

Troubles hydroélectrolytiques en neuroréanimation

Quintard H.^{1,2}, Gentelet C.¹, Ichai C.^{1,3}

¹Intensive Care Unit. Hôpital Pasteur 2, 30 Voie Romaine. 06001 NICE Cedex 1, France

² CNRS U7275, Sophia Antipolis. France

³ IRCAN (INSERM U1081, CNRS UMR 7284). University hospital of Nice, Nice. France.

*Corresponding author: quintard.h@chu-nice.fr

Points essentiels

- Les variations de tonicité plasmatique sont particulièrement préoccupantes au niveau cérébral du fait du risque d'hypertension intracrânienne et hémorragique.
- Les dysnatrémies constituent les principaux troubles métaboliques rencontrés en neuroréanimation
- L'hyponatrémie est le trouble le plus fréquemment rencontré en neuroréanimation.
- Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) et le "cerebral salt wasting" syndrome (CSW) constituent les 2 causes principales d'hyponatrémie en neuroréanimation.
- Les atteintes surrénalienne et thyroïdienne doivent être recherchées systématiquement face à une hyponatrémie
- La vitesse de correction de l'hyponatrémie est un élément pronostique essentiel
- L'hypernatrémie est un trouble qui touche 15% des patients de neuroréanimation
- Le diabète insipide d'origine centrale secondaire à un défaut de sécrétion d'ADH est un trouble fréquemment rencontré en neuroréanimation.
- La correction de l'hypernatrémie repose sur une correction lente par solutés hypotoniques.

INTRODUCTION

Les variations de tonicité plasmatique sont particulièrement préoccupantes au niveau cérébral dont les modifications brutales de volume sont mal tolérées. En cas d'hypotonie plasmatique, l'œdème cérébral peut conduire à une hypertension intracrânienne. En cas d'hypertonie, il existe une déshydratation intracérébrale avec risque d'hémorragie. A la différence des autres tissus de l'organisme le sodium ne diffuse pas librement entre les capillaires et le tissu, au niveau cérébral, du fait de la présence de la barrière hématoencéphalique (BHE)(1). Les variations de concentration en sodium vont entraîner des mouvements d'eau au niveau de celle-ci, conduisant à une variation des volumes cellulaires. L'osmorégulation cérébrale permet de minimiser ces variations de volume. Ce processus fait appel à une modulation du contenu intracérébral en substance osmotiques actives de 2 types : inorganiques (Na, K, Cl) ou organiques (acides aminés, taurine, polyols, triéthylamines). Face à une baisse de tonicité, le neurone va réguler son volume par des échanges de taurine, osmolyte organique, avec l'astrocyte adjacent, afin de maintenir son volume constant. L'astrocyte va alors jouer le rôle de cellule protectrice, vis-à-vis des neurones. Du fait de la localisation astrocytaire au contact des vaisseaux, celui-ci va réguler son propre volume par des échanges en eau avec la circulation systémique, via des canaux, les aquaporines. L'augmentation de volume astrocytaire induite va se corriger en 24-48h. Ces mécanismes d'adaptation expliquent les symptômes présentés par les patients suite à une exposition à une hypo ou hypernatrémie. Par exemple, le glutamate échangé est responsable d'une dépolarisation cellulaire favorisant l'apparition de crise convulsive. L'efficacité de ces mécanismes d'osmorégulation est affectée par différents facteurs : hypoxie, sexe féminin, mais également par l'hypoperfusion cérébrale ce qui est fréquemment observé en neuroréanimation.

La gestion de la tonicité plasmatique est donc un élément essentiel dans la prise en charge des patients cérébrolésés, d'autant plus que l'ensemble des mécanismes régulateurs de cette tonicité (soif, sécrétion de vasopressine) est localisé au niveau cérébral. Les dysnatrémies constituent le trouble métabolique le plus fréquent en neuro réanimation. L'objet de ce chapitre sera donc de décrire les différents syndromes conduisant à celles-ci en milieu neurochirurgical, de discuter des différentes techniques permettant d'étayer leur diagnostic différentiel, et d'envisager ainsi les stratégies thérapeutiques les plus adaptées.

HYPONATRÉMIE

L'hyponatrémie est le trouble métabolique le plus fréquemment retrouvé, avec 38% des patients présentant un épisode au cours de leur hospitalisation (2). La population des patients de neuroréanimation est particulièrement à risque avec une prévalence évaluée à 50% (3). Le traumatisme crânien (TC), l'hémorragie sous-arachnoïdienne (HSA), l'accident vasculaire cérébral (AVC), mais également l'arrêt cardio circulatoire (ACR) constituent les principales pathologies sur lesquelles va se développer cette hyponatrémie (4,5). Elle est associée au pronostic neurologique du patient, et plus particulièrement sa rapidité de développement et de correction (6,7).

1. Diagnostic étiologique

Les causes d'hyponatrémie sont multiples (*Figure 1*), mais les 2 principales causes en neuroréanimation sont en rapport avec soit un syndrome de sécrétion inapproprié en hormone anti diurétique (SIADH) soit une perte excessive en sel (Cerebral Salt Wasting (CSW)). Le diagnostic différentiel entre ces 2 entités est souvent difficile en pratique clinique, mais cependant nécessaire, car la correction de l'hyponatrémie repose sur 2 stratégies totalement opposées. Même si ces 2 syndromes expliquent en grande partie la majorité des hyponatrémies rencontrées en neuroréanimation, d'autres causes en rapport avec des désordres hormonaux induits par la lésion cérébrale doivent aussi être envisagées.

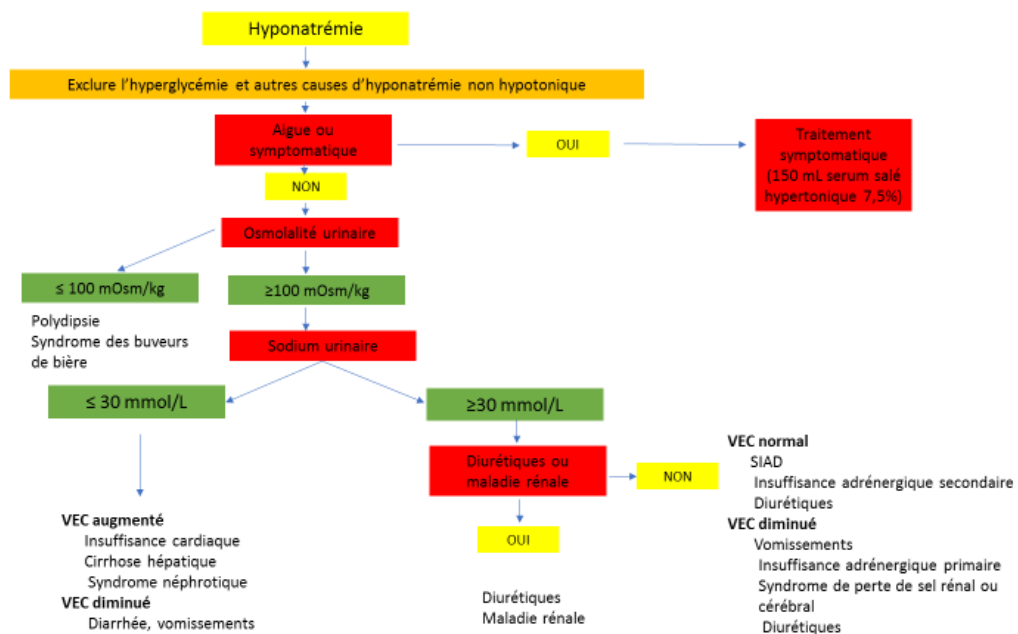


Figure 1.- Diagnostique étiologique des hyponatrémies en réanimation (d'après les recommandations européennes ESICM-ESE-ERA-EDTA(8))

a. Sécrétion inappropriée d'hormone anti diurétique (SIADH)

La tonicité plasmatique est régulée par 2 mécanismes principaux : la soif et la sécrétion de vasopressine ou ADH. La sécrétion de vasopressine va dépendre de l'activation d'osmorécepteurs et de barorécepteurs. Sa sécrétion est essentiellement localisée au niveau de zone postérieure de la tige pituitaire, dans des conditions pathologiques, elle peut prendre place dans des sites non sécrétant habituellement, mais également ne plus être dépendant des mécanismes déclencheurs. La vasopressine en agissant sur ses récepteurs V2 au niveau rénal va permettre de réguler la réabsorption rénale de l'eau. Les premiers rapports d'hyponatrémie avec perte de sel corrigés par une restriction hydrique datent de 1957(9), chez des patients présentant une pathologie néoplasique. L'augmentation de l'osmolarité urinaire a fait rapidement évoquer la possibilité d'une sécrétion inappropriée d'ADH. Les travaux de Carter (10), sont parmi les premiers à s'intéresser au SIADH chez le patient cérébrolésé. Celui-ci prouva pour la première fois que la restriction hydrique, appliquée à des patients présentant une hyponatrémie avec un normovolémie, permettait d'améliorer celle-ci.

Les critères de SIADH sont maintenant bien établis dans la littérature : hyponatrémie hypotonique ($<270-275$ mmol/L), concentration urinaire inappropriée par rapport à la tonicité plasmatique ($\text{OsmU} > 100$ mOsm/L), volémie normale, absence d'autres causes d'hypotonie plasmatique à volume extracellulaire (VEC) normal (surrénale, thyroïdienne ou rénale), et absence de prise de diurétiques.

Suite à la sécrétion inappropriée d'ADH, la rétention d'eau va induire une augmentation du VEC et du volume intracellulaire (VIC). Les mécanismes de régulation du VIC induisent une extrusion cellulaire de K^+ , Cl^- et osmolytes au niveau cellulaire, ainsi que du VEC par stimulation de la diurèse et activation des facteurs natriurétiques. Dans de nombreuses situations, la sécrétion de vasopressine n'est pas inadaptée, mais le syndrome d'antidiurèse peut être dû à une sécrétion accrue non osmotique d'ADH ou une hypersensibilité des récepteurs V2 au niveau rénal. Pour cette raison, le terme de syndrome d'antidiurèse inadapté (SIAD) est préféré actuellement. Celui-ci peut être distingué en 4 sous types, selon la concentration d'AVP (*Figure 2*) (11):

- Type A : sécrétion erratique en AVP
- Type B : Taux basal en AVP légèrement élevé augmentant normalement en fonction de l'osmolarité
- Type C : Baisse du seuil de stimulation osmotique d'AVP

- Type D : sécrétion basse d'AVP mais activation anormale des V2R due à une mutation génique.

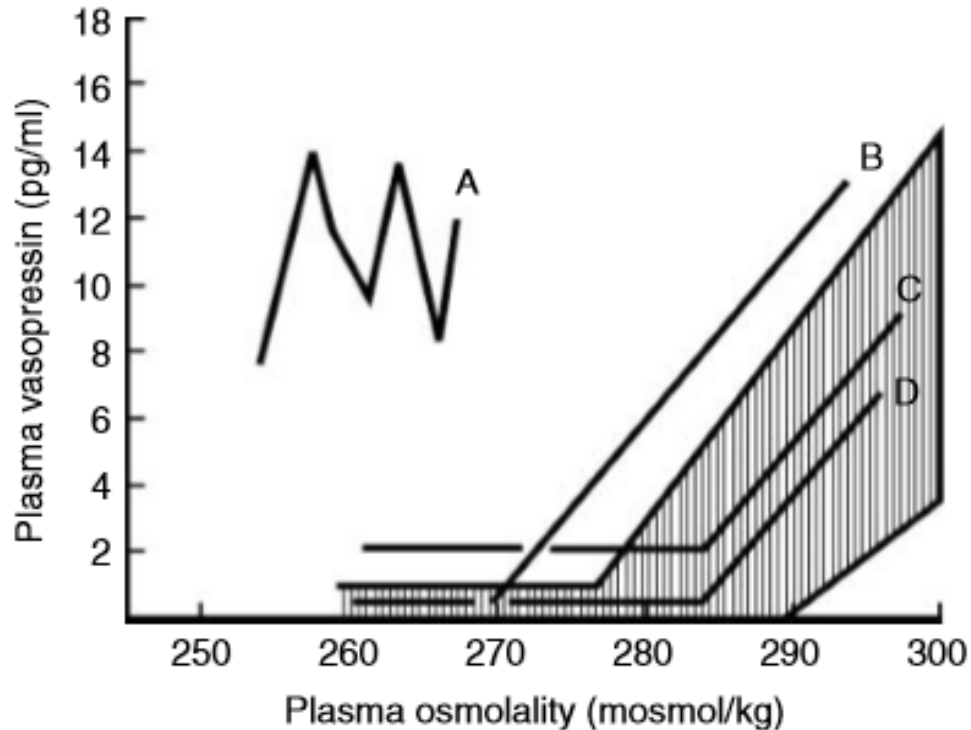


Figure 2.- Sécrétion d'ADH en fonction de l'osmolalité plasmatique (zone hachurée correspond aux variations physiologiques de la vasopressine en fonction de l'osmolalité).

Le SIAD est fréquent dans le domaine neurochirurgical avec une correction souvent spontanée avec le temps, 3-4 semaines dans les HSA, 1-2 semaine dans les AVC, 2-7 jours en post trauma. Le risque de chronicisation étant plus élevé dans les pathologies vasculaires que traumatiques(12).

b. Cerebral Salt Wasting (CSW)

Décrit dans les années 50, ce syndrome de perte de sel a été décrit pour la première fois chez des patients présentant une perte importante de sel au niveau urinaire sans que la filière corticotrope ne soit impliquée. Le CSW se présente classiquement comme une hyponatrémie hypotonique à VEC diminué, avec natriurèse augmentée. Le mécanisme principal repose sur une sécrétion particulièrement élevée en peptides natriurétiques. Son incidence est estimée à 43% au cours des accidents vasculaires cérébraux(13) et entre 0,8 et 34,6% dans le traumatisme crânien (14).

Le distinguo entre ces 2 diagnostics est rendu difficile, du fait de raisons fréquemment rencontrées chez les patients de neuroréanimation. En effet l'utilisation de catécholamines, particulièrement de

la noradrénaline, est classique dans le contexte de maintien de la pression de perfusion cérébrale. Celle-ci expose à la possibilité d'une hyperpression artérielle favorisant l'hyperdiurèse et l'augmentation de la natriurèse (15). La nimodipine utilisée dans le contexte de l'hémorragie méningée, active le facteur atrial natriurétique et inhibe l'effet de l'aldostérone (16). De plus les apports en solutés salés sont fréquents au cours de la réanimation des patients cérébrolésés.

L'interprétation du volume extracellulaire, argument souvent proposé comme paramètre essentiel de distinction entre SIAD et CSW, n'est donc pas un critère fiable en pratique clinique. De plus, l'évaluation du VEC est souvent subjective dans un univers où celui-ci peut varier énormément selon l'utilisation de solutés en remplissage ou de traitement diurétique. L'utilisation de la pression veineuse centrale comme moyen objectif d'évaluation a été proposée, mais sa sensibilité est faible (17,18). L'utilisation d'un monitoring plus moderne utilisant la pression pulsée pourrait être un moyen plus adapté à l'évaluation du VEC, mais le caractère invasif rend son utilisation plus difficile (19). L'utilisation de l'échocardiographie n'a pour l'instant pas été évaluée dans ce contexte. Pour cette raison, différents marqueurs biologiques ont été proposés dans la littérature (Tableau 1), cependant aucun n'est actuellement suffisant pour évaluer correctement le trouble présenté par les patients (20). La fraction excrétée d'acide urique pourrait être un élément intéressant dans ce contexte(21) avec une sensibilité de 86% et une spécificité de 100 % pour un seuil calculé de 12% .

	Hyponatrémie normovolémique (SIADH)	Hyponatrémie hypovolémique (CSW)
Sang		
. Natrémie	Diminuée	Diminuée
. Azotémie	Diminuée	Normale ou augmentée
. Uricémie	Diminuée	Normale ou augmentée
Urines		
. OsmU (mOsm/L)	Augmentée (> 200)	Augmentée (> 200)
. Natriurèse (mmol/L)	> 30	≥ 30
. FeNa (%)	Augmentée (> 0,5-1)	Normale ou diminuée (< 0,5)
. FeUrée (%)	Augmentée (> 50-55)	Normale ou diminuée (< 50)
. FeAcide Urique (%)	Augmentée (> 12)	Normale ou diminuée (< 12)

Tableau 1.- Marqueurs biologiques diagnostiques entre SIADH et CSW

La mesure du taux de vasopressine sanguin pourrait être un marqueur intéressant pour évaluer une sécrétion inappropriée. Malheureusement cette hormone se retrouve en quantité minimale sous forme libre dans le plasma, car elle a une affinité importante pour les récepteurs V2R, les plaquettes et est rapidement éliminée par des protéases plasmatiques. De plus, celle-ci est très instable ex vivo rendant son dosage difficile. Avant d'être stockée au niveau hypophysaire, cette hormone est synthétisée sous forme de pro hormone au niveau hypothalamique (22). Cette prohormone va être ensuite scindée en vasopressine et copeptine. A la différence de la vasopressine, la copeptine peut être dosée de manière plus facile. Des taux élevés de copeptine sont observés en cas d'hypovolémie et des taux faibles en cas de syndrome polydipsique. Son dosage a montré une évolution superposable à celle de l'ADH (23) dans le cadre du SIAD, retrouvant les 4 types précédemment décrits. Cependant le dosage isolé de celle-ci ne semble pas permettre une distinction entre perte en sel et SIAD (24). En effet Fenske et al. (23) retrouvent des taux similaires de copeptine chez des patients présentant un SIAD ou un syndrome de perte de sel. Par contre ils rapportent, dans cette même étude, que l'association de ce biomarqueur à une Fe Na améliorerait de manière significative la capacité de distinction entre ces 2 syndromes. L'association de ce paramètre au ratio urée/créat (25) ou à la Fe d'acide urique (24) a également été proposée dans la littérature, avec des résultats prometteurs.

c. Causes endocriniennes

L'hyponatrémie peut se rencontrer au cours des atteintes surrénaliennes et thyroïdiennes (26).

L'insuffisance surrénalienne est observée chez 10-75% des patients en neuroréanimation. Sa présence est directement reliée au pronostic neurologique (27). L'insuffisance thyroïdienne est présente chez 20% des patients. L'intérêt d'une supplémentation est discuté, car la récupération est souvent quasi complète au décours de la prise en charge. En cas de supplémentation une insuffisance surrénalienne peut apparaître par augmentation de la clairance en hormone corticotrope. Ces atteintes ont en commun une augmentation de l'ADH associée à une altération de l'excrétion rénale d'eau libre par défaut de réabsorption proximale ou distale.

d. Autres causes

Trente-trois pour cent des polytraumatisés présentent un traumatisme crânien. La prise en charge de ces patients fait souvent appel à une prise en charge multidisciplinaire nécessitant souvent un passage au bloc opératoire. Cette période post opératoire précoce représente la troisième cause d'hyponatrémie, en particulier en post chirurgie traumatologique. Les mécanismes physiopathologiques de cette hyponatrémie sont souvent complexes, associant altération de l'excrétion rénale d'eau, sécrétion d'ADH induite par l'hypovolémie, la douleur, les morphiniques... mais surtout par la perfusion de liquide hypotonique.

Peu rencontré au décours de l'hospitalisation en réanimation, un syndrome polydipsique peut également apparaître dans les suites de la prise en charge, chez des patients cérébrolésés présentant des troubles du comportement avec absorption massive et rapide d'eau débordant temporairement les capacités rénales.

2. Thérapeutique

Comme décrite précédemment, l'hypotonie plasmatique aiguë favorise le développement d'un œdème cérébral et donc d'un risque d'hypertension intracrânienne (HTIC), particulièrement chez les patients cérébrolésés ou dans des conditions où la natrémie diminue très rapidement (post opératoire ou intoxication à l'eau). L'hyponatrémie est traditionnellement plus chronique, et sa correction trop rapide est également associée au pronostic favorisant une démyélinisation osmotique pouvant aller jusqu'au « locked-in syndrome » (*Figure 3*). La prise en charge d'une hyponatrémie en réanimation a été récemment bien définie par la publication de référentiels (8).

Après avoir authentifié le caractère hypotonique de l'hyponatrémie (élimination des hyponatrémies hyper- et isotoniques), le praticien doit s'efforcer de définir la gravité de celle-ci. Elle repose sur l'atteinte neurologique c'est-à-dire l'encéphalopathie hyponatrémique qui est corrélée à l'importance de l'œdème cérébral, et donc à la capacité d'osmorégulation cérébrale. Celle-ci est directement corrélée à la vitesse d'apparition de l'hyponatrémie, à la présence d'une hypoxie cérébrale... En cas de symptomatologie neurologique grave, une supplémentation rapide par 150mL de sérum salé hypertonique (3%) est recommandée et peut être répétée pour atteindre une augmentation de 5 mmol/L de la natrémie ou la disparition des signes de gravité. L'augmentation maximale de 10 mmol/L sur les premières 24 heures est l'objectif du fait du risque de myélinolyse centropontine.

Une fois cette période de correction symptomatique réalisée, le traitement de la cause est essentiel. En cas de SIAD, les experts recommandent un traitement par restriction hydrique en première intention (<1 ou 1,5 l/24h)(28). Malheureusement cette seule thérapeutique suffit rarement à corriger le trouble. L'apport en sel, plus ou moins associé à l'utilisation de furosemide a pu être proposé. Cependant l'utilisation de sérum salé physiologique, dans cette indication, du fait de l'osmolarité basse de la solution (308 mOsm/kg) par rapport à l'hyperosmolarité urinaire expose à un risque de majoration de l'hyponatrémie(29). L'utilisation d'urée (0,25-0,5g/kg voie orale) a été proposée dans ce contexte en augmentant l'excrétion d'eau et en limitant l'excrétion de sodium, avec des résultats intéressants(30), mais son efficacité dans les hyponatrémies graves reste à démontrer. Par contre bien que les antagonistes des récepteurs V2 aient montré leur effet en terme d'augmentation de la natrémie (31), leur absence d'effet sur la mortalité a fait que ceux-ci n'ont pas été retenus au cours de la prise en charge des hyponatrémies dans les dernières recommandations européennes (32), alors que les recommandations américaines les ont quand même positionnés, en particulier lorsque le VEC était augmenté. En cas d'hyponatrémie dans un contexte de diminution du VEC, la restauration de celui-ci est au premier plan, en particulier par perfusion de sérum physiologique ou de soluté balancé (0.5-1 mL/kg/h). Les apports en sel sont parfois nécessaires sous couvert d'une surveillance rapprochée de la natrémie afin d'éviter les corrections rapides. Les corticoïdes par la réabsorption en sodium (notamment les minéralocorticoïdes) ont une efficacité peu documentée, mais constituent une option thérapeutique dans l'hémorragie sous-arachnoïdienne(33).

B. Hypernatrémie

1. Diagnostic

L'hypernatrémie (145 mmol/L), est retrouvée chez 15 % des patients de réanimation. La population de patients cérébrólésés est particulièrement à risque du fait d'altération des mécanismes de défense traditionnellement mis en place (soif...). Celle-ci est associée au pronostic. Classiquement, le diagnostic étiologique de l'hypernatrémie repose sur l'évaluation du volume extra cellulaire. En neuro-réanimation, une des causes principales d'hypernatrémie est le diabète insipide (DI) d'origine central. Dix-huit pour cent des diabètes insipides centraux sont consécutifs à une intervention neurochirurgicale (chirurgie hypophysaire,...) ou un traumatisme crânien et surviennent précocement dans les 12 à 24h post opératoires pour disparaître dans les 5 jours à quelques semaines. L'apparition de ce DI est associée à une aggravation du pronostic avec une mortalité de 65%. Celui-ci se manifeste par un syndrome polyuro polydipsique qui est dû à un

défaut de sécrétion d'ADH. Dans la majorité des cas, il existe également un défaut de la sensation de soif par atteinte combinée des osmorécepteurs de la soif. Le VEC normal, associé à la présence d'une hyperdiurèse (>300 mL/h), et à une hypoosmolarité urinaire (<300mOsm/kg) définissent un diabète insipide central, mais également néphrogénique. La prise en charge de ces 2 types de diabète insipide étant totalement différente nécessite une distinction étiologique. L'utilisation du dosage de copeptine a été évaluée dans cette indication. Un seuil <2,6 pmol/L permettrait un diagnostic de DI d'origine centrale avec une sensibilité de 95% et une spécificité de 100%, à l'opposé un seuil de copeptine au-delà de 20 pmol/L serait en faveur d'un DI d'origine néphrogénique avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 100% (34).

2. Thérapeutique

Le traitement du DI repose sur l'utilisation de solutés hypotoniques tels que sérum salé à 0.45% ou glucosé à 5% ou 2.5%. L'utilisation d'un traitement par substitution par desmopressine, permet également de corriger le déficit en ADH dans les diabètes insipides d'origine centrale. La vitesse de correction dépend principalement de la rapidité d'installation, et donc de la sévérité des signes neurologiques.

Les variations de tonicité plasmatique sont particulièrement à risque chez nos patients de réanimation neurochirurgicale du fait du risque d'œdème ou de saignement induit. Une connaissance des troubles hydroélectrolytiques rencontrés dans ce contexte est essentielle. Les dysnatrémies représentent le trouble hydroélectrolytique le plus fréquent en neuroréanimation. Le diagnostic étiologique est souvent difficile du fait d'un ensemble de facteurs pouvant interférer entre eux. Le traitement symptomatique est maintenant bien défini dans les référentiels, permettant une prise en charge plus sécuritaire.

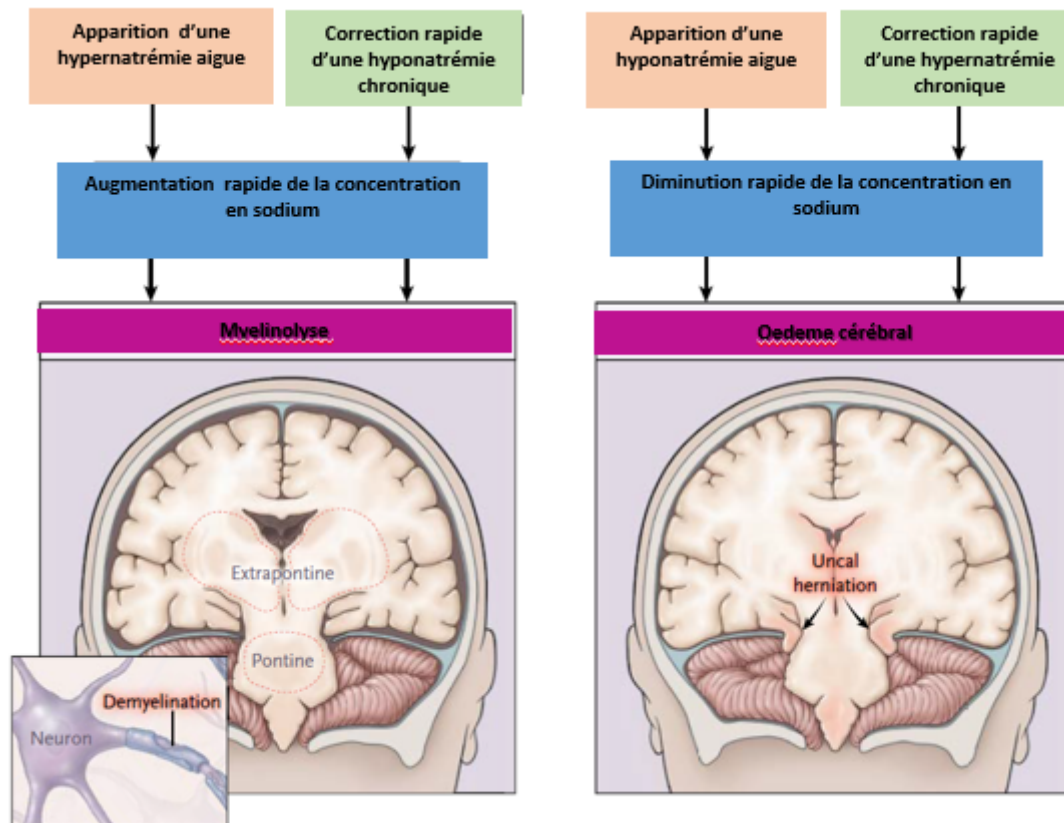


Figure 3.- Conséquences des changements rapides de concentration en sodium sur le cerveau D'après Sterns (1)

Références

1. Sterns RH. Disorders of plasma sodium. *N Engl J Med.* 2015;372:1269.
2. Boscoe A, Paramore C, Verbalis JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc CE.*2006;4:10.
3. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol.* 1996;46:500-507-508.
4. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64:250-4.
5. Rabinstein AA, Wijdicks EFM. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *The Neurologist.* 2003;9:290-300.
6. Adrogué HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2005;25:240-9.
7. Diringer MN, Zazulia AR. Hyponatremia in neurologic patients: consequences and approaches to treatment. *The Neurologist.* 2006;12:117-26.
8. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(3):G1-47.
9. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23:529-42.
10. Carter NW, Rector FC, Seldin DW. Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1961;264:67-72.
11. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol.* 2010;162 Suppl 1:S5-12.

12. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
13. Kalita J, Singh RK, Misra UK. Cerebral Salt Wasting Is the Most Common Cause of Hyponatremia in Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc.* 2017;26:1026-32.
14. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al. Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23:98.
15. Singh S, Bohn D, Carlotti APCP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med.* 2002;30:2575-9.
16. Shamiss A, Peleg E, Rosenthal T, Ezra D. The role of atrial natriuretic peptide in the diuretic effect of Ca²⁺ entry blockers. *Eur J Pharmacol.* 1993;233:113-7.
17. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery.* 1997;40:312-316-317.
18. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest.* 2008;134:1728.
19. Benington S, Ferris P, Nirmalan M. Emerging trends in minimally invasive haemodynamic monitoring and optimization of fluid therapy. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:893-905.
20. Taplin CE, Cowell CT, Silink M, Ambler GR. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics.* 2006;118:e1904-1908.
21. Fenske W, Störk S, Koschker A-C, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2991-7.
22. Christ-Crain M, Fenske W. Copeptin in the diagnosis of vasopressin-dependent disorders of fluid homeostasis. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:168-76.

23. Fenske WK, Christ-Crain M, Hörning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M, et al. A Copeptin-Based Classification of the Osmoregulatory Defects in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25:2376-83.
24. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: « The Co-MED Study ». *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86:456-62.
25. Boursier G, Alméras M, Buthiau D, Jugant S, Daubin D, Kuster N, et al. CT-pro-AVP as a tool for assessment of intravascular volume depletion in severe hyponatremia. *Clin Biochem*. 2015;48:640-5.
26. Mount DB. Hyponatremia: introduction. *Semin Nephrol*. 2009;29:175-7.
27. Cohan P, Wang C, McArthur DL, Cook SW, Dusick JR, Armin B, et al. Acute secondary adrenal insufficiency after traumatic brain injury: a prospective study. *Crit Care Med*. 2005;33:2358-66.
28. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2008;47:885-91.
29. Lee JJY, Kilonzo K, Nistico A, Yeates K. Management of hyponatremia. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2014;186:E281-286.
30. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2012;7:742-7.
31. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
32. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319-31.

33. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2373-5.
34. Fenske W, Quinkler M, Lorenz D, Zopf K, Haagen U, Papassotiriou J, et al. Copeptin in the differential diagnosis of the polydipsia-polyuria syndrome--revisiting the direct and indirect water deprivation tests. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:1506-15.