

Neurologiczne objawy zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemii i zaburzeń endokrynologicznych

Alan H. Yee, DO,^a Alejandro A. Rabinstein, MD,^b

^aDepartment of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Stany Zjednoczone

^bDivision of Critical Care Neurology, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
Alejandro A. Rabinstein, MD
Division of Critical Care
Neurology, Department of
Neurology, Mayo Clinic, 200
First Street SW, Rochester, MN
55905, USA

e-mail: rabinstein.alejandro@
mayo.edu

Neurol Clin 28 (2010) 1-16

Neurologia po Dyplomie
2010; 5 (5): 73-81

SŁOWA KLUCZOWE: objawy neurologiczne, równowaga kwasowo-zasadowa, elektrolity, endokrynologiczne stany nagłe

Zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej

Wiele stanów chorobowych związanych z dysfunkcją układu oddechowego i nerek, izolowanych lub współistniejących, może zaburzać równowagę kwasowo-zasadową. Poprzez złożone mechanizmy, na skutek nieodpowiedniego utlenowania tkanek, niedostatecznej wentylacji i różnorodnych zaburzeń fizjologicznej funkcji nerek (np. nerkowa kwasica cewkowa), stany te mogą prowadzić do dysfunkcji układu nerwowego. Wszystkie rodzaje zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej – kwasica i zasadowica oddechowa oraz kwasica i zasadowica metaboliczna – mogą potencjalnie powodować wystąpienie objawów neurologicznych (tab. 1).

KWASICA ODDECHOWA

Chociaż u osób z niewydolnością oddechową główny problem neurologiczny stanowi uszkodzenie układu nerwowego na skutek niedotlenienia i niedokrwienia, istotną kwestią jest niezwłoczne wykrycie nieprawidłowych stężeń PaCO₂ i wartości pH krwi. Kwasica oddechowa jest stanem, który definiuje się jak obecność kwasicy (pH surowicy <7,36), wtórnej do wzrostu stężenia PaCO₂ we krwi (PaCO₂ >45 mm Hg). Szybkość narastania i nasilenie kwasicy i hiperkapnii wpływa na ciężkość uszkodzenia nerwowego, a ponieważ dwutlenek węgla łatwo dyfunduje przez barierę krew-mózg, częstość występowania zaburzeń neurologicznych u osób z kwasicą oddechową jest większa niż w przypadku kwasicy metabolicznej. Drżenie kończyn o charakterze trzepotania (asterixis), drżenie drobnofaliste, senność i objawy dysfunkcji mózdzku są głównymi objawami neurologicznymi kwasicy oddechowej i narastają wraz ze wzrostem stężenia jonów wodorowych i dwutlenku węgla we krwi. Nieleczona kwasica może prowadzić do śpiączki.¹ Stężenie PaCO₂ powyżej 50 mm Hg może powodować zaburzenia mózgowego przepływu krwi, prowadząc do rozszerzenia naczyń mózgowych i wynikającego z tego wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, opisywanego w zespołach hipowentylacji.²⁻⁴ Objawy wynikające ze wzrostu ciśnienia śródczaszkowego obejmują ból głowy, nasilający się w nocy lub we wczesnych godzinach rannych, dezorientację i zaburzenia widzenia, od zamglenia obrazu do ślepoty. Dodatkowe nieprawidłowości stwierdzone w badaniu neurologicznym obejmują obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, zanik nerwu wzrokowego, wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego lub, w większości ciężkich przypadków, objawy wskazujące na zagrożenie wgłobieniem mózgu, takie jak zmiany wielkości źrenic lub cechy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego.^{5,6} Zaburzenia struktury snu są często obserwowane u pacjentów z kwasicą i wynikają z przyczyn leżących u podstawy niewydolności oddechowej i zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej.

TABELA 1. GŁÓWNE OBJAWY NEUROLOGICZNE KWASICY I ZASADOWICY

Kwasica	Zasadowica
Ośrodkowy układ nerwowy	Ośrodkowy układ nerwowy
Objawy	Objawy
Senność	Nieukładowe zawroty głowy
Zmęczenie	Układowe zawroty głowy
Dezorientacja	Oszofomienie
Ból głowy	Ból głowy
Skargi na zaburzenia widzenia	Szum w uszach
Zaburzona struktura snu	Zamglenie widzenia
	Omdlenie
	Napady padaczkowe
Oznaki	Oznaki
Asterixis	Ataksja
Zaburzenia widzenia	Objaw Chwostka
Encefalopatia	Drżenie
Śpiączka	Encefalopatia
Objawy wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego (kwasica oddechowa)	Śpiączka
Wzrost ciśnienia płynu mózgowo-rdzeniowego	Napady padaczkowe
Obrzęk tarczy nerwów wzrokowych	
Nieprawidłowości refleksu świetlnego plamki	
Zespoły wkliniwania	
Obwodowy układ nerwowy	Obwodowy układ nerwowy
Objawy	Objawy
Drgania mięśni	Parestezje wokół ust/ drętwienia kończyn
	Kurcze mięśni
	Drżenie
	Oznaki
	Mioklonie
	Tężyżka

Zwykle w przypadku skutecznego leczenia niewydolności oddechowej i normalizacji stężenia dwutlenku węgla we krwi nasilenie wielu z tych objawów klinicznych się zmniejsza. Korekcja zaburzeń musi być jednak stopniowa, ponieważ przy gwałtownym spadku stężenia CO₂ może nie wystarczyć czasu na wydzielenie dostatecznej ilości kompensujących dwuwęglanów. Dochodzi wówczas do zasadowicy metabolicznej, która może skutkować napadami padaczkowymi.⁷

ZASADOWICA ODDECHOWA

Zasadowica oddechowa występuje, gdy pH surowicy jest wyższe niż 7,44, co głównie jest uwarunkowane zmniejszeniem stężenia dwutlenku węgla (tj. PaCO₂ <35 mm Hg). Do wystąpienia tego zaburzenia metabolicznego może dojść na skutek hiperwentylacji, niezależnie od jej etiologii. W wyniku hiperwentylacji dochodzi do przesunięcia w lewo krzy-

wej dysocjacji tlenu, co potencjalnie może prowadzić do zmniejszenia mózgowego przepływu krwi i niedotlenienia tkanki.⁸ Wystąpienie dodatkowych objawów może wynikać z wtórnego spadku stężenia wapnia i fosforu w surowicy.⁹ Choroby neurologiczne związane z uszkodzeniem pnia mózgu, takie jak udar, nowotwory złośliwe, zapalenie pnia mózgu i zespół Retta, mogą być przyczyną zasadowicy związanej z hiperwentylacją.¹⁰ Typowymi objawami obserwowanymi u pacjentów są nieukładowe zawroty głowy, jednostronne lub obustronne drętwienia kończyn i okolicy ust, bóle głowy, skurcze mięśni, układowe zawroty głowy i, rzadziej, drżenie, szum w uszach, zamglenie widzenia, ataksja, dezorientacja, zaburzenia uwagi i omdlenia.^{9,11} U osób podatnych, takich jak chorzy z napadami nieświadomości, zasadowica oddechowa związana z hiperwentylacją może prowadzić do zmniejszenia progu drgawkowego. W badaniu neurologicznym najczęściej nie stwierdza się nieprawidłowości, jednak u niektórych chorych może wystąpić objaw Chwostka.⁹ Zapis elektroencefalograficzny wykazuje obecność fal theta i innego stopnia zwolnienie czynności mózgu o wysokiej amplitudzie, bez towarzyszącej aktywności napadowej.^{8,11}

KWASICA METABOLICZNA

Kwasica metaboliczna jest definiowana jako niedobór dwuwęglanów lub nadmierna produkcja jonu wodorowego, prowadząca do kwasicy. Wyróżnia się dwie główne postacie tego zaburzenia, które typowo określa się jako kwasicę metaboliczną z luką anionową lub bez luki anionowej. Ich rozróżnienie stanowi klucz do określenia mechanizmu leżącego u podłoża kwasicy. Tabela 2 przedstawia często rozpatrywane przyczyny kwasicy z luką anionową lub bez niej. Szczegółowy wywiad chorobowy (np. przebyty niedawno napad drgawkowy toniczno-kloniczny i podwyższone stężenie mleczanów we krwi) i dokładne badanie fizykalne (np. objawy niewydolności nerek) często pozwalają na postawienie właściwej diagnozy. Objawy neurologiczne obserwowane u chorych w obu postaciach kwasicy metabolicznej często są nieswoiste. Mogą one obejmować bóle głowy, letarg, stupor i, w większości ciężkich przypadków, śpiączkę. Ponadto, w okresie znacznie nasilonej kwasicy, do niedotlenienia mózgu może dojść wtórnie w przebiegu omdlenia na tle sercowo-naczyniowym.¹² Jak wspomniano uprzednio, objawy narastającego ciśnienia śródczaszkowego występują rzadziej w przypadku kwasicy metabolicznej niż oddechowej, ponieważ przebieg kwasicy oddechowej często jest ostrzejszy.

ZASADOWICA METABOLICZNA

Zasadowica metaboliczna jest definiowana jako obecność zasadowicy (pH krwi >7,45) spowodowanej wzrostem stężenia dwuwęglanów w surowicy (>26 mmol/l). Stan ten często współistnieje ze wzrostem stężenia CO₂ jako mechanizmem kompensującym.^{13,14} Do zaburzenia tego często dochodzi w przebiegu odwodnienia na skutek stosowania diuretyków lub w przypadku nawracających wymiotów. Objawy neurologiczne zasadowicy metabolicznej są podobne do tych

obserwowanych w innych formach kwasicy i obejmują drętwienia, skurcze mięśni i dezorientację. Obawy dotyczące wystąpienia napadów padaczkowych mogą być spowodowane obecnością skurczów mięśni, mioklonii kończyn i przemijających objawów tężyzki, które są nie do odróżnienia od tych obserwowanych u chorych z ciężką hipokalcemią.¹⁵⁻¹⁷ Niemniej jednak do wystąpienia napadów padaczkowych może dojść także w przypadku ciężkiej kwasicy metabolicznej i zawsze należy je podejrzewać u chorych z głęboką kwasowicą i zaburzeniami świadomości.^{18,19} W przypadkach ciężkiej kwasicy metabolicznej rzadko dochodzi do wystąpienia śpiączki, którą najczęściej poprzedzają oszołomienie i dezorientacja.^{20,21}

Zaburzenia elektrolitowe

Mózg i nerwy są szczególnie wrażliwe na zmiany chemiczne i jonowe środowiska. Dlatego też wiele zaburzeń równowagi elektrolitowej, zwłaszcza o ostrym przebiegu, związanych jest z wystąpieniem objawów neurologicznych. (tab. 3).

HIPONATREMIA

Małe stężenie sodu w surowicy jest jednym z najczęstszych zaburzeń elektrolitowych u pacjentów z ostrymi zaburzeniami neurologicznymi. Hiponatremia jest definiowana jako stężenie sodu w surowicy poniżej 135 mmol/l. Spowodowana jest nadmiarem wody w stosunku do zawartości sodu w organizmie i najczęściej związana jest z izo- lub hiposmolarnością osocza.²² Nieadekwatne wydzielanie hormonu antydiuretycznego i zespół mózgowej utraty soli wynikający z nadmiernej sekrecji peptydu natriuretycznego to dwa najczęstsze mechanizmy patofizjologiczne hiponatremii u pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi. Hiponatremia często obserwowana jest jako powikłanie krwawienia podpajęczynówkowego z pękniętego tętniaka,²³⁻²⁶ nowotworu złośliwego mózgu,^{27,28} infekcji^{29,30} i urazu głowy.³¹ Ze względu na zdolność adaptacyjną mózgu na gwałtowne zmiany osmolarności płynów ustrojowych objawy hiponatremii dotyczą przede wszystkim ośrodkowego, a nie obwodowego układu nerwowego. Nagły spadek stężenia sodu w surowicy może powodować gwałtowne przesunięcie płynów, co prowadzi do obrzęku mózgu. Dopóki stężenie sodu we krwi nie spadnie poniżej 120 mmol/l, u pacjentów nie stwierdza się zwykle istotnych objawów neurologicznych, aczkolwiek mniej wyraźne, ale szybkie zmniejszenie stężenia sodu może się wiązać z pogorszeniem stanu klinicznego.^{32,33} W łagodnych przypadkach pacjenci zwykle skarżą się na ogólne zmęczenie, nudności, bóle głowy, zaburzenia czucia smaku, brak apetytu i skurcze mięśni. W razie dalszego spadku natremii (np. 120 do 130 mmol/l) nasileniu wspomnianych wcześniej objawów mogą towarzyszyć wymioty, fasykulacje, drżenie mięśni oraz narastające zaburzenia uwagi i orientacji.³⁴ Zagrożające życiu, gwałtowne obniżenie stężenia sodu we krwi (<115 mmol/l) powoduje wystąpienie ogniskowych lub uogólnionych napadów padaczkowych i może prowadzić do śpiączki.^{35,36} U pacjentów nieleczonych,

TABELA 2. GŁÓWNE PRZYCZYNY KWASICY METABOLICZNEJ Z LUKĄ ANIONOWĄ I BEZ NIEJ

Kwasica metaboliczna z luką anionową (>12 mEq)	Kwasica metaboliczna bez luki anionowej (<12 mEq)
Toksyny	Żołądkowo-jelitowe
Metanol	Biegunka
Paraldehid	Przetoka jelitowa
Glikol etylenowy	Przeszczep omijający
Chlorek amonu	trzustkowy/ileostomia
Leki	Przyczyny nerkowe
Salicylany	Nerkowa kwasica cewkowa
Izoniazyd	Złośliwy proces rozrostowy
Nadmiar żelaza	Szpiczak mnogi lub inne przyczyny
Metformina	hiperparaproteinemii
Stany chorobowe	Inne
Cukrzycowa kwasica ketonowa	Leki (inhibitory anhidrazy węglanowej)
Kwasica mleczanowa (jakakolwiek przyczyna)	Intensywna podaż soli fizjologicznej
Alkoholowa kwasica ketonowa	Zatrucie litem
Mocznica	

TABELA 3. GŁÓWNE OBJAWY NEUROLOGICZNE ZABURZEŃ ELEKTROLITOWYCH

Ośrodkowy układ nerwowy	Obwodowy układ nerwowy
Ból głowy	Parestezje kończyn lub dłoni i podeszew stóp
Zaburzenia widzenia	Parestezje wokół ust (↓Ca, ↓P)
Ataksja	Dysfunkcja nerwu słuchowego (↓Mg)
Pławsawica (↓Ca)	Ogniskowe lub uogólnione osłabienie mięśni
Bradykineza (↑Ca)	Bóle mięśni
Napady padaczkowe (↓Na, ↓Ca >> ↑Ca, ↓Mg)	Porażenie mięśni (↑↓K, ↑↑Mg, ↓P)
Objawy neuropsychiatryczne (↑↓Ca, ↓Mg, ↓K)	Atrofia mięśni (przewlekłe ↓K)
Encefalopatia	Fasykulacje (↓Na, ↓Ca, ↓Mg)
Obrzęk mózgu (↓Na)	Tężyzka/kurcze mięśni dłoni i stóp (↓Ca, ↓K)
Śpiączka	Stridor (↓Ca)
Zmiany w zapisie EEG (↓Na, ↓P, ↑↓Ca)	Opistotonus (↓Ca)
Uogólnione, ogniskowe zwolnienie	Hipertononia (↑Na)
Fale trójfazowe	Drgania mięśni
	Oslabienie odruchów ścięgniętych (↑Mg, ↓P)
	Wzmocnienie odruchów ścięgniętych (↑Na)
	Depresja oddechowa (↓K, ↓P)

Ca – wapń, K – potas, Mg – magnez, Na – sód, P – fosfor, ↓ – spadek, ↑ – wzrost, EEG – elektroencefalogram.

w przebiegu narastającego obrzęku mózgu może dojść do jego wglębienia.³⁷ W leczeniu hiponatremii konieczne jest zachowanie dużej ostrożności, ponieważ zbyt szybka korekta tej dyselektrolitemii może doprowadzić do wystąpienia centralnej mielinolizy (mostu lub struktur pozamostowych).

Powikłanie to objawia się zaburzeniami funkcji poznawczych i uwagi. Mogą jednak wystąpić objawy lokalizujące, takie jak ataksja, niedowład połowiczny i cechy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego.³⁸⁻⁴⁰ W badaniu EEG często stwierdza się różnego stopnia niespecyficzne zwolnienie zapisu, w cięższych przypadkach opisywano również obecność fal trójfazowych, wysokonapięciowej czynności rytmicznej alfa i okresowych zlateralizowanych wyładowań padaczkopodobnych.⁴¹

HIPERNATREMIA

Hipernatremia jest definiowana jako stężenie sodu w surowicy wynoszące powyżej 145 mEq/l i jest powodowana nadmiarem sodu względem wody w organizmie. Wśród jej przyczyn u chorych z zaburzeniami neurologicznymi dominuje moczówka prosta i przyczyny jatrogenne. Często obserwowanym objawem u chorych z hipernatremią jest drażliwość, a w przypadku, gdy nie dochodzi do uszkodzenia ośrodków czuciowych, nadmierne pragnienie. Przy narastającej dyselektrolitemii może jednak dojść do zaburzeń świadomości o różnym nasileniu, od senności do śpiączki. W przebiegu odwodnienia i hipernatremii często stwierdza się nieprawidłowe objawy nerwowo-mięśniowe, wskazujące na podrażnienie mięśni, takie jak wzmożone napięcie i wygórowane odruchy ścięgniste.⁴² W przeciwieństwie do hiponatremii hipernatremia nie jest przyczyną napadów padaczkowych, ale może się pojawić jako ich skutek, wynikający z przesunięcia gradientu osmolarności płynu wewnątrzkomórkowego, indukowanego wzrostem stężenia mleczanów we krwi.⁴¹ W ciężkich przypadkach, na skutek zmniejszenia się objętości tkanki nerwowej i wynikającego z tego rozzerwania mostowych naczyń żylnych, może dojść do poważnego krwotoku mózgowego.⁴³

ZABURZENIA STĘŻENIA POTASU WE KRWI

W przeciwieństwie do dobrze poznanych powikłań kardiologicznych zaburzeń stężenia potasu we krwi objawy neurologiczne występujące w przebiegu tej dyselektrolitemii są rzadziej rozpoznawane. Objawy nerwowo-mięśniowe hipokaliemii zwykle pojawiają się po spadku stężenia potasu poniżej 2,5 mEq/l.³⁴ Najlepiej zostały one poznane u chorych z rodzinnym porażeniem okresowym.⁴⁴ Główną manifestacją kliniczną jest w tych przypadkach osłabienie mięśni, zwłaszcza obejmujące mięśnie proksymalne kończyn dolnych. Rzadziej objawy dotyczą mięśni czaszkowych, a głębokie odruchy ścięgniste często są prawidłowe.^{34,44} W ciężkich przypadkach może dojść do niewydolności oddechowej, co jest wynikiem osłabienia mięśnia przepony i dodatkowych mięśni oddechowych.⁴⁵ Częściej obserwowane objawy obejmują skurcze mięśni, drętwienia, letarg, rozdrażnienie i senność. Objawy ciężkie mogą pojawić się niezależnie od niskiego stężenia wapnia we krwi⁴⁶ lub po ujawnieniu współistniejącej hipokalcemii w przebiegu uzupełniania niedoboru potasu.^{34,47} W przypadkach tych można stwierdzić wzrost aktywności enzymów mięśniowych we krwi,⁴⁸ a wykonane w tym czasie badania histopatologiczne może wykazać cechy zaniku włókien mięśniowych lub ich martwicę.^{49,50}

Hiperkaliemia rzadziej wiąże się z występowaniem zaburzeń neurologicznych. Wśród możliwych objawów można wymienić niespecyficzne osłabienie ogólne. Rzadziej, w przypadkach skorygowania podwyższonego stężenia potasu we krwi, obserwowano całkowite lub głębokie, odwracalne porażenie mięśni.^{51,53} Sporadycznie hiperkaliemii mogą towarzyszyć subiektywne drętwienia i objawy uszkodzenia długich dróg czuciowych.³⁴

ZABURZENIA GOSPODARKI WAPNIOWEJ I CHOROBY PRZYTARCZYC

U pacjentów z zaburzeniami homeostazy wapniowej we krwi często obserwuje się występowanie objawów neurologicznych. Nie jest to szczególnie zaskakujące, ponieważ błony miocytów i komórek nerwowych są wrażliwe na wahania stężenia jonu wapnia w surowicy, który pełni funkcję stabilizatora tkanki pobudliwej elektrycznie. U chorych z pierwotną i wtórną chorobą przytarczyc dochodzi do zaburzeń gospodarki wapniowej – nadczynność przytarczyc prowadzi do hiperkalcemii, zaś niedoczynność do hipokalcemii – którym towarzyszą zmiany stężenia fosforu we krwi. Gruczolaki przytarczyc stanowią jedną z najczęstszych przyczyn pierwotnej nadczynności przytarczyc, natomiast nadczynność wtórna zwykle jest związana z przewlekłą niewydolnością nerek. Wyraźne objawy neurologiczne zazwyczaj stwierdza się u chorych po usunięciu przytarczyc.

W przebiegu hipo- i hiperkalcemii może dojść do zaburzeń funkcji poznawczych i uwagi. Przy stężeniu wapnia w surowicy powyżej 14 mg/dl najczęściej obserwuje się głębsze zaburzenia świadomości. W ciężkich przypadkach może dojść do śpiączki.^{34,38} Niemniej jednak u większość pacjentów z hiperkalcemią stwierdza się raczej łagodny lub umiarkowany wzrost stężenia wapnia we krwi, a objawy neurologiczne zwykle obejmują bóle głowy, letarg, osłabienie siły mięśni proksymalnych kończyn dolnych, dezorientację i silne bóle mięśni. Elektromiografia może wykazać obecność zmian o charakterze miogennym, a badanie histopatologiczne mięśni może uwidocznic ogniskowy zanik włókien typu II z towarzyszącym naciekiem komórek zapalnych.⁵⁴ U pacjentów z zaburzeniami homeostazy wapniowej często obserwuje się objawy neuropsychiatryczne, takie jak zespół urojeniowy, majaczenie, pobudzenie i omamy.^{34,55,56} Sporadycznie w przebiegu hiperkalcemii i pierwotnej nadczynności przytarczyc mogą rozwijać się objawy sugerujące chorobę neuronu ruchowego, jednak brakuje dowodów na poparcie sugerowanego związku przyczynowego tych schorzeń.^{57,58} Nawet właściwe leczenie nadczynności przytarczyc może nie spowodować ustąpienia tych objawów.^{57,58} Dodatkowe cechy kliniczne zaburzeń homeostazy wapniowej obejmują mimowolne hiperkinezyje, takie jak płasawica czy choreoatetozę, przy hipokalcemii i objawy bradykinezyi sugerujące parkinsonizm przy hiperkalcemii.^{59,63} Objawy te mogą być związane z obecnością zwapnień w obrębie zwojów podstawy, często obserwowanych u chorych z przewlekłą niedoczynnością^{34,64,65} i, rzadko, nadczynnością przytarczyc,⁶⁶ ale związek ten nie został ściśle ustalony.

Napady padaczkowe w przebiegu hiperkalcemii są rzadkie,⁶⁷ względnie często obserwuje się je natomiast u chorych z hipokalcemią. U chorych tych opisywano występowanie uogólnionej, ogniskowej i przedłużającej się czynności napadowej.^{41,68,69} Dodatkowe zmiany w zapisie EEG, które mogą wystąpić przy zaburzeniach homeostazy wapniowej, obejmują postępujące uogólnione lub ogniskowe zwolnienie czynności elektrycznej mózgu i inne zmiany odpowiadające encefalopatii metabolicznej, takie jak obecność fal trójfazowych,^{41,70} które stopniowo ustępują po normalizacji stężenia wapnia we krwi.

Tężyłka jest jednym z najbardziej znanych objawów nerwowo-mięśniowych związanych z hipokalcemią. Jej objawy wynikają ze zwiększonej pobudliwości aksonalnej i spontanicznych wyładowań potencjałów czynnościowych. Wczesne objawy tężyłki obejmują parestezje o charakterze mrowienia lub palenia, obejmujące palce, usta i język. Następnie pojawiają się typowe objawy ruchowe – kurcze, fasykulacje i klasyczne skurcze mięśni.³⁴ Jak sugeruje nazwa, skurcze mięśni nadgarstków i stóp obejmują dłonie i stopy. Manewry prowokacyjne, takie jak zamknięcie tętniczego przepływu krwi do kończyn przez zaciśnięcie mankietem ciśnieniowym (próba Rousseau), czy opukiwanie twarzy w punkcie przebiegu nerwu twarzowego (objaw Chwostka), mogą wywołać odpowiednio skurcz dystalnych mięśni kończyny lub twarzy. W przypadku ciężkiej hipokalcemii może pojawić się stridor krtaniowy lub opistotonus.

ZABURZENIA STĘŻENIA MAGNEZU WE KRWI

Objawy neurologiczne będące wynikiem nieprawidłowego stężenia magnezu we krwi są podobne do tych obserwowanych przy zaburzeniach homeostazy wapniowej. Hipomagnezemia często towarzyszy obniżeniu stężenia potasu i wapnia, co utrudnia określenie przyczyny metabolicznej, leżącej u podłoża objawów neurologicznych. Przy spadku stężenia magnezu poniżej 1 mEq/l mogą pojawić się narastające zaburzenia osobowości, dezorientacja, ataksja oraz drżenie głowy i kończyn.^{71,72} Nierzadko dodatkowo chorzy skarżą się na bóle głowy, zamglenie widzenia i ogólne osłabienie. Zaburzenia słuchu również uważa się za wynik niedoboru magnezu.⁷³ W dalszej kolejności obserwuje się wyraźne objawy nerwowo-mięśniowe, obejmujące fasykulacje z towarzyszącymi zmianami elektromiograficznymi o charakterze miogennym. U chorych ze współistniejącą hipokalcemią stwierdza się dodatni objaw Chwostka i nieprawidłowy wynik próby Rousseau. Opisywano również występowanie uogólnionych drgawek toniczno-klonicznych i nawracających napadów padaczkowych.⁷¹

Obecnie w dobie szybkiego dostępu badań laboratoryjnych kliniczne objawy hipermagnezemia są rzadko spotykane. Patologicznie podwyższone stężenie magnezu najczęściej obserwuje się u pacjentów z niewydolnością nerek. Ciężka hipermagnezemia (>15 mEq/l) może powodować zaburzenia świadomości, a nawet śpiączkę. Osłabienie odruchów ścięgnistych może stanowić objaw ostrzegawczy, zapowiadający wystąpienie porażenia ruchowego.³⁴

ZABURZENIA STĘŻENIA FOSFORU

Zaburzenia homeostazy fosforanowej często występują w przebiegu innych zaburzeń metabolicznych (np. hipokalcemii). Objawy neurologiczne stwierdza się jedynie przy znacznych nieprawidłowościach stężenia fosforu we krwi. Hiperfosfatemia sama w sobie nie powoduje żadnych istotnych objawów klinicznych, ale poprzez wpływ na metabolizm wapnia może prowadzić do objawowej hipokalcemii.⁷⁴⁻⁷⁶ Natomiast hipofosfatemia wiąże się z występowaniem istotnych zaburzeń funkcji poznawczych, objawów czuciowych i nerwowo-mięśniowych, które przy spadku stężenia fosforu we krwi poniżej 1 mg/dl mogą być znacznie nasilone.^{77,78} Wczesnym objawem są parestezje skóry wokół ust, następnie pojawia się ptoza, zaburzenia polykania i znaczne osłabienie kończyn, które może narastać aż do całkowitego porażenia. Ponadto opisywano wiele innych objawów klinicznych, takich jak ataksja, drżenie, w tym o charakterze trzępotania, hiporefleksja i zwolnienie zapisu elektroencefalograficznego.^{77,79} Podobnie jak w przypadku głębokich zaburzeń stężenia wapnia, potasu i sodu we krwi, znacznego stopnia hipofosfatemia również może prowadzić do ciężkiej encefalopatii i śpiączki. U chorych osłabionych hipofosfatemia może zaburzać funkcję przepony.^{80,81}

Nagle stany endokrynologiczne

NAGLE STANY ZWIĄZANE Z HIPERGLIKEMIA

Dwa główne stany nagłe związane z cukrzycą, hiperglikemiczny stan hiperosmolarny (hyperglycemic hyperosmolar state, HHS) i cukrzycowa kwasica ketonowa (diabetic ketoacidosis, DKA) mogą mieć dramatyczne konsekwencje neurologiczne, jeżeli nie zostanie wdrożone odpowiednie leczenie. Oba te schorzenia mogą wystąpić jako powikłanie zarówno cukrzycy typu 1, jak i typu 2, jednak hiperglikemiczny stan hiperosmolarny częściej występuje u chorych z cukrzycą typu 2, zaś kwasica ketonowa zwykle stanowi powikłanie cukrzycy typu 1. Kluczową cechą różnicującą obie te jednostki chorobowe jest to, że w porównaniu do pacjentów z DKA, u chorych z HHS nie stwierdza się kwasicy ketonowej lub jest ona nieznaczna, natomiast obserwuje się większe zmniejszenie objętości wewnątrznaczyniowej i prawdopodobnie większe stężenie hormonów kontrregulujących, które zmniejszają wychwyt i wykorzystanie glukozy, prowadząc do ciężkiej hiperglikemii (często >600 mg/dl).⁸² Z drugiej strony mechanizmy patofizjologiczne obu tych zaburzeń i ich manifestacja neurologiczna są podobne. Często obserwowanym objawem obu powikłań cukrzycy są zaburzenia stanu psychicznego o różnym nasileniu. W przypadku narastania hiperglikemii do poziomów alarmujących, w obu przypadkach może dojść do śpiączki. Kluczową cechą związaną z wywiadem chorobowym, która może pomóc w odróżnieniu DKA od HHS, jest to, że hiperglikemiczny stan hiperosmolarny często rozwija się podstępnie, podczas gdy objawy kwasicy ketonowej mogą wystąpić nagle,

zaledwie kilka godzin po wystąpieniu zdarzenia prowokującego (np. zawału mięśnia sercowego lub infekcji).⁸² Śpiączka rozwija się w blisko 30% przypadków HHS i zwykle wynika raczej z ciężkiej hiperosmolarności osocza przekraczającej 340 mOsm/l i towarzyszącej ciężkiej hiperglikemii niż z obecności kwasicy ketonowej.^{83,84} W DKA śpiączka rozwija się w przypadkach ciężkiej kwasicy i narastającej hiperosmolarności osocza.⁸⁵

Dodatkowe objawy neurologiczne i nieprawidłowości stwierdzane w badaniach obrazowych mózgu, częściej obserwowane u chorych z HHS, obejmują: napady padaczkowe, przemijające deficyty ogniskowe, takie jak hemipareza, objaw Babińskiego, płasawica-balizm i odwracalne podkorowe zmiany w istocie białej widoczne w obrazach rezonansu magnetycznego.⁸⁶⁻⁸⁹ Do obrzęku mózgu najczęściej dochodzi u chorych z cukrzycową kwasicą ketonową w okresie leczenia.⁹⁰⁻⁹² Chociaż dokładny mechanizm jego powstawania nie jest w pełni zrozumiały, sugeruje się znaczenie gromadzenia w mózgu nieokreślonych cząsteczek aktywnych osmotycznie⁹³ i aktywacji pompy jonowej Na^+/H^+ ,⁹² przy czym oba te mechanizmy mogą potencjalnie prowadzić do obrzęku w przypadku gwałtownej korekacji hiperglikemii mimo poprawy biochemicznej i klinicznej. W przypadku nierozpoznania i nieleczenia obrzęku w jego wczesnej fazie może dojść do nagłego rozwoju śpiączki z objawami wglębienia mózgu.

HIPOGLIKEMIA

Hipoglikemia najczęściej stanowi powikłanie leczenia insuliny u chorych na cukrzycę bądź u osób hospitalizowanych bez cukrzycy. Objawy neurologiczne hipoglikemii mogą być różne i niekiedy mogą imitować pierwotne choroby układu nerwowego (np. udar). Należą do nich zaburzenia czucia, zmiany zachowania, zaburzenia widzenia, drgawki, przemijające ogniskowe objawy ruchowe i zaburzenia mowy.⁹⁴⁻⁹⁷ Ogniskowe deficyty neurologiczne mogą trwać do kilku godzin. Stan pacjentów w stuporze lub śpiączce często ulega szybkiej poprawie po podaniu glukozy. Chorzy w stanie ponapadowym po przebytych napadach padaczkowych bądź pacjenci z ciężką i przedłużającą się hipoglikemią mogą jednak słabo odpowiadać na leczenie. U tych chorych może dojść do trwałych następstw hipoglikemii (np. stanu wegetatywnego).⁹⁸ Badania diagnostyczne mogą wykazać obecność różnych nieprawidłowości. W zapisie EEG stwierdza się szeroki zakres zmian, od ogniskowego zwolnienia czynności elektrycznej mózgu do aktywności padaczkowej.^{99,100} Badanie metodą rezonansu magnetycznego wykonane w sekwencjach zależnych od dyfuzji może uwidocznic obecność zmian korowych i w strukturach podkorowych.¹⁰¹⁻¹⁰³

OSTRA NIETYDOLNOŚĆ NADNERCZY

Istotą choroby Addisona lub niewydolności nadnerczy jest niedobór hormonów adrenokortykoidowych (np. kortyzolu, aldosteronu i androgenów nadnerczowych), wynikający z pierwotnej gruczolowej niewydolności nadnerczy lub wtórnie z niewydolności przysadki.¹⁰⁴ Ostra niewydolność nad-

nerczy może przebiegać dramatycznie i często rozwija się u pacjentów z rozpoznaną chorobą Addisona, którzy nagle przerywają suplementacyjną terapię steroidową lub przyjmują niewystarczające dawki hormonów w okresie fizjologicznego stresu (np. infekcji czy operacji). Bezpośrednie uszkodzenie nadnerczy spowodowane innymi czynnikami również może prowadzić do wystąpienia identycznych objawów klinicznych.¹⁰⁴ Objawy ogólnoustrojowe, takie jak nudności i wymioty, hiponatremia, hiperkaliemia i wstrząs hipowolemiczny, często współistnieją z charakterystycznym ogólnym zmęczeniem, apatią i osłabieniem mięśniowym. Badanie neurologiczne potwierdza uogólnione osłabienie mięśni, a w najcięższych przypadkach, tetraparezę z zanikiem mięśni lub cechy zespołu Guillaina-Barrègo.^{105,106} Elektromiografia zwykle potwierdza dominujące uszkodzenie nerwów ruchowych.^{106,107} U dzieci pierwszą manifestacją choroby mogą być hipoglikemiczne i gorączkowe napady drgawkowe^{108,109} i postępujące objawy encefalopatii.¹¹⁰ Rzadko dochodzi do śpiączki, która zwykle rozwija się u chorych z ciężkimi zaburzeniami metabolicznymi wynikającymi z niedoboru kortykosteroidów lub aldosteronu, takimi jak hipoglikemia czy hiponatremia.¹¹¹

UDAR PRZYSADKI

Przyczyną udaru przysadki może być ostry krwotok lub zawał tego gruczołu. Schorzenie to często obserwowane jest u pacjentów z towarzyszącymi gruczolakami przysadki, aczkolwiek nie zawsze stwierdza się obecność guza. Chociaż obraz kliniczny udaru przysadki może być podobny do stwierdzanego w ostrej niewydolności nadnerczy, częstym neurologicznym objawem ostrym jest piorunujący ból głowy zlokalizowany w okolicy zaoczołowej. Kliniczne objawy towarzyszące, które mogą rozwinąć się w ciągu następnych kilku godzin do dni, wskazują na ogniskowe uszkodzenie struktur nerwowych i obejmują porażenie nerwów czaszkowych, przebiegających w obrębie zatoki jamistej – okoruchowego, odwodzącego i bloczkowego – i deficyt pola widzenia, będący wynikiem ucisku na skrzyżowanie wzrokowe. Pacjenci zwykle skarżą się na ograniczenie pola lub ostrości widzenia, zaniewidzenie na jedno oko, światłowstręt i dwojenie obrazu. Badanie kliniczne zwykle potwierdza obecność nieprawidłowości w zakresie nerwów gałkoruchowych i cechy niedowidzenia połowiczego dwuskroniowego.¹¹²⁻¹¹⁴ Zmiany stanu psychicznego mogą być różne, od letargu do śpiączki. U chorych poddanych gwałtownej dekompresji chirurgicznej można zaobserwować przedłużający się okres śpiączki pooperacyjnej.^{112,115}

CIĘŻKIE CHOROBY TARCZYCY (ŚPIĄCZKA W PRZEBIEGU OBRZĘKU ŚLIZOWATEGO I PRZEŁOMU TARCZYCOWEGO)

Obrzęk śluzowaty jest konsekwencją znacznie obniżonego stężenia tyroksyny we krwi (T₄), będącego wynikiem niewydolności tarczycy lub przysadki. Pacjenci z tym schorzeniem często prezentują objawy encefalopatii o różnym nasileniu. Zwykle zaburzeniom funkcji poznawczych towarzyszą kliniczne cechy niedoczynności tarczycy: obrzęk kończyn, twarzy

TABELA 4. GŁÓWNE OBJAWY NEUROLOGICZNE W NAGŁYCH STANACH ENDOKRYNOLOGICZNYCH

Choroba	Ośrodkowy układ nerwowy	Obwodowy układ nerwowy
<i>Choroba przytarczyc</i>		
Nadczynność przytarczyc (powoduje hiperkalcemię)	Ból głowy Encefalopatia (o średnim nasileniu/ciężka) Objawy neuropsychiatryczne Bradykinezja	Oslabienie mięśni proksymalnych Mialgia
Niedoczynność przytarczyc (powoduje hipokalcemię)	Encefalopatia (zwykle łagodna) Hiperkinezje Zwapnienie zwojów podstawy Napady padaczkowe	Parestezje dłoni, podeszew stóp, ust, języka Skurcze mięśni/fascykulacje Tężyca/skurcz mięśni dłoni i stóp Opistotonus (ciężka hipokalcemia)
<i>Hiperglikemia</i>		
Hiperglikemiczny stan hiperosmolarny	Encefalopatia (podstępny początek) Napady padaczkowe Przemijające deficyty ogniskowe Śpiączka Odwracalne zmiany w istocie białej w MR	
Cukrzycowa kwasica ketonowa	Encefalopatia (ostra początek) Obrzęk mózgu	
<i>Hipoglikemia</i>		
	Encefalopatia (ostra początek) Zmiany zachowania Zaburzenia widzenia Napady padaczkowe Ogniskowe deficyty ruchowe/zaburzenia mowy	
<i>Ostra niewydolność nadnerczy</i>	Encefalopatia (podstępna) Napady padaczkowe (z wtórnej hipoglikemii) Śpiączka (rzadko)	Uogólnione osłabienie mięśni Porażenie kończyn (rzadko)
<i>Udar przysadki</i>	Piorunujący ból głowy (zagałkowy) Porażenie nerwów czaszkowych (III, IV, VI) Dysfunkcja nerwu wzrokowego (tj. niedowidzenie dwuskroniowe)	
<i>Choroba tarczycy</i>		
Obrzęk śluzowaty	Encefalopatia Mioklonie Napady padaczkowe Śpiączka	Hiporeflexja-areflexja
Przełom tarczycowy	Encefalopatia Napady padaczkowe Objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego Śpiączka	Drgania mięśni Hipereflexja

i niepoddający się uciskowi obrzęk okolicy okołoooczodołowej, zapaść sercowo-naczyniowa, depresja oddechowa, hiponatremia, i hipotermia.¹¹⁶ Napady padaczkowe¹¹⁷ stwierdza się w ponad 20% przypadków, towarzyszą im bardziej typowe objawy kliniczne encefalopatii metabolicznej, takie jak mioklonie. Badanie neurologiczne często ujawnia osłabienie lub brak odruchów ścięgniastych, ale nie stwierdza się charakterystycznych objawów lokalizujących.⁶² Opóźnienie fazy relaksacji mięśnia po wywołaniu odruchu ścięgniastego (objaw Woltmana) może sugerować ciężką niedoczynność tarczycy.

Znaczne podwyższenie stężenia wolnej tyroksyny we krwi może prowadzić do rzadkiej i ciężkiej postaci tyreotoksykozy, zwanej przełomem tarczycowym, który może mieć zębne konsekwencje neurologiczne, dotyczące zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. W śmiertelnych przypadkach przełomu tarczycowego obser-

wuje się napady padaczkowe, ciężką hipertermię i w końcu śpiączkę.¹¹⁸ Początkowo łagodne objawy nerwowo-mięśniowe, takie jak drgania mięśni i hiperrefleksja,¹¹⁹ mogą narastać do głębokiej tetraparezy wiotkiej z obrazem elektromiograficznym wskazującym na obecność mieszanej, aksonalnej i demielinizacyjnej neuropatii czuciowo-ruchowej.¹²⁰ Badanie fizykalne może ujawnić cechy uszkodzenia drogi korowo-rdzeniowej, które ustępują po wdrożeniu odpowiedniego leczenia.⁶²

Częste objawy neurologiczne omówione w niniejszym artykule endokrynopatii podsumowano w tabeli 4.

Artykuł z *Neurologic Clinics of North America* (Volume 28, Number 1, February 2010: 1-16, Alan H. Yee, DO, Alejandro A. Rabinstein, MD) jest publikowany za zgodą Elsevier Inc., New York, New York, USA. Tłumaczenie Medical Tribune Polska. Autorzy, licencjodawca, Elsevier Inc., i wydawca, Medical Tribune Polska, nie gwarantują ani nie odnoszą się do jakości i wartości reklamowanych produktów i usług, ani do stanowiska reprezentowanego przez reklamodawców.

PIŚMIENICTWO

1. Kilburn KH. Neurologic manifestations of respiratory failure. *Arch Intern Med* 1965; 116: 409–15.
2. Jennum P, Borgeesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 95 (2): 279–83.
3. Kirkpatrick PJ, Meyer T, Sarkies N, et al. Papilloedema and visual failure in a patient with nocturnal hypoventilation. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57 (12): 1546–7.
4. Reeve P, Harvey G, Seaton D. Papilloedema and respiratory failure. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291 (6491): 331–2.
5. Varelas PN, Spanaki MV, Rathi S, et al. Papilledema unresponsive to therapy in Pickwickian syndrome: another presentation of pseudotumor cerebri? *Am J Med* 2000; 109 (1): 80–1.
6. Pitt B, Sweet R, Stein M. Respiratory failure with focal neurological signs. *Arch Intern Med* 1965; 115: 14–7.
7. Faden A. Encephalopathy following treatment of chronic pulmonary failure. *Neurology* 1976; 26 (4): 337–9.
8. Gotoh F, Meyer JS, Takagi Y. Cerebral effects of hyperventilation in man. *Arch Neurol* 1965; 12: 410–23.
9. Saltzman HA, Heyman A, Sieker HO. Correlation of clinical and physiologic manifestations of sustained hyperventilation. *N Engl J Med* 1963; 268: 1431–6.
10. Evans RW. Neurologic aspects of hyperventilation syndrome. *Semin Neurol* 1995; 15 (2): 115–25.
11. Perkin GD, Joseph R. Neurological manifestations of the hyperventilation syndrome. *J R Soc Med* 1986; 79 (8): 448–50.
12. Wijdicks E. Acid-base, electrolyte, and endocrine disorders. *Neurology of critical illness*. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1995. p. 104–6.
13. DuBose TD. Acidosis and alkalosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2001. p. 283–91.
14. Haber RJ. A practical approach to acid-base disorders. *West J Med* 1991; 155 (2): 146–51.
15. Ishiguchi T, Mikita N, Iwata T, et al. Myoclonus and metabolic alkalosis from licorice in antacid. *Intern Med* 2004; 43 (1): 59–62.
16. Okada K, Kono N, Kobayashi S, et al. Metabolic alkalosis and myoclonus from antacid ingestion. *Intern Med* 1996; 35 (6): 515–6.
17. Simons P, Nadra I, McNally PG. Metabolic alkalosis and myoclonus. *Postgrad Med J* 2003; 79 (933): 414–5.
18. Kilburn KH. Shock, seizures, and coma with alkalosis during mechanical ventilation. *Ann Intern Med* 1966; 65 (5): 977–84.
19. Rotheram EB Jr, Safar P, Robin E. Cns disorder during mechanical ventilation in chronic pulmonary disease. *JAMA* 1964; 189: 993–6.
20. Fraley DS, Adler S, Bruns F. Life-threatening metabolic alkalosis in a comatose patient. *Southampton Med J* 1979; 72 (8): 1024–5.
21. Lubash GD, Cohen BD, Young CW, et al. Severe metabolic alkalosis with neurological abnormalities; report of a case. *N Engl J Med* 1958; 258 (21): 1050–2.
22. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342 (21): 1581–9.
23. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, et al. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994; 25 (11): 2198–203.
24. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2004; 54 (6): 1369–73 [discussion: 1373–4].
25. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, et al. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985; 17 (2): 137–40.
26. Wijdicks EF, Vermeulen M, ten Haaf JA, et al. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 1985; 18 (2): 211–6.
27. Kim JH, Kang JK, Lee SA. Hydrocephalus and hyponatremia as the presenting manifestations of primary CNS lymphoma. *Eur Neurol* 2006; 55 (1): 39–41.
28. Poon WS, Lolin YI, Yeung TF, et al. Water and sodium disorders following surgical excision of pituitary region tumours. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138 (8): 921–7.
29. Moller K, Larsen FS, Bie P, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis—how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis* 2001; 33 (1): 13–26.
30. Narotam PK, Kemp M, Buck R, et al. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; 34 (6): 982–8 [discussion: 988].
31. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, et al. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007; 68 (4): 387–93.
32. Arief AL, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55 (2): 121–9.
33. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist* 2003; 9 (6): 290–300.
34. Weiner M, Epstein FH. Signs and symptoms of electrolyte disorders. *Yale J Biol Med* 1970; 43 (2): 76–109.
35. Arief AL. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314 (24): 1529–35.
36. Wijdicks EF, Sharbrough FW. New-onset seizures in critically ill patients. *Neurology* 1993; 43 (5): 1042–4.
37. Mulloy AL, Caruana RJ. Hyponatremic emergencies. *Med Clin North Am* 1995; 79 (1): 155–68.
38. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002; 20 (1): 227–39, vii.
39. Schwartz E, Fogel RL, Chokas WV, et al. Unstable osmolar homeostasis with and without renal sodium wastage. *Am J Med* 1962; 33: 39–53.
40. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23 (4): 529–42.
41. Castilla-Guerra L, del Carmen Fernandez-Moreno M, Lopez-Chozas JM, et al. Electrolyte disturbances and seizures. *Epilepsia* 2006; 47 (12): 1990–8.
42. Arief AL, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976; 10 (1): 104–16.
43. Adrogue HJ, Madias NE. Hypermnatremia. *N Engl J Med* 2000; 342 (20): 1493–9.
44. Buruma OJ, Bots GT, Went LN. Familial hypokalemic periodic paralysis. 50-year follow-up of a large family. *Arch Neurol* 1985; 42 (1): 28–31.
45. Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. Hypokalemic paralyses: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation, and therapy. *Am J Emerg Med* 1992; 10 (2): 143–8.
46. Ault MJ, Geideman J. Hypokalemia as a cause of tetany. *West J Med* 1992; 157 (1): 65–7.
47. Engel FL, Martin SP, Taylor H. On the relation of potassium to the neurological manifestations of hypocalcemic tetany. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1949; 84 (4): 285–301.
48. Van Horn G, Drori JB, Schwartz FD. Hypokalemic myopathy and elevation of serum enzymes. *Arch Neurol* 1970; 22 (4): 335–41.
49. Finsterer J, Hess B, Jarius C, et al. Malnutrition-induced hypokalemic myopathy in chronic alcoholism. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36 (4): 369–73.
50. Martin JB, Craig JW, Eckel RE, et al. Hypokalemic myopathy in chronic alcoholism. *Neurology* 1971; 21 (11): 1160–8.
51. Maury E, Lemant J, Dussault JC, et al. A reversible paralysis. *Lancet* 2002; 360 (9346): 1660.
52. McCarty M, Jagoda A, Fairweather P. Hyperkalemic ascending paralysis. *Ann Emerg Med* 1998; 32 (1): 104–7.
53. Tapiawala S, Badve SV, More N, et al. Severe muscle weakness due to hyperkalemia. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 505–6.
54. Patten BM, Bilezikian JP, Mallette LE, et al. Neuromuscular disease in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 1974; 80 (2): 182–93.
55. Brown SW, Vyas BV, Spiegel DR. Mania in a case of hyperparathyroidism. *Psychosomatics* 2007; 48 (3): 265–8.
56. Chiba Y, Satoh K, Ueda S, et al. Marked improvement of psychiatric symptoms after parathyroidectomy in elderly primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Jpn* 2007; 54 (3): 379–83.
57. Jackson CE, Amato AA, Bryan WW, et al. Primary hyperparathyroidism and ALS: is there a relation? *Neurology* 1998; 50 (6): 1795–9.
58. Patten BM, Pages M. Severe neurological disease associated with hyperparathyroidism. *Ann Neurol* 1984; 15 (5): 453–6.
59. Fernandez R, Ashraf A, Dure LS. Nutritional vitamin D deficiency presenting as hemichorea. *J Child Neurol* 2007; 22 (1): 74–6.
60. Hirooka Y, Yuasa K, Hibi K, et al. Hyperparathyroidism associated with parkinsonism. *Intern Med* 1992; 31 (7): 904–7.
61. Kovacs CS, Howse DC, Yendt ER. Reversible parkinsonism induced by hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Arch Intern Med* 1993; 153 (9): 1134–6.
62. Tonner DR, Schlechte JA. Neurologic complications of thyroid and parathyroid disease. *Med Clin North Am* 1993; 77 (1): 251–63.
63. Topkian R, Stieglbauer K, Rotaru J, et al. Hypocalcemic choreoathetosis and tetany after bisphosphonate treatment. *Mov Disord* 2006; 21 (11): 2026–7.
64. Cheek JC, Riggs JE, Lilly RL. Extensive brain calcification and progressive dysarthria and dysphagia associated with chronic hypoparathyroidism. *Arch Neurol* 1990; 47 (9): 1038–9.

65. Levin P, Kunin AS, Donaghy RM, et al. Intracranial calcification and hypoparathyroidism. *Neurology* 1961; 11: 1076–80.
66. Margolin D, Hammerstad J, Orwoll E, et al. Intracranial calcification in hyperparathyroidism associated with gait apraxia and parkinsonism. *Neurology* 1980; 30 (9): 1005–7.
67. Chen TH, Huang CC, Chang YY, et al. Vasoconstriction as the etiology of hypercalcemia-induced seizures. *Epilepsia* 2004; 45 (5): 551–4.
68. Kline CA, Esekogwu VI, Henderson SO, et al. Non-convulsive status epilepticus in a patient with hypocalcemia. *J Emerg Med* 1998; 16 (5): 715–8.
69. Mrowka M, Knake S, Klinge H, et al. Hypocalcemic generalised seizures as a manifestation of iatrogenic hypoparathyroidism months to years after thyroid surgery. *Epileptic Disord* 2004; 6 (2): 85–7.
70. Kossoff EH, Silvia MT, Maret A, et al. Neonatal hypocalcemic seizures: case report and literature review. *J Child Neurol* 2002; 17 (3): 236–9.
71. Langley WF, Mann D. Central nervous system magnesium deficiency. *Arch Intern Med* 1991; 151 (3): 593–6.
72. Shils ME. Experimental human magnesium depletion. I. Clinical observations and blood chemistry alterations. *Am J Clin Nutr* 1964; 15: 133–43.
73. Cevette MJ, Vormann J, Franz K. Magnesium and hearing. *J Am Acad Audiol* 2003; 14 (4): 202–12.
74. Escalante CP, Weiser MA, Finkel K. Hyperphosphatemia associated with phosphorus-containing laxatives in a patient with chronic renal insufficiency. *Southampton Med J* 1997; 90 (2): 240–2.
75. Hsu HJ, Wu MS. Extreme hyperphosphatemia and hypocalcemic coma associated with phosphate enema. *Intern Med* 2008; 47 (7): 643–6.
76. Marraffa JM, Hui A, Stork CM. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following the rectal administration of a phosphate-containing Fleet pediatric enema. *Pediatr Emerg Care* 2004; 20 (7): 453–6.
77. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1977; 137 (2): 203–20.
78. Knochel JP. Neuromuscular manifestations of electrolyte disorders. *Am J Med* 1982; 72 (3): 521–35.
79. Chudley AE, Ninan A, Young GB. Neurologic signs and hypophosphatemia with total parenteral nutrition. *Can Med Assoc J* 1981; 125 (6): 604–7.
80. Aubier M, Murciano D, Lecogucic Y, et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1985; 313 (7): 420–4.
81. Rie MA. Hypophosphatemia and diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1986; 314 (8): 519–20.
82. Kitabchi AE, Nyenwe EA. Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35 (4): 725–51, viii.
83. Carroll P, Matz R. Uncontrolled diabetes mellitus in adults: experience in treating diabetic ketoacidosis and hyperosmolar nonketotic coma with low-dose insulin and a uniform treatment regimen. *Diabetes Care* 1983; 6 (6): 579–85.
84. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, et al. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997; 157 (6): 669–75.
85. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin North Am* 1995; 79 (1): 9–37.
86. Chu K, Kang DW, Kim DE, et al. Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia: a hyperviscosity syndrome? *Arch Neurol* 2002; 59 (3): 448–52.
87. Lai PH, Tien RD, Chang MH, et al. Chorea-ballismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17 (6): 1057–64.
88. Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, et al. Focal neuronal loss, reversible subcortical focal T2 hypointensity in seizures with a nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state. *Neuroradiology* 2007; 49 (4): 299–305.
89. Singh BM, Strosbos RJ. Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. *Ann Neurol* 1980; 8 (2): 155–60.
90. Arief AI. Cerebral edema complicating nonketotic hyperosmolar coma. *Miner Electrolyte Metab* 1986; 12 (5–6): 383–9.
91. Arief AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest* 1973; 52 (3): 571–83.
92. Van der Meulen JA, Klip A, Grinstein S. Possible mechanism for cerebral oedema in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1987; 2 (8554): 306–8.
93. Arief AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits (*J Clin Invest* 52: 571–83, 1973). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (9): 1776–88.
94. Pocecco M, Ronfani L. Transient focal neurologic deficits associated with hypoglycemia in children with insulin-dependent diabetes mellitus. Italian Collaborative Paediatric Diabetologic Group. *Acta Paediatr* 1998; 87 (5): 542–4.
95. Montgomery BM, Pinner CA. Transient hypoglycemic hemiplegia. *Arch Intern Med* 1964; 114: 680–4.
96. Malouf R, Brust JC. Hypoglycemia: causes, neurological manifestations, and outcome. *Ann Neurol* 1985; 17 (5): 421–30.
97. Foster JW, Hart RG. Hypoglycemic hemiplegia: two cases and a clinical review. *Stroke* 1987; 18 (5): 944–6.
98. Agardh CD, Rosen I, Ryding E. Persistent vegetative state with high cerebral blood flow following profound hypoglycemia. *Ann Neurol* 1983; 14 (4): 482–6.
99. Tamburrano G, Lala A, Locuratolo N, et al. Electroencephalography and visually evoked potentials during moderate hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66 (6): 1301–6.
100. Soltesz G, Acsadi G. Association between diabetes, severe hypoglycaemia, and electroencephalographic abnormalities. *Arch Dis Child* 1989; 64 (7): 992–6.
101. Maruya J, Endoh H, Watanabe H, et al. Rapid improvement of diffusion-weighted imaging abnormalities after glucose infusion in hypoglycaemic coma. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78 (1): 102–3.
102. Lo L, Tan AC, Umaphathi T, et al. Diffusion-weighted MR imaging in early diagnosis and prognosis of hypoglycemia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27 (6): 1222–4.
103. Finelli PF. Diffusion-weighted MR in hypoglycemic coma. *Neurology* 2001; 57 (5): 933.
104. Bouillon R. Acute adrenal insufficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35 (4): 767–75, ix.
105. Calabrese LH, White CS. Musculoskeletal manifestations of Addison's disease. *Arthritis Rheum* 1979; 22 (5): 558.
106. Abbas DH, Schlagenhauff RE, Strong HE. Polyradiculoneuropathy in Addison's disease. Case report and review of literature. *Neurology* 1977; 27 (5): 494–5.
107. Mor F, Green P, Wysenbeek AJ. Myopathy in Addison's disease. *Ann Rheum Dis* 1987; 46 (1): 81–3.
108. Bremer AA, Ranadive S, Conrad SC, et al. Isolated adrenocorticotropic hormone deficiency presenting as an acute neurologic emergency in a peripubertal girl. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2008; 21 (8): 799–803.
109. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003; 361 (9372): 1881–93.
110. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics* 2007; 119 (2): e484–94.
111. Devendra D, Walker A, MacFarlane IA, et al. Confusion after visiting the radiology department. *Lancet* 1997; 350 (9080): 780.
112. Randevara HS, Schoebel J, Byrne J, et al. Classical pituitary apoplexy: clinical features, management and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51 (2): 181–8.
113. Noel NE, Ruthman JC. Pituitary apoplexy presenting as monocular blindness. *Ann Emerg Med* 1989; 18 (4): 414–7.
114. Bonicki W, Kasperlik-Zaluska A, Koszewski W, et al. Pituitary apoplexy: endocrine, surgical and oncological emergency. Incidence, clinical course and treatment with reference to 799 cases of pituitary adenomas. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120 (3–4): 118–22.
115. Vidal E, Cevallos R, Vidal J, et al. Twelve cases of pituitary apoplexy. *Arch Intern Med* 1992; 152 (9): 1893–9.
116. Wartofsky L. Myxedema coma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35 (4): 687–98, vii–viii.
117. Jansen HJ, Doebe SR, Louwse ES, et al. Status epilepticus caused by a myxoedema coma. *Neth J Med* 2006; 64 (6): 202–5.
118. Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1993; 22 (2): 263–77.
119. Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35 (4): 663–86, vii.
120. Pandit L, Shankar SK, Gayathri N, et al. Acute thyrotoxic neuropathy—Basedow's paraplegia revisited. *J Neurol Sci* 1998; 155 (2): 211–4.