

高钠血症作为神经重症疾病的生物标记物研究进展

吕昕珂, 肖争*, 谷依雪*

重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2023年6月6日; 录用日期: 2023年7月1日; 发布日期: 2023年7月10日

摘要

神经重症患者常常并发高钠血症, 其几率远远高于普通住院患者, 提示两者间存在相关性。合并高钠血症的神经重症患者, 预后较差, 死亡率更高, 提示高钠血症有可能是神经重症疾病的生物标记物。高钠血症在神经重症患者中又有其特殊性。其可通过影响下丘脑垂体分泌功能、损伤下丘脑渗透压感受器、使用高渗性治疗、体温调节异常等多种中枢机制引起。理解其发病机制对高钠血症的诊断及治疗至关重要。本文详细介绍了神经重症患者并发高钠血症的中枢性机制、临床表现、治疗及预后, 以揭示高钠血症作为神经重症疾病生物标记物的可能性。

关键词

高钠血症, 神经重症疾病, 生物标记物

Research Progress of Hypernatremia as a Biomarker of Severe Neurological Diseases

Xinke Lv, Zheng Xiao*, Yixue Gu*

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jun. 6th, 2023; accepted: Jul. 1st, 2023; published: Jul. 10th, 2023

Abstract

Hypernatremia often occurs in patients with severe neurological disease, and its probability is much higher than that of ordinary hospitalized patients, suggesting that there is a correlation between the two. The prognosis of neurocritical patients with hypernatremia is poor and the mortal-

*通讯作者。

ity is higher, suggesting that hypernatremia may be a biomarker of neurocritical diseases. Hypernatremia has its particularity in patients with severe neurological disease. It can be caused by a variety of central mechanisms, such as affecting hypothalamic pituitary secretion function, damaging hypothalamic osmoreceptors, using hypertonic therapy, and abnormal temperature regulation. Understanding its pathogenesis is essential for the diagnosis and treatment of hypernatremia. This article introduces the central mechanism, clinical manifestations, treatment and prognosis of hypernatremia in patients with severe neurological disease in detail, in order to reveal the possibility of hypernatremia as a biomarker of severe neurological disease.

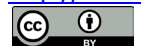
Keywords

Hypernatremia, Severe Neurological Disease, Biomarker

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

中枢神经系统对全身所有器官都有调节作用。在正常情况,这种调节作用可能不容易被认识到,但当中枢神经功能受到损伤后,这种调节作用很快就会表现出来,并有可能成为疾病预后的重要因素。钠代谢除受到肾功能调节外,也受到中枢神经系统的调节,下丘脑通过多种激素发挥调节钠离子平衡的作用,高钠血症是中枢神经系统功能紊乱最为突出的表现之一。

2. 高钠血症的定义、分类及预后

临床上将血清钠离子浓度超过 145 mmol/l 时,定义为高钠血症。国际上也有学者将血钠浓度超过 150 mmol/l 定义为高钠血症[1]。临床上一般将高钠血症分为轻、中、重三度。轻度高钠血症即血清钠离子浓度为 151~155 mmol/l,中度高钠血症即血清钠离子浓度 > 155~160 mmol/l,重度高钠血症即血清钠离子浓度 > 160 mmol/l [2] [3] [4]。研究表明,重症患者的死亡率随高钠血症严重程度递增[2]。轻度高钠血症患者死亡率为 17.6%~29.0%,中度为 33.0%~40.9%,重度为 52.0%~86.8% [2]-[10]。表明,高钠血症的程度可能与神经重症患者的死亡率密切相关。

3. 神经重症引起高钠血症的机制

神经重症引起高钠血症的中枢机制目前尚不十分清楚,可能和下列因素有关。

3.1. 下丘脑垂体功能障碍

神经重症患者,颅内病变、颅脑手术及术后恢复过程等,均可引起下丘脑-垂体轴损伤导致激素分泌紊乱从而引起高钠血症的发生[11]。

Powner [11]等人研究表明在创伤性脑损伤后的急性期和恢复期过程中,内分泌衰竭可能会产生临床上的重要后果,可能与下丘脑-垂体轴的直接损伤相关,在对死亡病人的尸检中,大约 40%~60%出现下丘脑和/或垂体前叶内的缺血或出血,约 40%出现垂体后叶的缺血或出血。

3.1.1. 抗利尿激素分泌减少

下丘脑视上核和室旁核受损时,抗利尿激素分泌减少,远曲小管和集合管对水的通透性降低,水重

吸收减少,甚至引起尿崩,这种中枢性尿崩症,失水往往多于失钠,从而导致高钠血症的发生[10]。

Li [10]等人在 881 名严重颅脑损伤患者中进行的研究发现有 174 人发生中枢性尿崩症,其中 6 人(3.45%)表现为轻度高钠血症,27 人(15.52%)为中度高钠血症,141 人(81.03%)为重度高钠血症。发生尿崩症的患者,死亡率高达 91.5% (172 人)。Hadjizacharia [12]等人发现,严重颅脑损伤患者,尿崩症发生率为 15.4%。Maggiore [5]等人对 130 例严重颅脑损伤患者研究发现,其中 25 人(19.2%)发生尿崩症及高钠血症。

3.1.2. 促肾上腺皮质激素及释放激素分泌增多

当下丘脑或垂体受到刺激,或当皮层或皮层下发放激动或抑制信号至下丘脑受损区域时,可引起促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin Releasing Hormone, CRH)或促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)分泌增多。从而刺激肾上腺分泌醛固酮,增加肾脏对钠离子重吸收,导致高钠血症的发生[13] [14]。

Koiv [15]等人在对 55 例颅脑损伤患者进行的研究中发现,其伤后前 6 天,ACTH 均不同程度增高。King [14]等人对 13 例颅脑损伤患者伤后每 4 小时测量一次血浆皮质醇及血清 ACTH,至 36 小时,结果发现所有患者的皮质醇及血清 ACTH 均升高,对其中 5 人进行的长期监测还发现皮质醇及 ACTH 可持续高于正常水平。

3.1.3. 下丘脑渗透压感受器受损

渗透压感受器位于下丘脑视上核及其周围,这些区域受损时,会出现渴感缺失,进而引起摄水减少,导致高钠血症发生。该区域受损时,还会导致抗利尿激素分泌减少,排水增加,进一步导致严重高钠血症的发生[16]。

Marazuela [16]等人报道了一例下丘脑梗死患者,出现渴感缺失、尿崩及严重高钠血症,此三种症状同时出现,称为下丘脑渴感缺失综合征,此时易发生严重高钠血症。Kang [17]等人报道了一例下丘脑肿瘤行放疗的患者,该患者表现为渴感缺失及高钠血症,但该患者抗利尿激素是正常的。

3.2. 高渗性治疗

神经重症患者往往合并脑水肿、颅内压增高,这种继发性颅内病理改变如不及时处理,会导致脑疝,甚至死亡。因而高渗性治疗对于颅内压增高患者至关重要,但因其渗透脱水性,常常引起高钠血症的发生。

3.2.1. 甘露醇

甘露醇因其渗透效应,被用于控制脑水肿,是最常用于降低颅内压的药物之一。甘露醇能提高血浆渗透压,使组织脱水,此外还能降低血粘度,使脑血流量增加,从而增加脑的氧供。但另一方面,甘露醇能引起水电解质失衡,心肺水肿,急性肾衰[18],值得关注。

有研究表明,在神经重症监护室中,高钠血症发生率为 7.9%,而对于应用甘露醇治疗的患者,高钠血症的发生率可达 24.3% [2]。

使用甘露醇治疗的患者,其发生高钠血症的几率,随甘露醇使用时间增加而增加。Seo [19]等人发现,使用甘露醇第一天,9.8%患者会发生高钠血症,而至第七天时,高钠血症发生率上升至 15.6%。此结果得到 Nau [20]等人的研究支持,他们发现,甘露醇半衰期长,容易在血液及脑脊液中蓄积,引起难以纠正的水电解质失衡。Aiyagari [2]等人发现,使用甘露醇治疗的患者发生高钠血症,轻度高钠血症占 35%,中度占 26%,重度占 38%。

3.2.2. 高渗盐水

高渗盐水可以提高血浆渗透压,通过渗透性脱水,减轻脑水肿,发挥降颅压作用,同时具有抗休克作用,在神经重症患者中应用广泛。目前应用较多的是3%及7.5%的高渗盐水。有研究表明,7.5%高渗盐水的降颅压效果优于甘露醇[21]。但其使用过程中易出现水电解质紊乱、血压下降、尿液减少、肾衰等问题使其应用仍存在争议。

高渗盐水因其渗透脱水性,使失水增加,且入钠多于入水,从而引起高钠血症。Larive [22]等人研究发现,神经重症监护室中,使用高渗盐水治疗脑水肿患者时,74%出现高钠血症,其中50%在第一天即出现了高钠血症。Froelich [23]等人比较了神经重症监护室中,用3%高渗盐水治疗患者与生理盐水输注的患者,高渗盐水组中52.3%出现中度高钠血症,33.6%出现重度高钠血症。而生理盐水组仅16.3%出现中度高钠血症,5%出现重度高钠血症。

3.3. 其它

神经重症患者还可因其它病理机制引起高钠血症。神经重症患者常合并中枢性高热,因为体温中枢位于下丘脑前部及视前区,当此区域受损时,体温调节异常,躯体血管扩张和汗腺分泌等散热机制障碍,产生中枢性发热。中枢性发热可使体内失水增加,引起高钠血症。此外,神经重症患者应用机械通气比例高,机械通气可引起失水增加,导致高钠血症的发生。神经重症患者常合并意识障碍,因不能饮水,补液不当时易导致高钠血症的发生[2] [6]。

4. 神经重症患者高钠血症的临床特征

高钠血症可引起广泛性脱髓鞘,产生脑桥及桥外髓鞘溶解,皮质坏死,神经元脱水、收缩,脑血管牵拉受损。

4.1. 主要临床表现

神经重症患者并发高钠血症时,主要表现为神志及认知障碍,惊厥或癫痫发作,锥体外系功能障碍如肌张力增高等,严重者出现昏迷甚至死亡[2] [24] [25] [26]。但由于神经重症患者症状复杂,难以从症状判断高钠血症的发生及发展。

4.2. 出现及持续时间

高钠血症可发生于入院时以及住院期间任何时候。神经重症患者入院即发生高钠血症的发生率约为2.0%~8.9%,住院后发生高钠血症的发生率为5.7%~7.0%,且持续时间更长。Lindner [6]对981例重症患者研究发现,90例出现高钠血症,入院时即合并高钠血症患者为21人,占有患者的2%,占有高钠血症患者的23%,入院时无高钠血症,住院期间发生高钠血症患者69人,占有患者的7%,占有高钠血症患者的77%。69例住院期间发生高钠血症患者中,59例(85%)首次测量为高钠血症,8例(12%)为第2次,3例(3%)有3次。持续时间从1天至10天不等,平均2天。Stelfox [7]等人的研究也提示,重症患者发生高钠血症持续时间平均为2天。Polderman [25]等人研究发现,389例重症患者中,入院时合并高钠血症者34人(8.9%),持续时间4~56小时,平均时间16.2小时。22例(5.7%)在随后住院期间发生高钠血症,持续时间4~89小时,持续时间平均34.7小时。

4.3. 伴随症状

神经重症患者合并高钠血症,除血钠升高外,还有一些特殊的伴随症状,①尿崩症:患者突然发病24小时尿量大于3L,血钠浓度超过150mmol/L,夜间禁水加压试验或8小时禁水加压试验可发现尿渗

透压 < 600 mOsmol/kg。② 渴感缺失，患者虽有血钠及血浆渗透压明显升高，但患者无渴感，提示下丘脑视上核及其周围受损；③ 中枢性高热：患者体温突然升高，且易随外界温度变化而波动，无颜面及躯体皮肤潮红，不伴有随体温升高而出现的脉搏和呼吸增快，无感染证据，使用抗生素及解热剂一般无效，提示下丘脑前部及视前区受损；④ 内分泌紊乱：由于下丘脑垂体受损，除影响抗利尿激素及促肾上腺皮质激素外，还可引起多种激素紊乱，如甲状腺激素、促甲状腺激素释放激素、生长激素等[27]。

4.4. 横纹肌溶解及多器官衰竭

高钠血症患者可出现横纹肌溶解。在这些患者中，可检测到肌酸激酶增高及肌红蛋白尿[28] [29] [30]。其原因可能是，高钠血症引起的高渗状态可抑制肌细胞内的离子泵，从而影响钠钙交换，激活蛋白酶，引起肌细胞溶解[31]。

横纹肌溶解可引起多个器官衰竭。其中最常见的是肾功能衰竭。研究显示，10%~40%横纹肌溶解的患者会出现急性肾功能衰竭[32]。肾功能衰竭一般发生于肌溶解后的12~24小时内[28]。其机制包括：肌红蛋白机械性阻塞肾小管，肾小管上亚铁化合物的自由基毒性作用，肌红蛋白抑制内皮释放因子从而引起血管收缩以及肾脏低灌注[33] [34] [35] [36]。肌酸激酶大于16000 U/L时，或血清肌红蛋白大于600 ng/ml时，易发生急性肾功能衰竭[34]。

此外，横纹肌溶解还可引起高钾血症及低钙血症。从而引起各种心律失常、休克、甚至心脏骤停[37]。横纹肌溶解还使骨骼肌细胞内大分子被分解，在骨骼肌细胞内形成新的渗透压，使水从细胞外转移到细胞内，从而使血钠水平进一步升高[33] [38]。

4.5. 高钠血症引起心功能不全

Fisher [39]等人对214名蛛网膜下腔出血患者研究发现，发生高钠血症的患者，出现肌钙蛋白I升高(大于1.0 ug/L)，左室射血分数下降(小于50%)以及肺水肿的几率明显上升。提示高钠血症与心功能不全密切相关。

5. 不同疾病中的高钠血症

一般情况下，高钠血症与原发疾病间并无明显关系，且对于住院患者，高钠血症常常是医源性处理不当的后果。目前对于原发疾病与高钠血症关系的研究较少。Aiyagari [2]等人将神经重症监护室中入选的4296例患者根据原发疾病种类分为：缺血性脑血管疾病、颅内出血性疾病、脑外伤、蛛网膜下腔出血、颅内占位性病变、垂体肿瘤、其余神经外科疾病及神经内科学疾病等神经科疾病，他们发现，垂体肿瘤患者最容易发生高钠血症，其几率为25% (5/20)，其次为颅内出血性疾病，几率为10.14% (95/937)，最易发生严重高钠血症的为蛛网膜下腔出血的患者，其几率为3.72% (18/484)。

5.1. 蛛网膜下腔出血

Qureshi [8]等人对298例动脉瘤破裂引起蛛网膜下腔出血患者研究发现，58例(19%)出现高钠血症，其中早期发生高钠血症(入院时及入院后第3天查血)的患者有37人(12%)，迟发性高钠血症(入院第6天及入院第9天查血)患者21人(7%)。他们还发现，高钠血症常常提示预后不良。发生高钠血症的患者，高达26人(45%)预后差。Takaku [40]等人报道了1000例颅内动脉瘤破裂引起蛛网膜下腔出血的患者，其中21例(2%)发生高钠血症。发生高钠血症的患者，死亡率高达43%。

5.2. 肿瘤

Kang [17]等人报道了1例下丘脑肿瘤的患者，放疗后，因渴感缺失，引起慢性高钠血症。当其血钠

高达 172 mmol/l 时患者仍无渴感。Spiegel [27] 等人报道了 1 例下丘脑及三脑室肿瘤的患者, 切除肿瘤后, 患者并发渴感缺失及体温调节功能缺失。出现高热(体温持续高达 40℃)及顽固性高钠血症(血钠波动在 160~170 mmol/l)。Sano [41] 等人报道了 1 例下丘脑、侧脑室及侧脑室周围占位的患者。该患者并发渴感缺失、抗利尿激素减少及发热, 血钠波动在 141~166 mmol/l, 对该患者予以放疗及补充抗利尿激素后, 患者血钠下降至 150~155 mmol/l。

6. 神经重症患者高钠血症的治疗

治疗需要从以下几个方面考虑: ① 原发疾病的治疗; ② 血容量评估; ③ 缺水评估; ④ 确定补液速度; ⑤ 选择补液种类及方式[42]。

6.1. 原发疾病的诊治

应对高钠血症应积极治疗神经系统原发疾病, 寻找并治疗导致高钠血症的致病因素, 如适当补充抗利尿激素、适当应用螺内酯拮抗醛固酮的作用、控制发热、停用甘露醇等高渗性利尿剂等, 对不能饮水患者应尽快安置胃管, 加强支持治疗等。尿渗透压的检测有助于我们对原发疾病的判断, 见表 1。

Table 1. Differential significance of urine osmotic pressure

表 1. 尿渗透压的鉴别意义

种类	尿渗透压	病因
尿渗透压降低	<300 mosmol/kg	中枢性尿崩、肾性尿崩
尿渗透压正常	300~800 mosmol/kg	渗透性利尿剂
尿渗透压增高	>800 mosmol/kg	经消化道、呼吸道、皮肤失水过多, 补钠过多

6.2. 血容量评估

见表 2。

Table 2. Evaluation of blood volume in hyponatremia

表 2. 低钠血症的血容量评估

种类	特征	临床表现	治疗
低血容量性高钠血症	失水多于失钠	心动过速、直立性低血压等	等张液体(生理盐水)治疗至生命体征稳定, 予以 5%葡萄糖 + 1/4 或 1/2 生理盐水
等容量性高钠血症	失水	——	5%葡萄糖水
高血容量性高钠血症	补钠多于补水	高血压、水肿等	5%葡萄糖水 + 袢利尿剂

6.3. 缺水评估

缺水量 = 体内水总重 × (血钠浓度/140-1)。体内水总量 = 0.4 × 体重(kg)。第 1 个 24 小时内补充缺水的 50%, 余下的在 48~72 小时内补完[42]。

6.4. 确定补液速度

急性高钠血症(48小时内形成的高钠血症),应控制纠正速度在血钠浓度每小时下降1~2 mmol/l。慢性高钠血症或形成时间不确定的高钠血症,纠正速度应更慢,血钠浓度每小时下降不超过0.5 mmol/l,24小时不超过10~12 mmol/l。因为过快纠正高钠血症,可导致大量液体迅速进入脑组织,引起脑水肿,从而引起难以控制的后果。

6.5. 选择补液种类及方式

6.5.1. 补液种类

可根据血容量情况选择(见表2)。

6.5.2. 补液方式

① 温水鼻饲:临床上对于安置胃管的患者可采用温水鼻饲的方式,但某些重型颅脑损伤患者,合并应激性溃疡或胃肠蠕动消失,采用此法效果受限。

② 静脉滴注:临床常用,可与其它方式联用,但受输液速度及总量、心功能等多方面影响。

③ 血液滤过:对于严重高钠血症,或临床上其它治疗方式不能使用或无效时可采用血液滤过,但此法仍有血流动力学不稳定、血细胞破坏、感染、药物滤出等副作用。

7. 神经重症患者合并高钠血症的预后

7.1. 高钠血症是神经重症患者预后不良的一种生物标记物

研究表明,神经重症患者合并高钠血症的几率明显高于普通患者,而有高钠血症的患者,死亡率(30.1%~39%)也比普通患者更高(10.2%~24%),入院时即有高钠血症的患者,死亡率可达到34%~43% [2] [6] [7]。并使院内死亡率增高40%,ICU住院时间延长28% [1]。

Boland [9]等人对5100名脑出血患者研究发现,合并高钠血症的患者,30天内死亡率明显上升。提示高钠血症可能为神经重症患者死亡的生物标记物。Qureshi [8]等人研究了298例蛛网膜下腔出血患者发病3个月的预后,发现高钠血症为影响患者预后的独立危险因素。Maggiore [5]等人对130名严重颅脑外伤的患者研究发现,高钠血症为预测疾病严重程度的指标,同时,也为预测14天内死亡的独立危险因素。所以,高钠血症在是预测神经重症患者预后及死亡方面有重要作用。

7.2. 影响神经重症高钠血症的相关因素

高钠血症的程度以及入院时是否合并高钠血症是影响患者预后的两个关键因素[43]。血清钠离子浓度越高,死亡率越高。血钠高于160 mmol/l被证实为影响死亡率的独立危险因素[2]。入院时合并高钠血症的患者死亡率(43%)较入院后发生高钠血症患者高(39%) [6]。

同时神经重症高钠血症的预后还与入院时的GCS评分及APACHE评分有关。GCS评分越低、APACHE评分越高,血钠浓度越高,死亡率越高。重度高钠血症患者平均GCS评分3分,APACHE评分34分。中度高钠血症患者平均GCS5分,APACHE评分28.5分。轻度高钠血症患者平均GCS评分6分,APACHE评分19分。血钠正常患者平均GCS评分8分,APACHE评分21分[10]。

参考文献

- [1] Waite Michael, D., Fuhrman Steven, A., Badawi, O., et al. (2013) Intensive Care Unit-Acquired Hyponatremia Is an Independent Predictor of Increased Mortality and Length of Stay. *Journal of Critical Care*, 28, 405-412. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.013>

- [2] Aiyagari, V., Deibert, E. and Diring Michael, N. (2006) Hyponatremia in the Neurologic Intensive Care Unit: How High Is Too High? *Journal of Critical Care*, **21**, 163-172. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2005.10.002>
- [3] Bingham, W.F. (1986) The Limits of Cerebral Dehydration in the Treatment of Head Injury. *Surgical Neurology*, **25**, 340-345. [https://doi.org/10.1016/0090-3019\(86\)90207-7](https://doi.org/10.1016/0090-3019(86)90207-7)
- [4] (1996) The Use of Mannitol in Severe Head Injury. *Journal of Neurotrauma*, **13**, 705-709. <https://doi.org/10.1089/neu.1996.13.705>
- [5] Maggiore, U., Picetti, E., Antonucci, E., et al. (2009) The Relation between the Incidence of Hyponatremia and Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Critical Care*, **13**, Article No. R110. <https://doi.org/10.1186/cc7953>
- [6] Lindner, G., Funk, G.-C., Schwarz, C., et al. (2007) Hyponatremia in the Critically Ill Is an Independent Risk Factor for Mortality. *American Journal of Kidney Diseases*, **50**, 952-927. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.08.016>
- [7] Stelfox Henry, T., Ahmed, S.B., Khandwala, F., et al. (2008) The Epidemiology of Intensive Care Unit-Acquired Hyponatremia and Hypernatremia in Medical-Surgical Intensive Care Units. *Critical Care*, **12**, Article No. R162. <https://doi.org/10.1186/cc7162>
- [8] Qureshi Adnan, I., Suri, M., Fareed, K., Sung, G.Y., et al. (2002) Prognostic Significance of Hyponatremia and Hyponatremia among Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*, **50**, 749-756. <https://doi.org/10.1097/00006123-200204000-00012>
- [9] Boland, T., Henderson Galen, V., Gibbons, F.K., et al. (2016) Hyponatremia at Hospital Discharge and Out of Hospital Mortality Following Primary Intracerebral Hemorrhage. *Neurocritical Care*, **25**, 110-116. <https://doi.org/10.1007/s12028-015-0234-6>
- [10] Li, M., Hu, Y.H. and Chen, G. (2013) Hyponatremia Severity and the Risk of Death after Traumatic Brain Injury. *Injury*, **44**, 1213-1218. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2012.05.021>
- [11] Powner, D.J., Boccalandro, C., Alp, M.S. and Vollmer, D.G. (2006) Endocrine Failure after Traumatic Brain Injury in Adults. *Neurocritical Care*, **5**, 61-70. <https://doi.org/10.1385/NCC:5:1:61>
- [12] Hadjizacharia, P., Beale, E.O., Inaba, K., et al. (2008) Acute Diabetes Insipidus in Severe Head Injury: A Prospective Study. *Journal of the American College of Surgeons*, **207**, 477-484. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.04.017>
- [13] Hume, D.M. and Egdahl, R.H. (1959) The Importance of the Brain in the Endocrine Response to Injury. *Annals of Surgery*, **150**, 697-712. <https://doi.org/10.1097/0000658-195910000-00013>
- [14] King, L.R., McLaurin, R.L., Lewis, H.P. and Jr. Harvey, K.C. (1970) Plasma Cortisol Levels after Head Injury. *Annals of Surgery*, **172**, 975-984. <https://doi.org/10.1097/0000658-197012000-00008>
- [15] Kôiv, L., Merisalu, E., Zilmer, K., Tomberg, T. and Kaasik, A.E. (1997) Changes of Sympatho-Adrenal and Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical System in Patients with Head Injury. *Acta Neurologica Scandinavica*, **96**, 52-58.
- [16] Marazuela, M., López-Gallardo, G., López-Iglesias M, et al. (2007) Hypodipsic Hyponatremia after Hypothalamic Infarct. *Hormone Research*, **67**, 180-183. <https://doi.org/10.1159/000097578>
- [17] Kang, M.J., Yoon, K.H., Lee, S.S., et al. (2001) Hypodipsic Hyponatremia with Intact AVP Response to Non-Osmotic Stimuli Induced by Hypothalamic Tumor: A Case Report. *Journal of Korean Medical Science*, **16**, 677-682. <https://doi.org/10.3346/jkms.2001.16.5.677>
- [18] Sharma, R.M., Setlur, R. and Swamy, M.N. (2011) Evaluation of Mannitol as an Osmotherapeutic Agent in Traumatic Brain Injuries by Measuring Serum Osmolality. *Medical Journal Armed Forces India*, **67**, 230-233. [https://doi.org/10.1016/S0377-1237\(11\)60047-6](https://doi.org/10.1016/S0377-1237(11)60047-6)
- [19] Seo, W. and Oh, H. (2010) Alterations in Serum Osmolality, Sodium, and Potassium Levels after Repeated Mannitol Administration. *Journal of Neuroscience Nursing*, **42**, 201-207. <https://doi.org/10.1097/JNN.0b013e3181e26b4a>
- [20] Nau, R., Desel, H., Lassek, C., Thiel, A., Schinschke, S., Rössing, R., Kolenda, H. and Prange, H.W. (1997) Slow Elimination of Mannitol from Human Cerebrospinal Fluid. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **53**, 271-274. <https://doi.org/10.1007/s002280050375>
- [21] Vialet, R., Albanèse, J., Thomachot, L., et al. (2003) Isovolume Hypertonic Solutes (Sodium Chloride or Mannitol) in the Treatment of Refractory Posttraumatic Intracranial Hypertension: 2 mL/kg 7.5% Saline Is More Effective than 2 mL/kg 20% Mannitol. *Critical Care Medicine*, **31**, 1683-1687. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000063268.91710.DF>
- [22] Larive, L.L., Rhoney, D.H., Parker, D., Coplin, W.M. and Carhuapoma, R. (2004) Introducing Hypertonic Saline for Cerebral Edema: An Academic Center Experience. *Neurocritical Care*, **1**, 435-440. <https://doi.org/10.1385/NCC:1:4:435>
- [23] Froelich, M., Ni, Q., Wess, C., et al. (2009) Continuous Hypertonic Saline Therapy and the Occurrence of Complications in Neurocritically ill patients. *Critical Care Medicine*, **37**, 1433-1441. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819c1933>

- [24] AlOrainy, I.A., O’Gorman, A.M. and Decell, M.K. (1999) Cerebral bleeding, infarcts, and Presumed Extrapontine Myelinolysis in Hypernatraemic Dehydration. *Neuroradiology*, **41**, 144-146. <https://doi.org/10.1007/s002340050721>
- [25] Polderman, K.H., Schreuder, W.O., van Schijndel, R.J.S., *et al.* (1999) Hypernatremia in the Intensive Care Unit: An Indicator of Quality of Care? *Critical Care Medicine*, **27**, 1105-1108. <https://doi.org/10.1097/00003246-199906000-00029>
- [26] Prasanna, K.L., Mittal, R.S. and Gandhi, A. (2015) Neuroendocrine Dysfunction in Acute Phase of Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: A Prospective Study. *Brain Injury*, **29**, 336-242. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.955882>
- [27] Spiegel, R., Constantini, S., Gavriel, H., Siomin, V. and Horovitz, Y. (2002) Association of Prolonged Fever and Hypernatremia: Rare Presentation of Hypothalamic/Third Ventricle Tumor in a Toddler. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **24**, 227-228. <https://doi.org/10.1097/00043426-200203000-00014>
- [28] Yang, T.-Y., Chang, J.-W., Tseng, M.-H., Wang, H.H., Niu, D.-M. and Yang, L.-Y. (2009) Extreme Hypernatremia Combined with Rhabdomyolysis and Acute Renal Failure. *Journal of the Chinese Medical Association*, **72**, 555-558. [https://doi.org/10.1016/S1726-4901\(09\)70428-9](https://doi.org/10.1016/S1726-4901(09)70428-9)
- [29] Valdés-Garicano, M., Mejía-Abril, G., Campodónico, D., Parra-Garcés, R. and Abad-Santos, F. (2022) Utility of a Laboratory Alert System for Detecting Adverse Drug Reactions in Hospitalised Patients: Hyponatremia and Rhabdomyolysis. *Front Pharmacol*, **13**, Article 937045. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.937045>
- [30] Yanagawa, Y., Jo, T., Yoshihara, T. and Kato, H. (2013) A Patient with Demyelination, Laminar Cortical Necrosis, and Rhabdomyolysis Associated with Hypernatremia. *The American Journal of Emergency Medicine*, **31**, 269. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2012.04.036>
- [31] Singhal, P.C., Abramovici, M., Ayer, S., *et al.* (1991) Determinants of Rhabdomyolysis in the Diabetic State. *American Journal of Nephrology*, **11**, 447-450. <https://doi.org/10.1159/000168357>
- [32] Chatzizisis, Y.S., Misirli, G., Hatzitolios, A.I., *et al.* (2008) The Syndrome of Rhabdomyolysis: Complications and Treatment. *European Journal of Internal Medicine*, **19**, 568-574. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2007.06.037>
- [33] Abramovici, M.I., Singhal, P.C. and Trachtman, H. (1992) Hypernatremia and Rhabdomyolysis. *Journal of Medicinal Chemistry*, **23**, 17-28.
- [34] Ward, M.M. (1988) Factors Predictive of Acute Renal Failure in Rhabdomyolysis. *Arch Intern Med*, **148**, 1553-1557. <https://doi.org/10.1001/archinte.1988.00380070059015>
- [35] Edwards, D.H., Griffith, T.M., Ryley, H.C. and Henderson, A.H. (1986) Haptoglobin-Haemoglobin Complex in Human Plasma Inhibits Endothelium Dependent Relaxation: Evidence that Endothelium Derived Relaxing Factor Acts as a Local Autocoid. *Cardiovascular Research*, **20**, 549-556. <https://doi.org/10.1093/cvr/20.8.549>
- [36] Chen, C.-Y., Lin, Y.-R., Zhao, L.-L., *et al.* (2013) Clinical Factors in Predicting Acute Renal Failure Caused by Rhabdomyolysis in the ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, **31**, 1062-1066. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2013.03.047>
- [37] Welt, L.G., Orloff, J., Kydd, D.M. and Oltman, J.E. (1950) An Example of Cellular Hyperosmolarity. *Journal of Clinical Investigation*, **29**, 935-939. <https://doi.org/10.1172/JCI102328>
- [38] Park, S.E., Kim, D.-Y. and Park, E.-S. (2010) Hyperkalemia in a Patient With rhabdomyolysis and Compartment Syndrome: A Case Report. *Korean Journal of Anesthesiology*, **59**, S37-S40. <https://doi.org/10.4097/kjae.2010.59.S.S37>
- [39] Fisher, L.A., Ko, N., Miss, J., *et al.* (2006) Hypernatremia Predicts Adverse Cardiovascular and Neurological Outcomes after SAH. *Neurocritical Care*, **5**, 180-185. <https://doi.org/10.1385/NCC:5:3:180>
- [40] Takaku, A., Shindo, K., Tanaka, S., *et al.* (1979) Fluid and Electrolyte Disturbances in Patients with Intracranial Aneurysms. *Surgical Neurology International*, **11**, 349-356.
- [41] Sano, H., Yamada, K., Koyama, H., *et al.* (1991) A Case Report of Hypodipsic Hypernatremia Syndrome Associated with Suprasellar Tumor. *Japanese Journal of Medicine*, **30**, 266-272. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine1962.30.266>
- [42] Al-Absi, A., Gosmanova, E.O. and Wall, B.M. (2012) A Clinical Approach to the Treatment of Chronic Hypernatremia. *American Journal of Kidney Diseases*, **60**, 1032-1038. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.025>
- [43] Spatenkova, V., Bradac, O., Kazda, A., *et al.* (2011) Central Diabetes Insipidus Is Not a Common and Prognostically Worse Type of Hypernatremia in Neurointensive Care. *Neuro Endocrinology Letters*, **32**, 879-884.