



Hyponatrémie en réanimation

Hyponatremia in intensive care unit

H CHEMCHIK ^{(1)*}, B EL HADJ ⁽¹⁾, W NAIJA ⁽¹⁾, S SOUII ⁽¹⁾,
N AISSAOUI ⁽¹⁾, O BOUZOUITA ⁽¹⁾, R SAID ⁽¹⁾

⁽¹⁾ Service d'Anesthésie - Réanimation. CHU Sahloul de Sousse - Tunisie

RESUME

La natrémie reflète l'état d'hydratation du patient. L'hyponatrémie représente l'anomalie hydro-électrolytique la plus fréquente en réanimation. Ce trouble entraîne souvent une diminution de la tonicité extracellulaire avec un passage d'eau en intracellulaire. La gravité de l'hyponatrémie résulte de l'installation d'un œdème cérébral avec hypertension intracrânienne. Les vraies hyponatrémies sont à distinguer des pseudo hyponatrémies secondaires à une hyperglycémie, une hyperprotidémie ou à une hypertriglycéridémie. La correction de la natrémie doit être progressive à raison de 1,5 à 2 mmol.l⁻¹.h⁻¹ pour éviter une myélinolyse centropontique. L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur les principales étiologies de l'hyponatrémie en milieu de réanimation et leur prise en charge.

Mots clés : Hyponatrémie – Pseudo hyponatrémie - Réanimation – Myélinolyse centropontique.

ABSTRACT

The natremia reflects the state of hydration of the patient. Hyponatremia represents the most frequent hydro-electrolytic anomaly in intensive care unit (ICU). This confusion often involve a reduction of extracellular tonicity with a water's passage into intracellular compartment. The seriousness of the hyponatremia results from the installation of a cerebral edema with intracranial hypertension. The true hyponatremia is dissimilar of pseudo hyponatremias which may coming from hyperglycemia, from hyper protidemia or from hyper triglyceridemia. The correction of the natremia must be progressive at the rate of 1.5 to 2 mmol.l⁻¹.h⁻¹ to avoid a centropontin myelinolysis. Our aim is to talk about the principal causes of the hyponatremia in ICU and their management.

Key words: Hyponatremia – Pseudo hyponatremia – Intensive care unit – Centropontin myelinolysis.

1. Introduction

La natrémie est maintenue à l'état physiologique dans d'étroites limites (138 – 142 mmol.l⁻¹), elle représente un élément de surveillance de l'état d'hydratation des patients et fait ainsi parti des indicateurs du tableau de bord du médecin réanimateur. L'hyponatrémie est l'anomalie hydro-électrolytique la plus fréquente des patients hospitalisés en réanimation ; et bien qu'il n'y ait pas de parallélisme entre sa profondeur et les signes cliniques, on parle d'hyponatrémie modérée au dessous de 138 mmol.l⁻¹ et sévère au dessous de 125 mmol.l⁻¹ [1]. Plusieurs mécanismes physiopathologiques peuvent être mis en cause, expliquant la diversité des étiologies [2].

2. Physiologie de l'eau et du sodium

2.1. Physiologie de l'eau

L'eau totale représente 50 à 70 p.100 du poids corporel. Ce pourcentage est fonction du poids, du sexe et de l'âge. L'eau totale se répartit en deux grands secteurs : les liquides extracellulaires (45 p.100 de l'eau totale) et les liquides intracellulaires (55 p.100 de

l'eau totale). La membrane cellulaire est librement perméable à l'eau et seulement à certains solutés. Le passage de l'eau à travers cette membrane dépend de la concentration des solutés non diffusibles de part et d'autre de cette membrane, responsable de la *pression osmotique* [3]. Elle est comprise entre 280 et 295 mosm.kg⁻¹ d'eau plasmatique. Le sodium est le principal cation extracellulaire et les ions sodium contribuent à la quasi-totalité de l'osmolalité extracellulaire. L'osmolalité plasmatique (OsmP) mesurée est obtenue en additionnant les concentrations plasmatiques de sodium (NaP), d'urée (UrP) et de glucose (GluP) : $OsmP_{cal} = 2xNaP + UrP + GluP$ (normale 290 mosm.kg⁻¹ d'eau).

Du CHU Sahloul de Sousse - Tunisie.

*Auteur correspondant:

Dr. Heithem CHEMCHIK

Adresse: 2 rue Limam Sahnoun

Ksar - Hellal

5070 Tunisie

Téléphone : +216 25 575 676 - +216 98 677 025

E-mail: heithem_1@yahoo.fr

L'*osmolarité* est la somme des concentrations de toutes les molécules, diffusibles ou non, dissoutes dans 1 litre de solution, en l'occurrence le plasma. En pratique clinique, la différence entre *osmolarité* et *osmolalité* n'est pas significative. L'*osmolalité efficace* ou *tonicité*, est la somme des concentrations de toutes les molécules *non diffusibles* dissoutes dans 1 litre d'eau plasmatique [4]. Les mouvements d'eau entre les compartiments intra- et extracellulaires sont régis uniquement par la tonicité plasmatique. Les solutés comme l'urée ou l'alcool qui traversent librement les membranes cellulaires augmentent l'osmolalité, mais sans modifier la tonicité, donc sans conséquence sur les mouvements d'eau. La tonicité plasmatique ne peut être que calculée en additionnant toutes les pressions osmotiques des solutés non diffusibles. En pratique, il est possible de l'estimer correctement à partir de la natrémie. La concentration de sodium multipliée par deux, éventuellement additionnée de la glycémie en cas de carence en insuline, estime bien la tonicité plasmatique [5]. L'*osmolalité efficace* plasmatique normale du plasma est de 285 mosm.kg⁻¹ d'eau.

2.2. Physiologie du sodium

Le sodium total (NaT) de l'adulte est estimé à 58 mmol.L⁻¹, soit 3500 à 4300 mmol [6]. Il existe un compartiment rapidement échangeable qui représente environ 70 p.100 du NaT et un compartiment lentement échangeable, essentiellement osseux. La grande majorité du sodium (97,6 p.100) du NaT est extracellulaire. Dans le plasma il représente 9/10^e des cations plasmatiques. La balance sodée est contrôlée par les apports alimentaires et l'excrétion par les différentes voies d'élimination. La masse du sodium échangeable subit un renouvellement constant. Les entrées sont constituées exclusivement par les apports digestifs. L'absorption intestinale est rapide, environ trois minutes, et quasi-complète. L'élimination digestive est négligeable (10 mmol par jour) et les pertes sudorales sont très faibles (1 à 2 mmol). La principale voie d'élimination est urinaire. La natriurèse est normalement fonction de l'apport sodé et des besoins de l'organisme.

2.3. Régulation de la natrémie et de la tonicité plasmatique

* Contrôle du bilan sodé

Il a pour objectif d'assurer la stabilité du volume extracellulaire. Les variations de la volémie efficace sont détectées par les modifications de la tension pariétale engendrées par les variations de la pression sanguine au niveau des barorécepteurs, en particulier sinocarotidiens et juxtaglomérulaires rénaux, du système artériel à haute pression, mais aussi au niveau des volorécepteurs, en particulier de l'oreille gauche, du système à basse pression [7]. Ainsi, une variation de la volémie efficace correspond à une variation de la pression sanguine au niveau des récepteurs et non à une variation directe de la volémie. Les variations de la volémie efficace agissent sur le

bilan sodé par l'intermédiaire de plusieurs effecteurs (système rénine-angiotensine-aldostérone, facteur atrial natriurétique, filtration glomérulaire) : une augmentation de la volémie efficace (hypervolémie efficace) provoque une excrétion rénale du sodium et inversement. Toute variation primitive du volume extracellulaire entraîne une variation dans le même sens de la volémie efficace, à l'origine d'un ajustement du stock sodé par une action directe sur la natriurèse.

* Contrôle du bilan hydrique

Il a pour objectif d'assurer la stabilité de l'hydratation cellulaire, c'est-à-dire du volume cellulaire. Il est basé sur les *osmorécepteurs* qui sont spécifiquement sensibles aux variations du volume cellulaire. Toute variation du volume cellulaire entraîne au niveau des osmorécepteurs une modification de la tension exercée sur la membrane cellulaire.

Toute variation de 1 p.100 déclenche les mécanismes de régulation qui reposent sur le couplage de la soif, de l'excrétion rénale d'eau et de la libération d'hormone antidiurétique (HAD) ou arginine-vasopressine. L'HAD contrôle l'excrétion de l'eau et entraîne la réabsorption passive d'eau libre et l'excrétion d'une urine concentrée [8].

3. Physiopathologie de l'hyponatrémie

Une hyponatrémie peut résulter soit d'un déficit en sodium, soit d'un excès d'eau ou soit d'un déficit en potassium. Ces mécanismes peuvent être isolés ou fréquemment associés.

3.1. Hyponatrémie de déplétion

Elle résulte d'un bilan sodé négatif, davantage déficitaire que le bilan hydrique. Elles sont dues exceptionnellement à un manque d'apport de sodium et presque toujours à un excès d'élimination urinaire, digestive ou cutanée de sodium. Dans cette situation, l'hypo-osmolalité des liquides extracellulaires provoque une hyperhydratation intracellulaire, notamment cérébrale, à l'origine des vomissements qui aggravent l'hyponatrémie.

3.2. Hyponatrémie de dilution

Elle est la plus fréquente. Elle résulte d'un excès d'eau isolé ou d'une rétention hydrosodée avec un excès relatif d'eau. Une erreur thérapeutique, boissons excessives ou réhydratation parentérale hypotonique en est souvent à l'origine. Dans la plupart des cas il existe une atteinte rénale, organique ou fonctionnelle.

3.3. Pseudohyponatrémie

Dans ce cas, la natrémie mesurée est basse, car il existe dans le plasma un excès de substances pauvres en sodium. Le diagnostic repose sur le calcul de la natrémie corrigée, normale ; la mesure de l'osmolalité plasmatique normale et la découverte de l'anomalie responsable : soit le plus souvent une hyperlipidémie majeure où le sérum est lactescent, soit plus rarement une hyperprotidémie.

3.4. Déplétion potassique

Son mécanisme reste discuté, mais l'existence d'une hypotonie cellulaire, induite par la déplétion potassique intracellulaire, pourrait être à l'origine d'un déplacement d'eau vers le secteur extracellulaire. Un transfert compensateur de sodium vers le secteur intracellulaire peut aggraver l'hyponatrémie.

4. Conséquences cellulaires de l'hyponatrémie

L'hypotonie extracellulaire entraîne un influx d'eau dans la cellule visant à égaliser les osmolalités efficaces extra- et intracellulaires. La réponse cellulaire au gonflement dépend du type de cellule, du type de soluté et de la vitesse de constitution de l'hypotonie extracellulaire [2].

Les variations du volume cellulaire cérébral sont beaucoup plus faibles que celles prévues par la variation de la tonicité plasmatique car la cellule cérébrale peut diminuer son contenu osmotique presque immédiatement en perdant des électrolytes (le sodium et le potassium), puis, dans un second temps en perdant des osmoles organiques dites « idiogéniques » ou « osmolytes », (polyols, méthylamines, acides aminés...). La spectroscopie à résonance magnétique a récemment confirmé la mise en jeu chez l'homme de ces mécanismes compensateurs [9]. Les symptômes neurologiques (nausées, vomissements, céphalées, confusion, convulsions, engagement cérébral, arrêt respiratoire, décès) surviennent surtout lorsque la baisse de la tonicité extracellulaire a été trop rapide, ne permettant pas le fonctionnement de cette adaptation. Les hypotonies chroniques, installées sur plusieurs jours, sont ainsi mieux tolérées. Si l'adaptation cérébrale permet une meilleure tolérance, elle n'est pas sans risque, puisqu'elle est à l'origine des complications observées en cas de correction trop rapide d'une hyponatrémie chronique. Lors de la correction de l'hyponatrémie, le contenu intracellulaire en osmoles idiogéniques se normalise avec une certaine inertie, pouvant être à l'origine d'une rétraction des cellules cérébrales et d'une surcharge ionique avec altération du fonctionnement cellulaire [10]. C'est pourquoi, la correction d'une hyponatrémie chronique doit être prudente.

* La myélinolyse centropontine (Figure 1)

La physiopathologie exacte de la constitution des syndromes de démyélinisation osmotique est encore mal connue. Ashrafian [11] a proposé une hypothèse, faisant de l'apoptose des cellules gliales la cause principale de survenue des lésions de myélinolyse. L'apoptose serait due à un état de carence énergétique chronique. La localisation de ces phénomènes apoptotiques au niveau du pont peut être expliquée par l'organisation des axones et de la névroglie qui à cet endroit limite l'œdème cellulaire et le stockage du glucose, alors que la vascularisation régionale n'est pas optimisée pour répondre aux augmentations des

besoins métaboliques. La myélinolyse centropontine se présente par un polymorphisme cliniques et peut même rester silencieuse, de découverte fortuite lors de la réalisation d'une imagerie cérébrale. Il n'y a pas de traitement spécifique, même si certains ont récemment montré chez l'animal [12] mais aussi en pathologie humaine [13, 14] que la réinduction de l'hyponatrémie peut permettre une récupération neurologique. Même si ce syndrome n'est pas irréversible, il est grevé d'une morbidité particulièrement lourde. Une étude récente portant sur 34 patients ne révèle que deux décès, les autres ayant récupéré pour un tiers ad integrum [15].

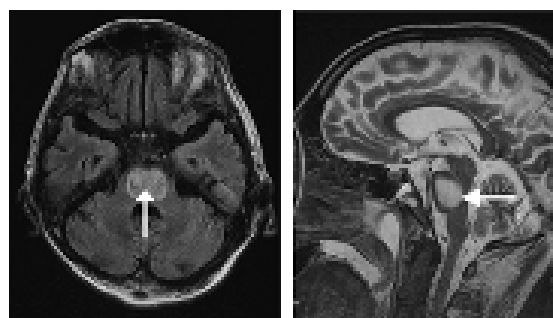


Figure 1: Myélinolyse centropontine.

5. Démarche diagnostique et étiologique (Figure 2)

5.1. Éliminer une hyponatrémie iso ou hypertonique

Éliminer une pseudohyponatrémie : la tonicité plasmatique est normale mais le contenu en eau du sérum est diminué par augmentation de la phase solide. Cette situation correspond aux hypertriglycéridémies majeures, avec le plus souvent aspect lipémique du sérum, et aux hyperprotidémies importantes supérieures à 100g L^{-1} : dysglobulinémies, traitement par immunoglobulines polyvalentes [16].

Rechercher une hyponatrémie dite « de redistribution », par transfert d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire : mesure de la glycémie, de l'osmolalité plasmatique et calcul du trou osmotique. Le *trou osmotique* plasmatique (TO) est la différence entre l'osmolalité plasmatique mesurée et l'osmolalité plasmatique calculée. Le TO est augmenté lorsque sa valeur dépasse 10 mosm.kg^{-1} d'eau. Une augmentation du TO suggère la présence de substances osmotiquement actives non mesurées. Il peut très bien y avoir une augmentation du TO et une hypotonie, c'est par exemple le cas des intoxications avec des solutions d'irrigations glycocollées.

5.2. Mesurer l'osmolalité urinaire

5.2.1. Réponse rénale adaptée à l'hypotonie plasmatique ($OsmU / OsmP < 1$)

La capacité de dilution permet à l'osmolalité urinaire

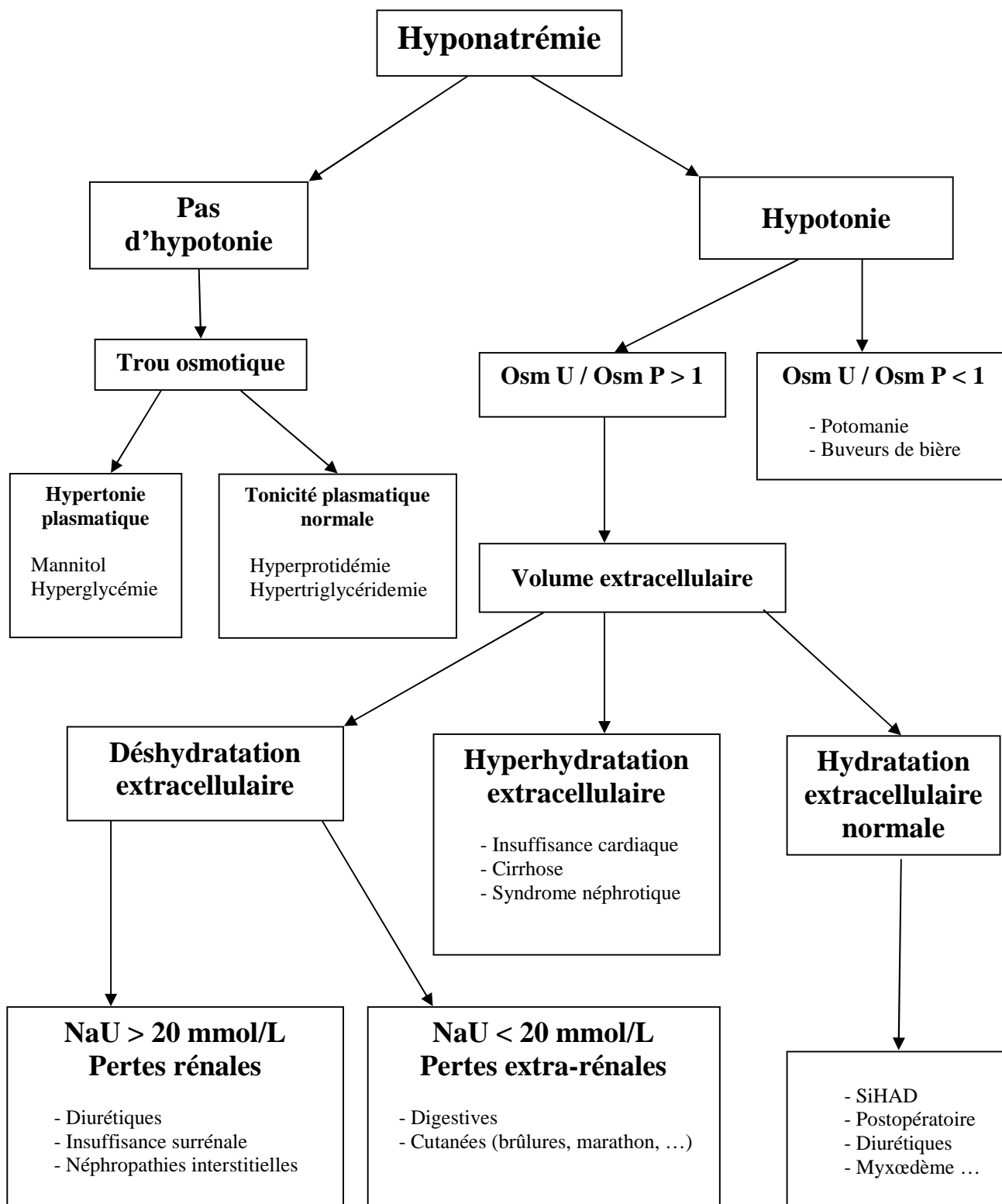


Figure 2 : Algorithme décisionnel d'une hyponatrémie

re de descendre jusqu'à 50 mosm.L⁻¹ et si le débit osmotique est normal (1000 mosm/24 h), le débit urinaire maximal sera de 20 l. Chez le sujet âgé, la capacité de dilution est réduite, de sorte qu'une hyponatrémie peut survenir pour des quantités d'eau ingérées plus faibles. L'ingestion volontaire aiguë de quantités d'eau importantes chez le potomane n'est pas fréquente.

5.2.2 Réponse rénale inadaptée à l'hypotonie plasmatique ($OsmU / OsmP > 1$)

L'absence de dilution maximale des urines témoigne d'une sécrétion d'HAD persistante, inappropriée à l'hypotonie plasmatique. La démarche diagnostique consiste d'abord à estimer l'état d'hydratation extracellulaire, de façon à évaluer si la sécrétion d'HAD résulte d'une hypovolémie absolue (volume extracellulaire bas : hyponatrémie dite « de déplétion ») ou relative (volume extracellulaire élevé), ou si l'HAD est sécrétée en l'absence de stimulus hypovolémique (hyponatrémies avec volume extracellulaire cliniquement normal : syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD (SIHAD), insuffisance corticotrope et hypothyroïdie).

5.2.2.1. Hyponatrémie hypervolémique

Ces hyponatrémies sont liées à une stimulation de la sécrétion d'HAD par une hypovolémie relative associée à un état oedémateux : insuffisance cardiaque congestive surtout, cirrhose décompensée, syndrome néphrotique, hypoalbuminémie. L'uricémie et l'urée sont élevées, témoignant de l'hypovolémie efficace. La natriurèse est basse (20 mmol.L⁻¹), s'il n'y a pas eu prise de diurétiques. Au cours de la cirrhose décompensée, l'hyponatrémie peut-être expliquée par une rétention hydrique consécutive à l'altération des capacités rénales d'excrétion de l'eau. L'hyponatrémie est fréquente aussi au cours du syndrome néphrotique et son mécanisme est proche de celui des hyponatrémies du cirrhotique ou du cardiaque.

5.2.2.2. Hyponatrémie isovolémique

La natriurèse est classiquement élevée (> 30 mmol.l⁻¹) dans les hyponatrémies euvolémiennes en raison d'un volume extracellulaire à la limite supérieure de la normale. Le calcul des excrétions fractionnelles du sodium ($FENa = NaU/NaP \times CréatP/ CréatU$) et de l'urée pourrait aider au diagnostic d'hypovolémie. Les hyponatrémies avec volume extracellulaire cliniquement normal sont les plus fréquentes [17].

* *Syndrome de sécrétion inappropriée d'HAD (SIHAD)* : Le diagnostic repose sur l'association d'une hyponatrémie hypotonique, de l'absence de pathologies rénale, surrénalienne, thyroïdienne, cardiaque ou hépatique, de l'absence de signe d'hypovolémie et de prise de diurétiques, avec une osmolalité urinaire inadaptée (> 100 mosm.kg⁻¹ d'eau), une natriurèse typiquement élevée > 30 mmol.L⁻¹. L'hyponatrémie est liée à une rétention hydrique pure, maintenant le volume extracellulaire à la limite supérieure de la normale sans induire de syndrome oedémateux. Les causes de SIHAD sont de plus en plus nombreuses : SIHAD paranéoplasiques, lésions cérébrales, pathologies pulmonaires, ventilation mécanique, mais aussi nombreux médicaments.

* *Hyponatrémies aiguës postopératoires* : La période postopératoire est propice au développement de l'hyponatrémie puisque douleurs, nausées, antalgiques et stress sont des stimuli de la sécrétion d'HAD. Ces hyponatrémies, imputées plutôt à des apports hypotoniques abondants, pourraient apparaître aussi en cas d'apports isotoniques [20]. Dans la littérature [21, 22], l'hyponatrémie survenait dans les 48 h après une intervention simple et dont l'évolution postopératoire initiale était satisfaisante. La fréquence de l'hyponatrémie postopératoire serait d'environ 1 et 10 % de ces hyponatrémies seraient symptomatiques [2].

* *Hyponatrémies liées aux diurétiques* : Le déficit potassique fréquemment associé pourrait participer à la genèse de l'hyponatrémie et mérite d'être corrigé activement [23].

5.2.2.3. Hyponatrémie hypovolémique

Les pertes de sodium et d'eau sont presque toujours hypotoniques et devraient donc entraîner une hypernatrémie. En fait, le sujet compense ces pertes avec de l'eau, sans reconstituer le capital sodé. Un rein normal devrait alors excréter l'eau en excès, mais le rein hypovolémique ne peut excréter une surcharge aqueuse en raison de la stimulation de la sécrétion d'HAD et de la réabsorption maximale de sodium et d'eau dans le tubule proximal, empêchant la formation d'eau libre. L'organisme sacrifie ainsi le maintien de son osmolarité au maintien de sa volémie. Les pertes de sodium et d'eau peuvent être d'origine rénale ou extrarénale :

* La natriurie est basse (< 20 mmol.L⁻¹) lorsque les pertes d'eau et de sel sont extrarénales, qu'il s'agisse de pertes digestives (diarrhées, vomissements, fistules, troisième secteur des occlusions intestinales) ou de pertes cutanées (marathon, brûlures).

* La natriurie est élevée (> 20 mmol.L⁻¹) lorsque les pertes sont d'origine rénale : néphropathies tubulo-interstitielles avec perte de sel, diurétiques, insuffisance surrénale, mais aussi "cerebral salt wasting" syndrome.

Le *cerebral salt wasting* syndrome (CSW) est une entité dont la fréquence reste mal évaluée et qui serait exceptionnelle [24]. Survenant chez des patients ayant des lésions cérébrales (traumatisme, infection, tumeur, hémorragie, etc.), elle se caractérise par des pertes sodées importantes associées à une perte de poids et une hypovolémie.

6. Traitement de l'hyponatrémie

Le traitement de l'hyponatrémie doit être associé à celui des facteurs favorisants.

La vitesse d'installation de l'hyponatrémie et la présence de symptômes cliniques sont les deux éléments qui doivent être évalués avant toute correction.

La plupart des auteurs utilisent cette valeur seuil de 48 h pour définir le caractère aigu d'une hyponatrémie [25- 27].

Plusieurs formules mathématiques sont proposées pour estimer la quantité de sodium à apporter pour corriger la natrémie. La première permet d'estimer l'excès d'eau du patient à partir du poids corporel (P) et de la natrémie (Na^+) :

$$\text{Excès d'eau} = 0,6 \times P \times (1 - \text{Na}^+ / 140)$$

Récemment une formule dérivée, estime la variation de la natrémie (Na) attendue après perfusion d'un litre de solution de concentration en sodium égale à NaI : [28]

$$\text{Variation de NaP} = (\text{NaI} - \text{NaP}) / (\text{Eau totale} + 1)$$

6.1. Traitement de l'hyponatrémie aiguë :

Une correction rapide n'est pratiquée que chez les patients ayant des symptômes graves (convulsions, coma). La correction rapide d'une hyponatrémie aiguë asymptomatique n'est pas recommandée. Une correction rapide (1 à 5 $\text{mmol.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$) a été bien tolérée en cas d'hyponatrémies aiguës post-opératoires [29], post-marathon [30] ou liées à une potomanie [31]. Une prescription empirique de 1 $\text{mmol kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ de NaCl sous forme de soluté salé à 3 p.100 a été recommandée. Une faible augmentation de la natrémie, de l'ordre de 5 p.100, peut diminuer significativement l'œdème cérébral [28]. Le traitement du *Cerebral Salt Wasting Syndrom* repose d'abord sur la restauration de la volémie à l'aide de sérum salé physiologique voire hypertonique puis sur la compensation des pertes sodées urinaires, estimées à partir de l'ionogramme urinaire et de la diurèse.

6.2. Traitement de l'hyponatrémie chronique :

Le traitement d'une hyponatrémie chronique doit faire la part entre les risques de complications immédiates de l'hyponatrémie et les risques de myélinolyse centropontine (MCP) liés à une correction trop rapide. La vitesse de correction doit se situer entre 1,5 et 2 $\text{mmol.L}^{-1}.\text{h}^{-1}$ sans dépasser 15 mmol.j^{-1} [31-33].

Si le volume extracellulaire est diminué, il est possible de perfuser du sérum salé hypertonique. Si le volume extracellulaire est normal, la restriction hydrique peut suffire éventuellement associée à l'administration de chlorure de sodium et de diurétiques de l'anse.

7. Conclusion

L'hyponatrémie est une situation fréquemment rencontrée chez les patients hospitalisés et en particulier en période postopératoire et en réanimation. Si celle-ci est le plus souvent asymptomatique, des mesures simples, issues de la compréhension de la physiologie du sodium et de l'eau, et de la physiopathologie, permettent sa prévention. Lorsque celle-ci est symptomatique, les modalités thérapeutiques doivent tenir compte du terrain, du contexte, de la rapidité d'installation et doivent être mises œuvre sans délai.

Références bibliographiques

1. Ichai C, Theissen A et Giunti C. Hyponatrémie en réanimation. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) Anesthésie réanimation, 36-860-A-05, 2002, 10p.
2. Verbalis JC, Adler S, Hoffman GE, Martinez AJ. Brain adaptation to hyponatremia: physiological mechanisms and clinical implications. In: Saito T, Kurokawa K, Yoshida S, editors. Neurohypophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 615-26.
3. A. Léon, C. Lepousé, A. El Hijri, Conférences d'actualisation SFAR 2000, p. 551-569.
4. Mallie JP, Halperin ML. Un nouveau concept pour expliquer les dysnatrémies : le bilan de la tonicité des entrées et des sorties. Bull Acad Natl Med 2001; 185:119-46.
5. Gennari FJ. Current concepts, Serum osmolality, Uses and limitations. N Engl J Med 1984;310:102-5.
6. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfield LN. Interrelations between serum sodium concentrations, serum osmolality and total exchangeable potassium and total body water. J Clin Invest 1958 ; 37 : 1236-45.
7. Paillard M, Froissart M, Blanchard A, Houillier P. Bilan de sodium et volume sanguin circulant. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-352-B-10, 1995.
8. Terzian C, Frye EB, Piotrowski ZH. Admission hyponatremia in the elderly: factors influencing prognosis. J Gen Inter Med 1994;9: 89-91.
9. Erasmus RT, Matsha TE. The frequency, etiology and outcome of severe hyponatraemia in adult hospitalised patients. Cent Afr J Med 1998; 44:154-8.
10. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia, Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. J Clin Invest 1991; 88:303-9
11. Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? Eur J Neurol 2001; 8: 103-9.
12. Soupart A, Penninckx R, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Reinduction of hyponatremia improves survival in rats with myelinolysis-related neurologic symptoms. J Neuropathol Exp Neurol 1996; 55:594-601.
13. Soupart A, Ngassa M, Decaux G. Therapeutic relowering of the serum sodium in a patient after excessive correction of hyponatremia. Clin Nephrol 1999;51:383-6.
14. Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatraemia to treat central pontine myelinolysis. Neurology 2001;57:1931-2.
15. Menger H, Jorg J. Outcome of central pontine and extrapontine myelinolysis (n = 44). J Neurol 1999;246:700-5.
16. Lawn N, Widjicks E, Burritt M. Intravenous immune globulins and pseudohyponatremia. N Engl J Med 1998;38:632.

17. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164–8.
18. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:143–8.
19. Hartung TK, Schofield E, Short AI, Parr MJ, Henry JA. Hyponatraemic states following 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') ingestion. *Q J Med* 2002;95:431–7.
20. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997;126:20–5.
21. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529–35.
22. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117: 891–7.
23. 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.
24. Soupart A, Decaux G. Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 1996; 46:149–69.
25. Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *Jama* 1999;281:2299–304.
26. Gross P. Treatment of severe hyponatremia. *Kidney Int* 2001;60: 2417–27.
27. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342: 1581–9.
28. Arieff AI, Ayus IC. Endometrial ablation complicated by fatal hyponatremic encephalopathy. *Jama* 1993; 270:1 230–2.
29. Speedy DB, Rogers I, Safih S, Foley B. Hyponatremia and seizures in an ultradistance triathlete. *J Emerg Med* 2000; 18:41–4.
30. Cheng JC, Zikos D, Skopicki HA, Peterson DR, Fisher KA. Longterm neurologic outcome in psychogenic water drinkers with severe symptomatic hyponatremia: the effect of rapid correction. *Am J Med* 1990;88:561–6.
31. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Physiol* 1994; 267: C909-C914.
32. Gennari FJ. Hypo- hyponatremia: disorders of water balance. In: Davidson AM, Cameron JS, Grünfeld JP, Ken DN, Ritz E, Winearls CG eds. *Oxford textbook of clinical nephrology*. Oxford: Oxford University Press, 1998: 175-200.
33. Sterns RH, Schrier RW, Narins RG. Hyponatremia: pathophysiology, diagnosis and therapy. In: Narins RG ed. *Clinical disorders of fluid and electrolyte metabolism*.