropos of 1 case]. *Nephrologie*. 1993;14(3):133-137.
109. Scharer K, Benninger C, Heimann A, Rascher W. Involvement of the central nervous system in renal hypertension. *Eur J Pediatr*. 1993;152(1):59-63.
110. De Seze J, Mastain B, Stojkovic T, et al. Unusual MR findings of the brain stem in arterial hypertension. *Am J Neuroradiol*. 2000;21:391-394.
111. Lamy C, Oppenheim C, Mas JL. Posterior reversible encephalopathy syndrome. *Handb Clin Neurol*. 2014;121:1687-1701. doi:10.1016/B978-0-7020-4088-7.00109-7.
112. Elahi A, Kelkar P, St Louis EK. Posterior reversible encephalopathy syndrome as the initial manifestation of Guillain-Barre Syndrome. *Neurocrit Care*. 2004;1(4):465-468.
113. Sofer S, Gueron M. Vasodilators and hypertensive encephalopathy following scorpion envenomation in children. *Chest*. 1990;97(1):118-120.
114. Wartenberg KE, Parra A. CT and CT-perfusion findings of reversible leukoencephalopathy during triple-H therapy for symptomatic subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. *J Neuroimaging*. 2006;16(2):170-175. doi:10.1111/j.1552-6569.2006.00031.x.
115. Moawad FJ, Hartzell JD, Biega TJ, Lettieri CJ. Transient blindness due to posterior reversible encephalopathy syndrome following ephedra overdose. *South Med J*. 2006;99(5):511-514. doi:10.1097/01.smj.0000215739.90211.3b.
116. Seet RCS, Rabinstein a a. Clinical features and outcomes of posterior reversible encephalopathy syndrome following bevacizumab treatment. *QJM*. 2012;105:69-75. doi:10.1093/qjmed/hcr139.
117. Chen Y-H, Huang C-H. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by vinorelbine. *Clin Breast Cancer*. 2012;12(3):222-225. doi:10.1016/j.clbc.2012.01.006.
118. Kwon S, Koo J, Lee S. Clinical spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *Pediatr Neurol*. 2001;24:361-364.
119. Hammerstrom AE, Howell J, Gulbis A, Rondon G, Champlin RE, Popat U. Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome in hematopoietic allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2013;88(4):301-305. doi:10.1002/ajh.23402.
120. Sharief U, Perry DJ. Delayed reversible posterior encephalopathy syndrome following chemotherapy with oxaliplatin. *Clin Colorectal Cancer*. 2009;8(3):163-165. doi:10.3816/CCC.2009.n.026.

121. Ozcan C, Wong SJ, Hari P. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*. 2006;354:980-982; discussion 980-982. doi:10.1056/NEJMc052954.
122. Zeigler ZR, Shaddock RK, Nemunaitis J, Andrews DF, Rosenfeld CS. Bone marrow transplant-associated thrombotic microangiopathy: a case series. *Bone Marrow Transplant*. 1995;15(2):247-253.
123. Bhatt A, Farooq MU, Majid A, Kassab M. Chemotherapy-related posterior reversible leukoencephalopathy syndrome. *Nat Clin Pract Neurol*. 2009;5(3):163-169. doi:10.1038/ncpneuro1045.
124. Vaughn C, Zhang L, Schiff D. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in cancer. *Curr Oncol Rep*. 2008;10(1):86-91.
125. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebrovascular consequences of hypertension. *Lancet*. 1994;344(8921):519-521.
126. Sanders AB. Hypertensive emergencies. *Am Fam Physician*. 1991;44(5):1767-1774.
127. Marinella MA, Markert RJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with anticancer drugs. *Intern Med J*. 2009;39(12):826-834. doi:10.1111/j.1445-5994.2008.01829.x.
128. Nuver J, Smit AJ, van der Meer J, et al. Acute chemotherapy-induced cardiovascular changes in patients with testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9130-9137. doi:10.1200/JCO.2005.01.4092.
129. Cossaart N, SantaCruz KS, Preston D, Johnson P, Skikne BS. Fatal chemotherapy-induced encephalopathy following high-dose therapy for metastatic breast cancer: a case report and review of the literature. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(1):57-60. doi:10.1038/sj.bmt.1703768.
130. Kane RC, Farrell AT, Saber H, et al. Sorafenib for the treatment of advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2006;12(24):7271-7278. doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1249.
131. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295(21):2516-2524. doi:10.1001/jama.295.21.2516.
132. Koopman M, Muller EW, Punt CJA. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome caused by bevacizumab: report of a case. *Dis Colon Rectum*. 2008;51(9):1425-1426. doi:10.1007/s10350-008-9282-8.

133. Govindarajan R, Adusumilli J, Baxter DL, El-Khoueiry A, Harik SI. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by RAF kinase inhibitor BAY 43-9006. *J Clin Oncol.* 2006;24(28):e48. doi:10.1200/JCO.2006.08.4608.
134. Allen J a, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. *Arch Neurol.* 2006;63:1475-1478. doi:10.1001/archneur.63.10.1475.
135. Varon J. The diagnosis and treatment of hypertensive crises. *Postgrad Med.* 2009;121(1):5-13. doi:10.3810/pgm.2009.01.1950.
136. Papadopoulos DP, Mourouzis I, Thomopoulos C, Makris T, Papademetriou V. Hypertension crisis. *Blood Press.* 2010;19(6):328-336. doi:10.3109/08037051.2010.488052.
137. Bartynski WS, Tan HP, Boardman JF, Shapiro R, Marsh JW. Posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008;29:924-930. doi:10.3174/ajnr.A0960.
138. Besenski N, Rumboldt Z, Emovon O, et al. Brain MR imaging abnormalities in kidney transplant recipients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(9):2282-2289.
139. Le EM, Loghin ME. Posterior reversible encephalopathy syndrome: a neurologic phenomenon in cancer patients. *Curr Oncol Rep.* 2014;16(5):383. doi:10.1007/s11912-014-0383-3.
140. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol.* 2011;6(4):253-258. doi:10.1007/s11523-011-0201-x.
141. Kapiteijn E, Brand A, Kroep J, Gelderblom H. Sunitinib induced hypertension, thrombotic microangiopathy and reversible posterior leukencephalopathy syndrome. *Ann Oncol.* 2007;18(10):1745-1747. doi:10.1093/annonc/mdm454.
142. Ito Y, Arahata Y, Goto Y, et al. Cisplatin neurotoxicity presenting as reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1998;19(3):415-417.
143. Dersch R, Stich O, Goller K, et al. Atypical posterior reversible encephalopathy syndrome associated with chemotherapy with Bevacizumab, Gemcitabine and Cisplatin. *J Neurol.* 2013;260(5):1406-1407. doi:10.1007/s00415-013-6866-6.
144. Russell MT, Nassif AS, Cacayorin ED, Awwad E, Perman W, Dunphy F. Gemcitabine-associated posterior reversible encephalopathy syndrome: MR imaging and MR spectroscopy findings. *Magn Reson Imaging.* 2001;19(1):129-132.

145. Moore D. Toxic leukoencephalopathy: a review and report of two chemotherapy-related cases. *Clin J Oncol Nurs*. 2003;7(4):413-417. doi:10.1188/03.CJON.413-417.
146. Mavragani CP, Vlachoyiannopoulos PG, Kosmas N, Boletis I, Tzioufas AG, Voulgarelis M. A case of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after rituximab infusion. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(11):1450-1451. doi:10.1093/rheumatology/keh305.
147. Saito B, Nakamaki T, Nakashima H, et al. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after repeat intermediate-dose cytarabine chemotherapy in a patient with acute myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2007;82(4):304-306. doi:10.1002/ajh.20772.
148. Rathi B, Azad RK, Vasudha N, Hissaria P, Sawlani V, Gupta RK. L-asparaginase-induced reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in a child with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Neurosurg*. 2002;37(4):203-205. doi:65395.
149. Renard D, Westhovens R, Vandenbussche E, Vandenberghe R. Reversible posterior leukoencephalopathy during oral treatment with methotrexate. *J Neurol*. 2004;251(2):226-228. doi:10.1007/s00415-004-0287-5.
150. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*. 2006;354(9):980-982. doi:10.1056/NEJMc052954.
151. Chang Y, Mbeo G, Littman SJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with concurrent bevacizumab, gemcitabine, and oxaliplatin for cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Cancer*. 2012;43(3):505-507. doi:10.1007/s12029-011-9279-8.
152. Tam CS, Galanos J, Seymour JF, Pitman AG, Stark RJ, Prince HM. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome complicating cytotoxic chemotherapy for hematologic malignancies. *Am J Hematol*. 2004;77(1):72-76. doi:10.1002/ajh.20147.
153. Marrone LCP, Marrone BF, de la Puerta Raya J, Gadonski G, da Costa JC. Gemcitabine monotherapy associated with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):82-87. doi:10.1159/000324581.
154. Pandey R, Patel A, Shah S, et al. A rare complication in a case of multiple myeloma on therapy with thalidomide and dexamethasone--reversible posterior lobe leukoencephalopathy. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(7):1431-1434. doi:10.1080/10428190600581815.
155. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1036-1042. doi:10.3174/ajnr.A0928.
156. Hladky SB, Barrand M a. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(26):1-32. doi:10.1186/2045-8118-11-26.

157. Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010;37(1):13-25. doi:10.1016/j.nbd.2009.07.030.
158. Scott TR, Kronsten VT, Hughes RD, Shawcross DL. Pathophysiology of cerebral oedema in acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2013;19(48):9240-9255. doi:10.3748/wjg.v19.i48.9240.
159. Cipolla MJ. The adaptation of the cerebral circulation to pregnancy: mechanisms and consequences. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(4):465-478. doi:10.1038/jcbfm.2012.210.
160. Zlokovic B V. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57(2):178-201. doi:10.1016/j.neuron.2008.01.003.
161. Kimelberg HK. Water homeostasis in the brain: basic concepts. *Neuroscience.* 2004;129(4):851-860. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.07.033.
162. Fitch W. Physiology of the cerebral circulation. *Bailliere's Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 1999;13(4):487-498. doi:10.1053/bean.1999.0043.
163. Considerations SP. A Journal of Cerebral Circulation EDITORIAL. 1979;10:413-417.
164. Moser M, Izzo JL, Bisognano J. Hypertensive emergencies. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2006;8:275-281. doi:10.1111/j.1524-6175.2006.05274.x.
165. Aaslid R, Lindegaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke.* 1989;20(1):45-52. doi:10.1161/01.STR.20.1.45.
166. Larsen FS. Cerebral circulation in liver failure: Ohm's law in force. *Semin Liver Dis.* 1996;16(3):281-292. doi:10.1055/s-2007-1007241.
167. Betz AL, Iannotti F, Hoff JT. Brain edema: a classification based on blood-brain barrier integrity. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1989;1(2):133-154.
168. Unterberg a. W, Stover J, Kress B, Kiening KL. Edema and brain trauma. *Neuroscience.* 2004;129(4):1021-1029. doi:10.1016/j.neuroscience.2004.06.046.
169. BYROM FB. The pathogenesis of hypertensive encephalopathy and its relation to the malignant phase of hypertension; experimental evidence from the hypertensive rat. *Lancet.* 1954;267(6831):201-211.
170. Tamaki K, Sadoshima S, Baumbach GL, Iadecola C, Reis DJ, Heistad DD. Evidence that disruption of the blood-brain barrier precedes reduction in cerebral blood flow in hypertensive encephalopathy. *Hypertension.* 1984;6(2 Pt 2):I75-I81.

171. Johansson B. Regional cerebral blood flow in acute experimental hypertension. *Acta Neurol Scand.* 1974;50(3):366-372.
172. Johansson BB. The blood-brain barrier and cerebral blood flow in acute hypertension. *Acta Med Scand Suppl.* 1983;678:107-112.
173. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1(5852):507-510.
174. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol.* 2008;29:1043-1049. doi:10.3174/ajnr.A0929.
175. Hefzy HM, Bartynski WS, Boardman JF, Lacomis D. Hemorrhage in posterior reversible encephalopathy syndrome: imaging and clinical features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009;30(7):1371-1379. doi:10.3174/ajnr.A1588.
176. Dekker GA, Sibai BM. Etiology and pathogenesis of preeclampsia: current concepts. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179(5):1359-1375.
177. Feske SK. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A review. *Semin Neurol.* 2011;31:202-215. doi:10.1055/s-0031-1277990.
178. Coughlin WF, McMurdo SK, Reeves T. MR imaging of postpartum cortical blindness. *J Comput Assist Tomogr.* 1989;13(4):572-576.
179. Rykken JB, McKinney AM. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome. *Semin Ultrasound, CT MRI.* 2014;35(2):118-135. doi:10.1053/j.sult.2013.09.007.
180. Takeuchi H, Handa Y, Kobayashi H, Kawano H, Hayashi M. Impairment of cerebral autoregulation during the development of chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *Neurosurgery.* 1991;28(1):41-48.
181. Handa Y, Hayashi M, Takeuchi H, Kubota T, Kobayashi H, Kawano H. Time course of the impairment of cerebral autoregulation during chronic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in primates. *J Neurosurg.* 1992;76(3):493-501. doi:10.3171/jns.1992.76.3.0493.
182. Naidu K, Moodley J, Corr P, Hoffmann M. Single photon emission and cerebral computerised tomographic scan and transcranial Doppler sonographic findings in eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:1165-1172.
183. Gijtenbeek JMM, Van Den Bent MJ, Vecht CJ. Cyclosporine neurotoxicity: A review. *J Neurol.* 1999;246:339-346. doi:10.1007/s004150050360.

184. Truwit CL, Denaro CP, Lake JR, DeMarco T. MR imaging of reversible cyclosporin A-induced neurotoxicity. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1991;12(4):651-659.
185. Reece DE, Frei-Lahr DA, Shepherd JD, et al. Neurologic complications in allogeneic bone marrow transplant patients receiving cyclosporin. *Bone Marrow Transplant.* 1991;8(5):393-401.
186. Brubaker LM, Smith JK, Lee YZ, Lin W, Castillo M. Hemodynamic and permeability changes in posterior reversible encephalopathy syndrome measured by dynamic susceptibility perfusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(4):825-830.
187. Engelter ST, Petrella JR, Alberts MJ, Provenzale JM. Assessment of cerebral microcirculation in a patient with hypertensive encephalopathy using MR perfusion imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(6):1491-1493. doi:10.2214/ajr.173.6.10584788.
188. Mutunga M, Fulton B, Bullock R, et al. Circulating endothelial cells in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):195-200. doi:10.1164/ajrccm.163.1.9912036.
189. McCuskey RS, Urbaschek R, Urbaschek B. The microcirculation during endotoxemia. *Cardiovasc Res.* 1996;32(4):752-763.
190. Fitzgerald RT, Wright SM, Samant RS, et al. Elevation of serum lactate dehydrogenase at posterior reversible encephalopathy syndrome onset in chemotherapy-treated cancer patients. *J Clin Neurosci.* 2014;21(9):1575-1578. doi:10.1016/j.jocn.2014.03.004.
191. McCrae KR, Samuels P, Schreiber AD. Pregnancy-associated thrombocytopenia: pathogenesis and management. *Blood.* 1992;80(11):2697-2714.
192. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet.* 1993;341(8858):1447-1451.
193. Myatt L, Webster RP. Vascular biology of preeclampsia. *J Thromb Haemost.* 2009;7(3):375-384. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.03259.x.
194. Rodgers GM, Taylor RN, Roberts JM. Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;159:908-914.
195. Blann AD, Taberner DA. A reliable marker of endothelial cell dysfunction: does it exist? *Br J Haematol.* 1995;90(2):244-248.
196. Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM. Pathophysiology of preeclampsia. *Clin Perinatol.* 1991;18(4):661-682.

197. Ballas SK. Lactate dehydrogenase and hemolysis in sickle cell disease. *Blood*. 2013;121(1):243-244. doi:10.1182/blood-2012-10-462135.
198. Vargas M, Servillo G, Striano P. Serum lactate dehydrogenase as early marker of posterior reversible encephalopathy syndrome: keep your eyes open. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(3):570-571.
199. Friedman SA, Schiff E, Emeis JJ, Dekker GA, Sibai BM. Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;172(1 Pt 1):202-203.
200. Mushambi MC, Halligan AW, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of pre-eclampsia. *Br J Anaesth*. 1996;76(1):133-148.
201. McCarthy AL, Woolfson RG, Raju SK, Poston L. Abnormal endothelial cell function of resistance arteries from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(4):1323-1330.
202. Pavlakis SG, Frank Y, Kalina P, Chandra M, Lu D. Occipital-parietal encephalopathy: A new name for an old syndrome. *Pediatr Neurol*. 1997;16(96):145-148. doi:10.1016/S0887-8994(96)00292-5.
203. Mukherjee P, McKinstry RC. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: evaluation with diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*. 2001;219:756-765. doi:10.1148/radiology.219.3.r01jn48756.
204. Ay H, Buonanno FS, Schaefer PW, et al. *Posterior Leukoencephalopathy without Severe Hypertension: Utility of Diffusion-Weighted MRI*. *Neurology* 51, 1369-1376 (1998). doi:10.1212/WNL.53.6.1372.
205. Stott VL, Hurrell MA, Anderson TJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome: A misnomer reviewed. *Intern Med J*. 2005;35:83-90. doi:10.1111/j.1445-5994.2004.00750.x.
206. Vaughan CJ, Delanty N. Hypertensive emergencies. *Lancet*. 2000;356(9227):411-417. doi:10.1016/S0140-6736(00)02539-3.
207. Servillo G, Bifulco F, De Robertis E, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in intensive care medicine. *Intensive Care Med*. 2007;33:230-236. doi:10.1007/s00134-006-0459-0.
208. Calhoun DA, Oparil S. Treatment of hypertensive crisis. *N Engl J Med*. 1990;323(17):1177-1183. doi:10.1056/NEJM199010253231706.

209. Striano P, Striano S, Tortora F, et al. Clinical spectrum and critical care management of Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome (PRES). *Med Sci Monit.* 2005;11:CR549-CR553. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16258402>.
210. Flynn JT, Mottes T a, Brophy PD, Kershaw DB, Smoyer WE, Bunchman TE. Intravenous nicardipine for treatment of severe hypertension in children. *J Pediatr.* 2001;139(1):38-43. doi:10.1067/mpd.2001.114030.
211. Wilson DJ, Wallin JD, Vlachakis ND, et al. Intravenous labetalol in the treatment of severe hypertension and hypertensive emergencies. *Am J Med.* 1983;75(4A):95-102.
212. Neutel JM, Smith DH, Wallin D, et al. *A Comparison of Intravenous Nicardipine and Sodium Nitroprusside in the Immediate Treatment of Severe Hypertension.* Vol 7. 1994.
213. Henderson RD, Rajah T, Nicol AJ, Read SJ. *Posterior Leukoencephalopathy Following Intrathecal Chemotherapy with MRA-Documented Vasospasm.* *Neurology* 60, 326-328 (2003). doi:10.1212/01.WNL.0000042095.49520.1E.
214. Harkany T, Dijkstra IM, Oosterink BJ, et al. Increased amyloid precursor protein expression and serotonergic sprouting following excitotoxic lesion of the rat magnocellular nucleus basalis: neuroprotection by Ca(2+) antagonist nimodipine. *Neuroscience.* 2000;101(1):101-114.
215. Perez MI, Musini VM. Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 2008;22(9):596-607. doi:10.1038/jhh.2008.25.
216. Bakshi R, Bates VE, Mechtler LL, Kinkel PR, Kinkel WR. *Occipital Lobe Seizures as the Major Clinical Manifestation of Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome: Magnetic Resonance Imaging Findings.* *Epilepsia* 39, 295-299 (1998).
217. Kozak OS, Wijdicks EFM, Manno EM, Miley JT, Rabinstein AA. Status epilepticus as initial manifestation of posterior reversible encephalopathy syndrome. *Neurology.* 2007;69:894-897. doi:10.1212/01.wnl.0000269780.45472.16.
218. Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults: still more questions than answers. *Lancet Neurol.* 2011;10(10):922-930. doi:10.1016/S1474-4422(11)70187-9.
219. Casey SO, Sampaio RC, Michel E, Truwit CL. Posterior reversible encephalopathy syndrome: utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000;21(7):1199-1206.
220. Garg RK. Posterior leukoencephalopathy syndrome. *Postgrad Med J.* 2001;77(903):24-28.

221. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;2:CD002252. doi:10.1002/14651858.CD002252.pub3.
222. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2005;365(9461):785-799. doi:10.1016/S0140-6736(05)17987-2.
223. Slama M, Modeliar SS. Hypertension in the intensive care unit. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21(4):279-287. doi:10.1097/01.hco.0000231396.56738.d8.
224. McCoy S, Baldwin K. Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(4):337-344. doi:10.2146/ajhp080104.
225. Bateman BT, Huybrechts KF, Fischer MA, et al. Chronic hypertension in pregnancy and the risk of congenital malformations: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212(3):337.e1-e14. doi:10.1016/j.ajog.2014.09.031.
226. Finsterer J, Schlager T, Kopsa W, Wild E. Nitroglycerin-aggravated pre-eclamptic posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). *Neurology*. 2003;61(5):715-716.
227. Altman D, Carroli G, Duley L, et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;359(9321):1877-1890.
228. Which anticonvulsant for women with eclampsia? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. *Lancet*. 1995;345(8963):1455-1463.
229. Lucas MJ, Leveno KJ, Cunningham FG. A comparison of magnesium sulfate with phenytoin for the prevention of eclampsia. *N Engl J Med*. 1995;333(4):201-205. doi:10.1056/NEJM199507273330401.
230. Esen F, Erdem T, Aktan D, et al. Effects of magnesium administration on brain edema and blood-brain barrier breakdown after experimental traumatic brain injury in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2003;15(2):119-125.
231. Esen F, Erdem T, Aktan D, et al. Effect of magnesium sulfate administration on blood-brain barrier in a rat model of intraperitoneal sepsis: a randomized controlled experimental study. *Crit Care*. 2005;9(1):R18-R23. doi:10.1186/cc3004.
232. Kaya M, Gulturk S, Elmas I, et al. The effects of magnesium sulfate on blood-brain barrier disruption caused by intracarotid injection of hyperosmolar mannitol in rats. *Life Sci*. 2004;76(2):201-212. doi:10.1016/j.lfs.2004.07.012.
233. Euser AG, Bullinger L, Cipolla MJ. Magnesium sulphate treatment decreases blood-brain barrier permeability during acute hypertension in pregnant rats. *Exp Physiol*. 2008;93(2):254-261. doi:10.1113/expphysiol.2007.039966.

234. Sherman R, Armory P, Moody P, Hope T, Mahajan RP. Effects of magnesium sulphate on cerebral haemodynamics in healthy volunteers: a transcranial Doppler study. *Br J Anaesth*. 2003;91(2):273-275.
235. Roth C, Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? *Pract Neurol*. 2011;11:136-144. doi:10.1136/practneurol-2011-000010.
236. Lee R, Ramadan H, Bamford J. Reversible cerebral vasoconstriction syndrome. *J R Coll Physicians Edinb*. 2013;43(3):225-228. doi:10.4997/JRCPE.2013.307.
237. Ducros A, Boukobza M, Porcher R, Sarov M, Valade D, Bousser MG. The clinical and radiological spectrum of reversible cerebral vasoconstriction syndrome. A prospective series of 67 patients. *Brain*. 2007;130:3091-3101. doi:10.1093/brain/awm256.
238. Salvarani C, Brown RD, Calamia KT, et al. Primary CNS vasculitis with spinal cord involvement. *Neurology*. 2008;70(24 Pt 2):2394-2400. doi:10.1212/01.wnl.0000314687.69681.24.
239. Bartynski WS. Posterior reversible encephalopathy syndrome, Part 2: Controversies surrounding pathophysiology of vasogenic edema. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1043-1049. doi:10.3174/ajnr.A0929.
240. Fitzgerald RT, Wright SM, Samant RS, et al. Elevation of serum lactate dehydrogenase at posterior reversible encephalopathy syndrome onset in chemotherapy-treated cancer patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2014;21(9):1575-1578. doi:10.1016/j.jocn.2014.03.004.
241. Wong R, Bath PMW, Kendall D, Gibson CL. Progesterone and cerebral ischaemia: The relevance of ageing. *J Neuroendocrinol*. 2013;25(11):1088-1094. doi:10.1111/jne.12042.
242. Chen Z, Xi G, Mao Y, Keep RF, Hua Y. Effects of progesterone and testosterone on ICH-induced brain injury in rats. In: *Acta Neurochirurgica, Supplementum*. Vol ; 2011:289-293. doi:10.1007/978-3-7091-0693-8_48.
243. Junpeng M, Huang S, Qin S. Progesterone for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD008409. doi:10.1016/j.annemergmed.2011.07.012.

<http://nevro.legehandboka.no/sykdommer-akuttveileder/status-epilepticus-40430.html>

Oppenheimer BS, Fishburg AH. Hypertensive encephalopathy. *Arch Int Med*. 1928;41:264–278.