

**1. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**

**KARLOVA UNIVERZITA**

**PRAHA**

**PORUCHY EFEKTIVNÍ OSMOLALITY**

**U AKUTNÍHO POŠKOZENÍ MOZKU**

**MUDr. Věra Špatenková**

**Doktorská dizertační práce**

**Praha 2007**

Ráda bych chtěla poděkovat za pomoc při realizaci mé práce především svému školiteli **prof. MUDr. A. Kazdovi, DrSc.** z Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky Všeobecné fakultní nemocnice a I. lékařské fakulty University Karlovy v Praze, **doc. MUDr. P. Suchomelovi Ph.D.**, primáři neurochirurgického oddělení Krajské nemocnice Liberec a **RNDr. P. Škrabálkovi** z oddělení klinické biochemie Krajské nemocnice Liberec.

Rovněž bych chtěla poděkovat za statistické zpracování výsledků **Mgr. D. Králové** a **Mgr. Z. Šlégrové** z Institutu biostatistiky a analýz, Lékařské a Přírodovědecké fakulty Masarykovy university v Brně.

MUDr. Věra Špatenková, Neurocentrum, Neurologieko-neurochirurgická jednotka intenzivní péče, Husova 10, Krajská nemocnice Liberec

## Obsah

OBSAH .....	3
SEZNAM ZKRATEK .....	4
ÚVOD .....	7
TEORIE .....	8
<i>Osmolalita</i> .....	8
<i>Efektivní osmolalita</i> .....	9
<i>Regulace osmolality</i> .....	9
<i>Měření a výpočet osmolality</i> .....	11
<i>Natrium</i> .....	11
<i>Regulace natria v organismu</i> .....	12
<i>Vliv diuretik na natrémii</i> .....	14
<i>Hyponatrémie</i> .....	14
<i>Hypernatrémie</i> .....	16
<i>Renální funkční parametry</i> .....	18
<i>Glomerulární filtrace</i> .....	18
<i>Tubulární funkce</i> .....	18
<i>Clearance osmolální, elektrolytová, natria, bezsolutová a bezelektrolytové vody</i> .....	19
<i>Hodnocení poruch metabolismu vody a iontů pomocí renálních funkčních parametru</i> .....	22
<i>Poruchy efektivní osmolality u akutního poškození mozku</i> .....	23
<i>Hyponatrémie u akutního poškození mozku</i> .....	24
<i>Hypernatrémie u akutního poškození mozku</i> .....	26
<i>Osmoterapie u akutního poškození mozku</i> .....	27
CIL PRÁCE .....	29
METODIKA .....	30
<i>Soubor pacientů</i> .....	30
<i>Sledované klinické parametry</i> .....	32
<i>Sledované biochemické parametry</i> .....	33
<i>Základní dělení studie</i> .....	37
<i>Metodika retrospektivní studie</i> .....	37
<i>Metodika prospektivní studie</i> .....	38
<i>Stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP)</i> .....	40
<i>Statistické zpracování</i> .....	42
VÝSLEDKY .....	43
<i>Retrospektivní část</i> .....	43
<i>Hyponatrémie</i> .....	45
<i>Hypoosmolální hyponatrémie</i> .....	48
<i>Hyponatrémie s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l</i> .....	50
<i>Hypernatrémie</i> .....	51
<i>Hypernatrémie s hodnotami sérového natria nad 156 a nad 160 mmol/l</i> .....	54
<i>Prospektivní část</i> .....	56
<i>Hyponatrémie</i> .....	58
<i>Hypoosmolální hyponatrémie</i> .....	63
<i>Hyponatrémie s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l</i> .....	66
<i>Hypernatrémie</i> .....	67
<i>Hypernatrémie s hodnotami sérového natria nad 156 a nad 160 mmol/l</i> .....	70
<i>NT-proBNP u akutního poškození mozku</i> .....	72
DISKUSE .....	76
<i>Hyponatrémie</i> .....	78
<i>Hypernatrémie</i> .....	81
<i>NT-proBNP u akutního poškození mozku</i> .....	83
ZAVĚR .....	85
SOUHRN .....	87
PŘÍLOHA .....	89
<i>Glasgow Coma Scale (GCS)</i> .....	89
<i>Glasgow Outcome Scale (GOS)</i> .....	89
<i>Funkční klasifikace dle New York Heart Association (NYHA)</i> .....	90
LITERATURA .....	91
LITERATURA AUTORA .....	98

## Seznam zkratek

ACE	angiotenzin-konvertující hormon
ACoA	arteria communicans anterior
ADH	antidiuretický hormon, vazopresin
ANP	atriální natriuretický peptid, atrial natriuretic peptide
AQP	aquaporin
BNP	B-typ natriuretický peptid, brain natriuretic peptide
C <sub>El</sub>	clearance elektrolytová
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	clearance bezsolutové vody
C <sub>K<sup>+</sup></sub>	clearance kalia
C <sub>Kr</sub>	clearance kreatininu
C <sub>Na<sup>+</sup></sub>	clearance natria
C <sub>Osm</sub>	clearance osmolální
cAMP	3',5'-cyklický adenosinmonofosfát
cDI	centrální diabetes insipidus
CMP	cévní mozková příhoda
CNP	C-typ natriuretický peptid, C-type natriuretic peptide
CNS	centrální nervový systém
CPM	centrální pontinní myelinolýza
CSW	syndrom cerebrálně podmíněné ztráty solí, cerebral salt wasting
CT	computer tomograf
CTV	celková tělesná voda
CVP	centrální žilní tlak, central venous pressure
DDAVP	desmopressin, 1-desamino-8-D-arginin-vasopresin
DI	diabetes insipidus
DNP	D-typ natriuretický peptid, D-type natriuretic peptide
dU <sub>K<sup>+</sup></sub>	denní odpady kalia v moči
dU <sub>Na<sup>+</sup></sub>	denní odpady natria v moči
ECT	extracelulární tekutina
EPM	extrapontinní myelinolýza
FWC	clearance bezelektrolytové vody, electrolyte free water clearance
FE <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	frakční exkrece vody
FE <sub>K<sup>+</sup></sub>	frakční exkrece kalia

FE_Na <sup>+</sup>	frakční exkrece natria
FE_Osm	frakční exkrece osmolální
GCS	Glasgow Coma Scale
GF	glomerulární filtrace
GOS	Glasgow Outcome Scale
HCO <sub>3</sub>	hydrogenkarbonát (bikarbonát, hydrogenuhličitanový anion)
HCHTZ	hydrochlorothiazid
ICMP	ischemická cévní mozková příhoda
ICP	nitrolební tlak, intracranial pressure
ICT	intracelulární tekutina
ICH	intracerebrální krvácení, intracerebral hemorrhage
IST	intersticiální tekutina
IVT	intravazální tekutina
KCT	kranio-cerebrální trauma
NNJIP	neurologicko-neurochirurgická jednotka intenzivní péče
non cDI	zbylé hypernatrémii po oddělení cDI
NP	natriuretické peptidy
NT-proBNP	N-terminální fragment natriuretického propeptidu typu B
NYHA	klasifikace srdeční nedostatečnosti podle New York Heart Association
ODS	osmotický demyelizační syndrom
PEM	pontinní a extrapontinní myelinolýza
RAAS	renin-angiotenzin-aldosteron systém
S_Alb	albumin v séru
S_Ca <sup>2+</sup>	kalcium v séru
S_Cl <sup>-</sup>	chloridy v séru
S_Glu	glukóza v séru
S_K <sup>+</sup>	kalium v séru
S_Kr	kreatinin v séru
S_Mg <sup>2+</sup>	magnézium v séru
S_Na <sup>+</sup>	natrium v séru
S_Osm	sérová osmolalita
S_OsmE	sérová osmolalita efektivní
S_OsmV	sérová osmolalita vypočtená
S_P	fosfor v séru

## Úvod

Poruchy efektivní osmolality patří mezi časté a vážné komplikace v neurointenzivní péči. Závažnost spočívá ve vzniku edému mozku u hyponatrémie a dehydratace mozku u hypernatrémie [1-8]. U onemocnění mozku jsou typické tři syndromy:

Hyponatrémie je spojována se dvěma syndromy. Jedná se o depleční hyponatrémii způsobenou ztrátami natria močí (natriurézou) u syndromu cerebrálně podmíněné ztráty solí (cerebral salt wasting, CSW syndrome) a diluční hyponatrémii, která vzniká při retenci čisté vody u syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH) [3, 7, 9].

Hypernatrémie vznikající na podkladě vodní diurézy je typická pro centrální diabetes insipidus (cDI) [2, 8].

Vzhledem k závažnosti dysnatrémie u akutního onemocnění mozku je nutná její včasná a správná diagnóza, která je v současné době dobře dostupná pomocí měřených a vypočítaných renálních funkčních parametrů [10-18].

S_Prot	proteiny v séru
SAK	subarachnoidální krvácení
SIADH	syndrom nepřiměřené sekrece ADH, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone
spVm	specifická hmotnost moče
U_Osm	osmolalita moče

## Úvod

Poruchy efektivní osmolality patří mezi časté a vážné komplikace v neurointenzivní péči. Závažnost spočívá ve vzniku edému mozku u hyponatrémie a dehydratace mozku u hypernatrémie [1-8]. U onemocnění mozku jsou typické tři syndromy:

Hyponatrémie je spojována se dvěma syndromy. Jedná se o depleční hyponatrémii způsobenou ztrátami natria močí (natriurézou) u syndromu cerebrálně podmíněné ztráty soli (cerebral salt wasting, CSW syndrome) a diluční hyponatrémii, která vzniká při retenci čisté vody u syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH) [3, 7, 9].

Hypernatrémie vznikající na podkladě vodní diurézy je typická pro centrální diabetes insipidus (cDI) [2, 8].

Vzhledem k závažnosti dysnatrémie u akutního onemocnění mozku je nutná její včasná a správná diagnóza, která je v současné době dobře dostupná pomocí měřených a vypočítaných renální funkčních parametrů [10-18].



## Teorie

### Osmolalita

Osmolalita je definována jako součet látkového množství osmoticky aktivních látek (dána celkovým součtem rozpuštěných částic) v 1 kg rozpouštědla bez ohledu na jejich velikost nebo elektrický náboj.

V organismu patří mezi nejdůležitější rozpuštěné látky ionty (kationty s anionty), glukóza, urea a proteiny. Vodní prostor v organismu (celková tělesná voda, CTV) je tvořen z větší části intracelulární tekutinou (ICT) a menší extracelulární tekutinou (ECT). ECT se dále dělí na intravazální (IVT) a intersticiální tekutinu (IST). Osmolalita v jednotlivých vodních kompartmentech je vytvářena odlišnými látkami (podílí se souhrn jiných rozpuštěných částic). Rozdíly v zastoupení (rozložení koncentrace) iontů v ICT a ECT jsou výsledkem přítomnosti semipermeabilní membrány mezi těmito prostory, která umožňuje volný průnik malých iontů a molekul na principu Donnanovy rovnováhy, a aktivní činností iontových pump v buněčných membránách. V ECT se na celkové osmolalitě podílí především natrium ( $\text{Na}^+$ ) a natriu odpovídající anionty ( $\text{Cl}^-$  a  $\text{HCO}_3^-$ ), menší podíl zaujímá glukóza a urea a nejméně plazmatické proteiny. Iontové složení IVT a IST je téměř shodné. IST představuje ultrafiltrát krevní plazmy s minimem proteinů. Vzhledem k zachování elektroneutality při vyšší koncentraci proteinů v IVT je rozdíl v koncentraci kationtů a aniontů mezi IVT a IST dán Gibbsovou a Donnanovou rovnováhou. V IST je vyšší koncentrace aniontů ( $\text{Cl}^-$  a  $\text{HCO}_3^-$ ) a v plazmě je vyšší koncentrace kationtů ( $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$ ). V ICT patří mezi hlavní osmotické částice z kationtů kalium a magnézium ( $\text{K}^+$  a  $\text{Mg}^{2+}$ ) a z aniontů proteiny, fosfáty a sulfáty. Iontové složení se však v jednotlivých tkáních liší.

Osmolalita mezi jednotlivými prostory je udržována v rovnováze. Pokud nastává změna osmolality v určitém prostoru, je nově vzniklý osmotický gradient následně vyrovnán. Princip vychází z možnosti propustnosti membrán mezi jednotlivými kompartmenty tělesných tekutin. Jedná se o buněčnou membránu, která odděluje ICT od IST, a kapilární stěnu mezi IST a IVT. Všechny membrány umožňují volný pohyb vody a urey, zatímco ostatní soluty jsou různým způsobem limitovány [12, 3, 19, 20].

## **Efektivní osmolalita**

Látky, které volně neprocházejí membránami, ale distribuují se jen v některém z uvedených prostorů tělesných tekutin, způsobují efektivní osmolalitu. Při jejich akumulaci dochází k hypertonicitě daného prostoru proti zbývajcímu, vzniká osmotický gradient, který se následně vyrovnává přesunem vody, pro kterou je membrána volně průchodná. Pohyb vody z buněk nebo do nich je tedy vyvoláván jen změnou efektivní osmolality.

V organismu se na efektivní osmolalitě ECT podílejí natrium a glukóza, protože nemohou volně procházet buněčnou membránou do ICT na rozdíl od urey, která vzhledem k volnému pohybu efektivní osmolalitu neovlivňuje. Hlavním extracelulárním kationtem je natrium, proto jeho koncentrace má největší vliv na efektivní osmolalitu ECT. Při vzestupu natrémie dochází k hypertonicitě ECT a následný přesun vody z buněk do ECT vede k dehydrataci buněk. Naopak pokles natrémie s následnou hypotonicitou ECT způsobuje přesun vody z ECT do buněk, a tím nastává jejich edém.

V některých situacích však nízká natrémie neznamena nízkou efektivní osmolalitu, například při osmoterapii manitolem nebo hyperglykemií. Tyto látky volně membránami neprocházejí, a tak ovlivňují efektivní osmotický tlak. Dochází k přesunu vody z ICT do ECT, natrémie klesá, ale osmolalita se zvyšuje. Při zvýšení glykémie o 5,5 mmol/l klesá natrémie o 1,5 mmol/l [12, 13].

## **Regulace osmolality**

Osmolalita plazmy je v organismu udržována poměrně v úzkém rozmezí 275 – 295 mmol/kg [12]. Regulace je řízena z mozku centrálními osmoreceptory v hypotalamu, v oblasti organum vasculosum lamina terminalis, nucleus preopticus medianus, nucleus paraventricularis a organum subfornicale, které tvoří funkční osmoreceptorový komplex (osmosenzitivní neurony). Podle změn osmolality plazmy dochází k ovlivnění příjmu tekutin pocitem žízně a ke změně diurézy ovlivňované antidiuretickým hormonem (ADH, vazopresin). Při zvýšení osmolality plazmy se dostavuje pocit žízně a zvyšuje se sekrece ADH. Při poklesu sérové osmolality dochází k opačné regulaci.

ADH je nanopetid, který se syntetizuje v neuronech v oblasti nucleus supraopticus a paraventricularis hypotalamu. Odtud je transportován specifickým

proteinovým nosičem – neurofysinem axony supraopticko-hypofýzeální dráhy do zásobních granúl v neurohypofýze, v oblasti pars nervosa. Dojde-li k podnětu pro jeho uvolnění, dostává se odtud společně s neurofysinem do krevního oběhu [21]. Fyziologické plazmatické hladiny se uvádějí do 4 pg/ml. Po stimulaci se zvyšují do 10 pg/ml. Maximální zvýšení osmolality moče nastává při hladině  $\geq 20$  pg/ml. ADH je rychle metabolizován v játrech a ledvinách. Jeho plazmatický poločas je velmi krátký, 10 – 35 minut [22].

Cílovým orgánem pro ADH jsou ledviny, kde ovlivňuje resorpci vody. Tento antidiuretický účinek ADH byl popsán až o 10 let později než jeho účinek presorický. V roce 1913 poprvé Farini a von del Velden použili extrakt z neurohypofýzy v terapii polyurie u diabetu insipidu. V ledvinách ADH působí v buňkách kortikálního a medulárního sběrného kanálku prostřednictvím V 2 receptoru. Tyto tubulární buňky jsou relativně nepropustné pro vodu, takže za nepřítomnosti ADH se moč nemůže koncentrovat. Transport vody přes membrány epitelálních buněk je zajišťován vodními kanály – akvaporiny (AQP). Po vazbě hormonu na specifický V 2 receptor probíhá aktivace přes intracelulární 3',5'-cyklický adenosinmonofosfát (cAMP), který stimuluje inzerci akvaporinu 2 (AQP 2) do apikální membrány a tím zvyšuje její propustnost pro vodu [15, 21, 22].

ADH není uvolňován jen při zvýšení osmolality plazmy, ale i dalšími podněty. Hovoří se o osmolální a nonosmolální stimulaci. K jeho sekreci dochází při hypovolémii a hypotenzi stimulací karotických a aortálních baroreceptorů a atriálních volumoreceptorů v srdci. Aktivace receptorů nastává při poklesu cirkulujícího objemu o 10 – 20 % nebo poklesu krevního tlaku o 10 %. Maximální sekrece dosahuje při poklesu tlaku o 30 %. Nonosmotická stimulace působí vazokonstrikci na podkladě přímé stimulace V 1 receptorů v cévní stěně. Tento vazopresorický účinek ADH byl popsán Oliverem a Schaferem v roce 1895, tedy dříve než antidiuretický účinek, proto byl zpočátku užíván název vasopresin [20, 22].

Mezi další stimulační podněty patří bolest, nauzea, hypoxie, faryngální stimulace a jiné endogenní a farmakologické látky. ADH působí také jako neurotransmitter [22].

## Měření a výpočet osmolality

Osmolalitu lze měřit kryoskopickou metodou na osmometru, při které je bod tuhnutí roztoku přímo úměrný množství osmoticky aktivních částic. Jednotkou je mmol/kg H<sub>2</sub>O.

Osmolalita se dá také odhadnout výpočtem z látkových koncentrací hlavních osmoticky aktivních složek plazmy. Existuje řada výpočtových rovnic, ale za relativně nejspolehlivější a současně nejdostupnější považuje Kazda s Hendlem následující výpočet:

$$P\_Osm_{\text{vypočtená}} = 2 * P\_Na^{+} + P\_Glukóza + P\_Urea$$

Jejich doporučení vychází ze statistického porovnání měřené osmolality s vypočtenou, při kterém autoři vyzkoušeli třináct výpočtových rovnic [23].

Rozdíl mezi měřenou a vypočtenou osmolalitou se nazývá **osmolální okno** (osmolal gap, OsmGap). Norma se udává maximálně do 10 mmol/kg H<sub>2</sub>O [12,15]. Pokud je rozdíl větší, pak je způsobem přítomností nízkomolekulárních látek, s nimiž výpočet nepočítá. V neurointenzivní péči má osmolal gap význam při osmoterapii manitolem [24].

## Natrium

Natrium (Sodík, Na<sup>+</sup>) je hlavní extracelulární kation, čímž zaujímá nejvýznamnější místo v osmolalitě ECT.

Z celkového množství obsaženého v organismu (přibližně 4000 mmol) se v ECT nachází 50 %, zbylá část je obsažena v kostní tkáni (40 %) a v ICT (10 %). Referenční hodnoty v séru se nacházejí v rozmezí 135 – 143 mmol/l, v moči 120 – 240 mmol/den.

V glomerulech se denně profiltruje asi 22 400 mmol, 99 % se však v tubulech zpětně resorbuje a jen 1 % se vyloučí do definitivní moče [22]. Vylučování natria je v ledvinách regulováno několika mechanismy.

## Regulace natria v organismu

Resorpce natria v tubulech je ovlivňována **aldosteronem**. Jedná se o steroidní hormon kůry nadledvin patřící ke skupině mineralokortikoidů. Jeho tvorba je řízena reninem, proteolytickým hormonem z juxtaglomerulárního aparátu. Sekrece reninu se zvyšuje při poklesu krevního tlaku, který vede ke snížení tlaku ve vas afferens, a při snížení koncentrace natria v macula densa ledviny. Renin přeměňuje angiotenzinogen na angiotenzin I., který se dále prostřednictvím angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) mění na angiotenzin II., z kterého pak vzniká angiotenzin III. Hovoří se o aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Aldosteron působí v distálním tubulu ledviny, kde zvyšuje resorpci natria a tím i vody. Současně se podílí na zvýšeném vylučování kalía. Cílem této regulace je zvýšit krevní objem a společně s vazokonstrikčním účinkem angiotenzinu II. a III. zvýšit krevní tlak. Pokud je příčina hyperaldosteronismu zvýšená tvorba reninu, jedná se o sekundární hyperaldosteronismus. Primární hyperaldosteronismus (Connův syndrom) je vyvolán adenomem nebo hyperplazií kůry nadledvin. Laboratorní známkou hyperaldosteronismu je snížení poměru koncentrace natria a kalía v moči ( $U_{Na^+}/U_{K^+}$ ) pod 1. Hypoaldosteronismus u insuficience nadledvin se podílí na zvýšení ztrát natria a následné hyponatrémii, ale současně vede ke zvýšené resorpci kalía a tím k hyperkalémii. Mezi farmaka ovlivňující působení aldosteronu patří antagonisty aldosteronu spiroolakton a látka s mineralokortikoidním účinkem fludrocortizon.

Mezi další regulační mechanismy patří **natriuretické peptidy** (NP). Jedná se o rodinu tkáňových hormonů, které mají opačný účinek než aldosteron. Podílejí se na exkreci natria a vody z organismu. Skupinu NP tvoří strukturně podobné látky – atriální natriuretický peptid (ANP), B-typ natriuretický peptid (mozkový natriuretický peptid, BNP), C-typ natriuretický peptid (CNP) z centrálního nervového systému a endotelu cév a D-typ natriuretický peptid (DNP), který byl izolován z mamby zelené (*Dendroaspis angusticeps*). [25-28].

Prvním popsáným NP byl ANP. V roce 1981 jej separoval de Bold ze srdečních síní [29]. Později, v roce 1988, byl objeven BNP v mozku prasete [30]. I přestože je mozek uvedený v jeho názvu, je nyní považována za predilekční oblast jeho produkce svalovina srdečních komor. Stimulem pro uvolnění NP z kardiomyocytů je objemová distenze stěny srdeční [25, 27]. Po uvolnění ze srdce působí v ledvinách diurézu a natriurézu a v cévách vazodilataci. Natriuretický efekt ANP a BNP spočívá ve zvýšení

glomerulární filtrace, přímém efektu na dřevňové sběrné kanálky a potlačení osy renin-angiotensin-aldosteron [28]. Předpokládá se jejich synergismus, BNP zvyšuje dodávku vody a natria do medulárního sběrného kanálku a ANP inhibuje reabsorpci natria.

Oba hormony jsou syntetizovány v tkáních z vysokomolekulárních prekursorů, preprohormonů (pre-proANP – 151 aminokyselin, pre-proBNP – 132 aminokyselin), z kterých nejprve vzniká prohormon (proANP – 126 aminokyselin, proBNP – 108 aminokyselin). V dalším kroku těsně před uvolněním do cirkulace dochází k odštěpení C-terminálního, biologicky aktivního hormonu ANP (28 aminokyselin) a BNP (32 aminokyselin), které působí v cílových tkáních prostřednictvím specifických receptorů. Společně s nimi se do oběhu dostává i zbylá neaktivní část, N-terminál fragment. Oba aktivní hormony mají kratší poločas eliminace (ANP 3 minuty, BNP 21 minut) než jejich N-terminální fragmenty. V současné době je dostupné stanovení aktivních hormonů i neaktivních částí. V klinické praxi se používá stanovení BNP a N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Z diagnostického hlediska jsou obě vyšetření srovnatelná, ale v rutinní praxi je vzhledem k delšímu biologickému poločasu výhodnější stanovení NT-proBNP [25, 27].

Typickou oblastí vyšetřování je kardiologie. Používají se v diagnostice srdečního selhání [31], v diferenciální diagnostice kardiální a nekardiální dušnosti, ale mají i význam prognostický [32]. Oblast vyšetřování se v kardiologii stále rozšiřuje, např. u infarktu myokardu, hypertenze apod. Z farmak s natriuretickými účinky byl v terapii akutního nebo akutně dekompenzovaného chronického srdečního selhání v USA registrován rekombinantní lidský BNP nesiritid.

Zvýšené sérové hladiny ANP a BNP jsou také uváděny v souvislosti s akutním onemocněním mozku, zejména u subarachnoidálního krvácení (SAK), [33-36]. Jsou popsány jejich vztahy k vylučování natria a hyponatrémii u syndromu cerebrální ztráty soli (CSW), [33, 34]. Zvýšení hladin BNP bylo sledováno v průběhu symptomatických vasospasmů [35] a u stavů provázených zvýšeným nitrolebním tlakem [34]. V poslední době se oblast stanovení BNP rozšiřuje o další onemocnění mozku. Sviri publikoval zvýšené hodnoty u akutního traumatu mozku [37] a Jensen se zaměřil na sledování NT-proBNP jako prognostického markeru u akutní ischemické cévní mozkové příhody [38].

Do skupiny látek s natriuretickým účinkem patří dále **Urodilatin**, produkovaný v distálním tubulu, a **Digitalis-like hormon** z kůry nadledvín, který podporuje natriurézu blokádou  $\text{Na}^+\text{K}^+$ -ATPázy.

## Vliv diuretik na natrémii

**Kličková diuretika** snižují resorpci iontů v ascendentní Henleho klíčece a v distálním tubulu. Zvyšují tak tubulární sekreci natria, ale současně snižují dřevňový osmotický gradient. Dochází tudíž k větším ztrátám vody než natria, čímž způsobují hypernatrémii. Do této skupiny diuretik patří furosemid.

**Thiazidová diuretika** naopak vedou k hyponatrémii. Narušují diluční schopnost v kortikálním distálním tubulu a sběrném kanálku, a tak způsobují větší ztrátu natria než vody. Zástupcem této skupiny je hydrochlorothiazid.

## Hyponatrémie

Hyponatrémie vzniká při poklesu množství natria v jeho distribučním prostoru, kterým je extracelulární tekutina (ECT), a to vzhledem k vodě. Přitom zásoba natria může být fyziologická, snižená i zvýšená. Hyponatrémie je definovaná jako pokles  $S_{Na^+}$  pod 135 mmol/l [2, 3, 39].

### Vznik hyponatrémie:

při ztrátě natria:

1. gastrointestinální trakt – zvracení, průjmy, drenáže
2. ledviny – hypoaldosteronismus, hypokortikalismus, natriuréza při CSW, thiazidová diuretika, nefropatie
3. kůže – pocení (při neadekvátní substituci), popáleniny

retencí vody:

1. gastrointestinální trakt – psychogenní nebo primární polydypsie
2. ledviny – SIADH, renální selhání
3. kůže – edémy

Hyponatrémie nemusí být vždy provázena poklesem sérové osmolality. V některých situacích se může vyskytnout nejen normoosmolalita, ale i hyperosmolalita séra, např. při hyperglykémii, osmoterapii manitolem nebo u zvýšené hladiny urey.

**Klinické příznaky** vycházejí z neurologické symptomatologie edému mozku, který je výsledkem základní regulace osmolality v organismu. Jedná se o udržování stejné osmolality v extracelulární a intracelulární tekutině. Při poklesu natria v ECT

dochází k hypotonicitě prostoru a nově vzniklý osmotický gradient mezi ECT a ICT je následně vyrovnáván přesunem vody z ECT do buněk, čímž vzniká edém buněk.

Edém mozku představuje závažnou komplikaci, protože mozek je uložen v uzavřeném nitrolebním prostoru. Při nárůstu objemu mozkové tkáně edémem dochází po vyčerpání kompenzačních mechanismů v nitrolebním prostoru k vzestupu nitrolebního tlaku (ICP), tzv. nitrolební hypertenzi [39]. Podle hodnoty ICP se mění neurologická symptomatologie od počátečních příznaků, jako je bolest hlavy, nauzea, zvracení, dezorientace, agitovanost, apatie, až po křeče, hluboké bezvědomí a smrt mozku.

Klinická symptomatologie závisí na rychlosti vývoje hyponatrémie a kompenzačních mechanismech, ke kterým dochází nejen v nitrolebním prostoru, ale i v mozkových buňkách. Cílem adaptačních změn v mozkových buňkách je snížit efektivní osmolalitu uvnitř buňky. Nejprve dochází k poklesu kalia i natria (časné změny – do 24 hodin) a dále se snižuje obsah organických sloučenin. Tyto změny nastávají později, do 48 hodin. Jedná se o polyoly (myoinositol), neutrální aminokyseliny, jejich deriváty a aminy (glutamová, asparágová, N-acetylasparágová, glutamin, taurin), cholinové sloučeniny (glycerolfosfocholin) a fosforylované molekuly (fosfokreatinin). Podle rychlosti této adaptace mozku se hyponatrémie dělí na akutní (doba vzniku do 48 hodin) a chronické (nad 48 hodin). Neurologické příznaky jsou častější u akutní hyponatrémie a při prudším poklesu  $S_{Na^+}$ . Hodnoty, pod kterými je porucha symptomatická, se u akutní hyponatrémie uvádí  $S_{Na^+} < 130$  mmol/l a  $S_{Osm} < 271$  mmol/kg. U chronické dochází k příznakům až při poklesu  $S_{Na^+} < 120$  mmol/l a  $S_{Osm} < 250$  mmol/kg.

**Terapie hyponatrémie** vychází z mechanismu jejího vzniku. Korekce hladiny natrémie závisí na rychlosti vzniku hyponatrémie a přítomnosti neurologických příznaků.

1. Symptomatická hyponatrémie:

Akutní (do 48 hodin): rychlá korekce 1 – 2 mmol/l/hod.

Chronická (nad 48 hodin): pomalá korekce 0,5 – 0,6 mmol/l/hod.

2. Asymptomatická hyponatrémie: 0,5 mmol/l/hod.

Při všech extrémních hyponatrémiiích je základním cílem dosáhnout zvýšení  $S_{Na^+} > 120$  mmol/l a vymizení neurologických příznaků. Korekce má být kolem 12 mmol/l a den (rozmezí 10 – 15 mmol/l/den). [14].



Při rychlé korekci hyponatrémie hrozí riziko vzniku neurologických příznaků v důsledku poškození myelinu (demyelinizační syndrom). Jedná se o **pontinní a extrapontinní myelinolýzu (PEM)**. V literatuře se také používá název centrální pontinní (CPM) a extrapontinní myelinolýza (EPM) nebo osmotický demyelinizační syndrom (ODS) [39-44]. Centrální pontinní myelinolýzu poprvé popsal v roce 1949 Adams u pacienta s chronickým ethylismem [41]. Ve svém názvu vycházel z místa lokalizace léze (pont) a poškození myelinu. Mezi rizikové faktory vzniku ODS patří zejména malnutrice a alkoholismus. Mechanismus spočívá v rychlé úpravě hyponatrémie. Při zvýšení efektivní osmolality v ECT dochází k prudkému zmenšení mozkových buněk. Poškození myelinu vzniká následkem střížního efektu na rozhraní axonů a myelinových pochev. Neurologická symptomatologie odpovídá oblastem poškození v mozku a objevuje se za 2 – 3 dny po korekci. Mezi klasické příznaky (90 % pacientů) patří spastická kvadruparéza a pseudobulbární paréza, odpovídající poškození kortikospinální a kortikobulbární dráhy v oblasti mozkového kmene. EPM se může vyskytnout v corpus callosum, bazálních gangliích (poruchy motoriky), subkortikálně, v thalamu a v periventrikulární bílé hmotě. Čím delší a těžší byl pokles  $S_{Na^+}$ , tím větší je úbytek solutů v mozku, a tím těžší demyelinizace hrozí při terapii. Diagnóza může být ověřena magnetickou rezonancí mozku.

## **Hypernatrémie**

K hypernatrémii dochází při retenci natria v ECT vzhledem k vodě. Přitom zásoba natria může být fyziologická, zvýšená i snižená. Hypernatrémie je definovaná jako vzestup  $S_{Na^+}$  nad 145 mmol/l [2]. Podle hodnoty  $S_{Na^+}$  se rozděluje do 3 stupňů: mírná ( $S_{Na^+}$  151 – 155 mmol/l), střední ( $S_{Na^+}$  156 – 160 mmol/l) a těžká ( $S_{Na^+}$  > 160 mmol/l). [24].

### **Vznik hypernatrémie:**

při retenci natria:

1. infuze NaCl nebo NaHCO<sub>3</sub>
2. požití soli

ztrátou vody:

1. gastrointestinální trakt – průjemy

2. ledviny – centrální nebo nefrogenní diabetes insipidus, osmotická diuréza (glykosurie, urea, manitol)
3. kůže – pocení, teplota, popáleniny
4. dýchací ústrojí – tachypnoe
5. ICT – přesun z ECT do buněk

**Klinické příznaky** jsou neurologické a souvisejí s dehydratací mozku. Vzestup natrémie v ECT vede k přestupu vody ve směru osmotického gradientu z hypotonické ICT do ECT. Tyto změny mohou v mozkových buňkách vést k demyelinizaci a k poškození mozkových cév s kapilární a venózní kongescí. Bylo popsáno subkortikální a subarachnoidální krvácení a trombózy sinů.

V mozkových buňkách dochází při hypernatrémii ke kompenzačním mechanismům, které jsou opačné než při hyponatrémii. Zvyšuje se efektivní osmolalita buněk retencí intracelulárních efektivních solutů ( $K^+$ ,  $Na^+$ ). V dalších dnech (s dosažením maxima do týdne) se zvyšuje i syntéza organických osmoticky aktivních sloučenin.

Neurologické příznaky se při hypernatrémii vyvíjejí od neklidu, zmatenosti, apatie až ke křečím a poruchám vědomí. Symptomatologie závisí na stupni hypernatrémie a na rychlosti vzniku. Akutně vzniklé hypernatrémie se klinicky manifestují při hodnotách  $S_{Na^+} > 150$  mmol/l a  $S_{Osm} > 310$  mmol/kg, chronicky vzniklé při  $S_{Na^+} > 160$  mmol/l a  $S_{Osm} > 330$  mmol/kg.

**Terapie hypernatrémie** je dána mechanismem vzniku poruchy a korekce natrémie se odvíjí podle rychlosti vzniku hypernatrémie.

Pokles  $S_{Na^+}$ :

Akutní hypernatrémie: rychlá korekce 1 – 2 mmol/l/hodinu

Chronická hypernatrémie: pomalá korekce 0,5 – 0,7 mmol/l/hodinu.

Pokles nemá překročit 10 – 15 mmol/l/den. Pokud není k dispozici kauzální terapie, provádí se korekce pomocí hypotonických infuzních roztoků a diuretika – hydrochlorothiazidu.

## Renální funkční parametry

### Glomerulární filtrace

V glomerulu, první funkční části nefronu, vzniká z protékající krve primární moč (glomerulární filtrát). Glomerulární filtrace procházejí nízkomolekulární látky, větší molekuly se do primární moči nedostávají. K výpočtu glomerulární filtrace (GF, ml/s) je ideální nízkomolekulární látka, která se v glomerulu volně filtruje, ale v dalších částech nefronu – tubulech se již nemění, nedochází k tubulární sekreci ani resorpci. Výpočet:

$$GF = U \cdot V / P,$$

U – koncentrace látky v definitivní moči, V – objem definitivní moči, P – koncentrace látky v plazmě.

Takovou látkou je inulin, který se však v praxi pro své četné nevýhody nepoužívá. Glomerulární filtrace se odhaduje podle clearance endogenního kreatininu (C<sub>Kr</sub>, ml/s). Nejedná se sice o ideální látku, protože kreatinin se částečně vylučuje i tubulární sekrecí, ale v praxi se jedná o nejčastěji používanou metodu. Výpočet:

$$C_{Kr} = U_{Kr} \cdot V / P_{Kr},$$

U<sub>Kr</sub> – koncentrace kreatininu v moči, V – diuréza, P<sub>Kr</sub> – koncentrace kreatininu v plazmě – séru. Referenční rozmezí je 1,3 – 2,8 ml/s / 1,73m<sup>2</sup> (přepočet na ideální povrch těla 1,73 m<sup>2</sup>).

### Tubulární funkce

V tubulární části nefronu se primární moč dále upravuje resorpcí a sekrecí až do podoby definitivní moči.

Tubulární resorpce udává podíl z původně profiltrovaného množství v glomerulech, který se v tubulech vstřebává.

Frakční exkrece (FE) znamená podíl z původně profiltrovaného množství v glomerulech, který se vyloučí do definitivní moče. Vzorec pro výpočet FE látky (X):

$$FE_X = U_X * V / P_X * GF$$

$$FE_X = U_X / P_X * V / GF$$

$$FE_X = U_X / P_X * V / (U_{Kr} * V / P_{Kr})$$

$$FE_X = U_X / P_X * P_{Kr} / U_{Kr}$$

K výpočtu FE je nutná koncentrace sledované látky v moči ( $U_X$ ) a plazmě ( $P_X$ ) a koncentrace kreatininu v moči ( $U_{Kr}$ ) a plazmě ( $P_{Kr}$ ). Výhodou tohoto parametru je, že není závislý na sběru moče.

V klinické praxi se používají frakční exkrece vody ( $FE_{H_2O}$ ), osmolality ( $FE_{Osm}$ ), natria ( $FE_{Na^+}$ ) a kalía ( $FE_{K^+}$ ). Referenční meze pro jednotlivé parametry jsou uvedeny v následující tabulce (1).

Tabulka 1. Referenční meze frakční exkrece – vody ( $FE_{H_2O}$ ), osmolální ( $FE_{Osm}$ ), natria ( $FE_{Na^+}$ ) a kalía ( $FE_{K^+}$ ).

Parametr	Referenční meze
$FE_{H_2O}$	0,01 - 0,02
$FE_{Osm}$	< 0,035
$FE_{Na^+}$	0,004 - 0,012
$FE_{K^+}$	0,04 - 0,19

Při poklesu glomerulární filtrace se hodnoty všech čtyř exkrečních frakcí zvyšují. Jedná se o kompenzační mechanismus ledvin, jehož cílem je zachovat dostatečnou diurézu i vylučování iontů za podmínek poklesu glomerulární filtrace.

### Clearance osmolální, elektrolytová, natria, bezsolutové a bezelektrolytové vody

Clearance nás informuje o množství plazmy, které je úplně očištěno od určité látky při průtoku krve ledvinami za časovou jednotku. Jedná se výpočtové parametry, které nám rozšiřují sledování renálních funkcí.

**Osmolální clearance** ( $C_{Osm}$ , ml/s) udává množství plazmy očištěné od všech osmoticky aktivních látek.

$$C_{Osm} = V * U_{Osm} / P_{Osm}$$

$U_{Osm}$  – osmolalita moče,  $P_{Osm}$  – osmolalita plazmy – séra,  $V$  – objem moče v ml/s.

Zvyšuje se u hyperkatabolických stavů s nadprodukcí urey, u glykosurie při diabetu mellitu nebo při osmoterapii manitolem v rámci overflow osmotické diurézy.

**Elektrolytová clearance** ( $C_{EI}$ , ml/s) dává informaci o clearanci hlavních efektivních osmolů. Podle počtu zařazených parametrů se používají různé vzorce. V základním výpočtu se udává jen kationt natria a kalía (1), podrobnější vzorce zahrnují i jejich doprovodné anionty (2) a nejkompexnější počítají i s ostatními efektivními soluty, jako glukóza, manitol a jiné (3).

$$1) C_{EI} = V * (U_{Na^+} + U_{K^+}) / (P_{Na^+} + P_{K^+}),$$

$$2) C_{EI} = V * 2 (U_{Na^+} + U_{K^+}) / 2 (P_{Na^+} + P_{K^+}),$$

$$3) C_{EI} = V * [2 (U_{Na^+} + U_{K^+}) + U_{Jiné}] / [2 (P_{Na^+} + P_{K^+}) + P_{Jiné}],$$

$U_{Na^+} + U_{K^+} + U_{Jiné}$  – močová koncentrace kationtů natria, kalía a jiných efektivních solutů,  $P_{Na^+} + P_{K^+} + U_{Jiné}$  – plazmatická koncentrace kationtů natria, kalía a jiných efektivních solutů,  $V$  – objem moče v ml/s, faktor 2 vyjadřuje doprovodné anionty. Vzorec 2 lze použít za předpokladu, že kationt natria a kalía a jejich doprovodné anionty jsou hlavními extracelulárními efektivními soluty, to znamená pokud není hyperglykémie s glykosurií a nepodává se manitol.

**Clearance natria** ( $C_{Na^+}$ , ml/s) se vztahuje k hlavnímu extracelulárnímu kationtu natriu.

$$C_{Na^+} = V * U_{Na^+} / P_{Na^+}$$

**Clearance bezsolutové vody** ( $C_{H_2O}$ , ml/s) informuje o resorpci osmoticky aktivních látek v distálním úseku nefronu. Udává množství vody v ml, které bychom musili odstranit z moči hypotonické, abychom její osmolalitu upravili na hodnotu osmolality plazmy.

$$C_{H_2O} = V - C_{Osm}$$

$$C_{H_2O} = V - V * U_{Osm} / P_{Osm}$$

Výpočet vychází z celkové osmolality séra a moče. Při osmolalitě moče nižší (hypotonická moč) než osmolalita plazmy je hodnota kladná a naopak při osmolalitě moče vyšší (hypertonická moč) než osmolality plazmy je hodnota záporná.

**Clearance bezelektrolytové vody** (EWC, Electrolyte-free water clearance, ml/s) má vztah k efektivní osmolalitě. Výpočet EWC je parametr odvozený od elektrolytové clearance.

$$EWC = V - C_{EI}$$

$$EWC = V - V * 2 (U_{Na^+} + U_{K^+}) / 2 (P_{Na^+} + P_{K^+})$$

$$EWC = V - V * [2 (U_{Na^+} + U_{K^+}) + U_{Jiné}] / [2 (P_{Na^+} + P_{K^+}) + P_{Jiné}]$$

Zvýšená hodnota EWC znamená, že ledvina vylučuje více vody než osmoticky efektivních solutů, čímž dochází k jejich zvýšené koncentraci v ECT. Pokles hodnoty EWC vede naopak k sníženému vylučování vody ledvinou a ke zvýšení koncentrace efektivních solutů v ECT.

EWC a elektrolytová clearance patří mezi novější výpočtové parametry a označují se jako tzv. ukazatele „druhé řady“. Slouží k lepšímu zhodnocení poruch efektivní osmolality [18].

Parametry  $C_{H_2O}$  a EWC nám umožňují posoudit koncentrační schopnost ledvin. Vzhledem k tomu, že pouze EWC má vztah k efektivní osmolalitě, na rozdíl od  $C_{H_2O}$ , která zahrnuje celou osmolalitu včetně urey, tak se jen EWC používá k posouzení poruchy osy ADH-ledviny. Hodnoty parametrů  $C_{H_2O}$  a EWC jsou většinou souběžné, může však nastat situace, kdy tomu tak není. Např. pokud ledviny vylučují více urey a šetří ionty, bude  $C_{H_2O}$  záporná, ale EWC pozitivní, protože z hlediska efektivní osmolality je voda vázaná osmoticky na vylučovanou ureu, a tudíž její ztráta bude zvyšovat efektivní osmolalitu v ECT.

Referenční meze uvedených clearancí podle autorů Shokera [11] a Jabora [18] uvádí následující tabulka (2).

Tabulka 2. Referenční meze clearance – osmolální ( $C_{Osm}$ ), elektrolytové ( $C_{El}$ ), natria ( $C_{Na^+}$ ), bezsolutové ( $C_{H_2O}$ ) a bezelektrolytové vody (EWC).

Parametr	Shoker 1994	Jabor 1997
$C_{Osm}$	$0,066 \pm 0,017$	$0,041 \pm 0,012$
$C_{El}$	$0,018 \pm 0,006$	$0,021 \pm 0,007$
$C_{Na^+}$	$0,013 \pm 0,004$	$0,018 \pm 0,007$
$C_{H_2O}$	$-0,049 \pm 0,017$	$-0,018 \pm 0,011$
EWC	$-0,000 \pm 0,006$	$0,002 \pm 0,008$

Při poklesu glomerulární filtrace klesá  $C_{Osm}$ ,  $C_{El}$  a  $C_{Na^+}$  a stoupá  $C_{H_2O}$ . Dynamika změn u těchto parametrů odpovídá změnám glomerulární filtrace. Odlišně vychází EWC, jejíž hodnoty jsou prakticky totožné u středně (GR 0,83 – 1,50 ml/s) a závažně (GF pod 0,83 ml/s) snížené glomerulární filtrace (významně se liší jen od EWC s fyziologickou GF), [18].

### Hodnocení poruch metabolismu vody a iontů pomocí renálních funkčních parametrů

Posouzení osy ADH-ledviny s využitím parametru EWC vypracoval v roce 1994 Shoker [11]. Jedná se o hodnocení adekvátní sekrece ADH a odpovědi v ledvinách při změnách sérové osmolality. Odhad koncentrační schopnosti dle Shokera:

#### Hypoosmolalita, hypotonicita – sérová osmolalita < 280 mmol/kg

- EWC > 0,116 ml/s (10 l/den).....normální odpověď ADH-ledviny
- EWC 0,006 – 0,116 ml/s.....zhoršená odpověď osy ADH-ledviny
- EWC < 0,006 ml/s (0,5 l/den).....abnormální odpověď ADH-ledviny

#### Hyperosmolalita, hypertonicita – sérová osmolalita > 295 mmol/kg

- EWC < 0,005 ml/s (0,4 l/den).....normální odpověď ADH-ledviny
- EWC  $\geq$  0,005 ml/s.....abnormální odpověď ADH-ledviny

Shoker do své diferenciální diagnostiky dysnatrémii zařadil ještě další parametr –  $C_{Na^+}$ . Nezahrnul ale počítání zásob  $Na^+$  (jen klinický odhad) a  $FE_{Na^+}$ .

O tyto dva parametry rozšířil hodnocení poruch metabolismu vody a iontů v roce 1997 Jabor. Pro odhad zásob  $Na^+$  použil Siggaard-Andersenův model extracelulárního a intracelulárního prostoru. Extracelulární prostor vychází z hodnot natrémie a z odhadu objemu vody v ECT. Současně zařadil do algoritmu  $C_{Na^+}$  a  $FE_{Na^+}$  [16, 17].

## Poruchy efektivní osmolality u akutního poškození mozku

Hyponatrémie a hypernatrémie patří mezi časté a vážné poruchy efektivní osmolality u akutního primárního poškození mozku [1-8].

Hyponatrémie se vyskytují častěji než hypernatrémie, ale prognosticky závažnější jsou hypernatrémie [1].

U onemocnění mozku se popisují tři typické syndromy (tabulka 3 a 4). Dva jsou spojeny s hyponatrémií (CSW & SIADH) a jeden s hypernatrémií (cDI). Antidiuretický hormon se podílí na vzniku obou typů. Při nadbytku ADH dochází ke vzniku hyponatrémie (SIADH), která je způsobena retencí čisté vody v ledvinách. Při jeho nedostatku vzniká vodní diuréza, která vede ke vzniku hypernatrémie a cDI.

Tabulka 3. Typické syndromy dysnatrémii u akutního poškození mozku.

	ADH	NP
Hyponatrémie	SIADH	CSW
Hypernatrémie	cDI	

Tabulka 4. Diferenciální diagnostika CSW, SIADH a cDI.

Parametr		CSW	SIADH	cDI
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	< 135		> 145
S Osm	mmol/kg	< 280		> 295
Diuréza		N ↑	N ↓	↑
U Na <sup>+</sup>	mmol/l	> 25		< 25
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	> 150	100 - 150	≤ příjem Na <sup>+</sup>
U Osm/S Osm		> 1		< 1
C Kr	ml/s	N	↑	N
C EI	ml/s	↑	N	N
EWC	ml/s	N	↓	↑
FE Na <sup>+</sup>		↑	N ↓	N ↓
FE H <sub>2</sub> O		↑	N ↓	↑
ADH		N	↑	↓
NP		↑	N	N ↓
Renin,aldosteron		↑	N	N ↑

N – normální, ↓ – snížení, ↑ – zvýšení, u SIADH je potřeba vyloučit: hypovolémii, hypotenzi, edémy, renální insuficienci, hypothyreózu, hypokortikalismus.



## Hyponatrémie u akutního poškození mozku

Hyponatrémie patří mezi časté poruchy efektivní osmolality u akutního onemocnění mozku [4, 5]. U subarachnoidálního krvácení (SAK) se vyskytuje až u 30 – 40 % pacientů [1, 7, 45, 46]. Nachází se i u dalších mozkových lézí: u pacientů s tumorem, zejména u adenomů hypofýzy [47-49], s abscesem mozku, bakteriální meningitidou (36 – 58 %), hydrocefalem a po kranio cerebrálním traumatu (KCT) [3].

Hyponatrémie znamená vždy vážnou komplikaci v neurointenzivní péči, je spojena s vyšší morbiditou a mortalitou [39, 50]. Její závažnost spočívá ve vzniku edému mozku. Akutní hyponatrémie sledována na zvířecím modelu vede k signifikantnímu zvětšení objemu kontuze u traumatu [51]. Unterberg a spol. [52] udává hyponatrémii jako příčinu refrakterní nitrolební hypertenze u pacientů s KCT. Wijdieks [53] sledoval vztah hyponatrémie a vzniku ischemie u SAK. Signifikantní větší výskyt ischemií našel u pacientů s hyponatrémií.

U akutního onemocnění mozku byla hyponatrémie poprvé popsána Petersem v roce 1950 [54]. Nyní je nejčastěji spojována se dvěma syndromy vznikajícími na základě zcela odlišných příčin. Jedná se o depleční hyponatrémii způsobenou ztrátami natria močí (natriurézou) u syndromu cerebrálně podmíněné ztráty soli (cerebral salt wasting, CSW syndrome) a diluční hyponatrémii, která vzniká při retenci čisté vody u syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH). Prvním popsáním syndromem v literatuře byl CSW syndrom, publikovaný Petersem (1950) a Cortem (1954) [54, 55]. Později v roce 1957 Schwartz popsal syndrom SIADH [56]. Diferenciální diagnostika obou syndromů podle základních laboratorních parametrů (měřená sérová osmolalita, natrémie, poměr močové osmolality k sérové) není možná, protože je pro oba syndromy shodná (hypoosmolalita, osmolalita moče vyšší než sérová) [8]. Jejich rozlišení však umožňují renální funkční parametry, které byly poprvé v této souvislosti vyhodnoceny v 90. letech minulého století [10, 11]. V 1992 Lolín & Jackowski [10] použili první vypočítané ukazatele – osmolální clearance, clearance bezsolutové vody, frakční exkrece natria a frakční exkrece vody. Později byly zařazeny ukazatele tzv. „druhé řady“ – clearance elektrolytová, clearance bezelektrolytové vody a clearance natria. Hodnocení poruch osy ADH – ledviny však nejlépe vystihuje EWC [18]. U CSW, kdy je přítomna natriuréza, jsou zvýšené odpady natria v moči ( $dU_{Na^+}$ ), zvýšená  $C_{Osm}$ ,  $C_{El}$ ,  $C_{Na^+}$ ,  $FE_{Na^+}$  a  $FE_{H_2O}$ . Pro SIADH vzhledem k retenci čisté vody je

charakteristická negativní EWC. Diferenciální diagnostika obou syndromů je pomocí těchto parametrů poměrně jednoduchá a současně dobře dostupná v klinické praxi.

Na rozdíl od stanovení NP, které se podílejí na vzniku CWS, je stanovení ADH u SIADH v každodenní klinické praxi nedostupné. Význam stanovení hormonů také klesá s rozvojem kompenzačních mechanismů – při sekundární sekreci hormonů, která nastává se změnou volumu tekutin. U SIADH retence čisté vody vede k volumové expanzi a k následné stimulaci NP. U CSW je situace opačná, primární zvýšení NP vede k objemové depleci a k sekundárnímu zvýšení hladin ADH [8]. Také mechanismus vzniku natriurézy u CSW není plně objasněn. Předpokládá se jednak podíl zvýšení natriuretických peptidů z mozku (ANP nebo BNP), hovoří se i o vlivu sympatiku na ledviny. Jedná se o renální vazodilataci a renální odpověď na zvýšení krevního tlaku vlivem sympatiku, při kterém dochází k inhibici resorpce natria a následné natriuréze. Mezi další možná vysvětlení CSW patří down-regulace renální transportu natria u chronické expanze ECT nebo snížení sekrece aldosteronu [9, 57].

Zařazení renální funkční parametrů do diferenciální diagnostiky obou syndromů přispělo k jejich včasné diagnóze, a dokonce i k přehodnocení původně diagnostikovaných SIADH na CSW. V práci z r. 1992, která hodnotila 17 neurochirurgických nemocných s hyponatrémií a diagnostikovaných podle tehdejších kritérií jako SIADH, přispěly renální parametry ke změně u 13 z nich na CSWS, pouze zbývající 4 byly hodnoceny jako SIADH [10]. Výsledky i z dalších studií ukazují, že u pacientů s poškozením mozku se častěji vyskytuje CSW než SIADH [7].

Výskyt CSW je vázán na primární poškození mozku. Nejčastěji je popisován u SAK, ale vyskytuje se i u dalších lézí, například u KCT, gliomů, tuberkulózní nebo karcinomatózní meningitidy [7, 58]. Na rozdíl od CSW se SIADH nachází nejen u primárních lézí mozku (meningitis, encefalitis, tumor mozku, SAH a KCT), ale i u různých karcinomů (bronchogenní, duodena, pankreatu, močových, měchýře, prostaty, thymomy, lymfomy, mezoteliom) a u onemocnění plic (vírová pneumonie, bakteriální pneumonie, plicní abscesy, tuberkulóza, aspergilóza, astma bronchiale, pneumotorax, cystická fibróza). Mezi další příčiny vzniku SIADH patří řada léků (např. valproová kyselina, barbituráty, karbamazepin, metoclopramid, thiothixen, thioridazin, haloperidol, amitriptylin, imipramin, fluoxetin a sertralin), nauzea, zvracení, pooperační stavy a další [15].

Vzhledem k různému mechanismu vzniku hyponatrémie je potřebná zcela odlišná terapie. U SIADH se jedná o restrikci tekutin a aplikaci kličkových diuretik.

Mezi antagonisty ADH v ledvinách patří demeklocyklin a lithium. U CSW je nutná substituce tekutin a natria (používají se hypertonické roztoky NaCl), [3, 7, 59]. Dále jsou publikované práce s použitím hydrocortizonu [60, 61] nebo fludrocortizonu [62].

Ačkoliv je akutní onemocnění mozku spojováno s CSW nebo SIADH, tak i přesto se v neurointenzivní péči vyskytují i další typy hyponatrémii [63]. Mezi nejčastější z nich patří hyponatrémie vzniklé nesprávnou farmakoterapií nebo neadekvátní substitucí tekutin.

### **Hypernatrémie u akutního poškození mozku**

Hypernatrémie se u akutního poškození mozku vyskytuje méně často než hyponatrémie. Je však prognosticky závažnější [1, 64, 65]. Hodnoty nad 160 mmol/l patří mezi nezávislé ukazatele vzestupu mortality [6].

Typickým syndromem spojovaným s akutním onemocněním mozku je **centrální diabetes insipidus** [66]. Na neurochirurgických jednotkách intenzivní péče představuje jen 3,7 % všech hypernatrémii [67]. Je však spojen s vysokou mortalitou (72,4 %). Nejvíce se vyskytuje u SAK, zejména na podkladě ruptury aneurysmatu z arterie communicans anterior (ACoA) a KCT (hlavně u fraktur baze lební), méně po operacích hypofýzy a mozkovém krvácení (ICH). Téměř vždy se cDI nachází u těžkého edému mozku a smrti mozku [67].

U cDI vzniká hypernatrémie na podkladě vodní diurézy z nedostatku ADH. Klasický průběh je popisován jako trojfázový. Úvodní diuretická fáze začíná do 12 – 24 hodin a trvá 4 – 8 dní. Následuje antidiuretická fáze, při níž dochází k uvolnění dříve syntetizovaného ADH z degenerující hypofýzy. Třetí fáze manifestního cDI závisí na rozsahu poranění a může být přechodná nebo trvalá. Při polyurii mohou objemy moče dosáhnout až 20 litrů za den [8].

Diagnostika cDI vychází ze sledování hodinové diurézy, specifické hmotnosti a osmolality moče a renálních funkčních parametrů. V laboratorním vyšetření je hypernatrémie nad 145 mmol/l, hyperosmolalita plazmy nad 295 mmol/kg, koncentrace sodného kationu v moči pod 25 mmol/l, poměr močové a plazmatické osmolality nižší než 1. Z renálních funkčních parametrů je zvýšená  $FE_{H_2O}$  a EWC.  $FE_{Na^+}$  je v referenčních mezích nebo snižena a  $C_{El}$  se nachází v referenčních mezích [19].

Centrální diabetes insipidus existuje ve dvou formách. Méně často se vyskytující kompletní cDI a častější inkompletní cDI, u kterého je částečně zachovaná resopce vody v případě mohutného osmotického či hemodynamického stimulu. Diagnózu inkompletní formy cDI lze provést pomocí odpovědi na osmotické podněty. Po restrikcii tekutin by měl následovat pokles diurézy, zvýšení  $U_{Osm}$  o 30 mmol/kg a  $S_{Osm}$  by měla být alespoň 295 mmol/kg a více.

Terapie cDI je kauzální, spočívá v podání desmopressinu – syntetického analogu – 1-deamino-8-D-arginin-vasopresinu, DDAVP. V neurointenzivní péči se upřednostňuje parenterální podání před nazálním. V literatuře se uvádějí ještě další farmaka ovlivňující ADH. Karbamazepin a chlorpropamid poteneují efekt ADH, klofibrát zvyšuje sekreci ADH a thiazidová diuretika jsou efektivní v nepřítomnosti ADH. K doplnění tekutin se používají infúzní roztoky s koncentrací natria respektující  $S_{Na^+}$ , rychlost poklesu se řídí dle daného doporučení pro hypernatrémie.

Mimo centrální diabetes insipidus je znám ještě **nefrogenní diabetes insipidus** [68, 69], který se od centrálního DI liší tím, že chybí odpověď na podání ADH. Na jeho vzniku se může podílet akutní nebo chronické onemocnění ledvin, iontové dysbalance (hypokalémie, hyperkalcémie a hyperkaliurie), osmotická diuréza (manitol, glukóza, urea), hypergamaglobulinémie, srpkovitá anémie, řada farmak (adrenalin, alkohol, amfotericin, angiografické kontrastní látky, atropin, chlorpromazin, difenylhydantoin, doxycyklin, etakrinová kyselina, fenytoin, furosemid, gentamicin, lithium, meticifin, rezerpin, tolazamid a jiná), tvorba protilátek proti ADH a další.

Na NNJIP se většinou jedná o multifaktoriální příčinu hypernatrémie. Nejčastěji vzniká následkem osmoterapie manitolem a dále při renálním selhání [6].

## Osmoterapie u akutního poškození mozku

V neurointenzivní péči se osmoterapie stále používá ke snížení nitrolebního tlaku (ICP) u různých akutních lézí mozku, zejména jsou-li doprovázeny mozkovým edémem [70-76]. Osmotický účinek je dán látkou, která ovlivňuje efektivní osmolalitu ECT. To znamená, že se distribuuje jen v extracelulárním prostoru a volně neprochází přes membránu do prostoru intracelulárního. Při její akumulaci dochází k hypertonicitě ECT, vzniká osmotický gradient, který je následně vyrovnáván přesunem vody, pro kterou je membrána volně průchodná. Výsledkem je snižování obsahu vody v buňce.

Mezi užívané osmoticky aktivní látky patří manitol. První klinické použití manitolu bylo uvedeno Wisem a Chaterem již v roce 1962 [77], ale efekt hyperosmolárních roztoků na snížení nitrolebního tlaku a v terapii edému mozku byl v literatuře uveden mnohem dříve, a to v roce 1919, kdy Weed a McKibben poprvé popsali fyziologickou odpověď na podání osmoticky aktivních látek [78]. Manitol má mimo osmotické účinky ještě účinky reologické, zvyšuje dodávku kyslíku do mozku snížením viskozity krve a zvýšením průtoku krve mozkem [79-81]. Dále je znám jako zametač volných kyslíkových radikálů [82].

I když je osmoterapie manitolem používána od 60 let, tak stále zůstávají otevřené otázky ohledně optimální dávky a intervalu podávání [70]. Jediné doporučení pochází z Brain Trauma Foundation po těžkém kranioencefalním traumatu [83]. Podávání manitolu je také ovlivněno výskytem jeho nežádoucích účinků. Jedná se o akutní renální selhání na podkladě akutní tubulární nekrózy zejména při překročení doporučené hranice osmolality 320 mmol/kg [71, 83-85]. Avšak nyní přibývají názory, že za kontroly doplnění tekutin, nepodávání častých vysokých intermitentních dávek manitolu a kontinuální infúze může být tato hranice překračována, aniž by došlo k renálnímu selhání [76]. Dále se mohou vyskytovat poruchy natriémie, jak hyponatriémie, tak hypernatriémie. Mezi další iontové dysbalance patří hypokalémie, dále paradoxní hyperkalémie při používání vysokých dávek manitolu (2 g/kg), [71]. Jiným nežádoucím účinkem je rebound fenomén, zejména při delším podávání s rozsáhlým poškozením hematoencefalické bariéry [71, 84]. Manitol působí jak ve zdravé, tak v poškozené části mozku [70, 76].

Ačkoliv je manitol stále používán v neurointenzivní péči, přibývají literární údaje dokládající, že hypertonické roztoky natria snižují ICP obdobně jako manitol s nežádoucími účinky menšími nebo podobnými [86-90]. Profylaktické kontinuální podávání roztoků natria snižuje frekvenci nárůstu ICP [90] a bolusové podání může ovlivnit zvýšení ICP, které je refrakterní na manitol [87, 89].

## **Cíl práce**

1. Začlenění výpočtů renálních funkčních parametrů do standardního protokolu diagnostiky a sledování terapie hyponatrémii a hypernatrémii u akutního poškození mozku.
2. Na základě retrospektivně zpracovaných dat vypracovat prospektivní diagnostický protokol.
3. Ověření a zhodnocení prospektivního standardního protokolu v diagnostice a monitorování terapie hyponatrémii a hypernatrémii s cílem vyhodnotit klinický význam zavedených vypočítaných renálních funkčních parametrů.
4. Stanovit význam vyšetření N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) v diferenciální diagnostice hyponatrémii.

## **Metodika**

### **Soubor pacientů**

Studie probíhala na 8 lůžkové neurologicko-neurochirurgické jednotce intenzivní péče (NNJIP) Neurocentra Krajské nemocnice Liberec, na kterou jsou přijímáni pacienti s různým akutním onemocněním mozku, míchy a páteře. Jedná se o pacienty jak s neurologickým, tak s neurochirurgickým onemocněním. Mezi nejčastější onemocnění mozku patří cévní mozková příhoda (CMP) a tumor mozku, méně trauma mozku (KCT). NNJIP je určena pro dospělé pacienty. Výjimečně jsou přijímáni i děti od věku 7 let. Od 1.1.2001 je na NNJIP zavedená systematická počítačová databáze pacientů.

Soubor pacientů a laboratorních dat byl získán z databáze Laboratorního informačního systému Strapro (LIS) Pardubice na oddělení klinické biochemie Krajské nemocnice Liberec pomocí programu LisPed. Retrospektivní soubor pacientů vycházel jen z této databáze. Prospektivní část byla porovnávána s databází pacientů NNJIP. Kritériem pro výběr pacienta do souboru bylo akutní onemocnění mozku a hladina sérového natria pod 135 mmol/l (soubor hyponatrémie) nebo nad 150 mmol/l (soubor hypernatrémie).

Základní charakteristika pacientů – věk, pohlaví, doba hospitalizace, diagnóza, druh poškození mozku (fokální nebo difúzní) a operace ukazuje tabulka 5 pro retrospektivní část, tabulka 6 pro prospektivní část.

Tabulka 5. Základní charakteristika pacientů retrospektivní studie.

Parametr	Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet pacientů	326 (100,0%)	251 (100,0%)	75 (100,0%)	
Rok studie				
1996	58 (17,8%)	52 (20,7%)	6 (8,0%)	0,007
1997	68 (20,9%)	59 (23,5%)	9 (12,0%)	0,024
1998	62 (19,0%)	44 (17,5%)	18 (24,0%)	0,220
1999	67 (20,6%)	45 (17,9%)	22 (29,3%)	0,037
2000	71 (21,8%)	51 (20,4%)	20 (26,7%)	0,250
Muži	201 (61,7%)	160 (63,7%)	41 (54,7%)	0,159
Ženy	125 (38,3%)	91 (36,3%)	34 (45,3%)	0,159
Věk	54,6 let	53,9 let	56,8 let	0,268
Doba hospitalizace	11,7 dne	11,8 dne	11,6 dne	0,221
Fokální léze mozku	203 (62,3%)	159 (63,3%)	44 (58,7%)	0,465
Difúzní léze mozku	123 (37,7%)	92 (36,7%)	31 (41,3%)	0,465
Diagnóza				
CMP	144 (44,2%)	101 (40,2%)	43 (57,3%)	0,009
Tumor	100 (30,7%)	80 (31,9%)	20 (26,7%)	0,387
Trauma	40 (12,3%)	33 (13,1%)	7 (9,3%)	0,364
Epilepsie	13 (4,0%)	12 (4,8%)	1 (1,3%)	0,011
Zánět	13 (4,0%)	13 (5,2%)	0 (0,0%)	0,008
Hydrocefalus	11 (3,4%)	7 (2,8%)	4 (5,3%)	0,309
Ostatní	5 (1,5%)	5 (2,0%)	0 (0%)	0,104
Operace	250 (76,7%)	188 (74,9%)	62 (82,7%)	0,153
Typ operace				
Trepanace	25 (10,0%)	18 (9,6%)	7 (11,3%)	0,700
Kraniotomie	171 (68,4%)	123 (65,4%)	48 (77,4%)	0,072
Kraniektomie	36 (14,4%)	32 (17,0%)	4 (6,5%)	0,027

p-hodnota – statistické porovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie, průměr věk, doba hospitalizace.



Tabulka 6. Základní charakteristika pacientů prospektivní studie.

Parametr	Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet pacientů	378 (100%)	245 (100%)	133 (100%)	0,009
Rok studie				
2001	42 (11,1%)	27 (11,0%)	15 (11,3%)	1,000
2002	39 (10,3%)	17 (6,9%)	22 (16,5%)	0,005
2003	74 (19,6%)	42 (17,1%)	32 (24,1%)	0,135
2004	101 (26,7%)	72 (29,5%)	29 (21,8%)	0,116
2005	122 (32,3%)	87 (35,5%)	35 (26,3%)	0,084
Muži	204 (54,0%)	132 (53,9%)	72 (54,1%)	1,000
Ženy	174 (46,0%)	113 (46,1%)	61 (45,9%)	1,000
Věk (roky)	58,4 ± 14,2	57,2 ± 14,1	60,6 ± 14,1	0,022
Hmotnost (kg)	76,3 ± 15,0	76,0 ± 14,8	76,9 ± 15,3	0,561
Doba hospitalizace (den)	11,1 ± 10,1	10,3 ± 9,8	12,6 ± 10,6	0,035
NYHA	1,4 ± 0,7	1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,7	0,008
Fokální léze mozku	202 (53,4%)	138 (56,3%)	64 (48,1%)	0,132
Difúzní léze mozku	176 (46,6%)	107 (43,7%)	69 (51,9%)	0,132
Diagnóza				
CMP	198 (52,4%)	110 (44,9%)	88 (66,2%)	<0,001
Tumor	78 (20,6%)	59 (24,1%)	19 (14,3%)	0,024
Trauma	57 (15,1%)	38 (15,5%)	19 (14,3%)	0,880
Épilepsie	15 (4,0%)	14 (5,7%)	1 (0,8%)	0,024
Zánět	14 (3,7%)	10 (4,1%)	4 (3,0%)	0,778
Hydrocefalus	10 (2,6%)	9 (3,7%)	1 (0,8%)	0,175
Ostatní	6 (1,6%)	5 (2,0%)	1 (0,8%)	0,670
Operace	272 (72,0%)	161 (65,7%)	111 (83,5%)	<0,001
Typ operace				
Trepanace	33 (12,1%)	17 (10,6%)	16 (14,4%)	0,572
Kraniektomie	45 (16,5%)	21 (13,0%)	24 (21,6%)	0,135
Kraniotomie	150 (55,1%)	95 (59,0%)	55 (49,5%)	0,030

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota -- statistické porovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie.

## Sledované klinické parametry

Sledované klinické parametry v retrospektivní a prospektivní části se částečně lišily. Prospektivní studie byla rozšířena na základě zpracovaných dat z retrospektivní části. V obou částech studie byly hodnoceny ukazatele vztahující se:

**k prognóze pacienta:** Glasgow Outcome Scale (GOS) při propuštění z NNJIP, mortalita na NNJIP, cerebrální ložiskové (hematom, perifokální edém) a difúzní (vasospasmy, edém, hydrocefalus) komplikace, výskyt plicního edému,

**ke vzniku dysnatrémie:** diagnóza onemocnění mozku, fokální nebo difúzní poškození mozku, čas od poškození mozku, hodnota Glasgow Coma Scale (GCS), operace (typ výkonu a čas od operace), vztah k hospitalizaci, vliv terapie

(podávání diuretik a antidiuretik, antiedematózní terapie manitolem a koncentrovanými roztoky natria) a vliv podávaných infuzních roztoků.

**k trvání dysnatrémie:** čas k dosažení normalizace natrémie, změna v natrémii za 24 hodin, terapie dysnatrémie,

**k bilanci tekutin:** příjem tekutin (ml/den), výdej tekutin (ml/den), diuréza (ml/den), bilance tekutin (ml/den). Do příjmu tekutin se započítávaly všechny tekutiny podané perorálně, do sondy a parenterálně (ml/24 hodin). Výdej tekutin se v retrospektivní části vzhledem k nepřesně vedené dokumentaci sestával jen z diurézy (ml/24 hodin) a ztrát tekutin drenáží (ml/24 hodin). V prospektivní studii se již počítal celkový výdej tekutin včetně ztrát teplotou ( $200 \text{ ml na } 1^\circ \text{ C nad } 37^\circ \text{ C}$ ) a kůží včetně přihlídnutí k pocení. U obou částí studie jsme do příjmu tekutin nezahrnuli metabolickou vodu a do výdeje tekutin neměřitelné ztráty.

Prospektivní část studie byla rozšířena o klasifikaci podle New York Heart Association (NYHA), měření centrálního žilního tlaku (CVP, torr) a počítání příjmu natria (mmol/den, mmol/kg/den). Celkový příjem natria spočíval v součtu mmol natria podávaných parenterálně a sondovou výživou. Nebyl započítáván obsah natria v nemocniční stravě. Dále byla zjišťována změna vědomí při vzniku dysnatrémie a pokud pacienti měli CT mozku, byly porovnávány tyto nálezy s předcházejícími.

## **Sledované biochemické parametry**

Z biochemických vyšetření byly sledovány následující parametry (tabulka 7):

### **1. měřené parametry:**

v séru: natrium ( $S_{\text{Na}^+}$ ), kalium ( $S_{\text{K}^+}$ ), kalcium ( $S_{\text{Ca}^{2+}}$ ), magnézium ( $S_{\text{Mg}^{2+}}$ ), chloridy ( $S_{\text{Cl}^-}$ ), fosfor ( $S_{\text{P}}$ ), osmolalita ( $S_{\text{Osm}}$ ), celkové proteiny ( $S_{\text{Prot}}$ ), albumin ( $S_{\text{Alb}}$ ), glukóza ( $S_{\text{Glu}}$ ), urea ( $S_{\text{Urea}}$ ), kreatinin ( $S_{\text{Kr}}$ ), pH ( $B_{\text{pH}}$ ).

v moči: osmolalita ( $U_{\text{Osm}}$ ), denní odpady natria ( $dU_{\text{Na}^+}$ ), kalia ( $dU_{\text{K}^+}$ ), kreatininu ( $dU_{\text{Kr}}$ ), pH ( $U_{\text{pH}}$ ), specifická hmotnost moče (spVm, nejnižší a nejvyšší hodnota za 24 hodin).

Stanovení natria, kalia a chloridů v séru a moči bylo prováděno na přístroji COBAS Integra 800 (Roche Diagnostics, Switzerland) iontově selektivními elektrodami nepřímou, resp. přímou potenciometrií. Kreatinin, urea v séru a moči a magnézium, fosfor, kalcium, celkové proteiny a albumin v séru byly stanovovány také na analyzátoru COBAS Integra 800 (Roche Diagnostics, Switzerland) fotometricky, reagensii stejného výrobce. Osmolalita v séru a moči byla měřena na kryoskopickém osmometru Fiske 210 (Advanced Instruments Inc., Norwood, Massachusetts). Hodnoty B\_pH byly získávány na analyzátoru krevních plynů ABL 625 (Radiometer, Denmark). Ke sledování pH moči (U\_pH) byly používány výsledky semikvantitativního stanovení diagnostickými proužky na přístroji Urisys 2400 (Roche Diagnostics, Switzerland). Specifická hmotnost moče byla měřena urometrem na NNJIP.

## 2. vypočtené parametry:

vypočtená osmolalita (S\_OsmV), vypočtená efektivní osmolalita (S\_OsmE), poměr močové osmolality a sérové (U\_Osm / S\_Osm), poměr denního odpadu natria a kalia ( $dU_{Na^+} / dU_{K^+}$ ), clearance kreatininu (C\_Kr), osmolální clearance (C\_Osm), elektrolytová clearance (C\_EI), clearance natria (C\_Na<sup>+</sup>), clearance kalia (C\_K<sup>+</sup>), clearance bezsolutové vody (C\_H<sub>2</sub>O), bezelektrolytové vody (EWC), frakční exkrece osmolální (FE\_Osm), frakční exkrece natria (FE\_Na<sup>+</sup>), frakční exkrece kalia (FE\_K<sup>+</sup>), frakční exkrece vody (FE\_H<sub>2</sub>O).

Pro výpočet osmolality (S\_osmV) a efektivní osmolality (S\_osmE) byly použity tyto vzorce:

$$S\_OsmV = 2 \times Na^+ + \text{glukóza} + \text{urea}$$

$$S\_OsmE = 2 \times Na^+ + \text{glukóza}.$$

Clearance kreatininu (rovnice 1) byla vypočítána podle obecného vztahu pro clearance s korekcí na tělesný povrch. Další výpočty renálních funkčních parametrů – clearance osmolální (rovnice 2), elektrolytová (rovnice 3), natria (rovnice 4), kalía (rovnice 5), bezsolutové vody (rovnice 6) a bezelektrolytové vody (rovnice 7), frakční exkrece osmolální (rovnice 8), natria (rovnice 9), kalía (rovnice 10) a vody (rovnice 11) – byly provedeny podle výpočtových rovnic:

- 1)  $C_{\text{Kr}} = (U_{\text{Kr}} \times V) / (\check{\text{C}}\text{as} \times S_{\text{Kr}} \times \text{Povrch})$
- 2)  $C_{\text{Osm}} = (U_{\text{Osm}} \times V) / (\check{\text{C}}\text{as} \times S_{\text{Osm}})$
- 3)  $C_{\text{El}} = V \times [(U_{\text{Na}^+} + U_{\text{K}^+}) + U_{\text{Glu}}] / [(S_{\text{Na}^+} + S_{\text{K}^+}) + S_{\text{Glu}}] \times \check{\text{C}}\text{as}$
- 4)  $C_{\text{Na}^+} = (U_{\text{Na}^+} \times V) / (\check{\text{C}}\text{as} \times S_{\text{Na}^+})$
- 5)  $C_{\text{K}^+} = (U_{\text{K}^+} \times V) / (\check{\text{C}}\text{as} \times S_{\text{K}^+})$
- 6)  $C_{\text{H}_2\text{O}} = (V / \check{\text{C}}\text{as}) - C_{\text{Osm}}$
- 7)  $\text{EWC} = (C_{\text{Osm}} + C_{\text{H}_2\text{O}}) \times (1 - (U_{\text{Na}^+} + U_{\text{K}^+}) / (S_{\text{Na}^+} + S_{\text{K}^+}))$
- 8)  $\text{FE}_{\text{Osm}} = (U_{\text{Osm}} \times S_{\text{Kr}}) / (S_{\text{Osm}} \times U_{\text{Kr}} \times 1000)$
- 9)  $\text{FE}_{\text{Na}^+} = (U_{\text{Na}^+} \times S_{\text{Kr}}) / (S_{\text{Na}^+} \times U_{\text{Kr}} \times 1000)$
- 10)  $\text{FE}_{\text{K}^+} = (U_{\text{K}^+} \times S_{\text{Kr}}) / (S_{\text{K}^+} \times U_{\text{Kr}} \times 1000)$
- 11)  $\text{FE}_{\text{H}_2\text{O}} = S_{\text{Kr}} / (U_{\text{Kr}} \times 1000)$

Jednotky, v nichž byly hodnoty měřených parametrů dosazovány do rovnic pro výpočet renálních funkčních parametrů, jsou uvedeny v tabulce 7. Hodnoty objemu moče (V) jsou v litrech a čas v sekundách.

Měřené a vypočítané renální funkční parametry byly hodnoceny jen s  $C_{\text{Kr}}$  nad 1,15 ml/s a ze sběru moče v období 24 hodin. Tyto parametry se staly součástí biochemického přehledu výsledků vyšetření z oddělení klinické biochemie (vzorce ověřeny podle „Encyklopedie laboratorní medicíny“, Jabor A., Zámečník J., Palička V.).

Tabulka 7. Přehled sledovaných biochemických parametrů v retrospektivní a prospektivní části studie.

Parametr		Referenční meze	Retrospektivní studie	Prospektivní studie
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	135 – 146	+	+
S K <sup>+</sup>	mmol/l	3,8 – 5,5	+	+
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2 – 2,75	+	+
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	0,7 – 1,1	+	+
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	97 – 108	+	+
S P	mmol/l	0,7 – 1,5	+	+
S Osm	mmol/kg	275 – 295	+	+
S OsmV	mmol/kg	275 – 300	+	+
S OsmE	mmol/kg	272 – 290	+	+
S Prot	g/l	65 – 80	+	+
S Alb	g/l	32 – 53	+	+
S Glu	mmol/l	3,3 – 6,1	+	+
S Urea	mmol/l	2,8 – 7,5	+	+
S Kr	umol/l	35 – 115	+	+
B pH		7,36 – 7,44	+	+
U Osm	mmol/kg	50 – 850	+	+
U Osm / S Osm			-	+
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	100 – 260	+	+
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	40 – 90	+	+
dU Na <sup>+</sup> / dU K <sup>+</sup>		100 – 260	-	+
dU Kr	mmol/den	4,5 – 18	-	+
C Kr	ml/s	1,15 – 2	+	+
C Osm	ml/s	0,03 – 0,05	+	+
C El	ml/s	0,011 – 0,023	+	+
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,008 – 0,016	+	+
C K <sup>+</sup>	ml/s	0,083 – 0,250	-	+
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,027 – -0,007	+	+
C EWC	ml/s	-0,000 +/- 0,006	+	+
FE Osm		0,01 – 0,035	+	+
FE Na <sup>+</sup>		0,004 – 0,012	+	+
FE K <sup>+</sup>		0,040 – 0,190	-	+
FE H <sub>2</sub> O		0,01 – 0,02	+	+
U pH		5,0 – 6,0	-	+
SpVm	kg/m <sup>3</sup>	1015 – 1025	-	+

## **Základní dělení studie**

Studie měla dvě části. První část spočívala v retrospektivním zhodnocení dat v období od 1.1.1996 do 31.12.2000. Druhá část probíhala podle prospektivního standardního protokolu pro diagnostiku hyponatrémii a hypernatrémii na NNJIP v období od 1.1.2001 do 31.12.2005. Obě části studie jak retrospektivní, tak prospektivní, měly stejné sledované období pěti let. Prospektivní část probíhala již se současně vedenou databází NNJIP. Ve sledovaném období od roku 2001 do 2005 bylo na NNJIP přijato s akutním onemocněním mozku celkem 1546 pacientů.

## **Metodika retrospektivní studie**

Nejprve byla zpracována retrospektivní část, zvláště soubor hyponatrémii a hypernatrémii.

### **Hyponatrémie**

V první fázi byly hyponatrémie rozděleny podle vztahu k měřené sérové osmolalitě do tří skupin: 1) hyponatrémie s hodnotou  $S_{Osm}$  v referenčních mezích, 2) hyponatrémie s hyperosmolalitou ( $S_{Osm} > 295$  mmol/kg) a 3) hyponatrémie s hypoosmolalitou ( $S_{Osm} < 275$  mmol/kg). V další fázi byla provedena diferenciální diagnostika hypoosmolálních hyponatrémii pomocí měřených a vypočtených funkčních renálních parametrů. Podrobněji byl zhodnocen soubor s CSW. Jako samostatný podsoubor byly vybrány hyponatrémie s hodnotou sérového natria pod 130 mmol/l.

### **Hypernatrémie**

Nejprve byla provedena diagnostika cDI podle hodinové diurézy, specifické hmotnosti a osmolality moče, renálních funkčních parametrů a odpovědi na podání desmopressinu. Zbylé hypernatrémie byly zařazeny do souboru, který byl označen „non cDI“. Pacienti, kteří neměli změřenou sérovou osmolalitu, byly z hodnocení vyřazeny. Jako samostatné podskupiny byly vybrány hypernatrémie s hodnotou sérového natria nad 156 mmol/l a 160 mmol/l.

## Metodika prospektivní studie

Prospektivní studie probíhala podle standardního protokolu pro diagnostiku hyponatrémii a hypernatrémii na NNJIP (tabulka 8).

Tabulka 8. Standardní protokol pro diagnostiku hyponatrémii a hypernatrémii na NNJIP.

<b>NATRIOVÝ PROTOKOL</b>	
Při hyponatrémii (<135mmol/l) nebo hypernatrémii (> 150mmol/l). Zkratka: Na protokol	
Kontrola zkumavky !!! CAVE záměna !!! Kontrola vypsání žádanky před předáním do laboratoře !!! Kontrola naordinovaných odběrů + vypsání žádanky - noční směnou. Veškeré odebrané odběry vypsát do dokumentace pacienta.	
Hlavní časy odběrů	6:00 – 12:00 – 18:00 – 24:00 hodin
<b>ODBĚR SE NESMÍ PROVÁDĚT Z KONČETINY, KDE JE INFÚZE !!!</b>	
<b>6:00 hodin</b> Biochemické vyšetření krve: glukóza, Na, K, Cl, Ca, Mg, P, urea, kreatinin, proteiny, albumin, osmolalita séra, KP. Krevní obraz (KO). Biochemické vyšetření moče: osmolalita moče, odpady v moči (minerály, kreatinin, urea), moč + sediment, z údajů dopočítané renální funkční parametry.	
<b>12:00 hodin</b> Základní minerály - Na, K, Cl.	
<b>18:00 hodin</b> Základní minerály, osmolalita séra a moče.	
<b>24:00 hodin</b> Základní minerály	

Součástí protokolu bylo sledování přesné bilance tekutin, u závažnějších stavů byla měřena hodinová diuréza, hodinová bilance tekutin a měření centrálního žilního tlaku (CVP).

U pacientů s akutním onemocněním mozku se prováděla denní monitorace natrémie. Jakmile došlo ke vzniku dysnatrémie, ihned se zahájila monitorace a laboratorní vyšetření podle daného protokolu. Byla stanovena cílová hodnota sérového natria za 24 hodin dle doporučení pro korekci natrémie. Při větších posunech natrémie byly prováděny i častější kontroly, např. v hodinovém nebo tříhodinovém intervalu. Diagnostika dysnatrémie byla stanovena podle renálních funkčních parametrů.

Terapie hyponatrémie u CSW spočívala v kontinuálním podávání koncentrovaného 10 % NaCl a fyziologického roztoku. Při polyurii byl přidáván fludrokortizon. U eDI byl podáván desmopressin v parenterální formě – intravenózním bolusem v úvodní dávce 1 ug. Další dávky byly podávány podle množství diurézy. Terapie ostatních typů hypernatrémie spočívala v podání diuretika hydrochlorothiazidu. U všech hypernatrémii byly podávány dle doporučení různé druhy hypotonických infuzních roztoků podle hladiny natrémie a postupu korekce.

Zpracování dat prospektivní studie probíhalo podle vzoru retrospektivní části.



## Stanovení N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP)

Prospektivní studie u hyponatrémii byla rozšířena u 40 pacientů o vyšetření N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP). Do souboru byli zařazeni jen pacienti s normálními renálními parametry. Základní charakteristika pacientů je uvedena v tabulce 9.

Jako samostatné podskupiny byly zpracovány hypoosmolální a normoosmolální hyponatrémie. Statistické srovnání mezi jednotlivými podskupinami bylo provedeno jen u pacientů, kteří byli klasifikováni kardiologem, internistou nebo anesteziologem jako NYHA I (tabulka 10). Další samostatnou skupinu tvořili pacienti s CSW a NYHA I.

Kontrolní skupinu tvořili pacienti s akutním onemocněním mozku a s normonatrémii, kteří splňovali vstupní kritéria: 1) NYHA I. a 2) normální renální parametry. Základní charakteristiku pacientů ukazuje tabulka 9.

Z klinických a biochemických parametrů byly hodnoceny stejné ukazatele jako v celém souboru hyponatrémii.

Tabulka 9. Základní charakteristika pacientů v souboru s NT-proBNP.

Parametr	Hyponatrémie	Normonatrémie
Počet pacientů	40	20
Muži	21 (52,5%)	12 (60%)
Ženy	19 (47,5%)	8 (40%)
Věk (roky)	53,5 ± 14,4	51,7 ± 12,9
Hmotnost (kg)	79,4 ± 15,7	77,6 ± 12,1
Doba hospitalizace (den)	18,0 ± 10,8	19,3 ± 13,4
NYHA	1,1 ± 0,4	1,0 ± 0,0
Operace	24 (60%)	16 (80%)
Diagnóza		
CMP	21 (52,5%)	12 (60%)
Tumor	9 (22,5%)	3 (15%)
KCT	4 (10%)	1 (5%)
Zánět	1 (2,5%)	0 (0%)
Epilepsie	2 (5%)	1 (5%)
Hydrocefalus	3 (7,5%)	2 (10%)
Ostatní	0 (0%)	1 (5%)

průměr ± směrodatná odchylka.

Tabulka 10. Základní charakteristika pacientů v souboru s NT-proBNP a NYHA I. u hypoosmolální a normoosmolální hyponatrémie.

Parametr		Hypoosmolální hyponatrémie	Normoosmolální hyponatrémie	p-hodnota
Počet pacientů	pts	13	25	
Věk	roky	46,3 ± 16,2	54,9 ± 11,8	0,069
Hmotnost	kg	70,8 ± 12,4	80,8 ± 14,2	0,038
Doba hospitalizace	den	18,2 ± 13,0	20,7 ± 10,8	0,534
Operace	pts	9 (69%)	16 (64%)	
Den po operace	den	9,9 ± 11,5	10,6 ± 9,6	0,878
Diagnóza				
CMP	pts	4 (31%)	14 (56%)	
Tumor	pts	4 (31%)	4 (16%)	
KCT	pts	3 (23%)	3 (12%)	
Zánět	pts	0 (0%)	1 (4%)	
Epilepsie	pts	1 (8%)	1 (4%)	
Hydrocefalus	pts	1 (8%)	2 (8%)	

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota -- statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

Stanovení NT-proBNP bylo prováděno imunochemickou metodou přesněji, elektrochemiluminiscenční imunometodou (ElectroChemiLuminiscence ImunoAssay - ECLIA) pomocí soupravy Roche Diagnostics na analyzátoru Elecsys 2010 (Roche). Za cut-off byla vzata hodnota horní referenční meze (125 pg/ml) převzatá z doporučení výrobce, která je výsledkem studií zaměřených na interpretaci hodnot NT-proBNP.

Prospektivní protokol byl schválen etickou komisí Krajské nemocnice Liberec.

## **Statistické zpracování**

Výsledky byly zpracovány programem Statistika 7.0, StatSoft, Inc. (2004) STATISTICA (data analysis software systém, version 7, USA). Pro určení rozdílu ve spojitých proměnných byl použit parametrický t-test (při splnění normality dat) nebo neparametrický M-W U test. Určení rozdílu ve spojitém parametru mezi třemi skupinami pacientů bylo provedeno pomocí testu ANOVA (při splnění normality dat) nebo neparametrického Kruskal-Wallis ANOVA testu. Srovnání kategoriálních parametrů bylo zpracováno pomocí Fisherova testu a M-L Chi-square testu. Fischer test byl použit pouze pro srovnání dvou skupin při malém počtu pacientů, v ostatních případech byl použit M-L Chi-square test. Korelace NT-proBNP se sledovanými parametry byla provedena pomocí Pearsonovy korelace (při splnění normality dat) nebo neparametrické Spearmanovy korelace (při porušení normality).

## Výsledky

### Retrospektivní část

Za sledované pětileté retrospektivní období byla dysbalance sérového natria zjištěna u 326 (100 %) pacientů. Převážně se jednalo o hyponatrémie (251 pacientů, 77 %), méně hypernatrémie (75 pacientů, 23 %). Celkem bylo zaznamenáno 928 (100 %) dní s dysnatrémii, většinu tvořily hyponatrémie (736 dní, 79 %), méně hypernatrémie (192 dny, 21 %).

Nejčastější diagnózu v našem souboru představovala cévní mozková příhoda (CMP). V celém souboru i u obou typů dysnatrémii převažovalo subarachnoidální krvácení (SAK), méně se vyskytla u intracerebrálního krvácení (ICH) a nejméně u ischemické cévní mozkové příhody (ICMP).

Převážná část pacientů byla operována a dysbalance nejčastěji vznikla až po operaci.

Hypernatrémie byla spojena s vyšším výskytem cerebrálních komplikací ( $p = 0,001$ ), s horším GOS ( $p = 0,002$ ) a také s větší úmrtností na NNJIP ( $p = 0,001$ ), ale vznikla při významně nižším GCS ( $p = 0,001$ ).

Antiedematózní terapie se vyskytla častěji před vznikem hypernatrémie ( $p = 0,001$ ). Významný rozdíl nebyl sledován v podávání diuretické terapie ( $p = 0,099$ ).

Charakteristiku retrospektivního souboru uvádí tabulka 11 a 12 (mezi souborem hyponatrémie a s hypernatrémie bylo provedeno statistické srovnání).

Tabulka 11. Charakteristika pacientů v retrospektivní studii.

Parametr		Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet pacientů	pts	326 (100,0%)	251 (100,0%)	75 (100,0%)	
Diagnóza					
CMP	pts	144 (44,2%)	101 (40,2%)	43 (57,3%)	0,009
SAK	pts	61 (42,4%)	41 (40,6%)	20 (46,5%)	0,512
ICH	pts	53 (36,8%)	36 (35,6%)	17 (39,5%)	0,659
ICMP	pts	30 (20,8%)	24 (23,8%)	6 (14,0%)	0,172
Operace					
Po operaci	pts	218 (66,9%)	161 (64,1%)	57 (76,0%)	0,056
Den vzniku po operaci	den	5,5 ± 6,5	6,2 ± 6,5	3,7 ± 5,0	0,002
Komplikace cerebrální					
Ložiskové	pts	103 (62,0%)	69 (60,0%)	34 (66,7%)	0,344
Difúzní	pts	98 (59,0%)	68 (59,1%)	30 (58,8%)	0,970
Plnění edém					
Ne	pts	317 (97,3%)	247 (98,4%)	70 (93,3%)	0,480
Alveolární	pts	4 (1,2%)	3 (1,2%)	1 (1,3%)	0,925
Intersticiální	pts	5 (1,5%)	1 (0,4%)	4 (5,2%)	0,006
GOS		3,7 ± 1,2	3,9 ± 1,1	3,3 ± 1,4	0,002
Mortalita na NNJIP	pts	20 (6,1%)	6 (2,4%)	14 (18,4%)	0,001

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie, CMP – cévní mozková příhoda, SAK – subarachnoidální krvácení, ICH – intracerebrální krvácení, ICMP – ischemická cévní mozková příhoda, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 12. Charakteristika dysnatrémii v retrospektivní studii.

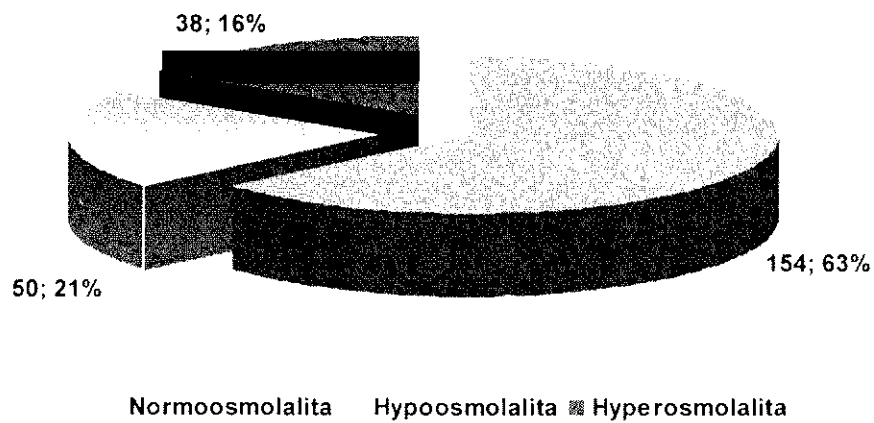
Parametr		Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet dnů dysnatrémie	den	928 (100,0%)	736 (100,0%)	192 (100,0%)	
Dny dysnatrémie	den	2,8 ± 3,6	2,9 ± 3,8	2,6 ± 2,8	0,713
GCS		13,2 ± 2,6	13,6 ± 2,2	12,0 ± 3,4	0,001
Vznik od léze mozku	den	14,4 ± 18,8	14,4 ± 17,7	14,2 ± 22,1	0,359
Při přijetí na NNJIP	pts	87 (26,7%)	74 (29,5%)	13 (17,3%)	0,030
Antiedematózní terapie					
Manitol	pts	152 (47,9%)	101 (40,2%)	55 (72,4%)	0,001
NaCl 10%	pts	8 (5,1%)	4 (4,0%)	4 (7,3%)	0,381
Djūretikum	pts	31 (9,5%)	20 (8,0%)	11 (14,5%)	0,099
Furosemid	pts	27 (87,1%)	16 (80,0%)	11 (100,0%)	0,050
Přijem tekutin	ml/den		4000,9 ± 1504,0	3836,3 ± 980,9	0,240
Infúze	ml/den		2020,3 ± 1334,1	2229,9 ± 984,8	0,097
Výdej tekutin	ml/den		3693,2 ± 1856,3	3210,6 ± 1199,8	0,018
Djūreza	ml/den		3550,9 ± 1849,3	3082,9 ± 1262,2	0,016

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku – den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, při přijetí – dysnatrémie přítomna při přijetí na NNJIP.

## Hyponatrémie

Hyponatrémie byla nejčastěji spojena se sérovou normoosmolalitou (154 pacienti, 297 dní), část s hyperosmolalitou (38 pacientů, 41 den) a pouze 50 pacientů (169 dní) mělo hypoosmolalitu séra (graf 1). Ostatní pacienti neměli změřenou sérovou osmolalitu, proto již nebyli hodnoceni. Popisnou charakteristiku jednotlivých skupin uvádí tabulka 13.

Graf 1. Počet pacientů s hyponatrémií ve vztahu k měřené sérové osmolalitě.



Tabulka 13. Základní charakteristika hyponatrémii v retrospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
Počet pacientů	pts	50 (100,0%)	38 (100,0%)	154 (100,0%)	
Rok studie					
1996	pts	10 (20,0%)	6 (15,8%)	24 (15,6%)	0,767
1997	pts	10 (20,0%)	10 (26,3%)	40 (26,0%)	0,668
1998	pts	8 (16,0%)	7 (18,4%)	35 (22,7%)	0,544
1999	pts	11 (22,0%)	6 (15,8%)	30 (19,5%)	0,762
2000	pts	11 (22,0%)	9 (23,7%)	25 (16,2%)	0,458
Muži	pts	37 (74,0%)	22 (57,9%)	105 (68,2%)	0,278
Ženy	pts	13 (26,0%)	16 (42,1%)	49 (31,8%)	0,278
Věk	roky	48,5 ± 18,9	53,9 ± 14,4	55,2 ± 15,2	0,089
Doba hospitalizace	den	18,7 ± 12,7	9,8 ± 10,4	13,7 ± 11,2	0,001
Fokální léze mozku	pts	28 (56,0%)	28 (73,7%)	98 (63,6%)	0,226
Difúzní léze mozku	pts	22 (44,0%)	10 (26,3%)	56 (36,4%)	0,226
Diagnóza					
CMP	pts	17 (34,0%)	13 (34,2%)	65 (42,2%)	0,458
KCT	pts	13 (26,0%)	4 (10,5%)	19 (12,3%)	0,061
Tumor	pts	9 (18,0%)	18 (47,4%)	52 (33,8%)	0,010
Epilepsie	pts	1 (2,0%)	1 (2,6%)	4 (2,6%)	0,969
Zánět	pts	4 (8,0%)	2 (5,3%)	6 (3,9%)	0,538
Hydrocefalus	pts	5 (10,0%)	0 (0,0%)	5 (3,2%)	0,035
Ostatní	pts	1 (2,0%)	0 (0,0%)	3 (1,9%)	0,502
CMP					
ICMP	pts	5 (29,5%)	2 (15,4%)	15 (23,1%)	0,658
ICH	pts	3 (17,6%)	6 (46,1%)	23 (35,4%)	0,209
SAK	pts	9 (52,9%)	5 (38,5%)	27 (41,5%)	0,656
Operace	pts	43 (86,0%)	30 (78,9%)	127 (82,5%)	0,683
Po operaci	pts	39 (78,0%)	25 (65,8%)	115 (74,8%)	0,423
Den vzniku po operaci	den	11,4 ± 9,0	4,2 ± 3,7	7,5 ± 7,8	0,002
Typ operace					
Trepanace	pts	7 (16,4%)	3 (10,0%)	13 (10,2%)	0,565
Kraniotomie	pts	24 (55,8%)	19 (63,3%)	78 (61,4%)	0,765
Kraniektomie	pts	6 (14,0%)	7 (23,3%)	22 (17,3%)	0,590
Komplikace cerebrální	pts	35 (70,0%)	16 (42,1%)	79 (51,3%)	0,019
Ložiskové	pts	22 (62,9%)	9 (56,3%)	45 (57,0%)	0,824
Difúzní	pts	22 (62,9%)	13 (81,3%)	51 (64,6%)	0,358
Plicní edém					
Ne	pts	49 (98,0%)	37 (97,4%)	150 (97,4%)	0,969
Alveolární	pts	1 (2,0%)	1 (2,6%)	3 (1,9%)	0,967
Intersticiální	pts	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0,636
GOS		3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,1	0,956
Mortalita na NNJP	pts	3 (6,0%)	2 (5,3%)	5 (3,2%)	0,660

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GOS – při propuštění z NNJP.

Průměrná hodnota sérového natria byla významně nižší u hypoosmolální hyponatrémie ( $p = 0,001$ ). V této skupině se nejvíce hodnot  $S_{Na}^+$  nacházelo pod hranicí 130 a také doba hyponatrémie byla významně delší ( $p = 0,001$ ).

Celkem bylo zjištěno 507 dní s hyponatrémií, převážně (59 %) se jednalo o normoosmolální, méně (33 %) hypoosmolální a nejméně se vyskytly hyperosmolální hyponatrémie (8 %).

U 22 (57,9 %) pacientů s hyperosmolální hyponatrémií byla podávána antiedematózní terapie, u všech se jednalo o manitol, v jednom případě v kombinaci s 10 % NaCl. Podrobnější charakteristika hyponatrémií je uvedena v tabulce 14.

Tabulka 14. Charakteristika hyponatrémií v retrospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	129,6 ± 4,0	132,3 ± 2,6	132,5 ± 1,7	0,001
S Na <sup>+</sup> 130 -134	den	104 (61,5%)	36 (87,8%)	278 (93,6%)	
S Na <sup>+</sup> <130	den	65 (38,5%)	5 (12,2%)	19 (0,3%)	
Posun (+) S Na <sup>+</sup> za 24 h	mmol/l	4,9 ± 3,8	4,2 ± 3,8	4,0 ± 3,1	0,173
Počet dní hyponatrémie	den	169 (33%)	41 (8%)	297 (59%)	
Doba trvání	den	3,4 ± 4,0	1,1 ± 0,2	1,9 ± 1,7	0,001
GCS		13,1 ± 2,3	13,5 ± 2,5	13,5 ± 2,3	0,001
Vznik od léze mozku	den	18,0 ± 18,6	10,5 ± 22	18,7 ± 20	0,001
Při přijetí na NNJIP	pts	11 (22,0%)	15 (39,5%)	30 (19,4%)	0,043
Antiedematózní terapie	pts	11 (22,0%)	22 (57,9%)	60 (38,7%)	0,002
Manitol	pts	11 (100,0%)	22 (100,0%)	58 (96,7%)	0,406
NaCl 10%	pts	1 (9,1%)	1 (4,5%)	4 (6,7%)	0,874
Příjem tekutin	ml/den	4153,9 ± 1221,9	3339,2 ± 856,5	3957,5 ± 1695,2	0,001
Infúze	ml/den	2038,5 ± 1108,2	1983,2 ± 772,7	2007,6 ± 1506,0	0,994
Výdej tekutin	ml/den	3930,4 ± 1675,9	2600,0 ± 1012,6	3619,5 ± 1997,1	0,001
Diuréza	ml/den	3799,5 ± 1670,3	2418,8 ± 1018,4	3479,7 ± 1983,8	0,001
Bilance tekutin negativní	den	50 (29,6%)	1 (2,4%)	65 (21,9%)	0,001

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku – den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, při přijetí – dysnatrémie přítomna při přijetí na NNJIP.

Z biochemických vyšetření byla zaznamenána statisticky významně vyšší hodnota glykémie (p = 0,001) a urey v séru (p = 0,001) u hyperosmolální hyponatrémie. Hodnoty biochemických parametrů uvádí tabulka 15.



Tabulka 15. Biochemické parametry u hyponatrémie v retrospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
S Osm	mmol/kg	267,3 ± 6,4	303,9 ± 7,9	283,0 ± 5,4	0,001
S OsmV	mmol/kg	269,2 ± 8,6	284,4 ± 9,0	277,8 ± 4,9	0,001
S OsmE	mmol/kg	265,4 ± 8,0	274,2 ± 5,5	272,0 ± 4,1	0,001
U Osm	mmol/kg	509,5 ± 178,9	571,1 ± 205,5	575,8 ± 190,7	0,003
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,1 ± 0,5	4,5 ± 0,7	4,2 ± 0,6	0,006
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,222
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	0,8 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,2	0,001
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	96,8 ± 5,3	98,1 ± 3,7	98,6 ± 4,0	0,001
S P	mmol/l	1,0 ± 0,3	1,1 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,059
S Prot	g/l	64,8 ± 8,1	67,2 ± 8,7	63,9 ± 7,6	0,578
S Alb	g/l	36,7 ± 4,8	37,4 ± 6,0	37,4 ± 4,7	0,733
S Glu	mmol/l	6,1 ± 1,3	9,8 ± 5,2	7,0 ± 2,4	0,001
S Urea	mmol/l	3,9 ± 1,6	9,9 ± 6,9	5,8 ± 2,7	0,001
S Krea	umol/l	67,8 ± 15,0	118,9 ± 129,8	78,0 ± 53,1	0,001
B PH		7,438 ± 0,045	7,421 ± 0,057	7,436 ± 0,042	0,237

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota -- statistické srovnání mezi jednotlivými typy hyponatrémii.

### Hypoosmolální hyponatrémie

Za pětileté období byla hypoosmolální hyponatrémie zjištěna u 50 pacientů. Diferenciální diagnostiku bylo možné provést jen u 29 (58 %) pacientů, protože ostatní pacienti neměli renální funkční parametry. CSW byl diagnostikován u 25 pacientů. U zbylých 4 pacientů vznikla hyponatrémie následkem nesprávně podaného desmopressinu. SIADH nebylo diagnostikováno u žádného pacienta. Nikdo z pacientů neměl pontinní myelinolýzu.

### Cerebral Salt Wasting syndrome

CSW byl zjištěn u 25 pacientů, 19 mužů a 6 žen s průměrným věkem 48,6 ± 17,9 let (rozmezí 19 – 74 let), s průměrnou hmotností 74,6 ± 19,7 kg. Průměrná doba hospitalizace činila 20,4 ± 14,5 dne (rozmezí 5 – 73 dny). Nejčastější diagnózu v našem souboru představovala cévní mozková příhoda (9 pacientů, z toho 5 subarachnoidálních krvácení, 1 intracerebrální hematom a 3 ischemické cévní mozkové příhody). Druhou nejčastější diagnózou bylo kraniocerebrální trauma (8 pacientů). Dále byli zastoupeni pacienti s tumorem (2), infekcí (3), hydrocefalem (2) a ostatní diagnózou (1). Většina pacientů (19, 76,0 %) měla operaci (kraniotomie u 10 pacientů, kraniektomie u 3 a

trepanace u 2 pacientů). Hyponatrémie nejčastěji vznikla až po operaci (17 pacientů). Průměrná doba vzniku po operaci činila  $10,2 \pm 9,4$  dne. Celkem bylo zaznamenáno 75 dnů hyponatrémie s průměrnou dobou trvání  $4,9 \pm 5,1$  dne (rozmezí 1 – 22 dny). Průměrné GCS při vzniku hyponatrémie činilo  $13,0 \pm 2,5$  (rozmezí 7 – 15). Další parametry ukazuje tabulka 16.

Cerebrální komplikace se vyskytly u 19 pacientů (76,0 %). 2 pacienti zemřeli na NNJIP. Průměrná hodnota GOS činila  $3,8 \pm 1,2$ . U žádného pacienta nedošlo ke vzniku plicního edému.

Tabulka 16. Parametry u pacientů s CSW.

Parametr		Průměr	SD	Medián	p-hodnota
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	129,5	3,4	130,0	<0,001
S Na <sup>+</sup> 130-134	mmol/l	131,9 (N42)	1,5	132,0	<0,001
S Na <sup>+</sup> <130	mmol/l	126,5 (N33)	2,6	127,0	<0,001
Posun (+) S Na <sup>+</sup> za 24h	mmol/l	5,5	3,7	5,0	<0,001
S Osm	mmol/kg	267,5	5,8	269,0	<0,001
S OsmV	mmol/kg	268,8	7,5	269,0	<0,001
S OsmE	mmol/kg	265,3	7,0	265,0	<0,001
U Osm	mmol/kg	537,6	171,3	528,5	<0,001
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,1	0,5	4,1	
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,1	0,2	2,1	
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	0,8	0,1	0,8	
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	98,2	4,2	98,0	0,018
S P	mmol/l	1,0	0,3	1,0	
S Alb	g/l	37,4	4,8	37,7	
S Glu	mmol/l	5,9	1,1	5,7	
S Urea	mmol/l	3,6	1,6	3,4	
S Kr	umol/l	66,4	13,9	65,0	
B PH		7,429	0,041	7,429	
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	546,6	383,7	507,0	<0,001
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	66,3	38,5	60,1	<0,001
C Kr	ml/s	2,2	0,6	2,1	0,053
C Osm	ml/s	0,092	0,042	0,084	<0,001
C EI	ml/s	0,065	0,036	0,057	<0,001
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,061	0,036	0,052	<0,001
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,042	0,034	-0,044	<0,001
EWC	ml/s	-0,015	0,032	-0,013	<0,001
FE Osm		0,045	0,021	0,039	0,001
FE Na <sup>+</sup>		0,029	0,016	0,025	<0,001
Příjem tekutin	ml/den	4464,1	1464,4	4200,0	
Infuze	ml/den	2239,4	1229,3	1950,0	
Výdej tekutin	ml/den	4270,4	1856,1	3925,0	
Diuréza	ml/den	4175,8	1869,6	3900,0	
Bilance tekutin					
Negativní	ml/den	-890,7 (N=29)	-661,1	-800,0	
Pozitivní	ml/den	1113,4	1378,1	800,0	

p-hodnota – statistická významnost vztažena k normě, N – celkový počet dní.

Terapie CSW syndromu spočívala u 22 pacientů (88 %) v podávání koncentrované NaCl (10 %). Fludrocortizon byl přidáván 7 pacientům.

### Hyponatrémie s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l

Z 251 pacienta s hyponatrémií bylo zaznamenáno 51 (21 %) s hodnotou sérového natria pod 130 mmol/l. Celkem se jednalo o 106 dní, nejčastěji jsme se setkali s hypoosmolalitou séra (65 dní), méně s normoosmolalitou (19 dní) a nejméně byla zastoupena hyperosmolalita séra (5 dní), (tabulka 17). Zbylé hyponatrémie neměly změřenou sérovou osmolalitu.

Tabulka 17. Sérové natrium u skupiny hyponatrémií s hodnotou sérového natria pod 130 mmol/l.

Hyponatrémie		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
Všechny hyponatrémie	den	169 (100,0%)	41 (100,0%)	297 (100,0%)	
S Na <sup>+</sup> <130mmol/l	den	65 (38,5%)	5 (12,2%)	19 (6,3%)	
S Na <sup>+</sup> <130mmol/l	mmol/l	126,0 ± 4,2	126,4 ± 2,1	127,9 ± 1,2	0,132

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, den – celkový počet dní.

U pacientů s hyponatrémií pod 130 mmol/l byla sice významně vyšší doba hospitalizace ( $p < 0,001$ ), doba trvání hyponatrémie ( $p < 0,001$ ), více cerebrálních komplikací ( $p < 0,001$ ) a nižší GCS ( $p = 0,018$ ), neměla však významný vliv na horší outcome pacientů – GOS ( $p = 0,152$ ) a úmrtnost na NNJIP ( $p = 0,103$ ), (tabulka 18).

Tabulka 18. Charakteristika skupiny hyponatrémii s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l.

Parametr		S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> < 130 mmol/l	S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> 130 – 134 mol/l	p-hodnota
Doba hospitalizace	den	16,7 ± 12,8	10,5 ± 9,5	<0,001
Komplikace cerebrální	pts	37 (72,6%)	78 (39,4%)	<0,001
Ložiskové	pts	23 (62,2%)	46 (59,0%)	0,744
Dílůzní	pts	23 (62,2%)	45 (57,7%)	0,648
GCS		13,0 ± 2,3	13,8 ± 2,1	0,018
GOS		3,7 ± 1,1	3,9 ± 1,1	0,152
Mortalita na NNJP	pts	3 (5,9%)	3 (1,5%)	0,103
Antiedematózní terapie	pts	21 (41,2%)	80 (40,4%)	0,920
Manitol	pts	21 (100,0%)	78 (97,5%)	0,332
Dny dysnatrémie	den	6,3 ± 6,6	2,1 ± 1,4	<0,001
Počet dnů dysnatrémie	den	106 (100,0%)	630 (100,0%)	
Příjem tekutin	ml/den	4122,6 ± 1261,8	3975,2 ± 1550,9	0,457
Infúze	ml/den	1972,1 ± 985,8	2030,5 ± 1397,5	0,740
Výdej tekutin	ml/den	3887,8 ± 1574,9	3651,1 ± 1911,4	0,348
Diuréza	ml/den	3717,4 ± 1593,1	3514,8 ± 1900,6	0,413

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

## Hypernatrémie

Z 75 pacientů s hypernatrémii byl cDI zjištěn u 8 pacientů. Do skupiny pacientů s „non cDI“ bylo zařazeno 59 pacientů. Zbylí neměli změřenou sérovou osmolalitu.

Z celkového počtu dní s hypernatrémii a hyperosmolalitou séra (163 dní) patřilo do skupiny pacientů s cDI jen 15 dní (9 %).

Průměrná hodnota sérového natria se u obou skupin významně nelišila ( $p = 0,736$ ), (tabulka 20).

Ve skupině „non c DI“ byla významně více podávána antiedematózní terapie ( $p = 0,013$ ) a diuretika ( $p = 0,019$ ).

Terapie cDI spočívala u všech pacientů v podání desmopressinu. Podrobnější charakteristika obou skupin hypernatrémii je uvedena v tabulce 19 a 20.

Renální funkční parametry u cDI uvádí tabulka 21. Ve skupině pacientů s „non c DI“ mělo 6 pacientů clearance kreatininu pod normu, z nich 5 mělo hodnotu sérového kreatininu v referenčním rozmezí a pouze u jednoho pacienta byla diagnostikována renální insuficience.

Tabulka 19. Základní charakteristika hypernatrémii v retrospektivní studii.

Parametr		cDI	non cDI	p-hodnota
Počet pacientů	pts	8 (100,0%)	59 (100,0%)	
Rok studie				
1996	pts	0 (0,0%)	2 (3,4%)	0,767
1997	pts	2 (25,0%)	6 (10,2%)	0,668
1998	pts	3 (37,5%)	16 (27,1%)	0,544
1999	pts	2 (25,0%)	20 (33,9%)	0,762
2000	pts	1 (12,5%)	15 (25,4%)	0,458
Muži	pts	2 (25,0%)	30 (50,8%)	0,278
Ženy	pts	6 (75,0%)	29 (49,2%)	0,278
Věk	roky	46,4 ± 13,3	58,3 ± 15,3	0,089
Doba hospitalizace	den	15,8 ± 10,5	11,9 ± 10,3	0,001
Fokální léze mozku	pts	4 (50,0%)	36 (61,0%)	0,226
Difúzní léze mozku	pts	4 (50,0%)	23 (39,0%)	0,226
Diagnóza				
CMP	pts	4 (50,0%)	30 (50,8%)	0,507
Tumor	pts	3 (37,5%)	17 (28,8%)	0,789
KCT	pts	0 (0,0%)	7 (11,9%)	0,222
Hydrocefalus	pts	1 (12,5%)	4 (6,8%)	0,433
Epilepsie	pts	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0,653
CMP				
SAK	pts	2 (50,0%)	15 (50,0%)	1,000
ICH	pts	1 (25,0%)	12 (40,0%)	0,552
ICMP	pts	1 (25,0%)	3 (10,0%)	0,429
Operace	pts	7	52	0,767
Po operaci	pts	6	48	0,444
Den vzniku po operaci	den	3,8 ± 5,1	3,0 ± 4,0	0,352
Typ operace				
Trepanace	pts	1 (14,3%)	6 (11,5%)	0,630
Kraniotomie	pts	6 (85,7%)	39 (75,0%)	0,764
Kraniektomie	pts	0 (0,0%)	4 (7,7%)	0,373
Komplikace cerebrální	pts	5 (62,5%)	39 (66,1%)	1,000
Ložiskové	pts	2 (40,0%)	29 (74,4%)	0,283
Difúzní	pts	4 (80,0%)	21 (53,8%)	0,380
Plicní edém				
Ne	pts	8 (100,0%)	54 (91,5%)	0,307
Alveolární	pts	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0,653
Intersticiální	pts	0 (0,0%)	4 (6,8%)	0,523
GOS		3,5 ± 1,7	3,4 ± 1,3	0,857
Mortalita na NNJIP	pts	2 (25,0%)	7 (11,9%)	0,210

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 20. Charakteristika hypernatrémii v retrospektivní studii.

Parametr		cDI	non cDI	p-hodnota
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	155,0 ± 5,5 (N=15)	154,5 ± 3,7 (N=149)	0,736
S Na <sup>+</sup> 151 - 155	mmol/l	152,4 ± 1,2 (N=11)	152,6 ± 1,3 (N=104)	0,638
S Na <sup>+</sup> 156 - 160	mmol/l	157,5 ± 0,7 (N=2)	157,4 ± 1,2 (N=32)	0,770
S Na <sup>+</sup> >160	mmol/l	167 ± 5,7 (N=2)	163,3 ± 3,2 (N=13)	0,234
Pokles S Na <sup>+</sup> za 24 h	mmol/l	6,7 ± 4,7	6,1 ± 4,1	0,757
Doba trvání	den	5,3 ± 7,3	2,8 ± 3,0	0,706
GCS		11,0 ± 5,3	12,6 ± 2,6	0,631
Vznik od léze mozku	den	14,0 ± 15,0	14,4 ± 24,3	0,370
Při přijetí na NNJIP	pts	3 (37,5%)	10 (16,9%)	0,319
Antiedematózní terapie	pts	3 (37,5%)	48 (81,4%)	0,013
Manitol	pts	3 (100,0%)	47 (97,9%)	0,772
NaCl 10%	pts	0 (0,0%)	3 (6,3%)	0,611
Diuretikum	den	2 (13,3%)	63 (42,3%)	0,019
Furosemid	den	0 (0,0%)	40 (63,5%)	0,048
Příjem tekutin	ml/den	4036,4 ± 874,4	3803,0 ± 985,3	0,450
Infúze	ml/den	2368,2 ± 1511,7	2203,0 ± 944,0	0,281
Výdej tekutin	ml/den	3876,7 ± 1815,8	3139,2 ± 1115,8	0,074
Diuréza	ml/den	3771,1 ± 1821,3	3008,7 ± 1188,9	0,079
Bilance tekutin negativní	den	2 (13,3%)	18 (12,1%)	0,889
S Osm	mmol/kg	323,3 ± 15,4	326,4 ± 16,0	0,476
S OsmV	mmol/kg	325,6 ± 13,4	326,1 ± 10,9	0,558
S OsmE	mmol/kg	318,3 ± 11,3	316,5 ± 8,5	0,555
U Osm	mmol/kg	392,3 ± 221,9	578,8 ± 186,7	0,001
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,656
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,2 ± 0,1	2,1 ± 0,2	0,094
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	1,0 ± 0,2	1,0 ± 0,2	0,535
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	109,4 ± 5,7	113,0 ± 6,4	0,035
S P	mmol/l	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,3	0,087
S Prot	g/l	60,8 ± 7,6	55,7 ± 7,3	0,433
S Alb	g/l	37,8 ± 4,2	32,9 ± 6,4	0,107
S Glu	mmol/l	8,4 ± 2,0	7,4 ± 2,9	0,010
S Urea	mmol/l	7,0 ± 2,9	9,6 ± 5,3	0,075
S Kr	umol/l	96,3 ± 19,7	95,1 ± 37,0	0,387
B PH		7,422 ± 0,033	7,429 ± 0,051	0,679

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, N – celkový počet dní, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, při přijetí – dysnatrémie přítomna při přijetí na NNJIP.

Tabulka 21. Renální funkční parametry u pacientů s eDI.

Parametr		Průměr	SD	Medián
dU <sub>Na<sup>+</sup></sub>	mmol/den	115,2	78,4	70,0
dU <sub>K<sup>+</sup></sub>	mmol/den	73,3	51,0	72,0
C <sub>Krea</sub>	ml/s	1,7	0,2	1,7
C <sub>Osm</sub>	ml/s	0,065	0,019	0,071
C <sub>El</sub>	ml/s	0,024	0,016	0,020
C <sub>Na<sup>+</sup></sub>	ml/s	0,018	0,015	0,016
C <sub>H<sub>2</sub>O</sub>	ml/s	0,005	0,074	-0,033
EWC	ml/s	0,046	0,066	0,024
FE <sub>Osm</sub>		0,040	0,008	0,040
FE <sub>Na<sup>+</sup></sub>		0,010	0,010	0,007
FE <sub>H<sub>2</sub>O</sub>		0,044	0,052	0,022

### Hypernatrémie s hodnotami sérového natria nad 156 a nad 160 mmol/l

Z 75 pacientů s hypernatrémii mělo 25 (33 %) pacientů S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 156 mmol/l a 12 (16 %) pacientů S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 160 mmol/l.

Srovnání jednotlivých krajních skupin s ostatními hypernatrémii ukazuje tabulka 22 a 23. Významné změny byly zjištěny při srovnání skupiny s S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 156 mmol/l vůči ostatním hypernatrémii v době trvání hypernatrémie ( $p < 0,001$ ) a úmrtnosti na NNJIP ( $p = 0,041$ ).

Při porovnání skupiny s S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 160 mmol/l s ostatními hypernatrémii byly zjištěny významné změny v době trvání hypernatrémie ( $p < 0,001$ ), GOS ( $p = 0,046$ ) a úmrtnosti na NNJIP ( $p = 0,040$ ). Hypernatrémie však vznikla u významně nižšího GCS ( $p = 0,026$ ).

Při porovnání těchto dvou krajních skupin mezi sebou však významné změny již zjištěny nebyly (tabulka 24).

Tabulka 22. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 156 mmol/l s ostatními hypernatrémii.

Parametr		S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> > 156 mmol/l	S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> 150 – 156 mol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	25 (100,0%)	50 (100,0%)	
Komplikace cerebrální	pts	15 (60,0%)	36 (72,0%)	0,298
Ložiskové	pts	11 (73,3%)	23 (63,9%)	0,510
Difúzní	pts	10 (66,7%)	20 (55,6%)	0,459
GCS		11,2 ± 4,2	12,4 ± 2,8	0,145
GOS		2,8 ± 1,6	3,5 ± 1,3	0,052
Mortalita na NNJIP	pts	8 (32,0%)	6 (12,0%)	0,041
Antiedematózní terapie	pts	17 (68,0%)	38 (76,0%)	0,464
Diuretikum	pts	4 (16,0%)	7 (14,0%)	0,819
Příjem tekutin	ml/den	3843,2 ± 1126,7	3834,3 ± 939,9	0,965
Infúze	ml/den	2476,2 ± 1256,2	2157,5 ± 884,0	0,120
Výdej tekutin	ml/den	3262,1 ± 1336,6	3195,4 ± 1163,6	0,797
Diuréza	ml/den	3170,5 ± 1592,7	3056,6 ± 1153,9	0,672

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, GOC – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 23. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 160 mmol/l s ostatními hypernatrémii.

Parametr		S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> > 160 mmol/l	S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> 150 – 159 mol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	12 (100,0%)	63 (100,0%)	
Komplikace cerebrální	pts	10 (83,3%)	41 (65,1%)	0,192
Ložiskové	pts	6 (60,0%)	28 (68,3%)	0,622
Difúzní	pts	8 (80,0%)	22 (53,7%)	0,115
GCS		10,0 ± 4,6	12,3 ± 3,0	0,026
GOS		2,5 ± 1,6	3,4 ± 1,3	0,046
Mortalita na NNJIP	pts	5 (41,7%)	9 (14,3%)	0,040
Antiedematózní terapie	pts	7 (58,3%)	48 (76,2%)	0,216
Diuretikum	pts	1 (8,3%)	10 (15,9%)	0,473
Příjem tekutin	ml/den	3909,1 ± 1298,0	3829,7 ± 953,6	0,798
Infúze	ml/den	2845,5 ± 1612,4	2174,0 ± 896,7	0,030
Výdej tekutin	ml/den	2845,5 ± 1612,4	2174,0 ± 896,7	0,030
Diuréza	ml/den	3909,1 ± 1298,0	3829,7 ± 953,6	0,798

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

Tabulka 24. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 156 mmol/l a 160 mmol/l.

Parametr		S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> > 156 mmol/l	S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> > 160 mmol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	25 (100,0%)	12 (100,0%)	
Doba hospitalizace	den	12,6 ± 10,9	15,5 ± 13,6	0,490
Dny dysnatrémie	den	4,2 ± 4,2	5,3 ± 5,7	0,721
GCS		11,2 ± 4,2	10,0 ± 4,6	0,355
GOS		2,8 ± 1,6	2,5 ± 1,6	0,592
Mortalita na NNJIP	pts	8 (32,0%)	5 (41,7%)	0,567



## Prospektivní část

Za sledované pětileté období došlo k dysbalanci natrémie u 24 % pacientů s akutním onemocněním mozku hospitalizovaných na NNJIP. Jednalo se celkem o 378 pacientů, většinou se vyskytly hyponatrémie (245 pacientů, 65 %), méně hypernatrémie (133 pacientů, 35 %).

Nejčastější diagnózu v celém souboru i u obou typů dysnatrémii představovala CMP, dále pak tumor mozku a KCT. Většina pacientů byla operována a k dysbalanci nejčastěji došlo až po operaci.

Hypernatrémie vznikla při významně nižším GCS ( $p < 0,001$ ) a byla spojena s vyšším výskytem cerebrálních komplikací ( $p < 0,001$ ), s horším GOS ( $p < 0,001$ ) a s větší úmrtností na NNJIP ( $p = 0,003$ ).

Základní charakteristika prospektivního souboru je uvedena v tabulce 25 (mezi souborem hyponatrémie a hypernatrémie bylo provedené statistické srovnání).

Celkem bylo zaznamenáno 1089 dní s dysnatrémii, převážně se jednalo o hyponatrémie (661 dní, 61 %), méně hypernatrémie (428 dny, 39 %). Charakteristika dysnatrémii je uvedena v tabulce 26.

Tabulka 25. Charakteristika pacientů v prospektivní studii.

Parametr		Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet pacientů	pts	378 (100%)	245 (100%)	133 (100%)	0,009
CMP	pts	198 (52,4%)	110 (44,9%)	88 (66,2%)	<0,001
ICMP	pts	34 (17,2%)	21 (19,1%)	13 (14,8%)	0,454
ICH	pts	82 (41,4%)	43 (39,1%)	39 (44,3%)	0,472
SAK	pts	82 (41,4%)	46 (41,8%)	36 (40,9%)	1,000
Operace	pts	272 (72,0%)	161 (65,7%)	111 (83,5%)	<0,001
Po operaci	pts	222 (58,7%)	115 (46,9%)	107 (80,5%)	<0,001
Den vzniku po operaci	den	6,1 ± 8,6	7,4 ± 8,9	4,8 ± 8,1	0,020
Komplikace cerebrální	pts	210 (55,6%)	105 (42,9%)	105 (78,9%)	<0,001
Ložiskové	pts	146 (69,5%)	72 (68,6%)	74 (70,5%)	0,881
Difúzní	pts	142 (67,6%)	66 (62,9%)	76 (72,4%)	0,184
Edém	pts	64 (45,1%)	20 (30,3%)	44 (57,9%)	0,001
Vasospasmy	pts	39 (27,5%)	20 (30,3%)	19 (25,0%)	0,572
Hydrocefalus	pts	32 (22,5%)	18 (27,3%)	14 (18,4%)	0,232
Plicní edém	pts	22 (5,8%)	9 (3,7%)	13 (9,8%)	0,021
Alveolární	pts	4 (1,8%)	2 (2,2%)	2 (1,5%)	1,000
Intersticiální	pts	18 (8,1%)	7 (7,8%)	11 (8,6%)	1,000
GOS		3,3 ± 1,3	3,8 ± 1,1	2,4 ± 1,2	<0,001
Mortalita na NNJIP	pts	58 (15,3%)	15 (6,1%)	43 (32,3%)	0,003

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 26. Charakteristika dysnatrémii v prospektivní studii.

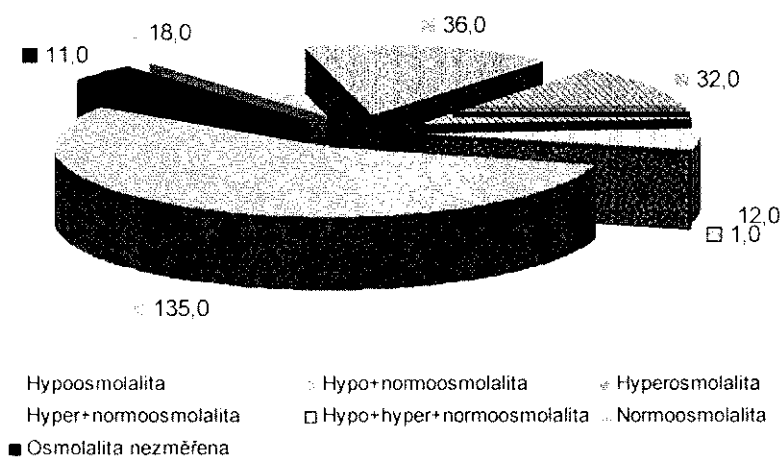
Parametr		Celý soubor	Hyponatrémie	Hypernatrémie	p-hodnota
Počet dnů dysnatrémie	den	1089 (100%)	661 (100%)	428 (100%)	
Rok studie					
2001	den	120 (11,0%)	62 (9,4%)	58 (13,6%)	0,033
2002	den	110 (10,1%)	49 (7,4%)	61 (14,3%)	<0,001
2003	den	192 (17,6%)	89 (13,5%)	103 (24,1%)	<0,001
2004	den	333 (30,6%)	220 (33,3%)	113 (26,4%)	0,016
2005	den	334 (30,7%)	241 (36,5%)	93 (21,7%)	<0,001
Doba trvání dysnatrémie	den	2,9 ± 2,6	2,7 ± 2,8	3,2 ± 2,2	0,059
Při přijetí na NNJIP	pts	143 (37,8%)	134 (54,7%)	9 (6,8%)	<0,001
GCS		11,7 ± 4,1	13,3 ± 3,0	9,4 ± 4,3	<0,001
Změna vědomí	pts				<0,001
Bez změny	pts	204 (54%)	156 (63,7%)	48 (36,1%)	<0,001
Regrese vědomí	pts	13 (3,4%)	6 (2,4%)	7 (5,3%)	0,235
Progrese vědomí	pts	97 (25,7%)	20 (8,2%)	77 (57,9%)	<0,001
CT mozku	pts				<0,001
Regrese	pts	21 (5,6%)	9 (3,7%)	12 (9,0%)	0,036
Bez změny	pts	15 (4,0%)	11 (4,5%)	4 (3,0%)	0,589
Progrese	pts	56 (14,8%)	11 (4,5%)	45 (33,8%)	<0,001
Vznik po lézi mozku	den	9,9 ± 9,2	11,8 ± 9,1	7,6 ± 8,7	<0,001
Akutní vznik	pts	285 (75,4%)	154 (62,9%)	131 (98,5%)	<0,001
Nelze-vznik mimo	pts	8 (2,1%)	7 (2,9%)	1 (0,8%)	0,269
Nelze-příjmový odběr	pts	84 (22,2%)	83 (33,9%)	1 (0,8%)	<0,001
Nelze-není odběr	pts	1 (0,3%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1,000
Antiedematózní terapie	pts	208 (55%)	95 (38,8%)	113 (85,0%)	<0,001
Manitol	pts	94 (45,2%)	49 (51,6%)	45 (39,8%)	0,212
NaCl 10%	pts	164 (78,8%)	63 (66,3%)	101 (89,4%)	<0,001
Diuretikum	pts	90 (23,8%)	32 (13,1%)	58 (43,6%)	<0,001
Furosemid	pts	68 (75,6%)	13 (40,6%)	55 (94,8%)	<0,001
Amilorid	pts	22 (24,4%)	18 (56,3%)	4 (6,9%)	<0,001
HCHTZ	pts	23 (25,6%)	19 (59,4%)	4 (6,9%)	<0,001
CVP	torr	5,5 ± 3,8	5,8 ± 3,1	5,5 ± 4,0	0,684
Příjem tekutin	ml/den	3613,2 ± 748,9	3535,1 ± 711,0	3710,6 ± 783,7	<0,001
Infúze	ml/den	2211,8 ± 890,4	1970,7 ± 706,1	2510,7 ± 999,2	<0,001
Příjem natria	mmol/den	415,5 ± 187,6	408,9 ± 188,6	423,8 ± 186,3	0,262
Výdej tekutin	ml/den	3169,5 ± 1135,8	3287,5 ± 1038,3	3022,3 ± 1232,5	0,001
Diuréza	ml/den	3030,3 ± 1156,1	3213,7 ± 1037,7	2802,8 ± 1252,7	<0,001
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den		558,8 ± 211,9	374,6 ± 185,3	<0,001
dU K <sup>+</sup>	mmol/den		83,1 ± 35,1	116,3 ± 51,4	<0,001
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>			7,9 ± 4,8	3,7 ± 2,3	<0,001
C Kr	ml/s		1,8 ± 0,5	1,7 ± 0,4	0,011
C Osm	ml/s		0,074 ± 0,022	0,060 ± 0,018	<0,001
C Cl <sup>-</sup>	ml/s		0,054 ± 0,020	0,035 ± 0,015	<0,001
C Na <sup>+</sup>	ml/s		0,049 ± 0,019	0,028 ± 0,014	<0,001
C H <sub>2</sub> O	ml/s		-0,037 ± 0,018	-0,027 ± 0,013	<0,001
EWC	ml/s		-0,017 ± 0,016	-0,002 ± 0,012	<0,001
FE Osm			0,040 ± 0,012	0,035 ± 0,009	<0,001
FE Na <sup>+</sup>			0,026 ± 0,011	0,016 ± 0,008	<0,001
FE K <sup>+</sup>			0,124 ± 0,055	0,212 ± 0,096	<0,001
FE H <sub>2</sub> O			0,021 ± 0,008	0,020 ± 0,008	0,160

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání souboru hyponatrémie a hypernatrémie. GCS – při vzniku dysnatrémie, při přijetí – dysnatrémie přítomna při přijetí na NNJIP, vznik po lézi mozku – den vzniku dysnatrémie od léze mozku, u některých parametrů (změna vědomí, CT mozku – při vzniku dysnatrémie) vybrány jen některé podskupiny, HCHTZ – hydrochlorothiazid.

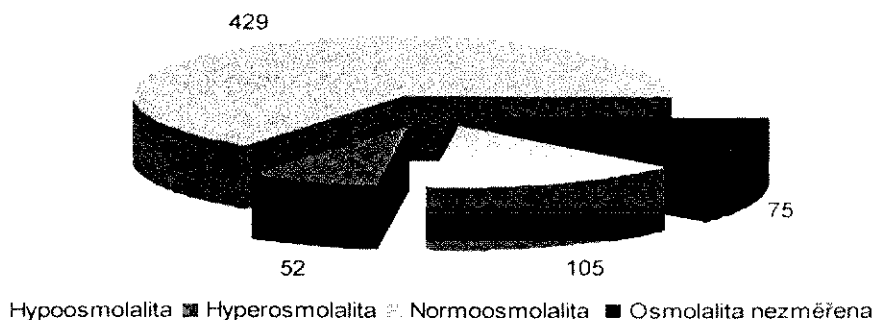
## Hyponatrémie

Hyponatrémie se vyskytla u 245 pacientů (graf 2). Celkem bylo zaznamenáno 661 dní (graf 3). Nejčastěji byla hyponatrémie spojena se sérovou normoosmolalitou (429 dní) méně s hypoosmolalitou (105 dní) a nejméně s hyperosmolalitou (52 dny). Ostatní hyponatrémie byly bez měřené sérové osmolality. Popisnou charakteristiku jednotlivých podskupin uvádí tabulka 27.

Graf 2. Počet pacientů s hyponatrémií ve vztahu k měřené sérové osmolalitě.



Graf 3. Jednotlivé dny hyponatrémii ve vztahu k měřené sérové osmolalitě.



Průměrná hodnota sérového natria byla významně nižší ve skupině hypoosmolální hyponatrémie ( $p < 0,001$ ). V této skupině se nejvíce hodnot  $S_{Na}^+$  nacházelo pod hranicí 130 (57,1 %). Doba dysnatrémie byla však významně delší u normoosmolální hyponatrémie ( $p < 0,001$ ).

Mezi jednotlivými podskupinami nebyl významný rozdíl v GOS ( $p = 0,856$ ), ani v mortalitě na NNJIP ( $p = 0,903$ ).

U hyperosmolálních hyponatrémii byl významně více podáván manitol ( $p < 0,001$ ). Podrobnější charakteristika hyponatrémii je uvedena v tabulce 28.

Statisticky významně vyšší hodnoty glykémie ( $p < 0,001$ ) a urey v séru ( $p < 0,001$ ) byly zjištěny u skupiny hyperosmolální hypernatrémie. Hodnoty biochemických parametrů uvádí tabulka 29.

Tabulka 27. Základní charakteristika hyponatrémii v prospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
Počet pacientů	pts	55 (100,0%)	45 (100,0%)	184 (100,0%)	
Rok studie					
2001	pts	9 (16,4%)	1 (2,2%)	18 (9,8%)	0,041
2002	pts	6 (10,9%)	1 (2,2%)	12 (6,5%)	0,197
2003	pts	9 (16,4%)	5 (11,1%)	33 (17,9%)	0,517
2004	pts	20 (36,4%)	14 (31,1%)	53 (28,8%)	0,571
2005	pts	11 (20,0%)	24 (53,3%)	68 (37,0%)	0,002
Muži	pts	28 (50,0%)	20 (40,0%)	84 (50,0%)	0,756
Ženy	pts	27 (50,0%)	25 (60,0%)	100 (50,0%)	0,756
Věk	roky	73,5 ± 12,5	77,8 ± 17,1	57,1 ± 13,9	0,224
Doba hospitalizace	den	14,5 ± 11,1	8,0 ± 9,1	11,8 ± 10,4	0,001
Fokální léze mozku	pts	22 (40,0%)	32 (71,1%)	99 (53,8%)	0,007
Difúzní léze mozku	pts	33 (60,0%)	13 (28,9%)	85 (46,2%)	0,007
Diagnóza					
CMP	pts	27 (49,1%)	15 (33,3%)	87 (47,3%)	0,194
KCT	pts	10 (18,2%)	6 (13,3%)	27 (14,7%)	0,769
Tumor	pts	9 (16,4%)	20 (44,4%)	39 (21,2%)	0,003
Epilepsie	pts	5 (9,1%)	2 (4,4%)	8 (4,3%)	0,421
Zánět	pts	3 (5,5%)	0 (0,0%)	10 (5,4%)	0,100
Hydrocefalus	pts	1 (1,8%)	1 (2,2%)	9 (4,9%)	0,442
Ostatní	pts	0 (0,0%)	1 (2,2%)	4 (2,2%)	0,337
CMP					
SAK	pts	14 (51,9%)	5 (33,3%)	38 (43,7%)	0,501
ICH	pts	11 (40,7%)	7 (46,7%)	32 (36,8%)	0,750
ICMP	pts	2 (7,4%)	3 (20,0%)	17 (19,5%)	0,270
Operace	pts	35 (63,6%)	32 (71,1%)	120 (65,2%)	0,697
Po operaci	pts	27 (49,1%)	18 (41,9%)	86 (47,5%)	0,618
Den vzniku po operaci	den	13,9 ± 15,5	2,7 ± 3,7	8,5 ± 7,6	<0,001
Typ operace					
Trepanace	pts	6 (17,1%)	2 (6,3%)	19 (15,8%)	0,284
Kraniotomie	pts	24 (68,6%)	25 (78,1%)	74 (61,7%)	0,188
Kraniektomie	pts	8 (22,9%)	7 (21,9%)	27 (22,5%)	0,995
Komplikace cerebrální	pts	31 (56,4%)	13 (28,9%)	88 (47,8%)	0,017
Ložiskové	pts	17 (54,8%)	11 (84,6%)	61 (69,3%)	0,119
Difúzní	pts	23 (74,2%)	7 (53,8%)	56 (63,6%)	0,375
Plicní edém	pts	1 (1,8%)	4 (8,9%)	7 (3,8%)	0,231
GOS		3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,0	3,7 ± 1,1	0,856
Mortalita na NNHP	pts	4 (7,2%)	2 (4,4%)	13 (7,1%)	0,903

pts - pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota - statistické srovnání mezi jednotlivými soubory. GOS - při propuštění.

Tabulka 28. Charakteristika hyponatrémii v prospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	129,2 ± 4,5	132,8 ± 2,1	132,8 ± 1,4	<0,001
S Na <sup>+</sup> 130-134	den	60 (57,1%)	49 (94,2%)	415 (96,7%)	<0,001
S Na <sup>+</sup> <130	den	45 (42,9%)	3 (5,8%)	14 (3,3%)	<0,001
Posun (+) S Na <sup>+</sup> za 24 h	mmol/l	5,5 ± 4,7	4,6 ± 2,8	3,5 ± 2,6	<0,001
Počet dní hyponatrémie	den	105 (100,0%)	52 (100,0%)	429 (100,0%)	
Doba trvání	den	1,9 ± 1,2	1,2 ± 0,5	2,3 ± 2,4	<0,001
GCS		13,0 ± 3,3	13,1 ± 3,7	13,2 ± 3,1	0,666
Vznik od léze mozku	den	15,5 ± 14,4	11,1 ± 9,1	11,9 ± 9,5	0,406
Změna vědomí					
Regrese vědomí	pts	1 (1,8%)	2 (4,4%)	3 (1,6%)	0,563
Bez změny	pts	28 (50,9%)	28 (62,2%)	119 (64,7%)	0,188
Progrese vědomí	pts	3 (5,5%)	3 (6,7%)	16 (8,7%)	0,688
CT mozku					
Regrese	pts	3 (5,5%)	0 (0,0%)	9 (4,9%)	0,118
Bez změny	pts	2 (3,6%)	1 (2,2%)	10 (5,4%)	0,573
Progrese	pts	4 (7,3%)	1 (2,2%)	9 (4,9%)	0,486
Akutní vznik	pts	36 (65,5%)	26 (57,8%)	135 (73,4%)	0,105
Nelze-vznik mimo	pts	2 (3,6%)	1 (2,2%)	4 (2,2%)	0,838
Nelze-příjmový odběr	pts	17 (30,9%)	18 (40%)	44 (23,9%)	0,091
Nelze-není odběr	pts	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,5%)	0,647
Osmotická terapie	den	59 (56,2%)	45 (86,5%)	293 (68,3%)	<0,001
Manitol	den	12 (20,3%)	30 (66,7%)	64 (21,8%)	<0,001
Manitol v g/den	g/den	36,7 ± 15,6	46,4 ± 27,4	45 ± 20,9	0,541
Diuretikum	den	11 (10,5%)	9 (17,3%)	67 (15,6%)	0,337
Příjem tekutin	ml/den	3855,6 ± 867,8	3058,1 ± 394,6	3476,9 ± 678,1	<0,001
Infúze	ml/den	2143,5 ± 877,0	1601,9 ± 560,1	1952,1 ± 683,4	0,040
Příjem natria	mmol/den	462,8 ± 223,3	347,8 ± 109,3	410,1 ± 188,7	0,135
Příjem natria	mmol/kg/den	6,5 ± 3,2	5,0 ± 1,6	5,5 ± 2,7	0,068
Výdej tekutin	ml/den	3595,1 ± 1152,2	2636,2 ± 606,4	3242,7 ± 998,5	0,003
Diuréza	ml/den	3502,4 ± 1135,9	2555 ± 561,8	3174,9 ± 1007,9	0,003
Bilance tekutin negativní	den	25 (23,8%)	5 (9,6%)	114 (26,6%)	0,979

pts - pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota - statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS - při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku - den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, změna vědomí a CT mozku - při vzniku dysnatrémie.

Tabulka 29. Biochemické parametry u hyponatrémii v prospektivní studii.

Parametr		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
S Osm	mmol/kg	267,4 ± 7,8	302,3 ± 6,0	283,6 ± 5,3	<0,001
S OsmV	mmol/kg	267,7 ± 9,0	283,3 ± 8,3	277,2 ± 4,0	<0,001
S OsmE	mmol/kg	264,2 ± 8,5	274,5 ± 5,7	272,0 ± 3,3	<0,001
U Osm	mmol/kg	525,1 ± 177,5	644,5 ± 178,4	612,7 ± 168,8	<0,001
U Osm/S Osm		2,0 ± 0,7	2,1 ± 0,6	2,2 ± 0,6	0,018
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,0 ± 0,5	4,4 ± 0,5	4,1 ± 0,5	<0,001
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,2 ± 0,2	2,3 ± 0,2	2,2 ± 0,2	0,012
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,197
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	97,2 ± 5,7	101,1 ± 4,1	101,7 ± 3,6	<0,001
S P	mmol/l	1,0 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,003
S Prot	g/l	59,8 ± 5,2	63,6 ± 10,6	60,5 ± 7,2	0,404
S Alb	g/l	33,1 ± 5,4	33,9 ± 5,9	31,4 ± 5,4	0,001
S Glu	mmol/l	5,8 ± 1,4	9,0 ± 4,0	6,4 ± 1,8	<0,001
S Urea	mmol/l	3,9 ± 1,4	8,6 ± 5,2	5,2 ± 2,2	<0,001
S Kr	umol/l	69,2 ± 14,9	94,3 ± 47,9	71,2 ± 19,1	<0,001
B PH		7,4 ± 0,0	10,1 ± 18,3	7,4 ± 0,0	<0,001
U PH		6,6 ± 0,9	6,0 ± 0,8	6,4 ± 0,9	<0,001
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	638,8 ± 232,2	510,1 ± 105,1	544,8 ± 209,9	0,040
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	90,8 ± 38,1	47,5 ± 15,2	83,7 ± 34,2	0,001
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>		8,2 ± 5,1	11,4 ± 2,8	7,6 ± 4,7	0,002
C Kr	ml/s	2,1 ± 0,5	1,6 ± 0,5	1,8 ± 0,4	<0,001
C Osm	ml/s	0,083 ± 0,025	0,064 ± 0,010	0,073 ± 0,022	0,030
C EI	ml/s	0,062 ± 0,021	0,045 ± 0,008	0,053 ± 0,019	0,016
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,057 ± 0,021	0,044 ± 0,009	0,047 ± 0,018	0,017
C K <sup>+</sup>	ml/s	0,260 ± 0,118	0,130 ± 0,045	0,231 ± 0,095	0,001
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,042 ± 0,020	-0,034 ± 0,008	-0,036 ± 0,018	0,137
EWC	ml/s	-0,022 ± 0,018	-0,015 ± 0,006	-0,016 ± 0,015	0,100
FE Osm		0,041 ± 0,014	0,041 ± 0,010	0,040 ± 0,012	0,908
FE Na <sup>+</sup>		0,028 ± 0,012	0,028 ± 0,009	0,026 ± 0,010	0,399
FE K <sup>+</sup>		0,129 ± 0,066	0,082 ± 0,033	0,126 ± 0,052	0,031
FE H <sub>2</sub> O		0,020 ± 0,008	0,019 ± 0,006	0,022 ± 0,008	0,435

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

## Hypoosmolální hyponatrémie

Za pětileté období byla hypoosmolální hyponatrémie (tabulka 30) zjištěna u 55 pacientů. CSW byl diagnostikován u 26 pacientů (tabulka 31). Dvakrát byla příčina hyponatrémie v nesprávné terapii – jednou se jednalo o desmopressin a podruhé o neadekvátní podání hypotonických roztoků. Žádný pacient neměl SIADH.

U ostatních pacientů (27) nebylo možno provést diferenciální diagnostiku, protože chyběly renální funkční parametry. U 18 z nich se jednalo o jednodenní hypoosmolální hyponatrémii. Z toho u 12 pacientů byla zjištěna při přijetí na NNJP. Dva dny trvající hyponatrémii mělo dalších 6 pacientů. U ostatních renální funkční parametry chyběly, i když se jednalo o hyponatrémii trvající v rozmezí 3 – 4 dnů.

U 43 pacientů (78 %) byl podáván koncentrovaný roztok NaCl (10 %). Fludrocortizon mělo 22 pacientů (40 %).

U žádného pacienta nedošlo v souvislosti se změnami hladin natria k pontinní myelinolýze.



Tabulka 30. Hypoosmolální hyponatrémie v prospektivní studii.

Parametr		Hypoosmolální hyponatrémie	CSW
Počet pacientů	pts	55 (100,0%)	26 (100,0%)
Rok studie			
2001	pts	9 (16,4%)	2 (7,7%)
2002	pts	6 (10,9%)	4 (15,4%)
2003	pts	9 (16,4%)	6 (23,1%)
2004	pts	20 (36,4%)	7 (26,9%)
2005	pts	11 (20,0%)	7 (26,9%)
Ženy	pts	28 (50,0%)	15 (57,7%)
Muži	pts	27 (50,0%)	11 (42,3%)
Věk	roky	73,5 ± 12,5	50,4 ± 15,3
Doba hospitalizace	den	14,5 ± 11,1	18,2 ± 11,3
NYHA		1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,2
Fokální léze	pts	22 (40,0%)	10 (38,5%)
Difúzní léze	pts	33 (60,0%)	16 (61,5%)
CMP	pts	27 (49,1%)	12 (46,2%)
Tumor	pts	9 (16,4%)	6 (23,1%)
KCT	pts	10 (18,2%)	5 (19,2%)
CMP	pts	27 (100,0%)	12 (100,0%)
SAK	pts	14 (51,9%)	7 (58,3%)
JCH	pts	11 (40,7%)	4 (33,3%)
ICMP	pts	2 (7,4%)	1 (8,4%)
Operace	pts	35 (63,6%)	21 (80,8%)
Po operaci	pts	27 (49,1%)	18 (69,2%)
Den vzniku po operaci	den	13,9 ± 15,5	8,3 ± 7,6
Trepanace	pts	6 (17,1%)	4 (19,0%)
Kraniotomie	pts	24 (68,6%)	13 (61,9%)
Kraniektomie	pts	8 (22,9%)	6 (28,6%)
Komplikace cerebrální	pts	31 (56,4%)	17 (65,4%)
Ložiskové	pts	17 (54,8%)	8 (47,1%)
Difúzní	pts	23 (74,2%)	15 (88,2%)
Hydrocefalus	pts	8 (34,8%)	4 (26,7%)
Edém	pts	5 (21,7%)	5 (33,3%)
Vasospasmy	pts	7 (30,4%)	4 (26,7%)
Plicní edém	pts	1 (1,8%)	0 (0,0%)
GOS		3,8 ± 1,2	3,8 ± 1,2
Mortalita na NNJIP	pts	4 (7,3%)	2 (7,7%)
GCS		13,0 ± 3,3	12,8 ± 3,3
Den vzniku od léze mozku	den	15,5 ± 14,4	11,8 ± 8,1
Při přijetí na NNJIP	pts	24 (43,6%)	10 (38,5%)
Dny dysnatrémie	den	1,9 ± 1,2	6,5 ± 4,0
Počet dnů dysnatrémie	den	105 (100,0%)	100 (100,0%)
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	129,2 ± 4,5	130,9 ± 3,8
130-134	pts	60 (57,1%)	74 (74,0%)
<130	pts	45 (42,9%)	26 (26,0%)
Posun S Na <sup>+</sup> (+) za 24h	mmol/l	5,5 ± 4,7	3,9 ± 3,3
S Osm	mmol/kg	267,4 ± 7,8	273,7 ± 9,0

pts - pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku – den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, při přijetí – dysnatrémie přítomna při přijetí na NNJIP, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 31. Parametry u pacientů s CSW v prospektivní studii.

Parametr	Průměr	SD	Medián	p-hodnota	
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	130,9	3,8	133,0	<0,001
S Na <sup>+</sup> 130 -134	mmol/l	132,8 (N=74)	1,2	133,0	<0,001
S Na <sup>+</sup> <130	mmol/l	125,6 (N=26)	3,5	127,0	<0,001
Posun (+) S Na <sup>+</sup> za 24h	mmol/l	3,9	3,3	3,0	<0,001
S Osm	mmol/kg	273,7	9,0	273,0	<0,001
S OsmV	mmol/kg	270,5	8,8	273,0	<0,001
S OsmE	mmol/kg	267,5	8,4	271,0	<0,001
U Osm	mmol/kg	591,9	157,1	591,0	<0,001
U Osm/S Osm		2,2	0,6	2,2	
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,1	0,4	4,1	
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,2	0,2	2,2	
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	0,9	0,1	0,9	
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	99,6	5,4	101	<0,001
S P	mmol/l	1,1	0,2	1,1	
S Prot	g/l	58,7	5,1	58,1	
S Alb	g/l	32,7	5,1	31,7	
S Glu	mmol/l	6,2	2,5	5,3	
S Urea	mmol/l	3,7	1,3	3,5	
S Kr	umol/l	64,8	12,9	64,0	
B PH		7,4	0,0	7,4	
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	654,2	212,9	619,5	<0,001
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	90,4	34,1	85,3	0,936
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>		8,2	4,4	7,6	
C Kr	ml/s	2,0	0,5	2,0	
C Osm	ml/s	0,082	0,022	0,081	<0,001
C EI	ml/s	0,064	0,020	0,064	<0,001
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,058	0,019	0,055	<0,001
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,041	0,018	-0,040	<0,001
EWC	ml/s	-0,023	0,017	-0,02	<0,001
FE Osm		0,041	0,012	0,038	<0,001
FE Na <sup>+</sup>		0,029	0,011	0,029	<0,001
FE K <sup>+</sup>		0,129	0,061	0,113	<0,001
FE H <sub>2</sub> O		0,021	0,008	0,021	0,164
CVP	torr	6,9	2,9	8	
Příjem tekutin	ml/den	3743,2	899,7	3710,0	
Infúze	ml/den	2147,0	821,4	2100,0	
Příjem natria	mmol/den	515,9	225,5	486,0	
Příjem natria	mmol/kg/den	7,3	3,4	6,1	
Výdej tekutin	ml/den	3737,3	1156,2	3620,0	
Diuréza	ml/den	3676,5	1125,7	3580,0	
Bilance tekutin					
Negativní	ml/den	639,1 (N=42)	503,6	502,5	
Pozitivní	ml/den	607,4 (N=45)	530,7	440,0	

SD - směrodatná odchylka, p-hodnota - statistická významnost vztahena k normě, N - celkový počet dní.

## Hyponatrémie s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l

Z 245 pacientů s hyponatrémií bylo zaznamenáno 46 (19 %) s hodnotou sérového natria pod 130 mmol/l, celkem se jednalo o 66 dní.

Většina hyponatrémií měla hypoosmolalitu séra (45 dní), méně normoosmolalitu (14 dní) a nejméně hyperosmolalitu séra (3 dny). Zbylé hyponatrémie (4 dny) neměly změřenou sérovou osmolalitu (tabulka 32).

Tabulka 32. Sérové natrium u skupiny hyponatrémií s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l.

Hyponatrémie		Hypo-osmolální	Hyper-osmolální	Normo-osmolální	p-hodnota
Všechny hyponatrémie	den	105 (100,0%)	52 (100,0%)	429 (100,0%)	
S Na <sup>+</sup> <130mmol/l	den	45 (42,9%)	3 (5,8%)	14 (3,3%)	<0,001
S Na <sup>+</sup> <130mmol/l	mmol/l	125,1 ± 3,8	125,7 ± 2,5	128,3 ± 0,9	0,011

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

U pacientů s hyponatrémií pod 130 mmol/l byla sice významně vyšší doba hospitalizace ( $p = 0,003$ ), doba trvání hyponatrémie ( $p < 0,001$ ) a více cerebrálních komplikací ( $p = 0,039$ ), neměla však významný vliv na horší outcome pacientů – GOS ( $p = 0,725$ ) ani mortalitu na NNJIP ( $p = 0,901$ ), (tabulka 33).

Tabulka 33. Charakteristika skupiny hyponatrémií s hodnotami sérového natria pod 130 mmol/l.

Parametr		S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> < 130 mmol/l	S <sub>Na</sub> <sup>+</sup> 130 – 134 mol/l	p-hodnota
Doba hospitalizace	den	13,4 ± 10,1	9,5 ± 9,6	0,003
Komplikace cerebrální	pts	26 (56,5%)	79 (39,7%)	0,039
Ložiskové	pts	15 (57,7%)	57 (72,2%)	0,175
Difúzní	pts	17 (65,4%)	49 (62,0%)	0,758
GCS		13,4 ± 2,4	13,3 ± 3,1	0,649
GOS		3,8 ± 1,1	3,8 ± 1,1	0,725
Mortalita na NNJIP	pts	3 (6,5%)	12 (6,0%)	0,901
Dny dysnatrémie	den	5,0 ± 2,8	2,2 ± 2,2	<0,001
Antiedematózní terapie	pts	5 (10,9%)	90 (45,2%)	<0,001
Manitol 20%	pts	4 (80,0%)	45 (50,0%)	0,176
Příjem tekutin	ml/den	3501,1 ± 668	3537,4 ± 714,5	0,824
Infúze	ml/den	1859,3 ± 611,2	1977,9 ± 711,8	0,540
Příjem natria	mmol/den	373,1 ± 184,7	411,3 ± 188,9	0,269
Výdej tekutin	ml/den	3144,1 ± 1163,4	3297,2 ± 1030,2	0,404
Diuréza	ml/den	3125,4 ± 1177,7	3219,6 ± 1028,9	0,612

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

## Hypernatrémie

Ze 133 pacientů s hypernatrémii byl cDI zjištěn u 16 (12 %) pacientů. Do skupiny „non cDI“ bylo zařazeno 118 pacientů. U 5 se vyskytly oba typy hypernatrémie a 4 pacienti byli bez měřené sérové osmolality. Popisnou charakteristiku uvádí tabulka 34.

Z celkového počtu 376 dní s hypernatrémii se převážně jednalo o skupinu „non cDI“. Jen 27 dní (7 %) patřilo do skupiny cDI. V této druhé skupině však byla významně vyšší průměrná hodnota  $S_{Na^+}$  ( $p < 0,001$ ). Skupina non cDI měla většinu  $S_{Na^+}$  (71 %) do 156 mmol/l.

Mezi skupinami nebyl rozdíl v antiedematózní terapii ( $p = 0,911$ ), ale lišily se v podávání diuretik. Významně více ( $p = 0,001$ ), převážně furosemidu (86 %), jich bylo ve skupině „non cDI“.

Ve skupině pacientů s cDI měli 3 pacienti 1 den před úmrtím pokles clearance kreatininu pod normu, na rozdíl od skupiny s „non cDI“, kde bylo zaznamenáno 43 pacientů. Z nich mělo 23 pacientů hodnotu sérového kreatininu v referenčním rozmezí, u 18 pacientů byla diagnostikována renální insuficience a u zbylých 2 pacientů byla hodnota sérového kreatininu lehce nad horní referenční hodnotu.

Terapie u cDI spočívala v podání desmopressinu. Ve skupině „non cDI“ byl u 23 pacientů podáván hydrochlorothiazid. Podrobnější charakteristika obou skupin hypernatrémii je uvedena v tabulce 35 a 36.

Tabulka 34. Základní charakteristika hypernatremií v prospektivní studii.

Parametr		cDI	non cDI	p-hodnota
Počet pacientů	pts	16 (100,0%)	118 (100,0%)	
Rok studie				
2001	pts	2 (12,5%)	11 (9,3%)	0,419
2002	pts	2 (12,5%)	20 (16,9%)	0,968
2003	pts	3 (18,8%)	29 (24,6%)	0,616
2004	pts	4 (25,0%)	28 (23,7%)	0,270
2005	pts	5 (31,3%)	30 (25,4%)	0,457
Muži	pts	4 (25,0%)	56 (47,5%)	0,166
Ženy	pts	12 (75,0%)	62 (52,5%)	0,166
Věk	roky	48,9 ± 17,8	61,6 ± 13,6	0,009
Doba hospitalizace	den	7,9 ± 6,9	13,3 ± 10,8	0,014
NYHA		1,3 ± 0,6	1,5 ± 0,7	0,527
Fokální léze mozku	pts	7 (43,8%)	55 (46,6%)	0,341
Difúzní léze mozku	pts	9 (56,3%)	63 (53,4%)	0,341
Diagnóza				
CMP	pts	10 (62,5%)	79 (66,9%)	0,809
Tumor	pts	3 (18,8%)	15 (12,7%)	0,247
KCT	pts	2 (12,5%)	18 (15,3%)	0,572
CMP				
SAK	pts	4 (40,0%)	34 (43,0%)	0,141
ICH	pts	3 (30,0%)	35 (44,3%)	0,871
ICMP	pts	3 (30,0%)	10 (12,7%)	0,069
Operace	pts	11 (68,8%)	101 (85,6%)	0,085
Po operaci	pts	11 (68,8%)	97 (82,2%)	0,165
Den vzniku po operaci	den	2,5 + 2,3	5,1 + 8,4	0,145
Typ operace				
Трепанace	pts	4 (36,4%)	18 (17,8%)	0,030
Kraniotomie	pts	5 (45,5%)	62 (61,4%)	0,327
Kraniektomie	pts	2 (18,2%)	35 (34,7%)	0,018
Komplikace cerebrální	pts	14 (87,5%)	94 (79,7%)	0,809
Ložiskové	pts	8 (57,1%)	67 (71,3%)	0,322
Difúzní	pts	11 (78,6%)	68 (72,3%)	0,702
Hydrocefalus	pts	0 (0,0%)	13 (19,1%)	0,083
Edém	pts	8 (72,7%)	38 (55,9%)	0,109
Vasospasmy	pts	3 (27,3%)	19 (27,9%)	0,052
Plicní edém		0 (0,0%)	13 (11,0%)	0,110
Ne	pts	8 (100,0%)	54 (91,5%)	0,307
Alveolární	pts	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0,653
Intersticiální	pts	0 (0,0%)	4 (6,8%)	0,523
GOS		1,6 ± 1,3	2,5 ± 1,2	0,079
Mortalita na NNJIP	pts	12 (75,0%)	34 (28,8%)	0,012

pts – pacienti, při výpočtu p-hodnoty bylo vyřazeno 5 pacientů, kteří měli DI i non cDI, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 35. Charakteristika hypernatrémii v prospektivní studii.

Parametr		cDI	non cDI	p-hodnota
Počet dní hypernatrémie	den	27 (100,0%)	349 (100,0%)	
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	160,1 ± 8,4	154,4 ± 3,4	<0,001
S Na <sup>+</sup> 151 - 155	mmol/l	153,0 ± 1,2 (N=11)	152,5 ± 1,3 (N=249)	0,246
S Na <sup>+</sup> 156 - 160	mmol/l	157,0 ± 1,4 (N=4)	157,6 ± 1,3 (N=71)	0,405
S Na <sup>+</sup> >160	mmol/l	167,6 ± 7,1 (N=12)	162,3 ± 1,7 (N=29)	0,001
Posun (-) S Na <sup>+</sup> za 24 h	mmol/l	12,3 ± 4,7 (N=6)	4,2 ± 2,9 (N=184)	<0,001
Doba trvání	den	3,3 ± 2,1	3,4 ± 2,3	0,139
GCS		6,8 ± 5,1	9,6 ± 4,1	0,192
Vzniku od léze mozku	den	9,6 ± 10,2	7,4 ± 8,5	0,262
Antiedematózní terapie	pts	13 (81,3%)	102 (86,4%)	0,221
Manitol	pts	5 (38,5%)	40 (39,2%)	0,925
NaCl 10%	pts	11 (84,6%)	93 (91,2%)	0,219
Diuretikum	pts	5 (18,5%)	179 (51,3%)	0,001
Furosemid	pts	4 (80,0%)	154 (86%)	0,716
CVP	torr	6,2 ± 2,8	5,2 ± 4,1	0,441
Příjem tekutin	ml/den	4306,7 ± 1251,6	3683,5 ± 741,9	<0,001
Infúze	ml/den	3634,8 ± 1291,8	2435,1 ± 950,0	<0,001
FR 1/2	den	6 (22,2%)	82 (23,5%)	0,880
Glukóza 5%	den	6 (66,7%)	26 (66,7%)	1,000
Příjem natria	mmol/den	462,7 ± 215,2	422,4 ± 187,7	0,327
Příjem natria	mmol/kg/den	6,0 ± 3,0	5,7 ± 2,8	0,663
Výdej tekutin	ml/den	5030,7 ± 2198,7	2872,8 ± 971,1	<0,001
Diuréza	ml/den	5195,9 ± 2134,2	2624,9 ± 929,0	<0,001
Bilance tekutin negativní	den	17 (63,0%)	47 (13,5%)	<0,001
S Osm	mmol/kg	329,3 ± 16,2	322,3 ± 13,3	0,027
S OsmV	mmol/kg	333,8 ± 17,7	325,8 ± 9,9	0,043
S OsmĚ	mmol/kg	327,2 ± 17,5	315,0 ± 6,8	0,000
U Osm	mmol/kg	436 ± 256,9	608,5 ± 174,6	<0,001
SpVm				
Dolní hodnota		1002,5 ± 2,4	1013,7 ± 5,0	<0,001
Horní hodnota		1018 ± 5,5	1022,9 ± 7,0	0,001
S K <sup>+</sup>	mmol/l	4,0 ± 0,4	3,9 ± 0,5	0,229
S Ca <sup>2+</sup>	mmol/l	2,1 ± 0,2	2,1 ± 0,2	0,046
S Mg <sup>2+</sup>	mmol/l	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,2	0,937
S Cl <sup>-</sup>	mmol/l	127,7 ± 9,5	121,8 ± 7,1	0,001
S P	mmol/l	1,0 ± 0,5	1,0 ± 0,4	0,450
S Prot	g/l	57,0 ± 8,4	53,3 ± 5,9	0,250
S Alb	g/l	27,5 ± 6,3	27,0 ± 4,6	0,595
S Glu	mmol/l	6,8 ± 1,7	6,1 ± 1,6	0,029
S Urea	mmol/l	6,0 ± 3,5	10,7 ± 6,7	<0,001
S Kr	umol/l	99,9 ± 26,9	117,8 ± 88,5	0,614
B PH		7,4 ± 0,1	7,4 ± 0,1	0,006
U PH		5,5 ± 0,8	5,5 ± 0,9	0,716

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku – den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku.

Tabulka 36. Renální funkční parametry u hypernatrémii v prospektivní studii.

Parametr		cDI	non cDI	p-hodnota
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	437,4 ± 181,5	369,7 ± 185,9	0,198
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	116,1 ± 45,8	116,4 ± 52,0	0,821
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>		4,1 ± 1,7	3,7 ± 2,3	0,412
C Kr	ml/s	1,7 ± 0,4	1,7 ± 0,4	0,472
C Osm	ml/s	0,061 ± 0,019	0,060 ± 0,017	0,823
C EI	ml/s	0,039 ± 0,014	0,035 ± 0,015	0,311
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,031 ± 0,013	0,028 ± 0,014	0,340
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,007 ± 0,016	-0,028 ± 0,012	<0,001
EWC	ml/s	0,016 ± 0,014	-0,003 ± 0,010	<0,001
FE Osm		0,036 ± 0,008	0,035 ± 0,009	0,637
FE Na <sup>+</sup>		0,019 ± 0,006	0,016 ± 0,008	0,212
FE K <sup>+</sup>		0,200 ± 0,084	0,213 ± 0,097	0,839
FE H <sub>2</sub> O		0,034 ± 0,009	0,019 ± 0,006	<0,001

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

### Hypernatrémie s hodnotami sérového natria nad 156 a nad 160 mmol/l

Ze 133 pacientů s hypernatrémii mělo 61 (46 %) pacientů S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 156 mmol/l (tabulka 37) a 34 (26 %) pacientů S<sub>Na<sup>+</sup></sub> nad 160 mmol/l (tabulka 38). Významné změny byly zjištěny v době trvání hypernatrémie, GCS při vzniku dysbalance a GOS u srovnání jednotlivých krajních skupin s ostatními hypernatrémii. Při porovnání těchto dvou krajních skupin mezi sebou již však významné změny nebyly (tabulka 39).

Tabulka 37. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 156 mmol/l s ostatními hypernatrémii.

Parametr		S <sub>Na<sup>+</sup></sub> > 156 mmol/l	S <sub>Na<sup>+</sup></sub> 150 – 156 mol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	61 (100,0%)	72 (100,0%)	
Trvání hypernatrémie	den	4,3 ± 2,4	2,3 ± 1,5	<0,001
Komplikace cerebrální	pts	50 (82%)	55 (76,4%)	0,430
Ložiskové	pts	32 (64%)	42 (76,4%)	0,165
Difúzní	pts	43 (86%)	33 (60%)	0,002
GCS		8,1 ± 4,4	10,6 ± 3,9	0,001
GOS		2 ± 1,2	2,7 ± 1,2	0,001
Mortalita na NNJIP	pts	28 (45,9%)	15 (20,8%)	0,020
Antiedematózní terapie	pts	53 (86,9%)	60 (83,3%)	0,567
Diuretikum	pts	20 (37,7%)	25 (41,7%)	0,670
Příjem tekutin	ml/den	3672 ± 786,5	3724,7 ± 783,7	0,281
Infúze	ml/den	2641,4 ± 1079,4	2462,9 ± 965,9	0,108
Příjem natria	mmol/den	399,5 ± 176,7	432,8 ± 189,2	0,272
Výdej tekutin	ml/den	3238,2 ± 1475,1	2943,8 ± 1124,4	0,359
Diuréza	ml/den	3030,6 ± 1564,4	2719,4 ± 1108,9	0,382

Tabulka 38. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 160 mmol/l s ostatními hypernatrémii.

Parametr		S_Na <sup>+</sup> > 160 mmol/l	S_Na <sup>+</sup> 150 – 159 mol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	34 (100,0%)	99 (100,0%)	
Trvání hypernatrémie	den	4,4 ± 2,6	2,8 ± 1,9	0,001
Komplikace cerebrální	pts	29 (85,3%)	76 (76,8%)	0,279
Ložiskové	pts	18 (62,1%)	56 (73,7%)	0,250
Difúzní	pts	25 (86,2%)	51 (67,1%)	0,040
GCS		7,8 ± 4,4	10,0 ± 4,2	0,008
GOS		1,9 ± 1,2	2,6 ± 1,2	0,010
Mortalita na NNJIP	pts	18 (52,9%)	25 (25,3%)	0,004
Antiedematózní terapie	pts	30 (88,2%)	83 (83,8%)	0,527
Diuretikum	pts	12 (40,0%)	33 (39,8%)	0,982
Příjem tekutin	ml/den	3976,7 ± 905,4	3675,2 ± 760,7	0,029
Infúze	ml/den	3125,5 ± 1150,4	2429,0 ± 949,8	<0,001
Příjem natria	mmol/den	439,9 ± 177,3	421,7 ± 187,6	0,327
Výdej tekutin	ml/den	3692,1 ± 1721,9	2935,2 ± 1128,5	0,005
Diuréza	ml/den	3625,5 ± 1852,2	2693,5 ± 1109,0	0,001

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

Tabulka 39. Srovnání hypernatrémii s hodnotami sérového natria nad 156 mmol/l a 160 mmol/l.

Parametr		S_Na <sup>+</sup> > 156 mmol/l	S_Na <sup>+</sup> > 160 mmol/l	p-hodnota
Počet pacientů	pts	61 (100,0%)	34 (100,0%)	
Doba hospitalizace	den	12,5 ± 11,3	11,6 ± 9,9	0,825
Dny dysnatrémie	den	4,3 ± 2,4	4,4 ± 2,6	0,853
GCS		8,1 ± 4,4	7,8 ± 4,4	0,743
GOS		2,0 ± 1,2	1,9 ± 1,2	0,718
Mortalita na NNJIP	pts	28 (45,9%)	18 (52,9%)	0,510

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, GOS – při propuštění z NNJIP.



## **NT-proBNP u akutního poškození mozku**

U pacientů s hyponatrémií byla zjištěna statisticky významně vyšší průměrná sérová hodnota NT-proBNP ( $379,3 \pm 490,2$  pg/ml), proti udávané referenční hodnotě (125 pg/ml,  $p < 0,001$ ).

Významně vyšší hodnoty se však nacházely i u kontrolní skupiny ( $268,3 \pm 203,9$  pg/ml,  $p = 0,005$ ), tj. u pacientů s akutním onemocněním mozku, kteří měli normonatrémii, normoosmolalitu a byli klasifikováni jako NYHA I.

Při srovnání hodnot mezi hypoosmolální a normoosmolální hyponatrémií u pacientů s NYHA I. nebyly zjištěny významné rozdíly ( $p = 0,933$ ). Významnost se nenacházela ani při porovnání hypoosmolální, normoosmolální hyponatrémie s kontrolní skupinou ( $p = 0,776$ ), (tabulka 40).

U pacientů s CSW a NYHA I. byly sérové hodnoty NT-proBNP významně vyšší při srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ ), (tabulka 41). Průměrná hodnota činila  $430,4 \pm 706,4$  pg/ml ( $p = 0,001$  proti referenční hodnotě). Vztah NT-proBNP k měřeným parametrům u pacientů s CSW a normonatrémií ukazuje tabulka 42. U žádného pacienta s CSW nedošlo v průběhu hospitalizace ke vzniku plicního edému.

Tabulka 40. NT-proBNP a další sledované parametry u pacientů s hypoosmolální a normoosmolální hyponatrémií a normonatrémií u pacientů s akutním onemocněním mozku a NYHA I.

Parametr		Hypoosm. hyponatrémie	Normoosm. hyponatrémie	Normo- natrémie	p-hodnota
NT-proBNP	pg/ml	358,1 ± 414,2	345,5 ± 535,6	268,3 ± 203,9	0,776
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	128,5 ± 3,7	132,3 ± 1,4	139,7 ± 3,6	<0,001
S Osm	mmol/kg	266,4 ± 6,0	283,2 ± 4,1	287,3 ± 4,0	<0,001
Počet pacientů	pts	13 (100,0%)	25 (100,0%)	20 (100,0%)	
Věk	roky	46,3 ± 16,2	54,9 ± 11,8	51,7 ± 12,9	0,172
Hmotnost	kg	70,8 ± 12,4	80,8 ± 14,2	77,6 ± 12,1	0,090
Doba hospitalizace	den	18,2 ± 13,0	20,7 ± 10,8	19,3 ± 13,4	0,827
Den po operaci		9,9 ± 11,5	10,6 ± 9,6	10,5 ± 9,3	0,986
GCS		13,6 ± 2,7	13,3 ± 3,1	11,7 ± 3,0	0,105
Vzniku od léze mozku	den	14,0 ± 12,3	11,2 ± 11,2	11,2 ± 10,5	0,873
GOS		3,9 ± 1,3	4,0 ± 1,1	3,7 ± 1,1	0,477
Příjem tekutin	ml/den	3742,3 ± 842,0	3475,8 ± 447,6	3453,0 ± 567,7	0,317
Příjem natria	mmol/den	585,5 ± 298,3	436,1 ± 197,9	433,5 ± 133,4	0,071
Výdej tekutin	ml/den	3703,8 ± 1233,4	3211 ± 733,7	3222,4 ± 959,7	0,242
Diuréza	ml/den	3586,9 ± 1142,9	3130,2 ± 739,9	3199,0 ± 976,8	0,309
C Kr	ml/s	2,2 ± 0,4	1,9 ± 0,6	2,1 ± 0,6	0,155
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	662,0 ± 263,3	556,2 ± 161,4	548,0 ± 163,9	0,160
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	94,8 ± 47,4	84,2 ± 36,0	78,7 ± 29,4	0,460
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>		8,8 ± 7,3	7,3 ± 2,5	7,9 ± 3,9	0,530
C Osm	ml/s	0,084 ± 0,029	0,075 ± 0,022	0,079 ± 0,032	0,580
C El	ml/s	0,066 ± 0,026	0,055 ± 0,017	0,050 ± 0,013	0,040
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,059 ± 0,024	0,049 ± 0,014	0,045 ± 0,014	0,045
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,044 ± 0,024	-0,040 ± 0,019	-0,042 ± 0,023	0,847
C EWC	ml/s	-0,026 ± 0,022	-0,020 ± 0,014	-0,013 ± 0,009	0,059
FE Osm		0,038 ± 0,012	0,040 ± 0,010	0,038 ± 0,015	0,864
FE Na <sup>+</sup>		0,028 ± 0,013	0,026 ± 0,007	0,022 ± 0,010	0,236
FE H <sub>2</sub> O		0,018 ± 0,006	0,020 ± 0,005	0,018 ± 0,006	0,581

pts – pacienti, průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota – statistické srovnání mezi jednotlivými soubory, GCS – při vzniku dysnatrémie, vznik od léze mozku – den vzniku dysnatrémie po vzniku léze mozku, při příjetí – dysnatrémie přítomna při příjetí na NNJIP, GOS – při propuštění z NNJIP.

Tabulka 41. Srovnání sérových hodnot NT-proBNP a dalších parametrů u pacientů s CSW a normonatrémií u akutního onemocnění mozku a NYHA I.

Parametr		CSW NYHA I.	Normonatrémie NYHA I.	p-hodnota
NT-proBNP	pg/ml	430,4 ± 706,4	268,3 ± 203,9	<0,001
Počet pacientů	pts	19 (100,0%)	20 (100,0%)	
Věk	roky	44,9 ± 16,3	51,7 ± 12,9	0,267
S Na <sup>+</sup>	mmol/l	129,3 ± 3,6	139,7 ± 3,6	0,292
S Osm	mmol/kg	271,6 ± 9,7	287,3 ± 4,0	<0,001
S OsmV	mmol/kg	268,4 ± 8,9	289,2 ± 7,0	0,295
U Osm	mmol/kg	663,0 ± 169,2	667,5 ± 177,1	0,000
U Osm/S Osm		2,4 ± 0,6	2,3 ± 0,6	0,938
S Alb	g/l	32,4 ± 5,6	30,6 ± 4,6	0,600
S Glu	mmol/l	6,1 ± 3,1	5,4 ± 0,7	0,274
S Urea	mmol/l	3,7 ± 1,1	4,5 ± 1,2	0,518
S Kr	umol/l	61,1 ± 12,6	65,1 ± 11,6	0,038
C Kr	ml/s	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,6	0,681
dU Na <sup>+</sup>	mmol/den	682,4 ± 216	548,0 ± 163,9	0,036
dU K <sup>+</sup>	mmol/den	95,6 ± 41,1	78,7 ± 29,4	0,150
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>		8,7 ± 6,4	7,9 ± 3,9	0,930
C Osm	ml/s	0,087 ± 0,023	0,079 ± 0,032	0,373
C El	ml/s	0,070 ± 0,021	0,050 ± 0,013	0,001
C Na <sup>+</sup>	ml/s	0,061 ± 0,019	0,045 ± 0,014	0,007
C H <sub>2</sub> O	ml/s	-0,047 ± 0,019	-0,042 ± 0,023	0,503
EWC	ml/s	-0,030 ± 0,018	-0,013 ± 0,009	0,001
FE Osm		0,040 ± 0,008	0,038 ± 0,015	0,566
FE Na <sup>+</sup>		0,029 ± 0,01	0,022 ± 0,010	0,059
FE H <sub>2</sub> O		0,019 ± 0,005	0,018 ± 0,006	0,713
Příjem tekutin	ml/den	3606,5 ± 821,8	3453,0 ± 567,7	0,440
Příjem natria	mmol/den	589,4 ± 258,4	433,5 ± 133,4	0,508
Příjem natria	mmol/kg/den	8,4 ± 4,1	5,8 ± 2,1	0,024
Výdej tekutin	ml/den	3627,6 ± 1132,1	3222,4 ± 959,7	0,317
Diuréza	ml/den	3538,2 ± 1052,8	3199,0 ± 976,8	0,019

průměr ± směrodatná odchylka, p-hodnota -- statistické srovnání mezi jednotlivými soubory.

Tabuľka 42. Vzťah NT-proBNP ke sledovaným parametrom u pacientů s CSW a normonatremií u akutním onemocněním mozku a NYHA I.

Parametr	korelace s BNP – r (p-hodnota)	
	CSW s NYHA I (N=19) r (p-hodnota)	Normonatremie (N=20) r (p-hodnota)
GCS	-0,207 (p=0,394)	-0,240 (p=0,308)
S Na <sup>+</sup>	<b>-0,521 (p=0,022)</b>	0,300 (p=0,199)
S Osm	-0,259 (p=0,284)	0,339 (p=0,144)
S OsmV	-0,317 (p=0,186)	0,298 (p=0,202)
S OsmE	-0,291 (p=0,227)	0,318 (p=0,173)
U Osm	-0,004 (p=0,989)	-0,159 (p=0,515)
U Osm/S Osm	-0,030 (p=0,906)	-0,179 (p=0,464)
S Urea	-0,323 (p=0,177)	-0,204 (p=0,394)
S Kr	-0,067 (p=0,784)	-0,130 (p=0,582)
dU Na <sup>+</sup>	-0,462 (p=0,054)	-0,063 (p=0,792)
dU K <sup>+</sup>	-0,258 (p=0,301)	0,073 (p=0,759)
dU Na <sup>+</sup> /dU K <sup>+</sup>	-0,011 (p=0,964)	-0,231 (p=0,327)
C Osm	<b>-0,510 (p=0,031)</b>	-0,248 (p=0,292)
C El	<b>-0,474 (p=0,047)</b>	-0,119 (p=0,621)
C Na <sup>+</sup>	-0,453 (p=0,059)	-0,089 (p=0,708)
C H <sub>2</sub> O	0,466 (p=0,051)	0,227 (p=0,335)
C EWC	0,389 (p=0,111)	-0,091 (p=0,702)
FE Osm	-0,332 (p=0,178)	0,129 (p=0,587)
FE Na <sup>+</sup>	-0,230 (p=0,359)	0,293 (p=0,211)
FE H <sub>2</sub> O	0,100 (p=0,694)	0,332 (p=0,179)
Přijem tekutin	<b>-0,488 (p=0,047)</b>	-0,090 (p=0,707)
Přijem natria (mmol/den)	-0,243 (p=0,348)	-0,001 (p=0,995)
Přijem natria (mmol/den/kg)	-0,147 (p=0,573)	0,058 (p=0,809)
Výdej tekutin	-0,201 (p=0,439)	-0,193 (p=0,414)
Diuréza	-0,216 (p=0,406)	-0,202 (p=0,392)

## Diskuse

Výsledky naší studie ukázaly, že dysnatrémie patří mezi časté poruchy efektivní osmolality u akutního poškození mozku. V prospektivní studii, která probíhala již se současně vedenou systematickou databází přijatých pacientů na NNJIP, byla dysbalance natrémie zjištěna u 24 % pacientů hospitalizovaných s akutním onemocněním mozku na NNJIP. Vzhledem k jejich četnosti a komplikacím, které vyvolávají [1-8], je potřebné se natriovým dysbalancím v neurointenzivní péči nejen věnovat, ale současně je i aktivně vyhledávat. Denní monitorace natrémie by se měla stát samozřejmostí u každého pacienta hospitalizovaného s akutním onemocněním mozku.

V našem prospektivním sledování se celkový výskyt dysbalancí při srovnání s retrospektivním obdobím lehce zvýšil, a to z 326 na 378 pacientů. Toto zvýšení se týkalo hypernatrémii (1,7 x). K postupnému zvýšení hypernatrémii docházelo již v retrospektivní studii, na rozdíl od hyponatrémii, kde byl sledován v jednotlivých letech velmi vyrovnaný výskyt. Největší nárůst u obou typů dysnatrémii nastal od roku 2003. Jednalo se o období, kdy na NNJIP vznikla dvě lůžka s možností umělé plicní ventilace, čímž došlo k přijímání pacientů s těžším poškozením mozku. Průměrná hodnota GCS při vzniku hypernatrémie v retrospektivní studii činila  $12 \pm 3,4$ . V prospektivní studii se již jednalo o hodnotu  $9,4 \pm 4,3$ .

Nejčastější diagnózu v celém souboru i u obou typů dysnatrémii představovala CMP, dále pak tumor mozku a KCT. Toto zastoupení je zčásti ovlivněno charakterem naší NNJIP, která je více zaměřena na CMP a tumory mozku než na KCT. S typem NNJIP také souvisí větší výskyt dysnatrémii u operovaných pacientů. Na neurointenzivní jednotku jsou převážně přijímáni pacienti s neurochirurgickým onemocněním. Při hodnocení doby vzniku dysnatrémie od onemocnění mozku nebyly v retrospektivní studii zjištěny rozdíly, ve srovnání s prospektivní studii, kdy hyponatrémie vznikaly významně později po onemocnění mozku než hyponatrémie ( $p < 0,001$ ).

Ve shodě s literaturou [1] převažovaly jak v retrospektivní (77 %), tak v prospektivní (65 % ) studii hyponatrémie a prognosticky závažnější byly hypernatrémie. Hypernatrémie byly spojeny s vyšším výskytem cerebrálních komplikací, s horším GOS a s větší úmrtností na NNJIP. Na druhé straně však vznikaly při významně nižším GCS. Přitom výskyt těchto jednotlivých dysbalancí nebyl vázán na typ poškození mozku. Nenašli jsme významné rozdíly mezi fokální a difúzní lézí

mozku. Tyto nálezy se týkaly jak retrospektivního, tak prospektivního sledování. V prospektivní části, kde jsme navíc sledovali změnu vědomí při vzniku dysnatrémie, byla hypernatrémie spojena s progresí vědomí ( $p < 0.001$ ), u hyponatrémie se nejčastěji vědomí neměnilo ( $p < 0.001$ ). Regrese vědomí nebyla sledována u žádné dysbalance ( $p = 0.235$ ). Při hodnocení CT mozku byla sledována progresse nálezu u hypernatrémie ( $p < 0.001$ ). Toto vyšetření však nebylo součástí protokolu, proto jej měla jen menší část pacientů (110 pacientů, 29 %). Na druhé straně byla u hypernatrémii sledována i významná regrese nálezů ( $p = 0.036$ ). Nálezy na CT mozku se významně neměnily u žádné dysbalance ( $p = 0.589$ ). V prospektivní části jsme nehodnotili jen celkový výskyt difúzních komplikací jako v retrospektivní studii, ale i jeho jednotlivé složky. Nejistili jsme významné rozdíly mezi dysnatrémii ve vztahu k výskytu vasospasmů ( $p = 0.572$ ) a hydrocefalu ( $p = 0.232$ ), ale difúzní edém mozku byl častěji zastoupen u hypernatrémii ( $p = 0.001$ ). Tím naše výsledky podporují teorii o souvislosti vzniku hypernatrémie s tíží akutního poškození mozku v rámci kompenzační regulace v organismu.

Při sledování dalších parametrů mezi dysnatrémii nebyly zaznamenány významné rozdíly v délce trvání dysnatrémie, ale v jejich výskytu při přijetí na NNJIP. Častěji se vyskytovaly hyponatrémie, přičemž došlo k jejich nárůstu v prospektivní části (134, 54.7 %) proti retrospektivní (101, 40.2 %). Na hyponatrémii zjištěné při přijetí měla v prospektivní části největší podíl hyperglykémie (28 %), podání manitolu (22 %) a zvýšená urea (22 %), méně podání thiazidových diuretik.

U akutního onemocnění mozku se setkáváme převážně s akutně vzniklými dysnatrémii. Prospektivní studie ukázala, že hypernatrémie vznikla akutně u 98.5 % pacientů. U hyponatrémii jsme zaznamenali akutní vznik u 62.9 % pacientů, ale nemohli jsme hodnotit vznik u všech hyponatrémii. U 33.9 % pacientů byla hyponatrémie zjištěna při příjmovém odběru, 6 z nich dostalo před přijetím manitol.

Výskyt dysnatrémii v souvislosti s antiedematózní terapií je v literatuře známý [6, 76, 83]. V obou našich studiích, retrospektivní ( $p = 0.001$ ) i v prospektivní studii ( $p < 0.001$ ) se antiedematózní terapie nejčastěji podílela na vzniku hypernatrémie. Vzhledem k antiedematózní terapii koncentrovaným roztokem NaCl nebyl v prospektivní studii zjištěn mezi jednotlivými dysbalancemi významný rozdíl v denním příjmu natria na den i po přepočtu na kg tělesné hmotnosti. Diuretika byla významně více podávána u hypernatrémii, ale jen v prospektivní části ( $p < 0.001$ ), v 94.8 % se jednalo o podání furosemidu.

Jednotlivé dysbalance neměly vliv na CVP ( $p = 0,684$ ). Tento parametr se však hodnotil jen v prospektivní části. V období retrospektivní studie, zejména v počátečním období, se totiž nejednalo o rutinně sledovaný parametr na NNJIP.

Podle našich zkušeností je možné provést diferenciální diagnostiku hyponatrémii jen pokud jsou k dispozici měřené a vypočtené renální funkční parametry, na rozdíl od hypernatrémii, kde kompletní cDI lze diagnostikovat bez těchto parametrů.

## Hyponatrémie

Hyponatrémie patří mezi závažné komplikace v neurointenzivní péči, pokud jsou spojené s poklesem efektivní osmolality, to znamená, vyskytují-li se společně s hypoosmolalitou séra [7]. V naší práci jsme proto v první fázi hodnocení hyponatrémie rozdělili podle měřené sérové osmolality do tří skupin. Výsledky obou částí studie ukázaly, že hypoosmolální hyponatrémie nepatří mezi nejčastěji se vyskytující hyponatrémie. V retrospektivní části bylo zjištěno 50 (20 %) pacientů a v prospektivní 55 (22 %) pacientů. Vzhledem k celkovému počtu hyponatrémii se jednalo o velmi vyrovnaný výskyt těchto dysbalancí, i když osmolalita séra nebyla změřena u všech zjištěných hyponatrémii, zejména vzhledem k charakteru studie v retrospektivní části. Změřená osmolalita většinou chyběla u hyponatrémii trvajících jeden den. Vypočtenou sérovou osmolalitu jsme vzhledem k četnosti používání manitolu nemohli použít jako kritérium pro rozdělení hyponatrémii.

Většina hyponatrémii měla měřenou sérovou osmolalitu v referenčním rozmezí hodnot. Méně hyponatrémii se vyskytlo s hyperosmolalitou séra. Hyperosmolální hyponatrémie trvaly krátce, jejich průměrná doba trvání v retrospektivní části činila  $1,1 \pm 0,2$  dne, v prospektivní  $1,2 \pm 0,5$  dne. Vysvětlení normoosmolální a hyperosmolální hyponatrémie vidíme především v hyperglykémii, zvýšené hladině urey nebo osmoterapii manitolem. Nejvyšší průměrné hodnoty glykémie a urey v séru se nacházely u hyperosmolálních hyponatrémii, pak následovaly normoosmolální a nejnižší hodnoty byly sledovány u hypoosmolálních hyponatrémii. Tyto změny byly statisticky významné a byly sledovány jak v retrospektivní, tak prospektivní části studie. Na základě hodnot vypočtené sérové osmolality se tato skutečnost dala předpokládat, což znamená, že manitol neměl takový vliv, jak jsme si původně mysleli.

Z hlediska možnosti vzniku edému mozku je potřebné se v neurointenzivní péči věnovat především hypoosmolálním hyponatrémím. Je nutné stanovit jejich včasnou a správnou diagnózu. Za poměrně snadnou metodu považujeme měřené a vypočítané renální funkční parametry, jejichž velkou výhodou je i dostupnost v běžné klinické praxi.

U akutního onemocnění mozku je hypoosmolální hyponatrémie spojována se dvěma různými syndromy – častěji se vyskytujícím CSW a méně SIADH [34], což se ukázalo i u našich vyhodnocených nemocných, mezi kterými jsme dokonce nenalezli žádný případ SIADH jak v retrospektivní, tak v prospektivní části studie. Diagnostika však nebyla provedena u všech pacientů s hypoosmolální hyponatrémii, protože u části pacientů renální funkční parametry chyběly. V retrospektivní části bylo zaznamenáno 21 pacientů, v prospektivní 27 pacientů. Na prospektivně vedenou část studie se jedná o poměrně vysoký počet, ale u 18 pacientů se jednalo o jednodenní hypoosmolální hyponatrémii. Přitom u 12 z nich byla hyponatrémie zjištěna při přijetí na NNJIP. Dva dny trvající hyponatrémii mělo dalších 6 pacientů.

Při hodnocení renálních funkčních parametrů v diagnostice dysnatrémii je vždy důležité odlišit jejich příčinu od kompenzační reakce organismu, to znamená správně posoudit osu ADH-ledviny [16]. V případě normonatémie s polyurií o nízké specifické váze moči a pozitivní EWC, podáme-li desmopressin, může vzniknout hyponatrémie následkem retence čisté vody. K takové situaci došlo u 4 pacientů v retrospektivní studii a u 1 v prospektivní studii. Hyponatrémie způsobená hypotonickými roztoky se nevyskytla v retrospektivní studii žádná, ale k jedné došlo v prospektivní části. Z našich výsledků vyplývá, že převažující hypoosmolální hyponatrémii u akutního poškození mozku je CSW. Za 10 let trvání studie jsme mohli takto klasifikovat 51 pacienta a tyto výsledky jsou pro nás překvapivé a přikláníme se k názoru Singh (2002), která uvádí, že CSW se v praxi vyskytuje pravděpodobně méně často, než se v literatuře předpokládá [57]. I když nemohla být provedena diferenciální diagnostika u všech hypoosmolálních hyponatrémii, tak z našich zkušeností vyplývá, že CSW nepatří mezi jednodenní nebo dvoudenní hyponatrémie.

Stanovení hormonů, které se podílejí na příčině těchto dvou syndromů, není přínosné vzhledem ke kompenzačním změnám volumu tekutin [8]. U SIADH retence čisté vody vede k volumové expanzi a k následné stimulaci natriuretických peptidů (NP). U CSW je situace opačná, primární zvýšení NP vede k objemové depleci a



k sekundárnímu zvýšení hladin ADH. Navíc je v praxi obvykle dostupné jen stanovení jednoho NP, zejména NT-proBNP.

Diferenciální diagnóza hyponatrémii je esenciální vzhledem k různému mechanismu vzniku a následné terapii [45, 59]. U CSW [57] se jedná o substituci natria a tekutin, u SIADH [5] o restrikci tekutin a aplikaci diuretik. V případě vasospasmů u SAK je dokonce nebezpečné provádět restrikci tekutin [53]. Renální funkční parametry tak znamenají velký přínos pro diagnostiku hyponatrémii [8]. Podle základních laboratorních parametrů (měřená sérová osmolalita, natrémie, poměr močové osmolality k sérové) diagnostiku nelze provést, protože jsou pro oba syndromy – CSW i SIADH shodné. Zavedení renálních funkčních parametrů do praxe vedlo dokonce k přehodnocení původně diagnostikovaných SIADH na CSW [10]. Podle našeho názoru zaujímají renální funkční parametry primární místo v diferenciální diagnostice hyponatrémii.

Při srovnání jednotlivých skupin hyponatrémii rozdělených na základě sérové měřené osmolality bylo zjištěno významně více cerebrálních komplikací u hypoosmolální hyponatrémie, které ale neměly vliv na outcome pacientů, i když tato dysbalance vznikla při významně nižším GCS. Toto zjištění platí pro obě části studie. Významné změny nebyly sledovány ani při změně vědomí a při srovnání nálezů na CT mozku. Průměrná doba hypoosmolálních hyponatrémii byla v prospektivní studii kratší vlivem většího počtu jednodenních hyponatrémii na rozdíl od retrospektivní studie. Při porovnání příjmu natria nebyly zjištěny mezi skupinami významné rozdíly ( $p = 0,135$ ) ani při přepočtu na kg tělesné hmotnosti ( $p = 0,068$ ).

Při terapii hyponatrémie musíme vždy myslet na pravidla korekce natrémie. Při rychlém vzestupu natrémie hrozí riziko pontinní a extrapontinní myelinolýzy – poškození myelinu [39-44]. V prvním kroku při úpravě natrémie je důležité si uvědomit, zda se jedná o akutní nebo chronickou hyponatrémii [44]. Následně je nutné stanovit si cílovou hodnotu natrémie za 24 hodin. Častější kontroly natrémie, tj. minimálně po 6 hodinách, slouží k předejití této závažné komplikace. Z tohoto důvodu jsme do prospektivního protokolu zařadili sledování natrémie minimálně po 6 hodinách a měřené sérové osmolality po 12 hodinách. V našem desetiletém sledování nedošlo u žádného pacientka ke vzniku pontinní nebo extrapontinní myelinolýzy, i když jsme u tří pacientů jednou překročili bezpečné pásmo posunu natrémie. Došlo k vzestupu o 16, 20 a 22 mmol / 24 hodin. Průměrný vzestup  $S_{Na^+}$  za 24 hodin však činil v retrospektivní studii  $4,9 \pm 3,8$  mmol/l, v prospektivní studii  $5,5 \pm 4,7$  mmol/l. Vzhledem k možnosti

vzniku této komplikace je důležité klást důraz na včasnou diagnostiku hyponatrémii. Proto i z tohoto důvodu by měla být denní monitorace sérového natria u pacientů s akutním onemocněním mozku samozřejmostí.

Pokud nenacházíme typické syndromy doprovázející onemocnění mozku, CSW a SIADH, musíme se zaměřit na další příčiny hyponatrémie [63]. Patří mezi ně hypokortikalismus, hypoaldosteronismus, polydypsie čistou vodou, hyponatrémie u chronického ethylismu nebo iatrogenní příčiny, zejména neindikované podání desmopressinu, jak se ukázalo v naší studii. I v těchto případech nám pomáhají renální funkční parametry, zejména EWC. Jabor [16] uvádí, že EWC by se měla stanovovat jako základní dopočtený renální funkční ukazatel.

Krajní hyponatrémie s hodnotou sérového natria  $< 130$  mmol/l byly téměř vyrovnané v počtu pacientů (21 % u retrospektivní studie, 19 % u prospektivní studie). Došlo však ke snížení počtu dnů ze 106 u retrospektivní studie na 66 dní u prospektivní části. Při srovnání těchto krajních skupin s ostatními hyponatrémii byla sledována významně delší doba hospitalizace, doba trvání hyponatrémie, více cerebrálních komplikací, které ale neměly vliv na zhoršení outcome pacientů. Tyto výsledky byly shodné jak v retrospektivní, tak v prospektivní části studie.

## **Hypernatrémie**

Hypernatrémie se u akutního poškození mozku vyskytují méně často než hyponatrémie, ale jsou prognosticky závažnější [1]. Proto je nutné jim věnovat větší pozornost. Vzhledem k jejich závažnosti je důležitá nejen včasná a správná diagnóza, ale také je nutné přesné stanovení cílové hodnoty sérového natria, ke které budeme natrémii korigovat. U každé hypernatrémie s hyperosmolalitou séra dochází vlivem hypertonicity ECT k přesunu vody z mozkových buněk do ECT, a tím se hypernatrémie podílí na snížení nitrolební hypertenze.

Typickou hypernatrémii spojenou s akutním onemocněním mozku představuje centrální diabetes insipidus [66]. V současné době však nepatří cDI, mezi nejčastěji se vyskytující příčiny hypernatrémii v neurointenzivní péči [6]. I v našem sledování za období 10 let jsme diagnostikovali cDI jen u 24 pacientů. Méně, 8 pacientů, mělo cDI za období pěti let v retrospektivní studii. K nárůstu došlo v prospektivní části studie, jednalo se o 16 pacientů. Toto zvýšení souviselo se zavedením umělé plicní ventilace u

dvou lůžek na NNJIP od roku 2003, což umožnilo přijímat pacienty s nižším GCS. V prospektivním období byla zjišťována významně vyšší mortalita u pacientů s cDI (75 %) než v retrospektivní části (25 %).

U žádného pacienta jsme v našem sledování nepozorovali v literatuře popisovaný trojfázový průběh u tohoto onemocnění [8]. Vysvětlení vidíme v přesném dávkování desmopressinu podle hodinové diurézy, specifické hmotnosti a osmolality moče a hlavně podle EWC. Antidiuretická fáze, která následuje po diuretické fázi, je spíše způsobena pokračováním pravidelné medikace desmopressinu, než z uvolnění dříve syntetizovaného ADH z degenerující hypofýzy.

Centrální diabetes insipidus vzniká z obecných příčin z tlaku kolem hypofýzy a hypotalamu. Může se jednat o fokální léze, například adenomy, fraktury baze lební apod., nebo o difúzní léze mozku, které jsou tak rozsáhlé, že způsobují nitrolební hypertenzi s tlakem na tuto oblast [8]. U pacientů s těžkým progredujícím onemocněním mozku se používá ke snížení nitrolební hypertenze antiedematózní terapie. V případě podávání koncentrovaného roztoku NaCl 10 % přetrvává zvýšený denní příjem natria i pokud dojde ke vzniku cDI. Diagnostickým přínosem v takových situacích má stanovení EWC. V našem hodnocení se renální funkční parametry mezi skupinami cDI a „non cDI“ významně lišily jen u EWC ( $p < 0,001$ ),  $C_{H_2O}$  ( $p < 0,001$ ) a  $FE_{H_2O}$  ( $p < 0,001$ ).

Tato dysnatrémie má jednu výhodu proti ostatním sodným dysbalancím. Je k dispozici kauzální terapie – desmopressin. V neurointenzivní péči dáváme přednost intravenózní formě podání před nazální, protože nám umožňuje přesné dávkování. V současné době je k dispozici pouze na mimořádný dovoz Octostim.

V neurointenzivní péči není nejčastěji se vyskytující hypernatrémii centrální diabetes insipidus, ale většinou se jedná o multifaktoriální příčinu hypernatrémie [6]. Pro zjednodušení a lepší orientaci v této problematice jsme si vytvořili pracovní název hypernatrémie „non cDI“. Toto označení se dobře ujalo i v denní klinické praxi. V této skupině jsme měli za retrospektivní období 59 pacientů. V retrospektivní části došlo podobně jako u skupiny cDI k nárůstu, celkem se jednalo o 118 pacientů. U 5 pacientů se vyskytly oba typy hypernatrémie, cDI i „non cDI“.

Aiyagari Venkatesh [6 ] ve své práci uvádí zvýšenou incidenci renálního selhání u hypernatrémie (v souvislosti s následkem antiedematózní terapie). V naší studii se v retrospektivní části u hypernatrémie typu „non cDI“, renální insuficience vyskytla u jednoho pacienta (1,7 %), v prospektivní části se již jednalo se o 20 pacientů (17 %).

Antiedematózní terapie jako častý faktor, podílející se na vzniku hypernatrémie „non cDI“, se během sledovaného období velmi lišila. V retrospektivním období se jednalo především o podávání manitolu (81 % pacientů) na rozdíl od prospektivní části (39 % pacientů), kdy byl manitol postupně nahrazován podáváním koncentrovaného roztoku NaCl 10 %. Tato změna také způsobila, že nebyl mezi skupinami cDI a „non cDI“ zjištěn významný rozdíl v denním příjmu natria na den i po přepočtu na kg tělesné hmotnosti.

Při srovnání skupiny cDI a „non cDI“ z hlediska outcome nebyla sledována významná změna v průměrné hodnotě GOS ( $p = 0,079$ ), ale v mortalita na NNJIP, která byla významně vyšší u skupiny cDI ( $p = 0,012$ ).

Krajní hypernatrémie s hodnotami  $S_{Na^+}$  nad 156 mmol/l a  $S_{Na^+}$  nad 160 mmol/l byly prognosticky závažnější jak v retrospektivní, tak v prospektivní části studie. Významně nižší průměrná hodnota GOS a mortalita na NNJIP byla sledována při porovnání těchto krajních skupin se zbylými hypernatrémii, ale při srovnání těchto krajních skupin mezi sebou již tyto rozdíly sledovány nebyly.

## **NT-proBNP u akutního poškození mozku**

Typickou oblastí vyšetřování natriuretických peptidů je kardiologie, kde našly využití nejen při diagnostice srdečního selhání [8], ale je známý i jejich význam prognostický [9]. V porovnání s kardiologií zůstává oblast vyšetřování těchto tkáňových hormonů v oblasti neurointenzivní péče poněkud v pozadí, i když jsou publikovány studie o vztahu natriuretických peptidů k akutnímu onemocnění mozku [33-36], zejména k zvýšení natriurézy a následnému vývoji hyponatrémie u syndromu cerebrální ztráty soli – CSW [33-36].

Příčina zvýšení hladin natriuretických peptidů u onemocnění mozku je zatím nejasná, uvažuje se jak o cerebrální, tak kardiální etiologii. Srdeční původ je uvažován proto, že exprese těchto peptidů je v myokardu daleko vyšší než v mozku [35], a také koncentrace natriuretických peptidů bývají v séru vyšší než v likvoru.

U SAK je uvažován také možný vliv hypervolémie nebo neurogenního plicního edému. Při zvýšení intrakraniálního tlaku se u pacientů zvyšují sérové hladiny ANP i BNP a je tedy logická domněnka, že zvýšení natriuretických peptidů představuje adaptační odpověď na zvýšení intrakraniálního tlaku a na edém mozku [34].

V současné době je největší pozornost věnována sledování NP u subarachnoidálního krvácení [34-36]. Jedná se o onemocnění s často se vyskytující hyponatrémií (až u 30 % pacientů s akutním SAK, převážně CSW). Je sledován vztah mezi NP, převážně BNP a vznikem hyponatrémie [33, 34]. Signifikantní změny jsou popisovány u symptomatických vasospasmů [35].

V našem souboru jsme u pacientů s CSW zjistili významně vyšší sérové hodnoty NT-proBNP nejen proti referenční hodnotě ( $p = 0,001$ ), ale také při srovnání s kontrolní skupinou ( $p < 0,001$ ). Tyto dvě skupiny se sice nelišily v příjmu tekutin ( $p = 0,440$ ), ale v příjmu natria v přepočtu na kg tělesné hmotnosti ( $p = 0,024$ ) a v diuréze ( $p = 0,019$ ). Pacienti s CSW měli významně vyšší denní odpady natria v moči ( $p = 0,036$ ),  $C_{\text{El}}$  ( $p = 0,001$ ) a  $C_{\text{Na}^+}$  ( $p = 0,007$ ). Naše výsledky ukázaly, že natriuréza s hypoosmolální hyponatrémií byla u syndromu CSW spojena s významně vyššími sérovými hodnotami NT-proBNP.

Při další analýze jsme u kontrolní skupiny neprokázali žádný vztah mezi NT-proBNP a měřenými parametry, na rozdíl od CSW, kde byla zjištěna negativní korelace k natrémii,  $C_{\text{Osm}}$  a  $C_{\text{El}}$  a příjmu tekutin.

Do hodnocení jsme zařadili jen pacienty s NYHA I. a fyziologickými renálními parametry, abychom vyloučili možné ovlivnění hodnot NT-proBNP. Snažili jsme se o přesné hodnocení klasifikace NYHA. Vycházeli jsme z kardiologického, interního nebo anesteziologického vyšetření. U žádného pacienta s CSW nedošlo v průběhu hospitalizace k plicnímu edému.

Signifikantně vyšší sérové hodnoty NT-proBNP proti referenční hodnotě však byly zjištěny i u normoosmolální hyponatrémie a také v kontrolní skupině, to znamená u pacientů s akutním onemocněním mozku, normonatrémii, sérovou normoosmolalitou a bez onemocnění srdce s NYHA I. Z těchto výsledků můžeme usuzovat na mnohem komplexnější spektrum působení NP. Na základě dosud publikovaných prací a vzhledem k průkazu BNP v mozku [30] se domníváme, že je možno považovat za další indikaci k jeho stanovení i akutní onemocnění mozku. Tím se neurointenzivní péče může stát další možnou oblastí pro výzkum NT-proBNP jako prognostického ukazatele a doplnit tak komplexnost pohledu na jeho funkci.

## Závěr

1. Poruchy efektivní osmolality patří mezi časté a vážné komplikace v neurointenzivní péči. Je potřebné se jim věnovat a aktivně je vyhledávat. Denní monitorace natriémie by měla být součástí péče o každého pacienta s akutním onemocněním mozku.
2. Hyponatrémie se vyskytují častěji než hypernatrémie, ale prognosticky závažnější jsou hypernatrémie.
3. Hyponatrémie s poklesem efektivní osmolality nepatří mezi nejčastěji se vyskytující hyponatrémie v neurointenzivní péči. Převládající hyponatrémie mají měřenou sérovou osmolalitu v rozmezí referenčních hodnot.
4. Typickou hypoosmolální hyponatrémií u akutního poškození mozku je syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli (CSW), na rozdíl od syndromu nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), který jsme v našem desetiletém sledování nediagnostikovali. Hypoosmolální hyponatrémie však může vznikat i z jiných příčin, např. iatrogenních.
5. V neurointenzivní péči není nejčastěji se vyskytující hypernatrémie centrální diabetes insipidus (cDI), ale většinou se jedná o multifaktoriální příčinu hypernatrémie (následky antiedematózní terapie, renální selhání). Označení zbylých hypernatrémii po oddělení cDI jako „non cDI“ považujeme pro klinickou praxi výhodné.
6. Vzhledem k závažnosti dysnatrémie u akutního poškození mozku je nutná její včasná a správná diagnóza. Za poměrně snadnou metodu považujeme měřené a vypočítané renální funkční parametry, jejichž velkou výhodou je i dostupnost v běžné klinické praxi. Jako nejdůležitější vypočítaný renální funkční parametr se nám jeví bezelektrolytová clearance (EWC).
7. Podle našich zkušeností je možné provést diferenciální diagnostiku hyponatrémii, jen pokud jsou k dispozici měřené a vypočtené renální funkční

parametry na rozdíl od hypernatrémii, kde kompletní cDI lze diagnostikovat bez těchto parametrů.

8. Zavedení renálních funkčních parametrů do klinické praxe by mělo být předmětem každého pracoviště, které se zabývá léčbou pacientů s akutním onemocněním mozku.
9. Prevence vzniku pontinní a extrapontinní myelinolýzy spočívá v dodržování doporučení pro správnou korekci natrémie, to znamená nepřekročení naplánované cílové hodnoty natrémie. Za minimální interval kontroly natrémie považujeme 6 hodin.
10. Natriuréza s hypoosmolální hyponatrémii byla u syndromu CSW spojena s významně vyššími sérovými hodnotami NT-proBNP.
11. Vzhledem k průkazu BNP v mozku a k nálezům zvýšených hodnot NT-proBNP u pacientů s akutním onemocněním mozku a normonatrémii může být jeho stanovení v neurointenzivní péči předmětem dalšího výzkumu.

## Souhrn

**Úvod:** Poruchy efektivní osmolality patří mezi časté a vážné komplikace v neurointenzivní péči. Závažnost spočívá ve vzniku edému mozku u hyponatrémie a dehydratace mozku u hypernatrémie. Vzhledem k jejich závažnosti u akutního onemocnění mozku je nutná včasná a správná diagnóza, která je v současné době dobře dostupná pomocí měřených a vypočítaných renální funkčních parametrů.

**Cílem práce** bylo 1) zhodnocení hyponatrémii a hypernatrémii u akutního onemocnění mozku po zavedení těchto parametrů do klinické praxe na naší neurologicko-neurochirurgické jednotce intenzivní péče (NNJIP) a 2) stanovení významu vyšetření N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) v diferenciální diagnostice hyponatrémii.

**Metoda:** Za období deseti let jsme v retrospektivní (1.1.1996 – 31.12.2000) a prospektivní studii (1.1.2001 – 31.12.2005) zhodnotili všechny pacienty hospitalizované na NNJIP s akutním onemocněním mozku, u kterých byla zjištěna hodnota sérového natria pod 135 mmol/l (soubor hyponatrémie) nebo nad 150 mmol/l (soubor hypernatrémie). Prospektivní část probíhala podle prospektivního standardního protokolu pro diagnostiku hyponatrémii a hypernatrémii na NNJIP, jehož součástí se staly měřené a vypočítané renální funkční parametry. Stanovení NT-proBNP bylo provedeno v prospektivní studii u 40 pacientů s hyponatrémii. Kontrolní skupinu tvořilo 20 pacientů s akutním onemocněním mozku a s normonatrémii.

### Výsledky:

Tabulka 1. Přehled jednotlivých dysnatriémii u pacientů s akutním poškozením mozku.

		Retrospektivní studie	Prospektivní studie
Dysnatrémie	pts	326 (100,0%)	378 (100%)
Hyponatrémie	pts	251 (77%)	245 (65%)
Hypernatrémie	pts	75 (23%)	133 (35%)
Hyponatrémie	pts		
Hypoosmolální	pts	50	55
Normoosmolální	pts	154	184
Hyperosmolální	pts	38	45
CSW	pts	25	26
SIADH	pts	0	0
cDI	pts	8	16
Non cDI	pts	59	118

CSW – syndrom cerebrálně podmíněné ztráty soli, SIADH – syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu, cDI – centrální diabetes insipidus, non cDI – ostatní hypernatrémii po oddělení cDI. Poznámka: U některých pacientů nebyla současně s natrémii změřena sérová osmolalita a u částí pacientů se vyskytlo více typů dysnatriémii.



Tabulka 2. Sérové hodnoty NT-proBNP u pacientů s CSW a s normonatrémií u pacientů s akutním onemocněním mozku a NYHA I.

PARAMETR		CSW	Normo- natrémie	p-hodnota
NT-proBNP	pg/ml	430,4 ± 706,4	268,3 ± 203,9	< 0,001

průměr ± směrodatná odchylka.

**Závěr:** Měřené a vypočítané renální funkční parametry představují snadnou a dostupnou metodu v diferenciální diagnostice hyponatrémií a hypernatrémií u pacientů v neurointenzivní péči. Diferenciální diagnostiku hyponatrémií nelze bez těchto parametrů provést na rozdíl od hypernatrémií, kde je možné diagnostikovat kompletní cDI. Vzhledem k závažnosti dysnatrémií u akutního poškození mozku by mělo být jejich zavedení do klinické praxe předmětem každého pracoviště, které se zabývá léčbou těchto pacientů. Natriuréza s hypoosmolální hyponatrémií byla u syndromu CSW spojena s významně vyššími sérovými hodnotami NT-proBNP.

## Příloha

### Glasgow Coma Scale (GCS)

Glasgowská stupnice poruchy vědomí 3 – 15

<b>OČI</b>	4	otevře spontánně
	3	otevře na slovní výzvu
	2	otevře na bolestivý podnět
	1	neotevře
<b>SLOVNÍ ODPOVĚĎ</b>	5	orientován, konverzuje
	4	dezorientován, konverzuje
	3	neadekvátní výrazy, slova ojedinelá
	2	nesrozumitelné zvuky
	1	žádná odpověď
<b>MOTORICKÁ ODPOVĚĎ</b>	6	na slovní výzvu provede žádaný pohyb
	5	na bolestivý podnět lokalizuje bolest, cílený pohyb
	4	na bolestivý podnět cílený úhybový manévr, úniková flekční reakce
	3	na bolestivý podnět dekortikační reakce, abnormální flexe
	2	na bolestivý podnět decerebrační reakce, extenze
	1	na bolestivý podnět žádná odpověď

### Glasgow Outcome Scale (GOS)

Skóre 1 – 5

- 1 mrtev
- 2 vegetativní stav (apalický syndrom): neschopen interakce s okolím, neodpovídavost
- 3 těžké postižení: poslouchá pokyny; neschopen žít nezávisle
- 4 mírné postižení: schopen žít nezávisle, neschopen návratu do práce nebo do školy
- 5 dobrá úprava: schopen návratu do práce nebo do školy

## **Funkční klasifikace dle New York Heart Association (NYHA)**

- I. **Bez omezení** aktivity.
- II. Omezení a nedostatečnost **při větší zátěži**, ale schopen ujít přibližně 3 bloky nebo vyjít schody do výše 3 metrů bez zadýchání a zastavení.
- III. Omezení a nedostatečnost **při běžné aktivitě**, obtíže na vzdálenost 3 bloků, výstup po schodech, zadýchá se a je nucen se zastavit.
- IV. **Klidová** dušnost.

## Literatura

1. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002; 50: 749-55.
2. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006; 18: 57-63.
3. Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *Neurologist* 2006; 12: 117-26.
4. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1994; 34: 269-74.
5. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 9-14.
6. Aiyagari V, Deibert E, Diringer M. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high? *J Crit Care* 2006; 21: 163-72.
7. Fraser JF, Stieg PE. Hyponatremia in the neurosurgical patient: epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurosurgery* 2006; 59: 222-9.
8. Kazda A, Špatenková V, Škrabálek P. Akutní onemocnění mozku – poruchy vodního a natriového hospodářství, natriuretické peptidy. *Klin Biochem Metab* 2003; 11: 74-82.
9. Rabinstein AA, Wijidicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist*. 2003; 9: 290-300.
10. Lolin Y, Jackowski A. Hyponatraemia in neurosurgical patients: diagnosis using derived parameters of sodium and water homeostasis. *Br J Neurosurg* 1992; 6: 457-66.
11. Shoker AS. Application of the clearance concept to hyponatremic and hypernatremic disorders: a phenomenological analysis. *Clin Chem* 1994; 40: 1220-7.
12. Kazda A. Vnitřní prostředí. In: Zima T. *Laboratorní diagnostika*. Galén, 2002, 265-96.
13. Kazda A, Balik M. Osmolální dysbalance v intenzivní péči a možnosti jejich monitorování. *Klin Biochem Metab* 1995; 4: 223-7.

14. Kazda A, Balík M, Jabor A. Efektivní osmolalita a její poruchy. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999; 4: 142-6.
15. Jabor A. Voda, ionty a modelování poruch vnitřního prostředí. STAPRO, Pardubice, 1999.
16. Jabor A. Hodnocení poruch osmolality s využitím efektivní osmolální clearance, clearance sodíku, clearance bezelektrolytové vody a modelu extracelulárního a intracelulárního prostoru. *Klin Biochem Metab* 1997; 4: 241-2.
17. Jabor A, Kazda A. Výukové možnosti u poruch metabolismu vody a iontů. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999; 4: 157-61.
18. Jabor A. Clearance bezelektrolytové vody u selhávajících ledvin, při hypernatrémii a hyponatrémii. *Klin Biochem Metab* 1997; 4: 248-50.
19. Balík M, Kazda A. Poruchy regulace efektivní osmolality u postižení centrálního nervového systému a možnosti jejich monitorování. *Čas Lek Česk* 1998; 137: 488- 92.
20. Balík M, Kazda A. Kasuistiky poruch regulace efektivní osmolality při postižení centrálního nervového systému. *Čas Lek Česk* 1998; 14: 442-5.
21. Kozler P, Mohapl M, Pokorný J, Langmeier M, Trojan S. Mozkové vodní kanály – aquaporiny. *Ces a slov Neurol Neurochir* 2004; 67: 65-70.
22. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120: 989-1002.
23. Kazda A. Monitorování vnitřního prostředí v intenzivní a resuscitační péči. Avicenum, Praha, 1984.
24. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1: 219-33.
25. Jabor A. Natriuretické peptidy. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999, 4: 147-50.
26. Ruskoaho H, Leskinen H, Magga J, Taskinen P, Mantymaa P, Vuolteenaho O et al. Mechanisms of mechanical load-induced atrial natriuretic peptide secretion: role of endothelin, nitric oxide, and angiotensin II. *J Mol Med* 1997; 75: 876-85.
27. Hall C. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 257-60.
28. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 261-8.

29. de Bold AJ, de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.
30. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81.
31. Hobbs FD, Korewicki J, Cleland JG, Eastaugh J, Freemantle N. The diagnosis of heart failure in European primary care: The Improvement Programme survey of perception and practice. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 768-79.
32. Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog TM, Boesgaard S et al. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 335-41.
33. Wijdicks EF, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991; 22: 1519-24.
34. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245-9.
35. Sviri GE, Feinsod M, Soustiel JF. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: Clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000; 31: 118-22.
36. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 54: 1369-73.
37. Sviri GE, Soustiel JF, Zaaroor M. Alteration in brain natriuretic peptide (BNP) plasma concentration following severe traumatic brain injury. *Acta Neurochir* 2006; 148: 529-33.
38. Jensen JK, Mickley H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR. N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 439-44.
39. Nathan BR. Cerebral correlates of hyponatremia. *Neurocrit Care* 2007; 6: 72-8.
40. Hora P, Šrámek V, Kastner J, Novák I, Rokyta R, Matějovi M. Management léčby těžké hyponatrémie. *Anesteziologie a neodkladná péče* 1999, 3: 135-9.

41. Adams RD, Victor M, Mancall EL. Central pontine myelinolysis: a hitherto undescribed disease occurring in alcoholic and malnourished patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 81: 154-72.
42. Tomlinson S, Hendy GN, O'Riordan JL. A in vivo experimental model for the study of resistance to the renal action of parathyroid hormone in man. *Calcif Tissue Res* 1976; 21 (S): 267-71.
43. Norenberg MD, Leslie KO, Robertson AS. Association between rise in serum sodium and central pontine myelinolysis. *Ann Neurol* 1982; 11: 128-35.
44. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-30.
45. Naval NS, Stevens RD, Mirski MA, Bhardwaj A. Controversies in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006; 34: 511-24.
46. Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: A review. *Neurosurgery* 1996; 38: 152-60.
47. Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed onset of hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery* 1995; 37: 649-53.
48. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 85-91.
49. Zada G, Liu CY, Fishback D, Singer PA, Weiss MH. Recognition and management of delayed hyponatremia following transsphenoidal pituitary surgery. *J Neurosurg*. 2007 Jan; 106(1): 66-71.
50. Vachharajani TJ, Zaman F, Abreo KD. Hyponatremia in critically ill patients. *J Intensive Care Med* 2003; 18: 3-8.
51. Ke C, Poon WS, Ng HK, Tang NL, Chan Y, Wang JY et al. The impact of acute hyponatraemia on severe traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir* 2000; 76 (S): 405-8.
52. Unterberg A, Kiening K, Schmiedek P, Lanksch W. Long-term observations of intracranial pressure after severe head injury: The phenomenon of secondary rise of intracranial pressure. *Neurosurgery* 1993; 32: 17-23.
53. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985; 17: 137-40.

54. Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.
55. Cort JH. Cerebral salt wasting. *Lancet* 1954; 1: 752-4.
56. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529-42.
57. Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 2002; 30: 2575-9.
58. Narotam PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, van Dellen JR, Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34: 982-8.
59. Kroll M, Juhler M, Lindholm J. Hyponatraemia in acute brain disease. *J Intern Med* 1992; 232: 291-7.
60. Moro N, Katayama Y, Kojima J, Mori T, Kawamata T. Prophylactic management of excessive natriuresis with hydrocortisone for efficient hypervolemic therapy after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003; 34: 2807-11.
61. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, Kojima J et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007; 38: 2373-5.
62. Wijdieks EF, Vermeulen M, van Brummelen P, van Gijn J. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1988; 90: 209-14.
63. Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. *Postgrad Med* 2000; 107: 75-82.
64. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, Gardner D, Smith WS, Lawton MT, Zaroff JG. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. *Neurocrit Care* 2006; 5: 180-5.
65. Ayus JC, Armstrong DL, Arieff AI. Effects of hypernatraemia in the central nervous system and its therapy in rats and rabbits. *J Physiol* 1996; 492: 243-55.
66. Singer I, Oster JR, Fishman LM. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1293-301.



67. Wong MF, Chin NM, Lew TW. Diabetes insipidus in neurosurgical patients. *Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 340-3.
68. Morello JP, Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Annu Rev Physiol* 2001; 63: 607-30.
69. Sasaki S. Nephrogenic diabetes insipidus: update of genetic and clinical aspects. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1351-3.
70. Polderman KH, van de Kraats G, Dixon JM, Vandertop WP, Girbes ARJ. Increases in spinal fluid osmolarity induced by mannitol. *Crit Care Med* 2003; 31: 584-90.
71. Ogden AT, Mayer SA, Connolly ES. Hyperosmolar Agents in Neurosurgical Practice: The Evolving Role of Hypertonic Saline. *Neurosurgery* 2005; 57: 207-15.
72. James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir* 1980; 51: 161-72.
73. McGraw CP, Howard G. Effect of mannitol on increased intracranial pressure. *Neurosurgery* 1983; 13: 269-71.
74. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998; 29: 1550-5.
75. Qureshi AI, Wilson DA, Traystman RJ. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: Comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999; 44: 1055-63.
76. Diringer MN, Zazulia AR. Osmotic therapy: fact and fiction. *Neurocrit Care* 2004; 1: 219-34.
77. Wise BL, Chater N. The value of hypertonic mannitol solution in decreasing brain mass and lowering cerebrospinal fluid pressure. *J Neurosurg* 1962; 19: 1038-43.
78. Weed LH, McKibben PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919; 48: 531-55.
79. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59: 822-8.
80. Burke AM, Quest DO, Chien S, Cerri C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981; 55: 550-3.

81. Jafar JJ, Johns LM, Mullan SF. The effect of mannitol on cerebral blood flow. *J Neurosurg* 1986; 64: 754-9.
82. Alvarez B, Ferrer-Sueta G, Radi R. Slowing of peroxynitrite decomposition in the presence of mannitol and ethanol. *Free Radic Biol Med*. 1998; 24: 1331-7.
83. Brain Trauma Foundation: Management and Prognosis of Severe Traumatic Brain Injury: The Use of Mannitol 2000; 115-124. Available from: URL: <http://www2.braintrauma.org/guidelines/>.
84. Albanese J, Léone M, Martin C. Severe Head Injury in Patients with Multiple Trauma. In: Vincent JJ, editors. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*: Springer: 2001, s 353-75.
85. Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1028-33.
86. Qureshi AI, Suarez JJ, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF at al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998; 26: 440-6.
87. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002; 33: 136-40.
88. Suarez JJ, Qureshi AI, Bhardwaj A, Williams MA, Schnitzer MS, Mirski M et al. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998; 26: 1118-22.
89. Worthley LJ, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline: Report of two cases. *J Neurosurg* 1988; 68: 478-81.
90. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B at al. Isovolum 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. *Crit Care Med* 2003; 31: 1683-7.

## Literatura autora

### Publikace

1. Špatenková V, Holub J. Perorální premedikace depotní formou morfinu. *Anesteziologie a neodkladná péče* 2000; 4: 141-3.
2. Špatenková V, Suchomel P, Bohunová Z. Prevence infekčních komplikací snížením profylaktického podávání antibiotik a dodržování hygienicko epidemiologického režimu na jednotce intenzivní péče. *Rozhledy v chirurgii* 2002; 11: 577-81.
3. Kazda A, Špatenková V, Škrabálek P. Akutní onemocnění mozku – poruchy vodního a natriového hospodářství, natriuretické peptidy. *Klin Biochem Metab* 2003; 11: 74-82.
4. Kazda A, Špatenková V, Škrabálek P. Akutní onemocnění mozku – poruchy vodního a natriového hospodářství, natriuretické peptidy. *Praktický lékař* 2004; 10: 583-9 (vyžádáno redakcí).
5. Špatenková V, Beneš V III., Kazda A, Králová D, Suchomel P. Efekt nízké dávky manitolu na sérovou osmolalitu. *Čes a slov Neurol Neurochir*, in press 005/06.
6. Špatenková V, Kazda A, Barsa P, Beneš V III., Škrabálek P, Králová D, Suchomel P. Diagnostika hyponatrémii v neurointenzivní péči: úloha renálních funkčních parametrů. *Čes a slov Neurol Neurochir* in press 051/07.

### Abstrakta

1. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Hendl J. Hyponatrémie při poškození CNS, CSWS & SIADH. Zadák Z., Anděl M., Havel E., Sobotka L. *Nutriční a metabolická podpora u kritických stavů a orgánového selhání. Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP, 2001, ISBN 80-238-6807-1, s.24.*
2. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Hendl J. Diagnostika a terapie hyponatrémii při poškození CNS. Cvachovec K., Dostálová J. *Novinky v anesteziologii, intenzivní medicíně a léčbě bolesti*, 2001, Galén, ISBN 80-7262-129-7, s. 190-1.

3. Špatenková V, Kazda A. Osmoterapie při lézích CNS, manitol ano - ne? Zadák Z., Sobotka L., Maňák J., Teplan V. Intenzivní metabolická péče a klinická výživa. Společnost klinické výživy a intenzivní metabolické péče ČLS JEP, 2002. ISBN 80-238-8244-9, s. 74-5, Sborník.
4. Špatenková V, Kazda A. Osmoterapie manitolem v neurointenzivní péči. Čes a slov Neurol Neurochir 2002; 65/98(S): 7.
5. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P. Stanovení proBNP u akutních onemocnění CNS. Program a sborník sympozia FONS 2002, ISBN 80-903167-0-0, s. 130.
6. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P. Mozkový natriuretický peptid (NT-proBNP) u akutního onemocnění mozku. IX. Národní kongres ČSARIM s mezinárodní účastí, Praha, 2002. Sborník.
7. Špatenková V, Kazda A, Suchomel P. Změny sérové osmolality v průběhu terapie 20 % manitolem. Kuncův memoriál 2006. Téma: Ischemie mozku, varia. Sborník abstrakt, s. 33.
8. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Králová D, Suchomel P. N - terminální natriuretický propeptid typu B (NT-proBNP) u pacientů po operacích krční páteře. 13. kongres ČSARIM, Plzeň, 13. – 15. 9. 2006, Sborník abstrakt, s. 218, Euroverlag, ISBN: 80-7177-039-6.
9. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Šlégrová Z, Suchomel P. Diagnostika hyponatrémii v neurointenzivní péči: úloha renálních funkčních parametrů. I. Česko-slovenský kongres intenzivní medicíny dospělých a dětí. XIV. národní kongres ČSARIM. Sborník abstrakt, 2007, Galén, ISBN 978-80-7262-510-9, s. 172.
10. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Šlégrová Z, Suchomel P. Renální funkční parametry v diagnostice hyponatrémii u akutního poškození mozku. Klin Biochem Metab 2007; 15 (S): 58.

#### Zahraniční:

1. Špatenková V, Kazda A, Škrabálek P, Hendl J. Hyponatraemia in CNS Disease, CSWS & SIADH. Clin Chem Lab Med 2001; 39 (S): 238.
2. Špatenková V, Kazda A. Osmolality changes during mannitol therapy in cerebral oedema. Crit Care 2003; 7 (S2): 38.

3. Spatenkova V, Kazda A, Skrabalek P. Brain natriuretic peptide in acute brain diseases. *Crit Care* 2003; 7 (S2): 40.
4. Spatenkova V, Fric R, Suchomel P, Dienelt J, Treuchel A. Intravenous administration of isosorbide dinitrate in the therapy of cerebral vasospasm. *Intensive Care Medicine* 2003; 29 (S1): 187.
5. Spatenkova V, Kazda A. Brain natriuretic peptide in acute brain diseases – where is its origin? *Intensive Care Med* 2003; 29 (S1): 140.
6. Spatenkova V, Kazda A, Skrabalek P, Kralova D, Suchomel P. N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide in Patients after Cervical Spine Surgery. *Crit Care* 2006; 10 (S1): 40.
7. Spatenkova V, Skrabalek P, Suchomel P, Dienelt J. Serum Protein S 100 B in Acute Stroke Patients Admitted to Neurointensive Care Unit. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21 (S4).
8. Spatenkova V, Kazda A, Skrabalek P, Kralova D, Suchomel P. Polyuria in patients admitted to neurointensive care unit. *Intensive Care Med* 2006; 32 (1): 51.
9. Spatenkova V, Kazda A, Skrabalek P, Benes V, Slegrova Z., Suchomel P. Polyuria and Sodium Dysbalances in Stroke Patients. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23 (2): 26.
10. Spatenkova V, Kazda A., Skrabalek P, Kralova D, Suchomel P. Management of hyponatraemia in neurointensive care: the role of renal function parameters. *Intensive Care Med* 2007; 33 (S2): 131.