

بررسی شیوع اختلالات سطح سرمی سدیم در بیماران با خونریزی ساب آراکنوئید خودبخودی و ارتباط آن با پیش آگهی بیماری

دکتر مسیح صبوری*، دکتر حسن مرادیان لطفی**، دکتر سید محمود نوریان*

دریافت: ۸۴/۵/۲۴، پذیرش: ۸۵/۳/۱۱

مقدمه و هدف: اختلالات الکترولیتی در مرحله حاد خونریزی ساب آراکنوئید (subarachnoid hemorrhage) یا SAH غالباً مشاهده می شود و هیپوناترمی و هیپرناترمی جزء شایعترین این اختلالات الکترولیتی در مرحله حاد بیماری می باشند که این اختلالات می تواند باعث بدتر شدن ادم مغزی و اثر فشاری شود. در این مطالعه رابطه اختلالات سطح سرمی سدیم با پیش آگهی بیماری بررسی شده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی به صورت آینده نگر بر روی ۱۰۰ بیمار در مراکز جراحی اعصاب بیمارستان کاشانی و الزهرا اصفهان در سال ۸۳-۸۲ انجام شده است. هیپرناترمی (سطح سرمی سدیم بیش از ۱۴۵ mol/L) و هیپوناترمی (سطح سرمی سدیم کمتر از ۱۳۵ mol/L) با اندازه گیری سطح سرمی سدیم در زمان بستری و روز ۳ و ۶ و ۹ بعد از SAH تعیین شده و سپس اثرات هیپر و هیپوناترمی بر پیش آگهی ۳ ماهه بیماران بعد از تنظیم فاکتورهای متفرقه موثر بر پیش آگهی از قبیل سن، جنس، فشارخون زمینه‌ای، GCS زمان بستری، میانگین فشار خون شریانی اولیه و یافته‌های CT Scan و آنژیوگرافی مغز ارزیابی شده است. بیماران مبتلا به وازواسپاسم سمپتوماتیک از مطالعه حذف شدند.

نتایج: از ۱۰۰ بیمار مورد بررسی در ۱۸ مورد (۱۸٪) هایپرناترمی و ۴۲ مورد (۴۲٪) هیپوناترمی وجود داشت هیپرناترمی در مقایسه با هیپوناترمی بطور واضحی با پیش آگهی بد همراه بود. (odds ratio CI 95% 2.63) نتیجه نهایی: هیپوناترمی شایع تر از هیپرناترمی بعد از SAH می باشد. هیپرناترمی بعد از SAH با پیش آگهی بد بیماری همراه است و این ارتباط غیر وابسته به عواملی از قبیل سن، جنس، GCS بدو ورود و یافته‌های CT Scan و آنژیوگرافی مغز می باشد.

کلید واژه ها: اختلالات الکترولیتی / پیش آگهی / خونریزی ساب آراکنوئید / درجه بندی کوما کلاسکو

مقدمه:

می باشد (۱۹٪ هیپرناترمی و ۳۰٪ هیپوناترمی) (۳،۴) از آنجائیکه بین حجم خون در فضای ساب آراکنوئید و اختلالات سطح سرمی سدیم ارتباط واضحی وجود دارد و در مطالعات محدودی که در این زمینه انجام شده این تغییرات با پیشگویی پیش آگهی بیماری مرتبط دانسته شده است (۱) لذا بررسی شیوع اختلالات سطح سرمی سدیم در بیماران با خونریزی ساب آراکنوئید (SAH) خودبخودی و ارتباط آن با پیش آگهی بیماری از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

خونریزی ساب آراکنوئید خودبخودی شیوع یازده مورد در هر صد هزار نفر در سال دارد (۱) این بیماری با مرگ و میر حدود ۴۵ درصد و عوارض ۶۵ درصد همراه می باشد (۲) با توجه به مرگ و میر و عوارض این بیماری شناخت عوامل تعیین کننده پیش آگهی و بررسی عوامل مرتبط با پیش آگهی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. اختلالات الکترولیتی در مرحله حاد بیماری غالباً مشاهده می شود و شایعترین الگوی این اختلالات تغییر سطح سرمی سدیم

* دانشیار گروه جراحی اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** دستیار گروه جراحی اعصاب دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (moradianlotfi_H@yahoo.com)

کورتون و کلسیم کانال بلوکرها روش نمونه‌گیری: بصورت آسان انجام شد و فرم پیوست شامل سن، جنس، فشارخون و GCS بدو ورود و سابقه فشارخون و سطح سرمی سدیم، یافته‌های CT Scan مغزی (شامل ضخامت لخته در SA، دیلاتاسیون بطنی، خونریزی داخل بطنی و سایز و محل آنوریسم) و یافته‌های آنژیوگرافیک و یافته‌های عمل (در صورت لزوم جراحی) می‌باشد.

سطح سرمی سدیم در زمان بستری و روز ۳، ۶ و ۹ بعد از بستری اندازه‌گیری و سطح سرمی بالای 145mmol/L بعنوان هیپرناترمی و سطح سرمی زیر 135mmol/L بعنوان هیپوناترمی اطلاق می‌شود.

Eary Onset Hypernatremia: افزایش غلظت سرمی سدیم در زمان بستری و یا روز ۳

Late Onset Hypernatremia: افزایش غلظت سرمی سدیم در روز ۶ و یا روز ۹

در مورد هیپوناترمی نیز بطریق فوق بررسی انجام شد.

از نظر پیش آگهی، بعد از ۳ ماه بیماران با وضعیت نباتی (Vegetative State) و مرگ و ناتوانی شدید (Severe disability) جزء پیش آگهی بد و سایر موارد جزء پیش آگهی خوب تقسیم شدند.

اطلاعات مورد تجزیه تحلیل آماری با سیستم نرم‌افزاری SPSS قرار گرفت و جهت تعیین ارتباط بین هیپو و هیپرناترمی با پیش آگهی از آزمون مجذورکای استفاده شد.

محدودیت‌ها: در مورد بیماران وازواسپاسم به علت اینکه امکانات تشخیصی قابل دسترسی در این مرکز وجود نداشت و نیز اینکه درمانهای موثری ندارد و مرگ و میر بالایی هم دارد، جهت افزایش دقت مطالعه از پژوهش حذف گردیدند.

نتایج:

از ۱۰۰ بیمار مورد مطالعه ۶۰ مورد (۶۰ درصد) دچار اختلالات سطح سرمی سدیم بودند و ۴۰ بیمار سدیم سرمی طبیعی داشتند و از موارد با اختلالات سطح سرمی سدیم شیوع هیپرناترمی ۱۸ درصد و هیپوناترمی ۴۲ درصد بود.

از نظر مشخصات دموگرافیک و فاکتورهای دخیل در پیش آگهی بیماری از قبیل سن، جنس، فشارخون و GCS بدو ورود و سابقه فشار خون مزمن در سه گروه اختلاف قابل توجهی وجود نداشت حدود نیمی از بیماران در هر سه گروه سابقه فشار خون داشتند (جدول ۱).

سدخونی مغزی یا BBB (Blood Brain Barrier) نسبت به عبور سدیم نفوذپذیری کمی دارد (۴،۵) و سدیم از طریق کانالهای بین سلولهای آندوتلیال یا از طریق اتصالات پاراسلولر از این سد عبور می‌کند. در صورت سالم بودن BBB سدیم موجب حمل آب به داخل فضای اینترستیشل مغز ناشی از گرادیان اسموتیک می‌شود (۵،۶) در صورت شکسته شدن BBB (در SAH رخ می‌دهد) سدیم در فضای اینترستیشل تجمع یافته و موجب تجمع مایع در آن فضا می‌شود (۷،۸) تغییرات سطح سرمی سدیم می‌تواند موجب پیشرفت ادم مغزی و اثر فشاری ناشی از مکانیسم فوق الذکر شود (۷).

با توجه به اهمیت موضوع و اینکه اختلالات سطح سرمی سدیم در بیماران SAH و ارتباط آن با پیش آگهی بیماران بررسی نشده و فقط یک مطالعه محدود هیپرناترمی را مرتبط با پیش آگهی بد دانسته است. (۳) لذا بررسی اثر اختلالات سطح سرمی سدیم می‌تواند بر تصمیم‌گیری در مورد تصحیح تغییرات سدیم بیماران در طول مدت مراقبت با ارزش بوده و موجب بهبود پیش آگهی شود به همین جهت این مطالعه با هدف تعیین اثر اختلالات سطح سرمی سدیم بر پیش آگهی با حذف بیماران دچار وازواسپاسم سمپتوماتیک طراحی شده است.

مطالعه حاضر از نوع توصیفی تحلیلی آینده‌نگر (Prospective Analytic Cross Sectional) است.

جامعه آماری بیماران مبتلا به SAH بستری در بخش جراحی اعصاب بیمارستان کاشانی و الزهراء اصفهان طی سالهای ۸۲ و ۸۳ می‌باشد.

حجم نمونه با دقت ۱/۱۰ و ضریب اطمینان ۹۵٪ حدود ۸۱ مورد بدست آمد که ما ۱۰۰ بیمار را وارد مطالعه کردیم.

معیارهای ورود به مطالعه: داشتن حداقل ۱۸ سال سن در زمان بستری و با هر وضعیت نورولوژیک که SAH با CT Scan یا LP مشخص شد و در طی ۴۸ ساعت بعد از بستری انتخاب شدند و موارد خروج از مطالعه شامل:

۱- SAH به علت آنوریسم مایکوتیک - تروماتیک ۲- سابقه بیماری طبی زمینه‌ای از جمله بیماری قلبی عروقی در طی ۶ ماه قبل از بستری، فشار خون غیر قابل کنترل،

آریتمی‌های جدی، CHF، بیماری روانی و نورولوژیک ۳- بیماران حامله ۴- شیردهی ۵- دریافت کنندگان

جدول ۱: مشخصات اصلی و دموگرافیک ۱۰۰ بیمار با خونریزی ساب آراکنوئید خودبخودی

ارزش P	بیماران با هیپوناترمی (n=۱۸)	بیماران با هیپوناترمی (n=۴۲)	بیماران با سدیم طبیعی (n=۴۰)
سن	۴۷ ± ۸	۴۷ ± ۱۰	۴۵ ± ۸
جنس (مرد)	۱۶ (۳۳)	۱۳ (۳۱)	۱۴ (۳۵)*
GCS بدو ورود	۱۱ ± ۴	۱۲ ± ۲	۱۲ ± ۲
فشارخون متوسط	۱۰۱ ± ۱۷	۹۹ ± ۱۷	۹۸ ± ۱۷
شریانی بدو ورود (mmHg)	۱۰ (۵۵)	۲۲ (۵۰)	۲۴ (۶۰)
سابقه فشارخون	۰/۶۶	۰/۶۶	۰/۶۶

* اعداد داخل پرانتز درصد می باشند.

پیش آگهی بد (شامل مرگ و میر وضعیت نباتی Vegetative State، ناتوانی شدید) در هیپوناترمی در ۹ (۵۰٪) مورد و در هیپوناترمی در ۸ (۱۹/۰۴٪) مورد و در سدیم طبیعی در ۶ بیمار (۱۵٪) مشاهده شد و هیپوناترمی با پیش آگهی بد نسبت به هیپوناترمی و سدیم نرمال همراه بود (odds ratio 2.63 و CI 95%) و هیپوناترمی شایعتر از هیپوناترمی بود (جدول ۲) و کسر بیشتری از بیماران هیپر و هیپوناترمی را بصورت early Onset (۳ روز اول) در مقایسه با Late Onset نشان دادند.

جدول ۲: پیش آگهی بد سه ماهه در موارد هیپو و هیپرناترمیک در ۱۰۰ بیمار با خونریزی ساب آراکنوئید خودبخودی

ارزش P	نسبت شانس	تعداد پیش آگهی بد* (درصد)	تعداد بیماران
هیپوناترمی	۰/۰۰۹	۲/۶۳	۱۸ (۵۰)
هیپوناترمی	۰/۰۰۹	۲/۶۳	۴۲ (۱۹/۰۴)
سطح سرمی سدیم طبیعی	۰/۰۰۹	۲/۶۳	۴۰ (۱۵)

* مواردی که با مرگ، زندگی نباتی و ناتوانی شدید همراه است.

ضخامت لخته در فضای SA در هیپرناترمی بیشتر از هیپوناترمی بود بطوریکه ضخامت لخته در فضای SA در هیپوناترمی در ۴۵٪ بیماران (۸ مورد) و در هیپوناترمی در ۳۲٪ موارد (۱۳ مورد) بصورت ضخیم منتشر (diffuse thick) مشاهده شد. اکثر موارد آنوریسم در هر سه گروه در گردش خون مغزی قدامی وجود داشت و بیشترین شیوع آنوریسم در سایز زیر ۱۴ میلی متر بود (جدول ۳).

جدول ۳: یافته‌های CT Scan مغزی و آنژیوگرافی در بیماران با خونریزی ساب آراکنوئید خودبخودی

ارزش P	بیماران با هیپوناترمی (n=۱۸)	بیماران با هیپوناترمی (n=۴۲)	بیماران با سدیم طبیعی (n=۴۰)
ضخامت لخته در فضای ساب آراکنوئید	۰/۹۲	۰/۹۲	۰/۹۲
نازک منتشر یا ضخیم لوکالیزه	۶۱ (۳۳)	۱۲ (۲۸)	۱۲ (۳۰)*
ضخیم منتشر	۰/۶۵	۰/۶۵	۰/۶۵
نازک لوکالیزه یا عدم وجود	۸ (۴۵)	۱۴ (۳۴)	۱۳ (۳۲)
دیلاتاسیون بطنی	۰/۴۵	۰/۴۵	۰/۴۵
سایز آنوریسم پاره شده	۰/۹۱	۰/۹۱	۰/۹۱
<۱۴mm	۷ (۴۰)	۱۵ (۳۵)	۱۸ (۴۵)
۱۴-۲۴mm	۰/۹۱	۰/۹۱	۰/۹۱
۲۴mm<	۴ (۲۰)	۱۲ (۲۸)	۱۰ (۲۵)
عدم وجود	۱ (۵)	۵ (۱۲)	۴ (۱۰)
محل شیوع آنوریسم	۰/۹۱	۰/۹۱	۰/۹۱
جریان خون قدامی	۱۸ (۱۰۰)	۳۹ (۹۷)	۳۹ (۹۷)
جریان خون خلفی	--	۰	۱ (۳)

* اعداد داخل پرانتز درصد می باشند.

بحث:

مطالعه حاضر نشان داد که هیپوناترمی بعد از SAH با پیش آگهی بد ۳ ماهه همراه است که این رابطه مستقل از عوامل پیشگویی کننده‌ای از قبیل سن، جنس و GCS بدو ورود است.

در این مطالعه مشاهده گردید که درصد زیادی از بیماران (۶۰٪) دچار هیپوناترمی و هیپرناترمی بودند که در مطالعات دیگر نیز شایعترین اختلال الکترولیتی بعد از SAH هیپو و هیپرناترمی ذکر شده است (۱،۳،۴) اثر مکانیکی روی هیپوتالاموس منجر به اختلال مایع و سدیم می شود (۹).

سن متوسط ابتلاء به SAH آنوریسمال در این مطالعه ۴۵ سال می باشد که در مطالعات دیگر ۵۵-۶۰ سال ذکر شده است (۱،۲). متوسط سنی در این مطالعه یک دهه کمتر می باشد که احتمالاً مربوط به وضعیت دموگرافیک و وضعیت استرس‌زا می باشد که منجر به بالا رفتن فشار خون می شود و نیز اختلاف وضعیت فرهنگی در مورد کنترل فشار خون و مراجعه بیمار با اولین علائم سردرد ممکن است عوامل دخیل در این اختلاف باشد.

از نظر شیوع جنسی در این مطالعه ۶۷ نفر (۶۷٪) را زنان تشکیل می دادند در مطالعات دیگر نیز شیوع در زنان بیشتر می باشد (۱ و ۲) و GCS بدو ورود در این مطالعه به طور متوسط ۱۲ بود.

فشار خون متوسط شریانی بدو ورود در این مطالعه ۱۰۱-۹۸ mm Hg بود. که مشابه سایر مطالعات کتب مرجع

می باشد (۱،۲) علت فشارخون بالا در SAH آزاد شدن کاتکول آمین‌ها در زمان خونریزی ذکر شده که گاهی در بدو ورود منجر به اشکال تشخیصی از انسفالوپاتی هیپرتانسو می‌شود (۱۰).

در این بررسی حدود ۵۰ درصد بیماران مبتلا به SAH سابقه فشارخون داشته‌اند که در کتب مرجع از آن بعنوان عامل خطر ذکر شده است (۱،۲).

در این مطالعه شیوع آنوریسم از نظر محل آن، حدود ۹۷٪ در جریان خون قدامی (Ant Circulation) می‌باشد، لیکن شیوع آنوریسم‌های قدامی در مطالعات دیگر ۸۵ درصد ذکر شده است (۱،۲). شیوع آنوریسم‌های جریان خون خلفی (Posterior Circulation) در این مطالعه ۳٪ و در مطالعات دیگر ۱۵٪ می‌باشد این اختلاف بعلت تمایل بیشتر آنوریسم‌های خلفی به پارگی (۱،۳)، مسائل فرهنگی اجتماعی، مراقبت قبل از بستری، مشکلات تشخیصی و نیز به علت مرگ و میر بالای ناشی از پارگی آنوریسم‌های خلفی است که احتمالاً قبل از رسیدن به بیمارستان تخصصی و در همان ساعات اولیه منجر به مرگ بیمار می‌شود.

لندولت و همکاران گزارش کردند که ۴۴ درصد از ۱۲۶ بیمار که تحت ترمیم آنوریسم قرار گرفتند، آنوریسم در قدام حلقه ویلیس قرار داشت (۱۱).

در مورد توجیح اینکه هیپرناترمی چگونه با پیش آگهی ضعیف و بد همراه است چند مکانیسم بطور تئوری می‌تواند مطرح باشد.

هیپوناترمی و هیپرناترمی و هیپوکالمی جزء شایعترین اختلالات الکترولیتی در مرحله حاد SAH است که هیپوکالمی بعلت خطر آریتمی قلبی سریعاً درمان می‌شود لذا اصلاح می‌گردد و فقط هیپوناترمی و هیپرناترمی قابل بررسی می‌باشد (۱،۲).

۱- وجود هماتوم و ادم داخل مغزی، منجر به تخریب هسته هیپوتالاموس و در نتیجه کاهش ترشح (ADH) هورمون آنتی دیورتیک و سپس منجر به هیپرناترمی می‌شود (دیابت بیمزه) البته در مطالعه توسط تاکاکو و همکاران خونریزی شدید در هیپوتالاموس را در بیماران هیپوناترمی مشاهده کردند (۱۶) ما نیز در این مطالعه رابطه پیش آگهی بد همراه با هیپرناترمی را بدون ارتباط با GCS بدو ورود، ضخامت لخته در ساب آراکنوئید و خونریزی داخل بطنی بدست آوردیم.

در این مطالعه شیوع هیپوناترمی در بیماران با SAH حدود ۴۲٪ مشاهده شد در یک مطالعه توسط وایدیکس (Wijdicks) و همکاران شیوع ۳۳٪ را برای هیپوناترمی (mol/L <135m سدیم) در ۳۴ بیماران SAH ذکر کردند (۱۲) و در مطالعه کاروکوا و همکاران شیوع ۲۹ درصد را برای هیپوناترمی در ۳۱ بیمار بعد از SAH ذکر کردند (۱۳).

۲- یک فرضیه دیگر اینکه هیپرناترمی بطور مستقیم منجر به بدتر شدن صدمات نورولوژیک می‌شود هیپرناترمی اسمولاریتی، مایع خارج سلولی را بالا برده و منجر به کاهش حجم داخل سلولی می‌شود (۳) هیپرناترمی شدید همچنین منجر به کاهش حجم مغز و به تبع آن تخریب مکانیکال جدار عروق و خونریزی می‌شود (۱۷).

در مطالعه‌ای توسط حسن و همکاران در بررسی ۲۰۸ بیمار مبتلا به SAH هیپوناترمی در ۷۰ مورد (۳۴ درصد) وجود داشت (۱۴). که در موارد هیپوناترمی شدید درمان با کلرید سدیم غلیظ و آنتاگونیست‌های آلدسترون توصیه می‌شود (۱۵).

۳- هیپرناترمی منجر به افزایش غلظت سدیم داخل سلولی می‌شود و این پدیده در صورت مصرف مایع ایزوتون منجر به ادم سلولی در مغز می‌شود (۳).

در مطالعه ما هیپرناترمی در ۱۸ درصد موارد SAH وجود داشت که در دو مطالعه ۱۹-۲ درصد ذکر شده

نتیجه نهائی :

اختلالات الکترولیتی شامل هیپوناترمی و هیپرناترمی بعد از SAH خودبخودی شایع است.

هیپرناترمی بدون ارتباط با سن و جنس و GCS بدو ورود با پیش آگهی بد سه ماهه همراه است و بنظر می‌رسد جهت تأیید بیشتر این ارتباط نیاز به مطالعه در سطح وسیعتری وجود دارد.

شاید با تشخیص و اصلاح این اختلال الکترولیتی بتوان

- Hengst K. Massive natriuresis and polyuria after triple craniocervical subarachnoid hemorrhage: cerebral salt wasting syndrom?" *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1992; 27(7): 445-8
10. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable, Torner JC, Jane JA. Age and outcome after aneurysmal Subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996; 85: 410-418.
 11. Landolt AM, Yasargil MG, Krayenbuhl H. Disturbance of the serum electrolytes after surgery of intracranial arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1972; 37:210-218.
 12. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Ann Neurol* 1985; 17:137-140.
 13. Karokawa Y, Ueda T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *J Neurosurg* 1996; 46: 500-508.
 14. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1999; 27:106-108.
 15. Suarez JI, Qureshi AI, Parekh PD, Razumorsky, Tamargo RJ, Bhardwaj A, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/ acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 1999; 11: 178-184.
 16. Takaku A, Shindok, Tanaka S, Mori T, Suzuki J. Fluid and electrolyte disturbances in patients with intracranial aneurysms. *Surg Neurol* 1979; 11:349-356.
 17. Grosset DG, Mc Donald I, Cockburn M, Stratton J, Bnllock RR. Prediction of delayed neurologic deficit after subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiology* 1994; 36: 418-421

مرگ و میر و عوارض بیماری خونریزی سابآراکنوئید را به طور چشمگیری کاهش داد.
سن شیوع SAH خودبخودی در این بررسی یک دهه کمتر از کتب مرجع می باشد.

منابع:

1. Spetzler RF, Meyer FB. Youmans neurological surgery. 5th ed. Vol 2. New York : W.B. Saunders, 2004.
2. Greenberg M. Handbook of neurosurgery. 5th ed. New York: Blackwell , 2001.
3. 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. *J Neurosurg* 2002 April; 50(4): 749-755
4. Disney L, Wir B, Grace M, Roberts P. Trends in blood pressure, osmolality and electrolytes after subarachnoid hemorrhage from aneurysms. *Can J Neurosci* 1989; 16:299-304.
5. James IM. Electrolyte changes in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Sci* 1972; 42:179-187
6. Haley EC jr, Kassell NF, Apperson HC, Mnile MH, Alve WM. A randomized, double-blinded, Vehicle- Controlled trial of tirialazal mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A Cooperative Study in North America. *J Neurosurg* 1997; 86 :464-474
7. Qureshi AI, Suarez JI. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial Hypertension. *Crit Care Med* 2000; 28: 3301-3313
8. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bharwa JA. Use of hypertonic saline/ acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma. *J Trauma* 1999; 47: 659-665.
9. Berendes E, Scherer R, Schuricht G, Rol R,