

Forstyrrelser i væske og elektrolyttbalansen

5. årsoppgave av Håkon Wahl

Det medisinske fakultet

Universitetet i Tromsø

INNHOLDSFORTEGNELSE

Problemstilling	3
Metode	3
Innledning	3
Fysiologi – Normal fordeling av kroppsvann og elektrolytter	4
Detaljer om ECV	7
Detaljer om ICV	9
Fysiologi – vann	9
Fysiologi – Na ⁺	15
Patologiske tilstander	17
Hyponatremi	18
Hyperosmolar hyponatremi	20
Hypoosmolar hyponatremi	21
Hyponatremi med redusert ECV volum	21
Hyponatremi med normalt eller økt ECV volum	23
Behandling av hyponatremi	27
Kasuistikker hyponatremi	31
Oppsummering, hyponatremi	34
Hypernatremi	35
Patofysiologi	35
Hypernatremi som skyldes vanntap	37
Hypernatremim som skyldes økt mengde Na ⁺	40
Behandling av hypernatremi	40
Kasuistikker ved hypernatremi	46
Oppsummering, hypernatremi	48
Referanser	49

Merknad: Navnet på oppgaven ble endret fra "Elektrolyttforstyrrelsers patofysiologi og terapianbefalinger" til "Forstyrrelser i væske og elektrolyttbalansen" fordi dette var mer presist.

Problemstilling

Problemstillingen for denne oppgaven er å se på årsaker og patofysiologiske mekanismer bak de vanligste forstyrrelser i væske- og elektrolyttbalanse, samt terapibefalinger. Væskebalanse er særlig knyttet til regulering av kroppens Na^+ konsentrasjon, slik at dette står i fokus. Normal fysiologi er beskrevet i den grad det er nødvendig for å bedre forståelsen av de patologiske tilstander. Noen kasuistikker er tatt med for gi klinisk innsikt.

Metode

Metoden er tilegning av kunnskap via lærebøker, men også søk via artikkeldatabase på internett (Medline). Oppgaven presenteres i sin helhet skriftlig i denne teksten.

Innledning

Menneskekroppen er bygget av ulike vev som består av ulike celler. Cellene er bygget av strukturelle proteiner og lipider, men en vesentlig del av cellers volum utgjøres av væske. Væsken som befinner seg inne i kroppens celler utgjør samlet intracellulær væsken, forkortet ICV. Et annet bidrag til kroppens volum utgjør væske som befinner seg utenfor celler. Denne væsken kalles ekstracellulær væsken (ECV). Dagens tilnærming til kroppens væskerom bygger på erkjennelsen av at endringer i disse utgjør en trussel mot organismen. Derav følger at kroppens væskebalanse er nøye regulert under normale forhold og at kompensasjonsmekanismer finnes for å motvirke skadelige hendelser ved forstyrrelser i den normale regulering. Koblingen mellom konseptene elektrolytter og væske finnes igjen i det kjemiske prinsipp at partikler kan løses i væske. I praksis er den væsken vi forholder oss til vann. Fordi kroppsvæskene er adskilt i ulike væskerom, og fordi barrierene mellom disse rommene er fritt permeable for vann, er andre mekanismer enn egenskaper ved disse barrierene av betydning for å bevare integriteten av de enkelte væskerom. Elektrolyttene har i tillegg til å regulere væskebalanse elementære funksjoner i elektrofysiologiske prosesser. Forstyrrelser i elektrolytt- og væskebalansen er i ytterste konsekvens ikke forenerlig med liv. Fra et klinisk synspunkt er det meningsfylt å kunne

identifisere slike forstyrrelser og om nødvendig korrigere dem med tiltak utover det kroppen kan mønstre. Dette er bakgrunnen for den interessen som har fremskaffet vår kunnskap om diagnostikk og behandling av slike forstyrrelser.

Fysiologi - Normal fordeling av kroppsvann og elektrolytter

En innfallsvinkel til væskefysiologi er en kvantitativ forståelse av kroppens væskeinnhold. Et utgangsestimat er at menneskekroppen består av 60 vektprosent vann. Den nøyaktige vannfraksjon er avhengig av kroppskomposisjon. Muskelvev inneholder mer vann relativt til adipøst vev slik at vannfraksjonen både kan være både større og mindre enn 60%. Kvinner har generelt mer kroppsfett enn menn, eldre har oftere redusert muskelmasse, mens nyfødte har mindre adipøst vev og større vannfraksjon. I klinisk sammenheng vil et slikt estimat av totalt kroppsvann ofte være nyttig.

ICV utgjør 2/3 av totalt kroppsvann og ECV den resterende 1/3. Det er nyttig å skille mellom den del av ECV som befinner seg i kroppens blodkar= det intravasale volum og det som befinner seg utenfor blodkarene, det ekstravasale volum, eller interstitiell væsken. Det intravasale volum hos en voksen vil typisk være 5-6 liter. (1)

ICV og ECV er ulikt sammensatt. Den kvantitativt største forskjellen er det relative innhold av natrium og kalium. I ECV er natrium (Na⁺) det dominerende kation mens kalium (K⁺) er det i ICV.

Konsentrasjonsforskjellen av K⁺ mellom disse væskerom er viktig for opprettholdelsen av membranpotensialet, en elektrofysiologisk størrelse av betydning for utløsning av aksjonspotensialer i celler som myocytter og nerveceller. På anionsiden dominerer klorid (Cl⁻) og bikarbonat (HCO₃⁻) i ECV mens organiske fosfater (ATP, kreatinfosfat, DNA, RNA, fosfolipider) dominerer ICV. Andre forskjeller i sammensetningen av ICV og ECV er vist i Tabell 1. Prinsippet om elektronøytralitet er grunnlaget for at det er like mange positive som negative ladninger både i ICV og ECV. (1)

Table 6-3**A) COMPOSITION OF THE ECF AND ICF**

The data are expressed as mmol/kg of cellular water (approximate values for skeletal muscle).

	ECF	ICF
Na ⁺	141	10
K ⁺	4.1	120–150
Cl ⁻	113	3
HCO ₃ ⁻	26	10
Phosphate	2.0	140

B) DISTRIBUTION AND COMPOSITION OF THE ICF

Values are approximations for a 70-kg adult.

	Water liters	K ⁺ mmol	Na ⁺ mmol
Muscle	22	3300	220
Brain, liver, and kidneys	2.5	375	25
Other	5.5	825	55
Total	30	4500	300

C) SIZE OF VARIOUS BODY FLUID COMPARTMENTS

Values are reported for a 70-kg normal male. We have arbitrarily selected ECF and ICF volumes of 15 and 30 liters, respectively.

Compartment	% Body weight	Volume (liters)
Body	60–65	45
ICF	40–45	30
ECF	20–23	15
- interstitial	16	12
- plasma	4	3
Blood	7	5

Tabell 1: Sammensetning av ECV og ICF, distribusjon og komposisjon av ICF og størrelsen av ulike væskerom i kroppen.

Det fysiologiske grunnlag for konsentrasjonsforskjellen av $[Na^+]$ og $[K^+]$ mellom ECV og ICV er kombinasjonen av aktiv pumping av disse ionene over cellemembranen via energikrevende Na/K-ATPase og begrenset permabilitet over cellemembranen forøvrig. Grunlaget for forskjellene på anionsiden er bl.a at proteinsyntese og metabolske prosesser finner sted intracellulært og derav fosfatforbindelsene.

Vann beveger seg fritt over cellemembraner. Derfor vil vann bevege seg inn i eller ut av celler avhengig av hvor mange partikler som finnes henholdsvis inne i cellene og utenfor cellene til partikkel:vann -ratio er lik på begge sider av cellemembranen. Dette prinsippet kalles osmose, og når konsentrasjonen av løste partikler er lik på begge sider av cellemembranen finnes en osmotisk likevekt.

Partikler som fordeler seg i like konsentrasjoner på innsiden og utsiden av celler bidrar ikke til forflytting av vann over cellemembraner og kalles ineffektive osmoler. Etanol og urea er eksempler på slike. Osmoler som er begrenset til et kompartiment er effektive osmoler, og den andelen disse utgjør av den totale osmolalitet i sitt kompartiment kalles gjerne tonisitet. Følgelig avgjør tonisiteten volumet av hvert kompartiment. (1)

Begrepsmessig brukes osmolaritet på størrelsen (antall partikler : volum løsemiddel) og osmolalitet på (antall partikler : volum vann). Siden vann er det aktuelle løsemiddel i de væskerom som er aktuelle her benyttes osmolalitet videre i oppgaven.

Siden Na^+ og K^+ finnes i omtrent like konsentrasjoner i henholdsvis ECV og ICV og ECV har omtrent det halve volum av ICV er kroppens totale Na^+ innhold omtrent halvparten av totalt K^+ innhold. Det totale antall partikler i ICV er nokså konstant. Her følger noen viktige distinksjoner. Fordi Na^+ er sterkt begrenset til ECV er kroppens Na^+ innhold (i motsetning til konsentrasjon) den bestemmende faktor

for ECVs volum. Fordi antall partikler i ICV er konstant reflekterer konsentrasjonen av Na⁺ i ECV volumet av ICV fordi plasma-[Na⁺] avgjør i hvilken retning den osmotiske kraften på vann er størst. Økt p-[Na⁺] (hypernatremi) vil trekke vann fra ICV mens en redusert p-[Na⁺] (hyponatremi) vil trekke vann til ICV. (1)

Detaljer om ECV

Ekstracellulærvæske utgjør 1/3 av det totale kroppsvann, eller ca 20% av kroppsvekten. Hos en 70kg person tilsvarer det 14 liter.

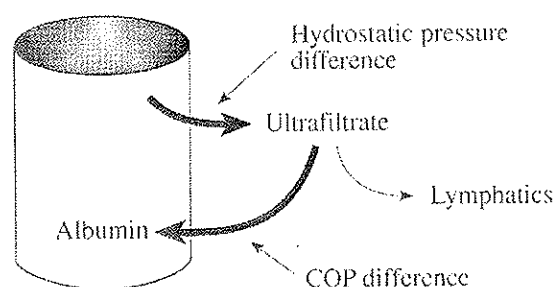
ECV består av den intravasale og den interstitielle væske. Intravasalt finner vi som kjent blodet, og mennesker har i gjennomsnitt omlag 5 liter blod. Av dette utgjør ca. 2 liter erythrocytter og 3 liter plasma. Plasma består av lipider, proteiner, elektrolytter og vann. Dette har betydning ved kjemiske analyser av blod (se senere). (1)

Volumdefisitter i ECV kan ikke kalkuleres. Det bedømmes klinisk. Blodtrykk og puls sier noe om det sirkulerende volum mens ødemer, hudturgor og slimhud sier noe om intersitiell væske. Som en grov regel vil en reduksjon av ECV volum på 10% knapt være detekterbar klinisk, mens en reduksjon på 30% vil føre pasienten i sjokk. En annen detalj om ECV er at ved reduksjon av ECV volum vil reduksjon i hydrostatisk trykk samt det kooloidosmotiske trykk i kapillærer være med å bevare den intravasale fraksjon i noe større grad enn den interstitielle. (1)

Defisitter i Na⁺ innhold kan følgelig beregnes i den grad det er mulig å klinisk estimere hva en endring i ECVs volum er. Na⁺ mengden i ECV er simpelthen p-[Na⁺] multiplisert med ECV volum. Hos en 70kg person er det normalt 2100mmol Na⁺ dersom p-[Na⁺] er 140mmol/L og defisitten blir da differansen fra dette. Praktisk kan en si at når en finner tegn til redusert ECV volum hos en pasient som ikke er i sjokk, må denne reduksjonen være i størrelsesorden mellom 10 og 30% av det opprinnelige

ECV volum. (1)

Væsken i ECV kan forflytte seg mellom det intravasale rom og interstitiet. Strøm av væske ut av kapillærer kalles filtrasjon og væskestrøm inn i kapillærer kalles reabsorpsjon. Kraftene som påvirker dette er de hydrostatiske og kolloidosmotiske trykk i henholdsvis kapillærer og interstitium. Summen av det hydrostatiske trykk i kapillærene og det kolloidosmotiske trykk i interstitiet utgjør den filtrasjonsdrivende kraft mens det kolloidosmotiske trykk i kapillærene og det hydrostatiske trykk i interstitiet er den absorberende kraft. I praksis er det det hydrostatiske og kolloidosmotiske trykk i kapillærer som er avgjørende fordi de andre kreftene er små. 75% av det kolloidosmotiske trykk kommer av albumin ved normale konsentrasjoner. Det er en netto filtrasjon av væske ut av kapillærer i de fleste vev. Denne væsken reabsorberes til blodbanen via lymfesystemet. Forflytning av væske internt i ECV påvirker ikke volum eller osmolalitet under normale forhold, men dersom patologiske mengder væske hopper seg opp i interstitiet kan både sammensetning og volum av ECV bli endret. Dette kan skje ved endringer i hvilken som helst av de krefter som påvirker filtrasjon og absorpsjon i kapillærer og kalles en ødematøs tilstand. (1)



Figur 1: Filtrasjon og reabsorpsjon av væske fra kapillærer. Pilene viser hvilken vei de ulike kreftene flytter væske.

Detaljer om ICV

Intracellulærvæsken utgjør 2/3 av det totale kroppsvann eller 40% av kroppsvekten. Hos en 70kg person blir det 28 liter vann.

Som nevnt er antall osmoler i ICV nokså konstant og ICVs volum reflekteres av $[Na^+]$ i plasma. En reduksjon eller økning i ICVs volum vil i utgangspunktet påvirke alle celler. Klinisk er det endringer i hjernecellers volum som kommer i fokus. Fordi hjernen er innestengt i et rigid skall (kraniet) er det begrenset hvor stor volumøkning hjernen kan tåle. Ved reduksjon av hjernens volum kan blodkar komme på strekk og eventuelt rives over og forårsake blødninger, både subarachnoidalt og intrakranielt. (1)

Hjerneceller kan til en viss grad regulere sitt volum ved å øke eller redusere antall osmoler intracellulært. Denne prosessen kalles osmotisk tilpasning og skjer initialt ved transcellulær forflytning av Na^+ og K^+ ioner, fulgt av syntese, import eller eksport av organiske osmoler som inositol, betain, og glutamin. Denne kompensasjonen skjer imidlertid langsomt, og er grunnen til at korreksjon av et langvarig avvik (flere dager) i $p-[Na^+]$ også bør skje langsomt. (2)

Vanndefisitt i ICV kan i motsetning til ECV kalkuleres. Det baseres på at tonisiteten i ECV bestemmes av $[Na^+]$ og ledsagende anioner ($= p-[Na^+] \times 2$) og at tonisitet i ICV og ECV holdes lik pga osmose av vann. Ved å beregne antall effektive osmoler normalt i ICV og dividere dette med den nye effektive osmolalitet fås det nye ICV volum. Dette prinsippet kan anvendes både ved hypo- og hypernatremi. (1)

Fysiologi – vann

Et viktig prinsipp i væskefysiologi er at kroppen regulerer sitt innhold av elektrolytter og vann på en uavhengig måte. Vannbalanse er summen av vanninntak og vanntap. Vanninntak reguleres av tørst og tilgang til vann. Vanntap skjer ved perspirasjon, respirasjon (insensitive tap), tap fra GI-tractus og

urinproduksjon. Hvor stor hver enkelt komponent er avhenger av omstendighetene. I varmt klima og ved fysisk aktivitet vil insensitive tap kunne bli omfattende. Ved diaré og oppkast gjelder det samme. Den eneste delen av vanntap som er under regulering er urinproduksjonen. Utskillelse av rent vann i urin reguleres av antidiuretisk hormon (ADH) som også kalles vasopressin. (1)

Normal plasma osmolalitet er mellom 275-290 mosm/kg H₂O. (2) Tørst er en reaksjon på økt tonisitet i plasma. Dette trekker vann ut av ICV og får osmoreseptorer i tørstesenteret i hypothalamus til å krympe. Endringer på 1-2% i tonisitet er tilstrekkelig til å utløse tørste. Forutsetninger for en normal inntaksdel i vannbalansen er derfor en fungerende tørstemekanisme, tilgang til vann og evne til å kommunisere tørste om man er avhengig av hjelp til å få i seg vann, som ved sengeleie. Inntak av vann reverserer endringene i tonisitet og opphever tørste. Tørste kan også oppstå på hemodynamisk stimuli, dvs ved et redusert ECV volum. Dette er fysiologisk fordi det bidrar til å bevare det sirkulerende volum. (1)

ADH er et peptidhormon som produseres og lagres i hypothalamus og frisettes til blodbanen via nevrohypofysen (hypofysebakklappen). ADHs effekt i vannbalanse er å øke reabsorpsjonen av vann fra ultrafiltratvæsken i nyrenes samlerør. Denne effekten kommer til ved en økning av intracellulær cAMP som fører til translokasjon av spesielle poreproteiner fra cytoplasma til cellemembranen. Disse poreproteinene kalles aquaporiner og tillater vann å forlate samlerørens lumen. Ved fravær av ADH er samlerørene inpermeable for vann. Det er 2 stimulus for frisetting av ADH. Det første er svelling av osmoreseptorer i hypothalamus som er et tonisk stimuli. Det andre er et hemodynamisk stimuli der et redusert sirkulerende volum stimulerer ADH frigjøring. Responsen er mediert av baroreseptorer i a. carotis. Sensitiviteten av disse reseptorene er lavere enn osmoreseptorene i hypothalamus. En reduksjon i sirkulerende volum tilstrekkelig til å gi fall i middelarterietrykket er nødvendig for å stimulere ADH frigjøring på hemodynamisk stimuli. (2)

Forutsetninger for normal renal deltakelse i vannbalanse er normal frisetting av ADH på adekvate stimuli, normal bioeffekt av ADH på nyre samt fravær av andre faktorer som forstyrrer nyres behandling av vann. Patologiske tilstander kommer derfor i stand ved upassende høy utskillelse av ADH (SIADH- the syndrom of inappropriate ADH release), ved upassende lav utskillelse av ADH (sentral diabetes insipidus) eller ved redusert effekt av ADH på nyre (nefrogen diabetes insipidus). Disse tilstandene er relevante differensialdiagnoser ved respektive avvik i p-[Na⁺].

Når man inntar eksessivt rent vann må også rent vann skilles ut for å bevare væske/elektrolyttbalanse. Renalt forutsetter dette at vannet filtreres i glomerulus-nøstet, dvs blir tilgjengelig for ekskresjon, at elektrolytter og andre løste partikler i filtratet blir reabsorbert uten det eksessive vann og at nyret bevarer separasjonen av vann og partikler. Den segmentale modell av nyret med ulike funksjonelle avsnitt er det gjeldende paradigmet for å forklare denne delen av nyrefysiologi. Denne modell beskriver nyret som et organ bestående av svært mange enkeltstående funksjonelle enheter, nefroner. Hvert nefron består av et glomerulusnøste der kapillærer med spesielle membranegenskaper er grunnlaget for filtrasjon av blodet. Blod leveres til glomerulusnøstet fra afferente arterioler og dreneres i efferente arterioler. Arterioler har muskelceller i celleveggen, og filtrasjonstrykk i glomerulus holdes konstant innenfor nokså vide grenser av systemisk arterielt blodtrykk ved regulering av kartensjon i de respektive kar. Dette kalles nyrets autoregulering. Separasjon av vann og elektrolytter starter i den oppadstigende del av Henles sløyfe og fortsetter til samlerørene hvor ADH har sin potensielle virkning.

(3)

Daglig filtreres ca 180 liter i nyret (GFR= 180 L/d) ved normal nyrefunksjon. Andelen av dette som skilles ut som urin er liten. Av disse 180 liter kommer ca. 12 liter distalt for Henles sløyfe. På dette tidspunkt har filtratet en osmolalitet på 100 mosm/kg H₂O. Det er lavere enn de 280mosm/kg H₂O vi kan måle i plasma og viser at det i Henles sløyfe reabsorberes mer salter relativt til vann. En fortynt

urin er altså det foreløpige produktet. Av disse 12 liter reabsorberes 8 liter i de kortikale samlørerne dersom ADH virker og 4 liter med en osmolalitet på 300 mosm/kg H₂O går videre til de medullære samlør. På dette tidspunkt er det altså dannet en lett hyperosmolar urin relativ til plasma. I de medullære samlør kan urinen konsentreres ytterligere opp til maksimalt 1200 mosm/kg H₂O forutsatt at medullær hyperosmolalitet er tilstede og at ADH virker maksimalt. I dette eksemplet vil da den endelige døgnurinen bli 1 liter og ha en osmolalitet på 1200 mosm/kg H₂O. Urin kan ikke ha høyere osmolalitet enn interstitiet i de medullære samlør. Om denne er nedsatt vil ikke urinen kunne oppnå 1200 mosm/kg H₂O. (1)

Chapter 6 Sodium and Water Physiology

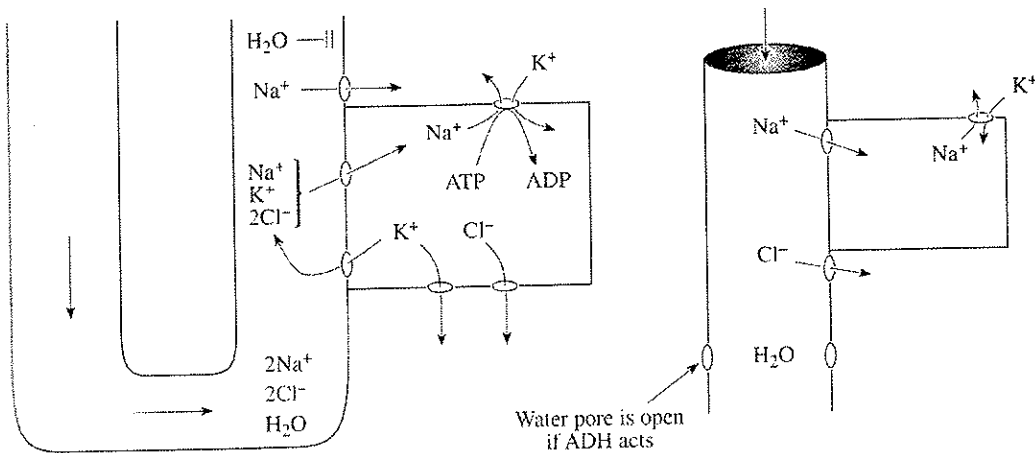


Figure 6-5
Formation of a dilute urine
 The events in the thick ascending limb of the loop of Henle are shown on the left and events in the CCD are on the right.

Table 6-4
EFFECT OF WATER REABSORPTION ON VOLUME AND OSMOLALITY

These representative values do not include the reabsorption of isotonic saline. ADH makes the cortical and medullary collecting ducts permeable to water (Figures 6-4 and 6-5). The osmolality of the urine rises threefold in the cortex and a further fourfold in the medulla; however, the bulk (67%) of the water is reabsorbed in the cortex, so that solutes are not "washed out" in the hypertonic medulla.

Nephron site	Volume exiting (liters)	Volume reabsorbed (liters)	Osmolality (mosm/kg H ₂ O)	Rise in osmolality
End - loop of Henle	12	-	100	-
End - cortical collecting duct	4	8	300	Threefold
End - medullary collecting duct	1	3	1200	Fourfold

Figur 2: Prinsippene for dannelse av fortynt urin. Elektrolytter reabsorberes fra ultrafiltratet i bl.a Henles sløyfe vist til venstre her. Segmentet er lite permeabelt for vann. Til høyre ses kortikale samlør. Vann reabsorberes dersom ADH virker.

Innskutt tabell: Urinvolumet som når de ulike deler av nefronet og omsolaliteten i de ulike segmenter.

Hyperosmolært interstitium er et produkt av aktiv reabsorbsjon av NaCl via Na⁺,K⁺,2Cl⁻-kotransporter, selektiv Na⁺-permabilitet i oppad og nedadstigende del av Henles sløyfe, reabsorbsjon av urea og den spesielle anatomien i blodkarenes vasa recta som er parallelle motstrømsårer som har som hensikt å perfundere parenchymet uten å fjerne spesielt mye partikler fra interstitiet. Av dette følger at både lavt p-[urea] som følge av proteinfattig kost, økt blodstrøm i vasa recta ved renal vasodilatasjon og hemming av Na⁺,K⁺,2Cl⁻-kotransporter (virkemåten til furosemide) reduserer medullær hyperosmolalitet og hemmer evnen til å danne konsentrert urin. (1) Betydningen av dette belyses senere.

Et annet viktig prinsipp med praktiske konsekvenser er at nyret ikke kan skille ut vann som er helt fritt for partikler. Den laveste osmolalitet urin kan ha er mellom 20-50 mosm/L. Det betyr at begrensningen for hvor meget vann kroppen kan skille ut i løpet av et gitt tidsrom avhenger av hvor mange partikler som er tilgjengelige for ekskresjon. Partiklene av interesse her er bl.a urea og Na⁺ fra kost. Den som inntar meget proteiner i kosten vil produsere mye urea og slik kunne skille ut mye vann om nødvendig. En vanlig vestlig diett inneholder i gjennomsnitt 150 mmol NaCl som er mer enn nok til å erstatte minste mulige tap av Na⁺ i et friskt nyre. På en gjennomsnittlig vestlig diett inntas/produseres og utskilles ca 900 mosm pr. døgn. (Tabell 2) Det vil være store individuelle forskjeller med hensyn til diett. Med så mange osmoler å skille ut vil det være mulig å skille ut hele 18 liter vann daglig fra nyret (900 mosm : 50 mosml/l = 18 l). Dersom en har et eksess av vann uten osmoler å skille de ut med, vil nyret måtte skille ut dette vannet med Na⁺ som kroppen egentlig ikke har råd til å tape, dvs på bekostning av ECV volumet. Om en drikker eksessive mengder vann kombinert med en salt og proteinfattig kost kan dette bli reelt. Voldsom øldriking (beer potomania) og psykogen polydipsi er kjente årsaker. Når en ikke får skilt ut alt vannet en trenger å skille ut har en fått en vannintoksikasjon.

Kroppen har da et overskudd av rent vann som fordeler seg mellom ECV (1/3) og ICV (2/3). (1)

Motsatt gjelder det at det er ikke-fysiologisk å produsere null urin. Dersom en har 900 mosm å skille ut daglig og maksimal urinosmolalitet er 1200 mosm/l, må det produseres minimum 0,5 l urin i døgnet. Volumet blir større dersom medullær hyperosmolalitet er nedsatt. Urinmengder under dette betegnes som oliguriske fordi osmoler som skulle vært skilt ut blir reteneret. Fra et fysiologisk synspunkt er altså ikke begrepene oliguri og polyuri knyttet til urinvolum, men snarere om kroppen skiller ut mer eller mindre vann enn hva som er fordelaktig. Dette belyses av følgende eksempel: En pasient med levercirrose får en svært proteinfattig diett. Urinvolumet er 0,4 l/døgn. Forutsatt av pasienten ikke kan konsentrere urin høyere enn 600 mosm/kg H₂O, urinen er fri for elektrolytter og pasienten har 100 mosm å skille ut per døgn, har pasienten oliguri? Svaret er nei, fordi det minste mulige urinvolumet denne pasienten kan produsere og fremdeles bli kvitt sin osmolære last er $100\text{mosm} : 600\text{mosm/kg H}_2\text{O} = 0,167\text{ l}$. Denne pasienten har en urin-osmolalitet på $100\text{mosm} : 0,4\text{ liter} = 250\text{ mosm/kg H}_2\text{O}$. Om det forelå samtidige stimuli for frisetting av ADH (f.eks et redusert ECV volum) kunne pasientens aktuelle urinvolum betraktes som en form for polyuri fordi tap av vann fra kroppen var ufordelaktig og større enn nødvendig. (1)

De ekstreme mulighetene for urinosmolalitet er altså 20-1200 mosm/l. En kan ikke peke ut noen normalverdi innen dette området fordi nyrene agerer på endringer i tonisiteten av kroppsvæsker ved å skille ut differansen mellom vannbehov og vanninntak.

Table 8-1
MAJOR CONSTITUENTS IN THE 24-HOUR URINE

Data are from a 70-kg adult eating a typical Western diet. The average urine volume is 1.5 liters.

Constituent	Content mmol	Concentration mmol/l
Urea	400	275
Creatinine	15	10
Na ⁺	150	100
K ⁺	75	50
Cl ⁻	150	100
NH ₄ ⁺	40	26
Phosphate	30	20
Sulfate	15	10
Osmolality	–	600

Tabell 2: Osmoler i døgnurin hos en 70kg person som inntar en gjennomsnittlig vestlig diett. En ser at kvantitativt dominerer urea, Na⁺, K⁺ og Cl⁻ stort:

Na⁺ fysiologi

Na⁺ og vannbalanse reguleres hver for seg. På tilførselssiden er det likheter mellom Na⁺ og vann. Det som inntas absorberes fra GI-tractus. Inntak av vann stimuleres sterkt av tørste. Det finnes tegn til at kroppen også kan utvikle en lyst på salt ved mangel på Na⁺, men sammenhengen er ikke like sterk som tørstemekanisme. Som nevnt over skilles normalt ekstra vann ut fra hypotont plasma dersom ikke ADH frigis på hemodynamisk stimuli. Na⁺ innholdet i ECV bestemmer ECVs volum og reguleringen av Na⁺ utskillelse til urin reguleres av hemodynamiske stimuli. (1)

Ved et overskudd av salt utvikles tørste. Dersom vann inntas, ekspanderer ECV. Dette gir en hypervolemisk situasjon. Baroreseptorer i de store arterier (aortabuen, carotis) sender neurologiske og humorale signaler til nyret, bl.a. atrialt natriuretisk peptid (ANP) om økt ekskresjon av Na⁺. Når denne mengden er skilt ut opphører stimuli for økt Na⁺ utskillelse og en er igjen i Na⁺ balanse. (2)

Ved et underskudd på Na^+ reduseres ECV volum. Dette trigger baroreseptorer i karotis og aortabuen og aktiverer sympaticus og renin-angiotensin systemet. Nettoeffekten er å vedlikeholde middelarteretrykk og dermed cerebral og coronar perfusjon. I motsetning til den kardiovaskulære respons er renal respons rettet mot å gjenopprette ECV volum ved å redusere GFR og dermed filtrert mengde Na^+ samt øke tubulær reabsorpsjon av Na^+ . Økt sympaticus tonus øker Na^+ reabsorpsjon i proximale tubuli og reduserer GFR ved å forårsake preferentiell vasokonstriksjon av afferente nyrearteriole. Økte mengder angiotensin II gir endret hemodynamikk i peritubulære kapillærer i proximale tubuli som også fordrer dette. Til sist kommer økt Na^+ reabsorpsjon i samlerørene som er en effekt av økte mengder aldosteron og ADH, samt reduserte mengder ANP. (2)

Siden nyret er det organ som regulerer saltbalanse er det nyttig å vite hvordan nyret behandler Na^+ . Økt ekresjon av Na^+ kommer i stand ved at nyret reduserer reabsorpsjon av filtrert Na^+ .

Med en normal GFR (180 L/d) og p-Na 140mmol/L filtreres 25200mmol Na^+ i døgnet. Dersom inntaket av Na^+ er 150 mmol/d og en ser bort fra at det forekommer ikke-renale tap må nyrene skille ut 150mmol Na^+ i urinen hvert døgn for å bevare saltbalanse og ECV volum. Dette tilsvarer bare 0,6% av den filtrerte mengde og demonstrerer hvor finjustert nyret er.

Omlag 2/3 av det filtrerte Na^+ reabsorberes i proksimale tubuliceller. Den drivende kraft er basolateral $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ som gir en transluminal Na^+ gradient. Cellene er permeable for vann og den reabsorberte væske er isoton til ECV.

I den oppadstigende del av Henles sløyfe transporteres NaCl aktivt via den luminal $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ kotransporter. Den drivende kraft er basolateral $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. Vann reabsorberes i liten grad i dette segmentet slik at en hypoosmolar preurin blir dannet. Dette er viktig for nyrets mulighet til å utskille "rent vann" avhengig av om ADH virker på de distale deler av nefronet.

I distale tubuli reabsorberes ytterligere NaCl . Lumen er her mer permeabel for vann. Thiazid-diuretika hemmer reabsorpsjon av NaCl i dette segmentet.

Kvantitativt bidrar samlerørene med en liten del av den totale Na^+ reabsorpsjon i nyret, men betydningen av dette segmentet for saltbalanse er likevel åpenbar når bare noen promille av det filtrerte Na^+ skal skilles ut. Na^+ transport skjer via en selektiv kanal som påvirkes av mineralokortikoider. Det er her bl.a aldosteron har sitt virkested. Renalt betinget saltforstyrrelse kommer istand når reabsorpsjonen av Na^+ i ett eller flere av disse segmentene svikter. (1)

Patologiske tilstander

Dette forstås som avvik fra normal funksjon. Elektrolyttforstyrrelser er ikke sykdommer i seg selv, men manifestasjoner av underliggende sykdom. Diagnostisering av den patologiske tilstand baserer seg på laboratorieprøver, og Kofstad (4) foreslår følgende indikasjoner for å måle elektrolytter i plasma:

Natrium: Alle forstyrrelser i vannbalansen, alle pasienter på infusjonsterapi, oppkast, diaré og brannskader, hjertesvikt, nyresvikt, sentral eller nefrogen diabetes insipidus, hormonforstyrrelser som affiserer Na^+ balansen (herunder SIADH), binyrebarksvikt. (4)

Kalium: Infusjonsterapi, sirkulatorisk insuffisiens, all diuretikabehandling, nyresykdommer, diaré, hypo- eller hyperfunksjon av binyrebarken. (4)

Klorid: Syre- base- forstyrrelser (anion gap), tap av mavesaft, behandling med klorid selektive diuretika. (4)

I praksis betyr det at det er nokså vid indikasjon for å måle hvertfall Na^+ i plasma. Fordi så vidt mange forskjellige tilstander kan gi forstyrrelser i $p\text{-}[\text{Na}^+]$, bl.a annet via SIADH (senere) virker det rasjonelt å screene de fleste pasienter som innlegges i sykehus mtp Na^+ forstyrrelser, særlig de som ikke har normal bevissthet eller kommunikasjonsproblemer. Indikasjoner for å måle klorid i plasma er relativt få til sammenlikning etter min mening.

Hyponatremi

Definisjonen på hyponatremi er $[Na^+]$ lavere enn 135 mmol per liter plasma. (4) Hyponatremi er den vanligste elektrolyttforstyrrelse en finner blant pasienter i sykehus. (4) Halperin rapporterer en incidens rundt 1% i nord-amerikanske sykehus. (1) Hyponatremi er ikke en sykdom, men en manifestasjon av flere ulike sykdommer. Faren ved hyponatremi er at ICV blir hypertont relativt til ECV med shift av vann og ekspansjon av cellenes volum. Dette er særlig farefullt for hjerneceller fordi hjernen er fiksert i et rigid skall med begrensede muligheter til å utvide seg. Symptomer på hyponatremi er primært nevrologiske, og alvorlighetsgraden avhenger av hvor raskt tilstanden utvikler seg og den absolutte reduksjon i Na^+ konsentrasjon. Om tilstanden utvikles langsomt kan pasienten være asymtomatisk ved verdier under 110 mmol/l. (1) Tidlige symptomer er kvalme og svimmelhet, og ettersom Na^+ konsentrasjonen faller tilkommer hodepine og forvirring. Anfall med kramper ses vanligvis ikke med mindre Na^+ konsentrasjonen faller akutt under 120 mmol/l. Hospitaliserte pasienter har en økt mortalitet sammenliknet med normonatremie kontroller, men økningen tilskrives underliggende sykdom heller enn elektrolyttforstyrrelsen per se. (2)

Fordi plasma også består av en ikke vandig fase (lipider og proteiner) som normalt utgjør 7% av plasma volum, er anvendt laboratorieteknikk av betydning ved tolkning av p- $[Na^+]$. Dersom $[Na^+]$ angis som ratio mellom $Na^+ : plasma$ vil en kunne finne redusert $[Na^+]$ selv om ratioen mellom vann og Na^+ er normal. Dette kalles *pseudohyponatremi* og finnes dersom fett- eller proteinfasen i plasma er økt hos en person med normal $Na^+ : vann$ -ratio. Således gjenspeiler denne tilstanden patologi som ikke har betydning for balansen av vann mellom ICV og ECV eller det sirkulerende volum. Kofstad beskriver i sin bok at Na^+ konsentrasjoner målt med Ioneselektiv elektrode ikke har denne feilkilden fordi Na^+ måles relativt til vann i plasma heller enn totalt plasmavolum. (4) Den reelle $Na^+ : vann$ ratio hos en normalnatremisk person er nærmere 150mmol/l, men denne verdien "tilbaketitreres" matematisk til den $Na^+ : plasma$ ratio som vil foreligge med normal fett- og proteinfase (140 mmol/l). (1) Om

flammetometri metode benyttes, måler apparaturen Na^+ : plasma ratio direkte som åpner for falsk lave $p\text{-[Na}^+]$. (4) Dette forbehold gjelder ved vurdering av enhver verdi av $p\text{-[Na}^+]$, altså også når referert Na^+ er i normalområdet.

Patofysiologi

Om en har utelukket pseudohyponatremi er det to patofysiologiske mekanismer som vil gi ekte hyponatremi:

1. Tap av Na^+ .
2. Vannretensjon i ECV.

Den forventede renale respons ved tap av Na^+ vil være å unngå ytterligere Na^+ tap til urinen. Denne reguleringen kommer bl.a. i stand via aktivering av renin-angiotensin-aldosteron systemet. Et redusert sirkulerende volum vil gi tørstefølelse og føre til ADH-frigjøring på hemodynamisk stimuli og således redusere renalt vanntap. Urinen til en person med hyponatremi forårsaket av et ikke-renalt Na^+ tap burde derfor inneholde lite Na^+ og Cl^- , samt ha høy omsmolalitet og lite volum. Hyponatremi forårsaket av et primært tap av Na^+ legger til rette for å vedlikeholde seg selv gjennom det økte nivå ADH. Uten ADH effekt og vannretensjon ville hyponatremi som følge av Na^+ tap være mild fordi signifikant kontraksjon av ECV volum vil gi kardiovaskulær kollaps og forhindre muligheten til å utvikle grav hyponatremi. (1)

En stor negativ K^+ defisitt kan gi hyponatremi ved at Na^+ går inn i celler i bytte med K^+ . Kroppen kan totalt sett være i Na^+ balanse, men mye av dette Na^+ befinner seg i ICV. (Se senere)

Dersom det ikke har forekommet tap av Na^+ fra plasma må ekte hyponatremi primært skyldes økt vannmengde i ECV. Dette skjer fordi ADH virker på nyret. Det er av diagnostisk og terapeutisk

betydning å skille mellom primær og sekundær vannretensjon i ECV. (1)

En tilnærming til hyponatremi er å først ta stilling til målt plasma osmolalitet. Dersom osmolaliteten er normal eller økt samtidig som $[Na^+]$ er lav er det andre partikler som øker osmolaliteten eller pasienten har pseudohyponatremi. Dette er en egen gruppe av pasienter med hyponatremi som en kan skille ut tidlig ved å måle osmolalitet. (1)

Hyperosmolar hyponatremi

Hyperglykemi vil gi økt plasma osmolalitet og kan forårsake hyponatremi. Væske vil trekkes ut av muskelceller fordi glukoseopptak i muskelceller er insulinavhengig og ikke følger konsentrasjonene i blod. I lever og hjerneceller vil konsentrasjonen av glukose være tilnærmet lik den i ECV (ikke insulinavhengig opptak). Ved uttalt hyponatremi vil tonisiteten i ECV og inne i celler hvor glukoseopptaket ikke er insulinavhengig overstige tonisitet i muskulatur. Det vil trekke vann ut av myocytene og diluere plasma. Hyperglykemi per se har altså trolig ikke effekt på hjernecelle volum, men den assosierte hyponatremi vil påvirke hjerneceller på samme måte som hyponatremi av andre årsaker. Kvantitativt kan man forvente et fall i p- $[Na^+]$ på 1 mmol/l per 4mmol/l økning i p-[glukose]. Når p-glukose overstiger nyreterskelen for reabsorpsjon av glukose vil disse pasientene få osmotisk diurese og polyuri. Dersom tapet av Na^+ som følger denne diuresen overstiger inntaket vil pasienten utvikle Na^+ defisitt med ECV kontraksjon. (1) Sorbitol, glycerol og glycine er organiske osmolyter som infunderes i urinblæren for å kunne anvende diatermi ved bl.a transuretral prostatakirurgi. Ved systemisk absorpsjon av denne væsken kan pasienten utvikle hyponatremi, såkalt TUR-P syndrom. Sukkerarten Mannitol kan også gi økt plasma osmolalitet med ekspansjon av ECV volum og hyponatremi. Mannitol brukes som et diuretikum. (1)

Økt plasmaosmolalitet betinget i urea eller etanol vil ikke forårsake hyponatremi fordi disse osmolene er ineffektive. Høye konsentrasjoner av urea (men ikke etanol) kan imidlertid gi osmotisk

diurese og natriumtap, men disse pasientene har en tendens til å utvikle hypernatremi pga dominerende tap av vann (se senere). (1)

Hypoosmolar hyponatremi

Majoriteten av pasienter med hyponatremi har også redusert plasmaosmolalitet. Alle disse pasientene har et økt ICV volum. Behandling tar sikte på å reversere hjerneødemet. Her kommer distinksjonen mellom primær og sekundær vannretensjon til sin rett. Dersom pasienten har et primært tap av Na⁺ vil det foreligge en Na⁺ defisitt. ECV volum vil være redusert og pasienten vil evt ha kliniske tegn på redusert ECV volum. Om pasienten har hypoosmolar hyponatremi uten ECV kontraksjon er underliggende patologi av annen karakter. (1)

Hyponatremi med redusert ECV volum

Disse pasientene har tapt Na⁺ fra organismen. En skiller mellom renale og ikke-renale tap. De ikke-renale mulighetene begrenser seg til tap fra hud og gastrointestinal tractus. Svette har en konsentrasjon av [Na⁺] mellom 20-50 mmol/L. Na⁺ konsentrasjonen i svette reduseres når svettemengden øker og tapene må være store, i kombinasjon med væskerstatning med rent vann, for å gi hyponatremi hos personer med normalt saltholdig kosthold. Til vanlig svetter vi ca 500 ml/døgn. Omtrent 9L væske entrer GI-tractus daglig, 2L fra diett og 7L ved sekresjon. 98% av dette volumet reabsorberes slik at fecalt væsketap er mellom 100-200ml/døgn. Tapene kan bli store ved diare. Dersom det ikke er anamnestiske holdepunkter for GI-tap, bør renale tap mistenkes. (1)

Diagnostisk er det nyttig å måle [Na⁺] i urin hos pasienter med hyponatremi og redusert ECV volum. Dersom Na⁺ tapet er av pågående renal etiologi vil u-[Na⁺] være høy. Diuretika er den vanligste årsak til renale Na⁺ tap. Om pasienten har brukt diuretika nylig vil dette ha forårsaket et renalt Na⁺ tap, men om medikamentet er eliminert fra sirkulasjonen vil ikke lenger u-[Na⁺] være økt, fenomenet kalles

"yesterdays diuretics" (gårdagens diuretika). En pragmatisk grense Halperin og Goldstein bruker i sin lærebok er at lav Na^+ utskillelse er $<10\text{mmol/l}$ og høy Na^+ utskillelse er $>20\text{ mmol Na}^+/\text{l}$ urin.

Pasienter som har tapt Na^+ pga forutgående oppkast eller "yesterdays diuretics" burde således ha $u\text{-}[\text{Na}^+] < 10\text{ mmol/l}$. Hos pasienter som har $u\text{-}[\text{Na}^+] > 20\text{mmol/l}$ og ikke står på diuretika, er det nyttig å måle utskillelse av K^+ i urin. Aldosteron stimulerer reabsorpsjon av Na^+ og ekskresjon av K^+ i distale tubuli. Lav utskillelse av K^+ i urin kombinert med Na^+ tap taler for redusert aldosteron-effekt. Høy $[\text{K}^+]$ i urin taler for at aldosteron virker og at patologisk tap av Na^+ skyldes salttapende nefropati. (1)

Hos pasienter med pågående oppkast vil Cl^- tapes og forårsake en reduksjon i $p\text{-}[\text{Cl}^-]$. Dette gir en kompensatorisk stigning i bikarbonat og videre en økt filtrert mengde bikarbonat. Dette vil gi en noe økt ekskresjon av bikarbonat i urin, og for elektronøytralitet vil Na^+ og K^+ også skilles ut til urin. Videre vil volumkontraksjon aktivere renin-angiotensin-aldosteron systemet og aldosteron gir økt K^+ ekskresjon til urin. Hos pasienter med pågående oppkast er derfor måling av $[\text{Cl}^-]$ i urin den mest pålitelige indikator på ECV volum kontraksjon. (Tabell 3) (1)

Hos pasienter med pågående diare og redusert ECV volum tapes NaHCO_3 i diaréen og fører til metabolsk acidose. Nyrene responderer på dette ved å øke produksjonen av ny bikarbonat, en prosess som forutsetter ekskresjon av NH_4^+ . Cl^- følger med for å skape elektronøytralitet. Urinen skal derfor ha lave konsentrasjoner av Na^+ men kan ha høyere verdier av Cl^- . Måling av Na^+ i urin er derfor mest pålitelige indikator på volumkontraksjon ved diaré. (1)

Tiazider er den typen diuretika som oftes forårsaker diuretikainduert hyponatremi. Det er fordi loop-diuretika reduserer medullær hyperosmolalitet og på den måten reduserer ADHs evne til å fremme vannretensjon. Tiazider har ikke denne effekten på medulla og fører til Na^+ og K^+ tømming og ADH mediert vannretensjon. (2)

Table 6-8
URINE ELECTROLYTES IN A PATIENT WITH ECF VOLUME CONTRACTION

All values are in mmol/l.

Condition	Electrolyte in the urine		
	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
Nonrenal or previous renal loss of NaCl	0-15	Variable	0-15
Vomiting			
- Recent	> 20	> 50	0-15
- Remote	0-15	Variable	0-15
Diuretics			
- Recent	> 20	> 20	> 20
- Remote	0-15	Variable	0-15
Renal disorders involving wasting of salt	> 20	Variable	> 20

Tabell 3: Urinelektrolytter hos pasient med redusert ECV volum.

Hyponatremi med normalt eller økt ECV volum

A. Redusert effektivt sirkulerende volum.

Ekstracellulærvæske finnes intravasalt og interstitielt. Den intravasale fraksjon sirkulerer mellom den arterielle og venøse side av kretsløpet. På den arterielle siden vil det til enhver tid være et gitt blodvolum. Det er den fraksjonen av dette volumet som faktisk blir pumpet rundt i kroppen som bidrar til vevsperfusjon og hindrer hypoksi. Dette er en beskrivelse av det effektive sirkulerende volum. Det effektive sirkulerende volum vil være redusert dersom det totale ECV volum er nedsatt, dersom det arterielle volumet pumpes dårlig ut i kroppen (hjertesvikt med eller uten venøs stuvning), binyrebarksvikt, hypothyreose eller dersom ECV volumet er distribuert slik at det er en inadekvat intravasal fraksjon. Dette forekommer ved endel ødematøse tilstander som for eksempel hypoalbuminemi. (1) Graden av hyponatremi korrelerer ofte med alvorlighetsgraden til underliggende sykdom og er en viktig prognostisk faktor.

En reduksjon i sirkulerende volum vil stimulere tørste og frigjøring av ADH på hemodynamisk grunnlag slik at rent vann holdes tilbake dersom det inntas. Disse pasientene utvikler hyponatremi uten å tape Na⁺ fordi vannmengden i plasma og ECV volum øker. Begrepet effektivt sirkulerende volum er en abstrakt størrelse, men er et meningsfylt begrep for å erkjenne at hypoperfusjon kan være reelt selv om ECV volumet ikke er redusert.

B. SIADH.

Dersom ADH frigjøres i fravær av de fysiologiske stimuli som er hypertonisitet og redusert effektivt sirkulerende volum, dreier det seg om autonom frigjøring av ADH. Dette er ikke fysiologisk, og diagnosen kalles både i engelsk og norsk litteratur for "syndrome of inappropriate ADH secretion" - SIADH. SIADH kan på bakgrunn av patofysiologi deles i to underkategorier:

1. ADH frigjort fra hypofysebaklappen
2. ADH eller ADH-liknende molekyler frigjort fra andre kilder

Det er etterhvert kunnskap om at mange stimuli kan føre til økt ADH frigjøring. Smerte, kvalme, angst er blandt disse og følger mange grunnlidelser. Hypothyreose, binyrebarksvikt, porfyri, sykdom og skade i CNS eller lunge kan alle gi denne effekten. Merk at de to førstnevnte også vil gi et redusert sirkulerende volum. Medikamenter som nikotin og morfin, trisykliske antidepressiva og flere antineoplastiske midler kan også stimulere ADH frigjøring. Andre medikamenter som metylxantiner (koffein) kan potencere effekten av ADH på nyret. Dette kommer istand ved at konsentrasjonen av cAMP i samlerørene stiger. Syntese av cAMP motvirkes av enkelte prostaglandiner slik at medikamenter som hemmer prostaglandinsyntese indirekte kan øke effekten av ADH. (1)

ADH og ADH-liknende molekyler kan produseres av neoplasmer, og særlig har dette blitt observert ved lungecancer og tuberkulose. (1)

Pasienter med SIADH vil etterhvert innta en ny "steady state". Helt initialt vil ikke det økte nivå av

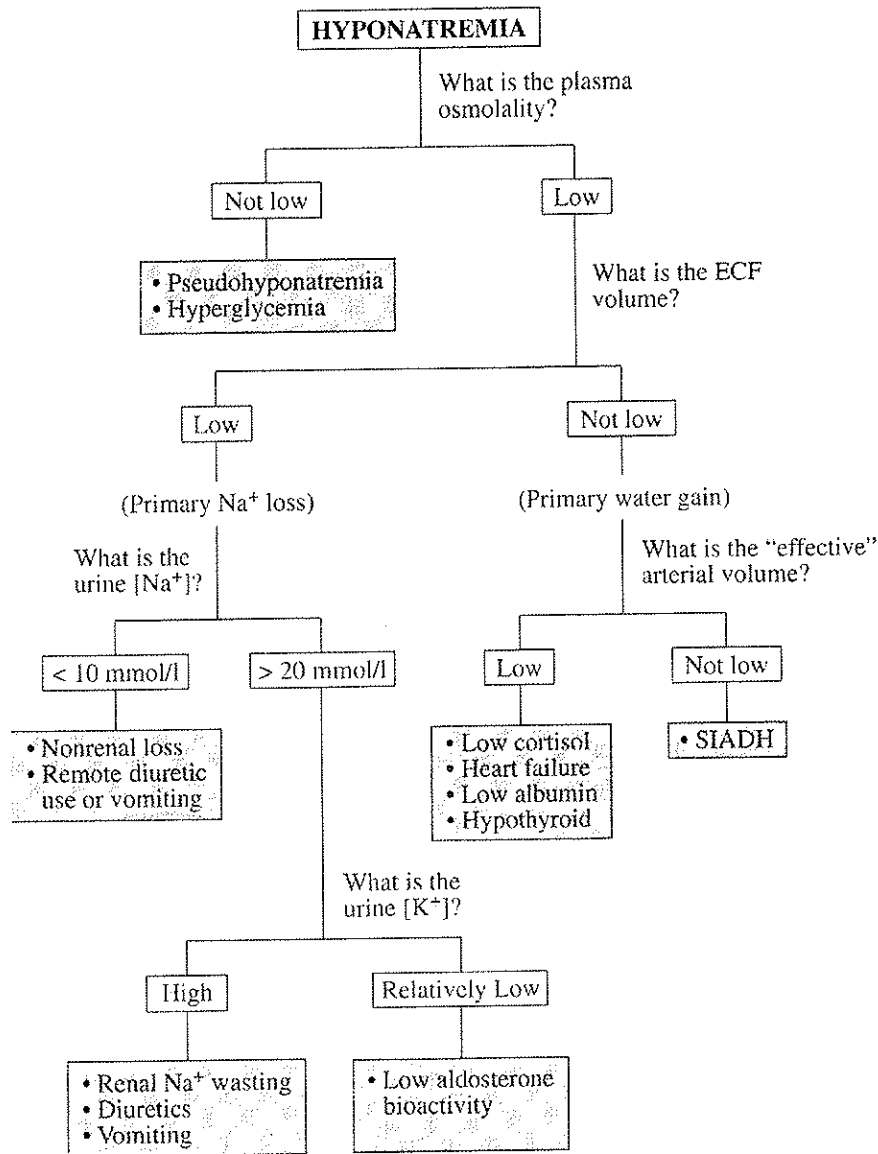
ADH ha noen konsekvenser sålenge ikke vann blir inntatt. Når pasienten drikker vann vil det meste reteres og hyponatremi oppstår. ECV øker og nyrene vil respondere med økt Na^+ utskillelse. I startfasen vil pasienten få en hypoton hyponatremi uten ECV kontraksjon. $\text{U-}[\text{Na}]$ vil være relativt høy og u-osmolalitet overstiger den nedre grense på 20-80mmol/l. Etter dette vil pasienten være i en "steady state" der ekskresjon av Na^+ er balansert mot inntak. SIADH mistenkes altså på bakgrunn av hyponatremi med normalt ECV volum uten tegn til redusert sirkulerende volum. Blodprøver til hjelp i differensialdiagnostikk er basert på erfaring og kan forklares ut fra gjeldende patofysiologi: Måling av $\text{p-}[\text{K}^+]$ er vanligvis normal ved SIADH. Hypokalemi gir mistanke om diuretika eller oppkast som stimulerer aldosteron økning. $\text{p-}[\text{HCO}_3^-]$ er vanligvis normal ved SIADH, men vil være høy ved oppkastalkalose eller diuretika bruk. $\text{P-}[\text{Urea}]$ er vanligvis lav ved SIADH pga hemodilusjon og økt urea-clearance som er antatt å skyldes økt ECV volum. Motsatt vil et redusert ECV volum gi redusert glomerulær filtrasjons rate (GFR) og økt $\text{p-}[\text{urea}]$. (1)

Pasienter med SIADH kan ha et redusert ECV volum av andre grunner, og $\text{u-}[\text{Na}^+]$ bør da være svært lav såfremt Na^+ -tapet er ikke-renalt. Hos disse pasientene vil ikke hyponatremien la seg korrigere selv om Na^+ defisitten korrigeres fordi ADH-nivået vedlikeholder den, i motsetning til pasienter med hyponatremi betinget i Na^+ tap alene. (1)

En undergruppe av pasienter med SIADH har normal ADH frigjøring, men denne frigjøringen er fokusert rundt et hypotont stimuli. Det betyr at osmoreseptorer i hypothalamus oppfatter plasma som hypertont selv om tonisiteten er i normalområdet. Dette fenomenet kalles en "omstilt osmostat" (reset osmostat). Dersom disse pasienten drikker en mengde rent vann vil de skille ut hele mengden som en normal person. Plasma $[\text{Na}^+]$ vil være lik før administrasjon og etter eliminasjon av vann. Dersom vanninntak stopper vil de klare å konsentrere urinen. (1)

C. Vannintoksikasjon.

Dersom en pasient drikker mer vann enn kroppen har tilgjengelig osmoler å skille ut, vil vann reteres. Dette er beskrevet tidligere. Tilstanden ser oftes hos pasienter med habituell polydipsi. Ofte er det ledsagende psykiske plager. Tilstanden kalles da primær polydipsi. Disse pasientene bør produsere store mengder maksimalt dilutert urin. Ved drikkerstriksjon skal urinvolumet etterhvert reduseres, og osmolaliteten stige. "Beer potomania" er en variant av det samme og har fått sitt navn fordi tilstanden opptrer hos personer som drikker mye øl i kombinasjon med en diett som er fattig på osmoler tilgjengelig for ekskresjon. (2)



Algoritme 1: Utredning av hyponatremi.

Behandling av hyponatremi

Denne tar sikte på å bringe p-[Na+] til normalområdet ved å redusere vanninntak og fremme vannekskresjon, samt å behandle underliggende sykdom. Mild asymptomatisk hyponatremi er vanligvis av liten klinisk betydning og krever ingen behandling. (2) Hastigheten for å korrigere p-[Na+] avhenger

av symptomer og tidsperspektivet hyponatremi har utviklet seg. Det er mulig å gjøre mer skade ved feil korreksjon enn tilstanden i seg selv førte med seg. Kompensatorisk reduksjon av osmoler i hjerneceller ved kronisk hyponatremi skjer langsomt og det samme må gjelde for korreksjon.. Den mest fryktede komplikasjon til overkorreksjon av hyponatremi er sentral pontin myelinolyse (SPM) som er en symmetrisk demyelinisering i basis av pons, først beskrevet av Adams et al i 1959. Klinisk kan dette rangere fra en asymptomatisk lesjon til forvirring, agitasjon og spastisk quadriparese. SPM mistenkes når pasienten ikke kommer seg etter korreksjon av hyponatremi eller fallerer mentalt i dagene etter behandling. (1) Diagnosen kan bekreftes ved MRI. (2) Stern et al beskrev i 1986 forløpet ved behandling av 60 pasienter med $p\text{-[Na+]} < 116$ mmol/l. 5 av disse utviklet sentral pontin myelinolyse, samtlige hadde fått øket $p\text{-[Na+]}$ hurtigere enn 12 mmol/l per døgn. Av de pasienter der $p\text{-[Na+]}$ ble hevet med 12 mmol/l per døgn eller langsommere utviklet ingen denne komplikasjonen. Forfatterne konkluderte av dette at osmotisk myelinolyse var en komplikasjon som kunne unngås ved å respektere en grense på 12 mmol/l. (5) En annen multisenterstudie fra 1994 over 56 pasienter med alvorlig hyponatremi hadde helt samsvarende funn. (6) En oversiktsartikkel fra 2006 anbefaler at hyponatremi som har vart over 48 timer oppfattes og behandles som kronisk hyponatremi. Videre beskrives at hjernens reopptak av organiske osmolyter etter korreksjon av hyponatremi er langsommere enn tapet av osmolyter ved utvikling av tilstanden. Artikkelen beskrives også at eksperimenter med tilførsel av eksogent myoinositol som er en av de kvantitativt viktigste osmolytter reduserer risikoen for osmotisk myelinolyse. (7) Halperin anbefaler at om pasienten har symptomer på hyponatremien er det et faresignal som må føre til hurtigere korreksjon initialt. $P\text{-[Na+]}$ heves da hurtig til symptomene opphører, eller til $p\text{-[Na+]}$ er økt med 4-6 mmol/l. Deretter bremses hastigheten slik at en kommer innenfor 12 mmol/l/døgn. (1) Det er nødvendig å måle $p\text{-[Na+]}$ ofte under terapi for å forsikre seg at responsen er som forventet. (1) Disse anbefalingene er overensstemmende med de en finner i Harrisons lærebok. (2)

A. Korreksjon av hyponatremi med normalt ECV volum.

I denne settingen har pasienten et overskudd av vann i ICV og ECV og sekundært lett redusert $[Na^+]$ i ECV. Dette er vanlige funn ved SIADH. Pasienten må derfor *tape vann, men ikke Na^+* . Vanninntak må reduseres og alle tap av Na^+ til urin erstattes. Na^+ innholdet i vanlig kost vil være tilstrekkelig for å oppnå dette om ikke hyponatremien er uttalt. Det viktigste tiltak kan altså være å kontrollere vanninntak. Dersom diuresen er lav kan den økes med et loop-diuretikum samtidig som elektrolytt-tapene erstattes fortløpende. Loop-diuretika gir typisk et u- $[Na^+]$ mellom 40-100 mmol/l og u- $[K^+]$ mellom 5-10 mmol/l. (1)

B. Korreksjon av hyponatremi med økt ECV volum.

Dette dreier seg ofte om ødematøse tilstander og redusert sirkulerende volum som pumpevikt. Disse pasientene trenger å tape *både Na^+ og vann* for å forbedre sin hemodynamikk. Det kan være nødvendig å gjøre dette hurtig dersom pasienten har f.eks lungeødem. Da brukes ofte et loop-diuretikum. Inntak av Na^+ og vann bør være null. Pasienten må tape mer vann enn Na^+ for å korrigere hyponatremi. En monitorerer dette med å se at u- $[Na^+]$ er lavere enn p- $[Na^+]$. Terapirespons på behandling av ødem vurderes klinisk. P- $[Na^+]$ kontrolleres regelmessig for å overvåke behandling av hyponatremi og unngå osmotisk myelinolyse. Om p- $[Na^+]$ stiger for hurtig tilføres Na^+ etter behov. Dårlig diurese kan økes med et loop-diuretikum.

Ved korreksjon må en ta hensyn til pasientens tap av kalium, og disse erstattes. Dersom pasienten har ledsagende hypokalemi må en ta i betraktning at Na^+ kan forflyttes inn i celler i bytte mot K^+ . Om en antar at det meste av K^+ defisitten som oppstår i ICV er erstattet av Na^+ , kan total Na^+ balanse være normal. I slike tilfeller vil administrasjon av K^+ (iform av KCl) ha samme effekt for ECV som administrasjon av NaCl idet K^+ går inn i celler i bytte mot Na^+ . Hypokalemi er et emne for seg selv med mange aspekter. Ratio for K^+ mellom ICV og ECV er normalt rundt 35:1. Dersom p- $[K^+]$ faller

fra 4 mmol/l til 3 mmol/l og denne ratio var bevart, skulle en forvente et fall i intracellulært K⁺ innhold på 25%. Hos en 70kg person skulle dette tilsvare ca 1050 mmol K⁺ (25% x 4200 mmol), mens kliniske studier antyder at det reelle tap av K⁺ i en slik situasjon er mellom 100-400 mmol. Om det er samtidige syre/base forstyrrelser (metabolsk acidose) vil dette gjøre kvantiteringen mer vanskelig fordi K⁺ skifter ut av celler ettersom H⁺ produseres. Med hensyn til korreksjon av p-[Na⁺] i denne sammenheng, kan en imidlertid forholde seg til regelen om at administrasjon av KCl vil påvirke p-[Na⁺] på samme måte som administrasjon av NaCl. Denne regelen gjelder både ved hypo- og hypernatremi.

C. Korreksjon av hyponatremi med redusert ECV volum.

Disse pasientene har tapt Na⁺ fra kroppen. Problemet er altså Na⁺ defisitt og den økte væskemengde i ICV. Pasientene produserer ADH på hemodynamisk stimuli. Dersom pasienten har tegn til hypoperfusjon må ECV volumet ekspanderes hurtig. Hurtig forflytting av væske mellom ICV og ECV i denne settingen unngås ved å infusere væske som er isoton til pasientens plasma med tanke på [Na⁺] og [K⁺]. Når det sirkulerende volum er gjenopprettet vil det hemodynamiske stimuli for økt ADH frisetting være opphevet. Slik kan vanndiurese komme hurtig igang. Dette kan føre til for hurtig reduksjon av p-[Na⁺] med fare for osmotisk myelinolyse, men kan kontrolleres med administrasjon av eksogen ADH-analog.

Na⁺ defisitten kan kalkuleres. En tar da utgangspunkt i at distribusjonsvolumet for Na⁺ er totalt kroppsvann, som hos en 70kg person er 42 liter. Om en skal heve p-[Na⁺] med 12 mmol/l behøves 12 mmol/l x 42 liter = 504 mmol Na⁺ første døgn, i tillegg til fortløpende tap. Den enkleste måte å administrere dette på uten store volum ledsagende vann, er hypertont (f.eks 5%) NaCl. Hyppige målinger av p-[Na⁺] vil sikre at korreksjonen ikke skjer for raskt. (1)

Kasuistikker hyponatremi

Kasuistikk 1: En middelaldrende mann innsettes på thiazid-diuretika og saltfattig kost pga hypertensjon. Blodprøver ved oppstart/kontroll viser Na⁺ 140/133 mmol/l, K⁺ 4,0/3,3 mmol/l, Cl⁻ 103/90 mmol/l, HCO₃⁻ 25/28 mmol/l, kreatinin 88/110 mmol/l og osmolalitet 288/276 mosm/kg H₂O. Ved kontroll hadde han ingen kliniske tegn til redusert ECV volum.

Selv om han ikke har kliniske tegn til redusert ECV volum kan en gå ut fra at dette er tilfelle på bakgrunn av anamnese og øvrige laboratoriefunn: hypokalemi pga aldosteronaktivitet, økt kreatinin pga redusert GFR. Pasienten er nå i en ny "stedy-state" for Na⁺ balanse. Når thiazidene virker på nyret taper han Na⁺, i de periodene thiazidene ikke virker reabsorberes alt av filtrert Na⁺ på grunn av hans reduserte ECV volum. Hyponatremien her skyldes altså både tap av Na⁺ og sekundær stimulering av ADH og tørstemekanisme på hemodynamisk grunnlag. Denne hyponatremien er mild og forutsigbar, fordi en lett reduksjon av ECV volum er det terapeutiske målet ved hypertensjonsbehandling med thiazider. Pasienten burde imidlertid få et daglig tilskudd av kalium for å korrigere hypokalemien.

Kasuistikk 2: En kvinne ble operert for hypofysetumor mange år tilbake og har siden hatt substitusjonsbehandling med forlappshormoner. Hun drakk store mengder vann daglig, men dette ble aldri utredet. Etter å ha fått ileostomi pga inflammatorisk tarmsykdom tapte hun daglig mange liter væske gjennom denne. Hun ble innlagt mange ganger pga uttalt reduksjon av ECV volumet. Ved siste innleggelse hadde hun også hyponatremi (134 mmol/l Na⁺), en diurese på 200ml/time og en urinosmolalitet på 160 mosm/kg H₂O. Hun ble behandlet med flere liter isoton NaCl i.v. hvorpå p-[Na⁺] steg til 138 mmol/l, ECV volumet ble normalisert, diuresen ble doblet og urinosmolalitet falt til 80 mosm/kg H₂O.

Hun hadde altså et tap av Na⁺ fra sin ileostomi som gav henne et redusert ECV volum og hyponatremi. I tillegg hadde hun en svært stor diurese der osmolaliteten sank når hennes ECV volum ble normalisert. Det ble forsøkt med eksogent ADH hvorpå u-osmolalitet steg til >400 mosm/kg H₂O.

Pasienten hadde altså en partiell sentral diabetes insipidus. Dette var sannsynligvis et resultat av hypofysekirurgi flere år tidligere. Sammen med væsketapene fra ileostomi gjorde dette pasienten svært utsatt for å havne i sjokk. Den korrekte behandling var å ekspandere ECV volum initialt for å sikre adekvat vevsperfusjon. Hun hadde en svært mild hyponatremi og isoton NaCl kunne ikke ha økt p-[Na⁺] mer enn 4 mmol/l. For å hindre en sekundær økt diurese pga bortfall av ADH effekten fikk pasienten administrert eksogent ADH. Hadde pasienten hatt uttalt hyponatremi, f.eks 120 mmol/l Na⁺, burde en i henhold til foreliggende dokumentasjon heller valgt å volumekspandert ECV med NaCl løsning som var isoton til dette, og deretter administrert ADH. Videre korreksjon av hyponatremi kan kalkuleres som vist over. I tillegg må tilføres løpende tap både fra nyrer og ileostomi. Elektrolytter kan måles i stomiinnhold.

Kasuistikk 3: En tidligere frisk ung mann fikk meningitt ledsaget av hyppige oppkast. Han brukte ingen medisiner. 3 dager etter innleggelse hadde han et klinisk redusert ECV volum som var normalisert dag 5. Laboratorieprøver fra dag 3/dag 5 var som følger: p-[Na⁺] 130/117 mmol/l, p-[K⁺] 3,1/4,0 mmol/l, Cl⁻ 87/83 mmol/l, HCO₃⁻ 33/24 mmol/l, osmolalitet 270/245 mosm/kg H₂O, glukose 5,0/3,0 mmol/l, kreatinin 200/90 mmol/l. Urinanalyse viste u-[Na⁺] 60/50 mmol/l, Cl⁻ 6/48 mmol/l, osmolalitet 450/407 mosm/kg H₂O.

Kunne Na⁺ tap forårsake hyponatremi dag 3? Ja. Pasienten hadde redusert ECV volum og måtte ha tapt Na⁺. Hans u-[Na⁺] er høy for en pasient med redusert ECV volum. Enten har hans tap av Na⁺ primært vært renalt, eller dette er en sekundær effekt av at pasienten nylig hadde kastet opp og skilte ut større mengder HCO₃⁻ i urin med ledsagende Na⁺.

Var ADH økt dag 3? Ja, fordi urin osmolalitet var høyere enn laveste mulige verdi. Pasienten hadde en urinosmolalitet på 450 mosm/kg H₂O som viser at ADH virker. Et redusert ECV volum kan forklare dette. Denne pasienten har imidlertid også sentralnervøs patologi (meningitt) som potensielt kan gi SIADH. Inntak av rent vann i denne situasjonen kan føre til økt hyponatremi.

Hvorfor sank p-[Na⁺] fra dag 3 til dag 5? Fordi pasienten enten tapte mer Na⁺ eller fordi pasienten retinerte vann som følge av ADH. Om denne pasienten har 900 mosm å skille ut hver dag vil hans urinvolum tilsvare ca 2 liter pr. døgn med den aktuelle osmolalitet. Siden hans u-[Na⁺] var rundt 50 mmol/l vil det tilsvare et renalt tap av Na⁺ på ca 100mmol/d. Om pasienten inntar en gjennomsnittlig vestlig diett vil hans Na⁺ inntak overgå dette. Om det ikke lengre er tap av Na⁺ via oppkast virker det lite sannsynlig at den økte hyponatremi skyldes et økt tap av Na⁺, men heller SIADH.

Hvordan bør pasienten behandles? Behandling må primært sikre adekvat vevsperfusjon. Om ECV volum er tydelig redusert ekspanderer man dette med NaCl som er isotont i forhold til pasientens plasma. Om pasienten ikke har SIADH kan en forvente en større vanddiurese som kan kuperes med eksogent ADH. Om pasienten har SIADH må en innføre vannrestriksjon. Dersom urinproduksjonen er lav kan den økes med loop-diuretika. Alle tap av Na⁺ og K⁺ erstattes med hypertone løsninger. På denne måten oppnår man et netto tap av vann. Om [p-Na⁺] stiger for hurtig erstatter man urintapene med en NaCl løsning som har lavere tonisitet, f.eks isotont NaCl.

Kasuistikk 4: En pasient ble operert med transuretral teknikk for forstørret prostata. Væsken som ble infundert i blæren var 6 liter med en lik blanding av sorbitol og mannitol. Blødning ved operasjonen var større enn normalt. Osmolaliteten var 150 mosm/kg H₂O. P-[Na⁺] var 138 mmol/l før kirurgi og 93 mmol/l 6 timer etter. Cerebrale funksjoner var uendret, og ingen påfallende endringer i ECV volumet ble notert.

Hva forårsaket hyponatremi? ECV volumet er uendret. Om pasienten kun hadde tapt Na⁺ ville han dø av sjokk. Om han veier 70kg har han et ECV volum på ca 15 liter. Na⁺ defisitten blir $(138 \text{ mmol/l} - 93 \text{ mmol/l}) \times 15 \text{ l} = 675 \text{ mmol Na}^+$. ECV volumet blir forsvart av en annen "partikkel" som distribueres likt Na⁺ og forhindrer vann fra å skifte til ICV. Denne "partikkelen" var mannitol og sorbitol i forbindelse med kirurgisk inngrep. Diagnosen kunne bekreftes ved å måle osmolalitet i

plasma, som var tydelig økt.

Hvordan bør pasienten behandles? Han er asymptomatisk og vil korrigere sin hyponatremi selv ved å skille ut osmolene som er holdt igjen i ECV. En kan forvente en osmotisk diurese som vil tape mer Na^+ i tillegg til den eksisterende Na^+ defisitten. For å korrigere dette er det nok å vedlikeholde pasientens ECV volum. Han vil da være normonatrem når alle osmolene fra inngrepet er skilt ut. TUR-P syndrom er sannsynligvis den eneste omstendighet der hyponatremi kan korrigeres hurtig uten å være skadelig for pasienten. (1)

Oppsummering, hyponatremi

Hyponatremi er den vanligste væske og elektrolyttforstyrrelse. De fleste tilfellene er ukompliserte. Helt mild hyponatremi krever ingen behandling. Grunnlidelsene som kan gi hyponatremi er mange. Om det ikke finnes et reusert sirkulerende volum og det ikke er noe som provoserer frigjøring av ADH (smerter, kvalme, medikament) har pasienten SIADH. Terapi tar sikte på å behandle grunnlidelsen samt å normalisere $p\text{-[Na}^+]$ ved å tilføre Na^+ og/eller å fjerne vann. $p\text{-[Na}^+]$ bør ikke heves hurtigere enn 12 mmol/l pr døgn. Om pasienten er symptomatisk kan $p\text{-[Na}^+]$ heves inntil 6 mmol/l akutt. Faren ved å heve $p\text{-[Na}^+]$ for hurtig er osmotisk myelinolyse, det mest kjente fenomen er sentral pontin myelinolyse som er en permanent skade på sentralnervesystemet. Det finnes etter hvert god dokumentasjon på at heving $p\text{-[Na}^+]$ inntil 12 mmol/l per døgn er en trygg grense. Noen tilleggsmomenter gjelder: Dersom ADH frigjøres utlukkende på hemodynamisk stimuli hos en pasient med ECV kontraksjon må en forvente en stor vanndiurese så snart pasienten er normovolem. Dette kan forhindres ved å administrere eksogent ADH når diuresen starter. Overekspansjon av ECV volum gir fare for hjertesvikt. Spesifikke trekk ved behandling er å stoppe vanninntak, og fremme vanntap uten Na^+ tap. Væske kan flyttes fra ICV tilbake til ECV ved å administrere hypertont NaCl . Bruk av loop-diuretika øker vannutskillelse; elektrolytt tap erstattes med hypertone løsninger. Administrasjon av KCl ved hypokalemi kan forventes å ha samme effekt på $p\text{-[Na}^+]$ som administrasjon av NaCl .

Hypernatremi

Siden normalområdet for $[Na^+]$ i plasma er 140 ± 5 mmol/l er hypernatremi definisjonsmessig plasma $[Na^+]$ større eller lik 145 mmol/l. (4) Ved hypernatremi trekkes væske fra ICV slik at cellene krymper. Som ved hyponatremi er hjernen mest utsatt ved at blodkar kommer på strekk. Faren for avrivning og blødning er størst når hypernatremi utvikles hurtig eller er uttalt. Blødning kan skje både intracerebralt og subarachnoidalt. Symptomer på hypernatremi er primært neurologiske, og inkluderer endret mental status, muskelsvakhet, nevromuskulær irritabilitet, fokalneurologiske defisitter, og iblandt koma og kramper. Pasientene kan også klage over hyppig vannlatning og tørstefølelse. Mortaliteten forbundet med p- $[Na^+]$ over 180 mmol/l er høy. Som ved hyponatremi er symptomene avhengig av hvor raskt tilstanden utvikler seg og det absolutte konsentrasjon av p- $[Na^+]$. Hjerneceller tar initialt opp Na^+ og K^+ salter for å forsvare sitt volum, og senere økes innholdet av organiske osmolyter. (2)

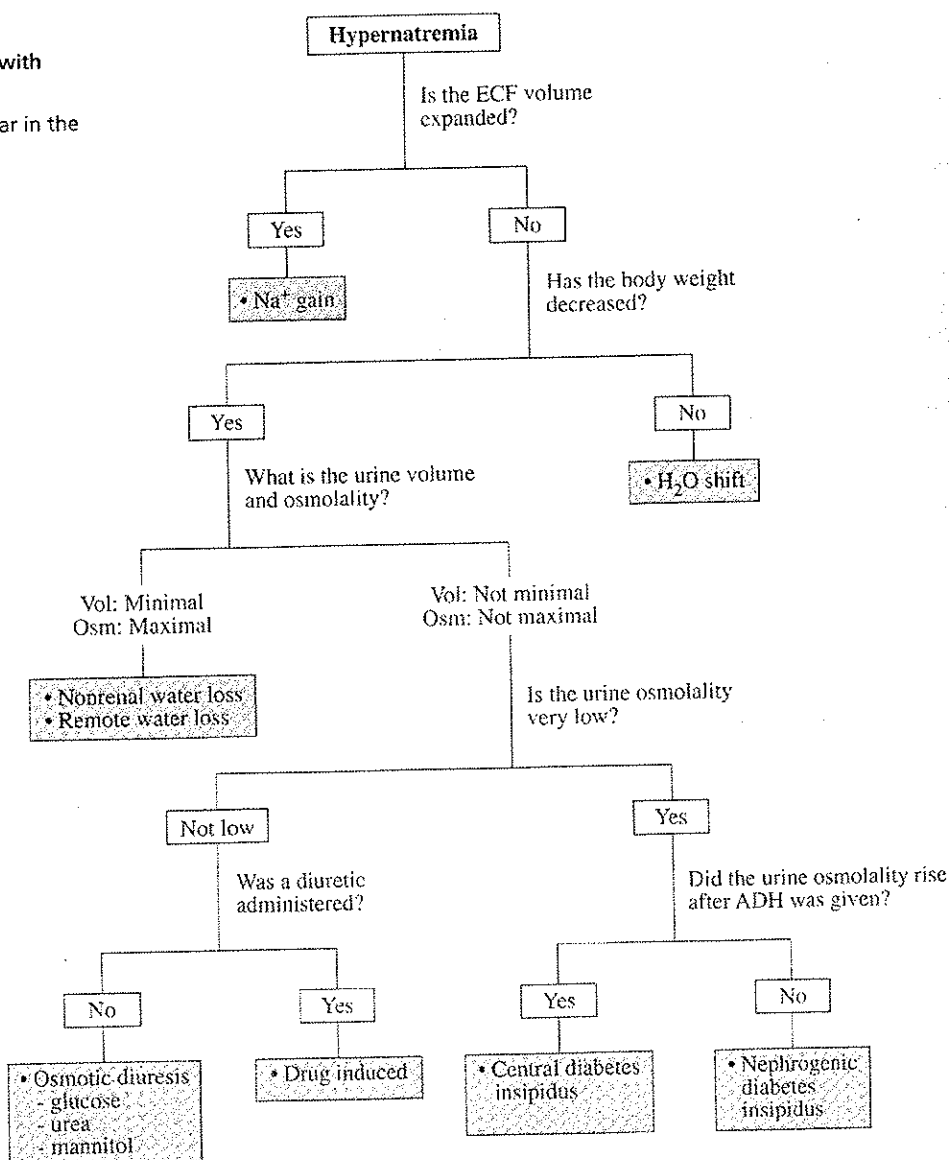
Patofysiologi

En forventet respons på hypertonisitet er tørste. Alle pasienter med hypernatremi må spørres om tørstefølelse. Dersom pasienten ikke har tørstet tyder det på svikt i tørstemekanismen som tegn på sentralnervøs patologi. Hos pasienter med normal tørstemekanisme er hypernatremi vanligvis mild sålenge tilgang til vann er god. (2) Hypernatremi kan generelt sies å oppstå ved 2 ulike mekanismer:

1. Økt Na^+ mengde
2. Tap av vann

Halperin har utarbeidet en algoritme for hypernatremi også:

Figure 8-1
 Approach to the patient with
 hypernatremia
 The final diagnoses appear in the
 shaded boxes.



Algoritme 2: Utredning av hypernatremi.

Resonnementet er at dersom en hypernatremisk pasient har et økt ECV volum er årsaken en økt Na+ mengde. Hvis ikke må det ha skjedd en forflytning av vann fra ECV til ICV, eller pasienten har tapt vann. Forflytning av vann intracellulært er en spesiell årsak til hypernatremi. I motsetning til hypernatremien som oppstår ved tap av vann, har ikke pasienten vekt tap. Rabdomyolyse kan forårsake dette. Patofysiologien er at store muskelproteiner brytes ned til polypeptider slik at antallet osmoler intracellulært øker og følgelig også tonisiteten. På grunn av hypernatremien som oppstår vil vann

trekke ut av ICV fra celler som ikke er rammet av rbdomyolyse, bl.a. hjerneceller. Kvantitativt vil ikke dette være nok til å forsvare ECV volum dersom rbdomyolyse er uttalt. Behandlingsmessig er det nødvendig å ekspandere ECV volum samtidig som ICV volum gjenopprettes. Hypotont saltvann relativt til plasma vil gjøre dette. Prisen å betale er ytterligere volumøkning av muskelceller, som kan medføre behov for dekompresjon. (1)

Adekvat respons på hypernatremi av ikke renal etiologi er ekskresjon av minimalt urinvolum med maksimal osmolalitet for å bremse aggravering av tilstanden. Dersom dette ikke er tilfellet taler det for at vanntapet har renal etiologi som har tre mulige årsaker: et problem med ADH, nedsatt medullær hyperosmolalitet, osmotisk eller farmakologisk diurese. (1)

Hypernatremi som skyldes vanntap

Dersom vanntap skal forårsake hypernatremi må vann tapes i en kroppsvæske som er hypoton i forhold til plasma med respekt til effektive osmoler. Ved osmotisk diurese kan osmolalitet i urin være høyere enn plasma, men om dette skyldes ineffektive osmoler som glukose eller urea vil fortsatt pasienten utvikle hypernatremi dersom ikke ledsagende tap av Na^+ er større enn Na^+ inntak. (1)

A. Ikke renale væsketap.

Væsketap ved oppkast og diaré vil ikke forårsake hypernatremi fordi Na^+ innholdet i væskene som tapes er relativt høyt. Væsken som tapes ved perspirasjon og respirasjon er hypotone og vil gi hypernatremi dersom det tapte vannet ikke erstattes. Alle årsaker til økt vanntap på denne måten er aktuelle. For pasienter i sykehus er hyperventilering, respiratorbehandling og febertilstander viktig å tenke på. I vesten er mangel på drikkevann sjelden. Diagnostisk er anamnese viktig. Kroppsvekten vil være redusert men vurderingen forutsetter at en kjenner pasientens normalvekt. Lavt urinvolum med høy osmolalitet bekrefter patogenesen. (1)

B. Renale væsketap.

Er den vanligste årsak til hypernatremi. Patofysiologien er at nyret taper utskiller uhensiktsmessig store mengder rent vann. Patologien ligger alltid på reabsorsjonssiden. ADH er sentralt.

Dersom ADH ikke syntetiseres og frigis på normale stimuli (hypertonisitet) vil vann tapes.

Denne tilstanden kalles sentral diabetes insipidus (DI). Enhver patologi som rammer de paraventriculære og supraoptiske cellekjerner i hypotalamus, axonal transport av ADH fra hypotalamus til hypofysebakklappen, eller aktuelle områder i hypofysen selv vil gi tilstanden. I ca halvparten av tilfellene identifiseres ingen bakenforliggende årsak, og tilstanden kalles da idiopatisk sentral DI. Symptomene på DI er polyuri og polydipsi, forutsatt at GFR er normal. Pasientene har ofte en sterk preferanse for iskald drikke.

Hypernatremi vil bare utvikles dersom det er en svikt i tørstemekanismen eller mangel på inntak av vann. I praksis betyr det bare at pasienten kan ha DI selv om $[p\text{-Na}^+]$ er normal. Diagnostisk for sentral DI er polyuri med lav osmolalitet og utvikling av hypernatremi selv om pasienten har vannrestriksjon. Samtidig skal urin osmolalitet stige ved administrasjon av eksogent ADH. Ved komplett sentral DI og normal GFR vil pasienten ha ekstrem polyuri med maksimalt dilutert urin før behandling. Medullær hyperosmolalitet vil ofte være redusert pga den økte tilførsel og filtrasjon av vann som følger polydipsi, såkalt medullær utvasking. At urinen ikke umiddelbart kan bringes til 1200 mosm/l med tilførsel av eksogent ADH betyr således ikke at diagnosen er gal. Etter en tid med behandling vil medullær osmolalitet stige. Det viktige differensialdiagnostisk til nefrogen DI er at osmolaliteten i urin faktisk stiger. (1)

Når sirkulerende mengder av ADH er adekvate men likevel ikke gir forventet fysiologisk effekt på reabsorsjon av vann har pasienten nefrogen DI.

Nefrogen DI kan inndeles i to grupper:

1. der ADH ikke øker permabilitet for vann i samlerørene slik at osmotisk likevekt mellom interstitiet og luminalvæsken ikke kan oppstå. Tilstanden kan være idiopatisk eller medikamentindusert. Særlig Lithium kan gi sporadisk nefrogen DI. Det er også sett i forbindelse med hypokalemi og hyperkalsemi.

2. der permabiliteten for vann i samlerørene er adekvat, men tap av medullær hyperosmolalitet forhindrer oppkonsentrasjon av urin. Dersom ingen medullær hyperosmolalitet foreligger vil medulla ha samme osmolalitet som plasma (~300 mosm/l) og en kan da kalkulere at en pasient med 900 mosm å skille ut daglig produserer 3 liter urin. Tilstanden er sett i sammenheng med medullær patologi som amyloide infiltrater og pyelonefritt, generalisert nyresykdom som polycystiske nyrer, og medikamenter som loop-diuretika. For at hypernatremi skal oppstå må det være en svikt i tørstemekanismen eller mangel på inntak av vann. (1)

Dersom pasienten har hypernatremi med hyperosmolar urin relativt til plasma er årsaken en osmotisk diurese. Urin osmolaritet ligger ofte i området 400 mosm/l. Foruten medikamenter som Mannitol er det urea og glukose som kan forårsake dette. Høy ekskresjon av urea oppstår ved høyproteindietter, katabolisme ved traume/sepsis/neoplasi eller GI-blødninger pga fordøyelse av blod. Urea kan måles i urin for å kvantitere det osmotiske bidraget. Måling av glukose i blod vil påvise hyperglykemi, og glukose kan også kvantiteres i urin. Et viktig poeng er at en slik diurese kan forventes å inneholde nærmere 50 mmol/l Na⁺ og 25-50 mmol/l K⁺ slik at det er risiko for utvikling av både ECV kontraksjon og hypokalemi som må korrigeres. (1)

Grovt kan en oppsummere at urinosmolalitet har noen karakteristiske verdier ved vanntap betinget hypernatremi. Hypoosmolar urin er typisk ved sentral diabetes insipidus, isosmolar urin ved nefrogen DI med tapt medullær hyperosmolaritet, og hyperosmolar urin vil foreligge dersom pasienten har en

osmotisk diurese (per definisjon).

Hypernatremi som skyldes økt mengde Na⁺

Vil oppstå ved inntak av store mengder salt, men den vanligste årsak er iatrogen i sykehus dersom en behandler polyuri med saltvannsinfusjoner som har høyere [Na⁺] enn u-[Na⁺]. Netto gir dette en økning av Na⁺ innholdet i kroppen. Uansett årsak er ECV volum økt ved denne form for hypernatremi. Behandlingen er å øke renale tap av Na⁺ f.eks med loop-diuretika samtidig som ledsagende vanntap erstattes. Dersom det er mulig er oral vannsubstitusjon å foretrekke, evt via nasogastrisk sonde. Dersom det ikke er mulig kan saltvann med lavere Na⁺ konsentrasjon enn pasientens urin gis som infusjon. Dette vil gi en langsom korreksjon av hypernatremien. Et annen mulighet er å infusere elektrolyttfritt vann i form av glukoseoppløsning. Denne metoden har sin begrensning fordi glukoseinfusjoner inneholder 50g glukose/l og den maksimale hastigheten en pasient kan oksidere glukose kan være nede i 0,1g/kg kroppsvekt/time hos akutt syke mot 0,5g/kg/time normalt. Blodsukker må følges nøye ved infusjon av glukose pga risiko for utvikling av hyperglykemi, osmotisk diurese og aggravert hypernatremi (se senere). (1)

Behandling av hypernatremi

En systematisk behandling av hypernatremi innebærer å identifisere årsaken til tilstanden som beskrevet over. Videre er det mest presist å kvantitere Na⁺ balanse, vannbalanse og aktuelle endringer i ECV og ICV volum. Den vanligste årsaken til hypernatremi er tap av vann. Når man skal behandle en vanndefisitt må en forsøke å stoppe pågående patologiske tap med kausal behandling. Ved sentral DI betyr det å administrere ADH, gi insulin ved hyperglykemi m.fl. Her fokuseres på erstatning av selve vanndefisitten.

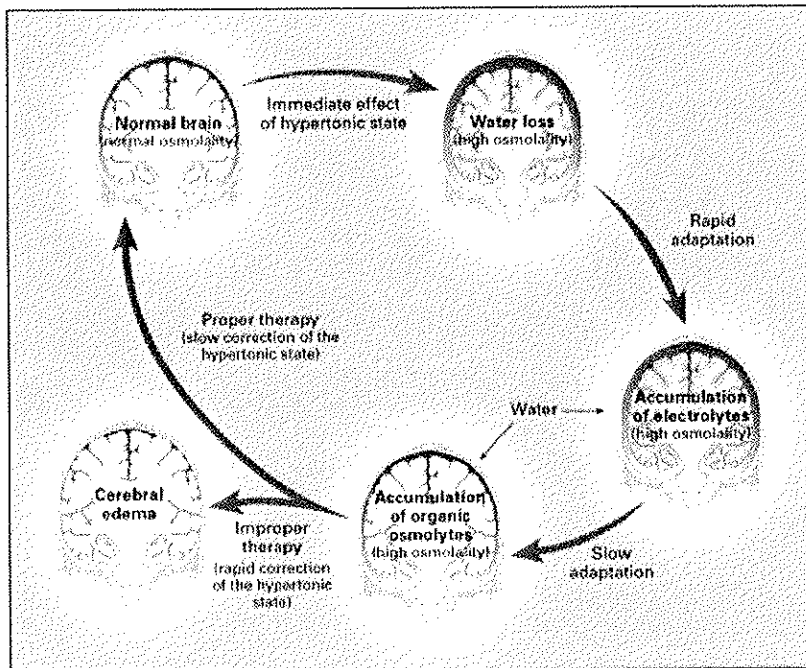
ECV volum må som nevnt estimeres klinisk. Som en grov regel vil en reduksjon av ECV volum på

10% knapt være detekterbar, mens en reduksjon på 30% vil føre pasienten i sjokk. Om pasienten har tegn på hypoperfusjon må ECV volumet ekspanderes hurtig ved å gi 0,9% NaCl. Reduksjonen en kan forvente i p-[Na+] per liter infusert 0,9% NaCl er svært liten (se regneeksemplet med 0,45% NaCl senere).

Na+ innhold er produktet av p-[Na+] og ECV volum som normalt utgjør ca 20% av kroppsvekt. Hos en 100kg person med p-[Na+] 140 mmol/l er Na+ innholdet $100 \times 20\% \times 140 = 2800$ mmol. Om ECV volumet er redusert 20% og p-[Na+] er 160 mmol/l vil nytt Na+ innhold være $(20 \text{ l} - 20\%) = 16 \text{ l} \times 160 \text{ mmol/l} = 2560$ mmol, dvs en negativ Na+ balanse på 240 mmol. (1)

Faren ved hypernatremi er skift av vann ut ICV. En kan kalkulere nokså presist hvor stor vanndefisitten i ICV er. Regnestykket baseres på at antallet effektive osmoler i ICV er konstante, også ved hypernatremi. Effektiv omolalitet er lik i ICV og ECV, som kvantitativt er nokså nære p-[Na+] x 2. Ved [Na+] på 140 mmol/l har en 100kg person (60 l kroppsvann, 20 l ECV, 40 l ICV) $40 \text{ l ICV} \times 140 \text{ mosm effektive osmoler/l} \times 2 = 11200$ mosm i ICV. Etter et tap av vann stiger den effektive osmolaliteten fordi vann trekkes til ECV av hypernatremi. Den nye effektive osmolalitet i ICV blir lik den nye i ECV. [Om Na+] stiger til 160 mmol/l er den nye effektive osmolalitet $160 \times 2 = 320$ mosom/l. Det nye ICV volum blir da antall osmoler dividert på ny effektiv osmolalitet: $11200 \text{ mosm} : 320 \text{ mosm/l} = 35$ liter. I dette tenkte eksemplet blir ICV volum redusert med 5 liter. Regnestykket kan forkortes til følgende: *Initialt ICV volum x intial effektiv osmolalitet = nytt ICV volum x ny effektiv osmolalitet.* (1)

Hjernens respons ved hypernatremi er å øke antallet intracellulære osmolyter. Faren ved korreksjon av hypernatremi er at om p-[Na+] senkes hurtigere enn hjernecelle er i stand til å skille ut sine ekstra osmolyter vil hjernecellene bli hypertone relativt til plasma slik at hjerneødem utvikles (Figur 3).



Figur 3: Hjernens volum reduseres ved utvikling av hypernatremi, men forsvares ved økning av antall organiske osmolytter. Om p-[Na+] senkes raskere enn hjernecellene kan skille ut disse osmolyttene utvikles hjerneødem. Fra (8)

I en oversiktsartikkel fra NEJM beskriver forfatterne at ved hypernatremi som har utviklet seg over få timer pga en hurtig tilførsel av Na+, forbedres prognosen om p-[Na+] reduseres med 1 mmol/l per time, uten fare for hjerneødem. Dersom tilstanden er av ukjent varighet eller har vart lengre enn noen timer bør p-[Na+] reduseres med maksimalt 0,5 mmol/l per time, eller helst 10 mmol/l per døgn. (8)

En kan kalkulere hvor mye vann som må tilføres hvert døgn for å holde seg innenfor dette. Før start av terapi i eksemplet over, er effektiv osmolalitet 320 mosm/l. Om en senker p-[Na+] med 12 mmol/l neste døgn skal ny effektiv osmolitet være $2 \times (160 \text{ mmol/l} - 12 \text{ mmol/l}) = 2 \times 148 = 296$. Siden antall effektive osmoler i ICV var 11200 mosm vil effektiv osmolalitet på 296 mosm/l gi et nytt ICV volum på $(11200 \text{ mosm} : 296 \text{ mosm/l}) = 37,8 \text{ l}$. Det betyr at ICV må tilføres 2,8 liter vann neste døgn. Om mulig er per oral administrasjon å foretrekke, og en kan da la pasienten drikke rent vann. Fordi rent vann fordeler seg 2/3 i ICV og 1/3 i ECV må pasienten drikke $2,8 \text{ liter} : \frac{2}{3} = 4,2 \text{ liter}$. Dvs en positiv

vannbalanse på 4,2 liter neste døgn er nødvendig.

I begrepet positiv vannbalanse ligger at alle pågående tap av vann (samt Na⁺ og K⁺) må erstattes i tillegg. Dersom man ikke erstatter pågående tap blir korreksjon av en defisitt mer langsom fordi deler av det man gir for korreksjon nulles mot pågående tap. For å oppnå en positiv vannbalanse med fall i p-[Na⁺] ved intravenøs væsketilførsel, må infusjonen under enhver omstendighet ha lavere konsentrasjon av Na⁺ enn p-[Na⁺]. Om pasienten har polyuri må [Na⁺] i infusjonsvæsken også være lavere enn u-[Na⁺] for å oppnå en netto tilførsel av vann og redusere Na⁺ : vann ratio i ECV. (1)

Dersom pasienten har symptomer på hypernatremi eller kramper bør p-[Na⁺] senkes hurtig, men likevel ikke mer enn 6 mmol/l initialt. Om en vil senke p-[Na⁺] med 4 mmol/l hos pasienten i eksemplet over vil p-[Na⁺] bli 156 mmol/l. Ny effektiv osmolalitet blir da $2 \times 156 = 312$ mosm/l. Om en bruker den korte formelen får en at nytt ICV volum = antall effektive osmoler i ICV : ny effektiv osmolalitet = $11200 : 312 = 35,90$ l. En må altså tilføre ICV 0,9 liter vann. Rent vann fordeler seg 2/3 i ICV og 1/3 i ECV og den totale mengde rent vann en må tilføre pasienten blir da $0,9 \text{ l} : 2/3 = 1,35$ l. En trenger ikke her å ta hensyn til vannekkresjon fordi den vil være liten over så kort tid det er aktuelt å tilføre denne vannmengden. Etter denne initiale senkning av p-[Na⁺] kan en kalkulere neste trinn. Om en holder seg innenfor en korreksjon på <12mmol per døgn regner en ut på samme måte hvor mye vann en må tilføre over resten av døgnet for å senke p-[Na⁺] de resterende 8 mmol/l. (1)

Om en går tilbake til utgangspunktet om at hypernatremi som regel skyldes en vanndefisitt som må korrigeres, ser en at noe av utfordringen knyttet til terapi er hvilke muligheter en har for å administrere rent vann. Om pasienten er våken og kan drikke selv har en muligheten av peroral administrasjon som er å foretrekke fordi en da har muligheten av å administrere rent vann. Elektrolytter kan også administreres per os om nødvendig. Om pasienten må behandles med infusjoner er det mer komplisert fordi infusjon av rent vann er svært risikabelt med fare for hemolyse. Dette gjelder åpenbart nokså

alvorlig syke pasienter. Halperin anbefaler å gjøre alt for å unngå denne form for terapi. De andre muligheter for infusjonsbehandling er løsninger av NaCl og glukose. Glukose må ikke brukes dersom pasienten er hyperglykemisk. Når glukose infunderes må p-[glukose] følges nøye slik at ikke hyperglykemi utvikles. Når p-glukose nærmer seg 10 mmol/l må infusjonshastigheten reduseres for å unngå osmotisk diurese. Som nevnt over er evnen til å oksidere glukose nedsatt ved sykdom. Halperin anbefaler en maksimal rate på 0,3 l glukose/ time for å redusere risikoen for hyperglykemi. (1)

NaCl kan gis i ulike konsentrasjoner. Når målet er å tilføre mest mulig vann og minst mulig Na⁺ virker det logisk at lave konsentrasjoner av NaCl er fordelaktig. En kan betrakte 1 liter halvvisoton (0,45%) NaCl som en løsning som består av 0,5 liter isoton NaCl og 0,5 liter rent vann. Halvparten av denne løsningen vil utelukkende holdes tilbake i ECV, mens halvparten fordeler seg med 1/3 i ECV og 2/3 i ICV. 1 liter infundert vil altså tilføre ICV 1/3 l vann. Halvisoton NaCl er ikke velegnet dersom pasienten har polyuri og u-[Na⁺] er lavere enn [Na⁺] i infusjonen (75 mmol). Enda mer elektrolytt fritt vann kan gis ved å administrere 0,25% NaCl. (1)

En formel som kan brukes til å estimere effekten av enhver infusjon inneholdende NaCl på p-[Na⁺] er som følger:

$$\text{Forandring i p-[Na}^+ \text{] per liter infusjonsvæske} = \frac{\text{infusjon[Na}^+ \text{]} - \text{plasma[Na}^+ \text{]}}{\text{totalt kroppsvann(liter)} + 1} \quad (8)$$

Dersom infusjonen også inneholder K⁺ kalkuleres dette inn som en "ekvivalent" til NaCl:

$$\text{Forandring i p-[Na}^+ \text{] per liter infusjonsvæske} = \frac{(\text{infusjon[Na}^+ \text{]} + \text{infusjon[K}^+ \text{]}) - \text{plasma[Na}^+ \text{]}}{\text{totalt kroppsvann(liter)} + 1} \quad (8)$$

Eksempel på anvendelse av denne formelen på det tenkte eksemplet over: p-[Na⁺] er 160 mmol/l, totalt kroppsvann er 60 liter og vi vil senke p-[Na⁺] til 148 mmol/l iløpet av 24 timer. Dersom en velger en infusjon med halvvisoton (0,45%) NaCl vil effekten på p-[Na⁺] per liter infusjon bli:

$$\underline{77 \text{ mmol/l} - 160 \text{ mmol/l}} = -1,36 \text{ mmol/l}$$

60 liter + 1

For å senke p-[Na+] med 12 mmol/l med denne infusjonen behøves derfor $12 : 1,36 = 8,82$ liter.

Halvisoton NaCl vil derfor være en upraktisk løsning sammenliknet med glukoseinfusjon som vil kreve det samme volum som per oral erstatning med rent vann.

Til sammenlikning kan en regne på infusjon med 0,2% NaCl med 5% dextrose. [Na+] i denne infusjonen er 34 mmol/l. Effekten av 1 liter infusjon på p-[Na+] blir:

$$\frac{34 \text{ mmol/l} - 160 \text{ mmol/l}}{60 \text{ liter} + 1} = -2,06 \text{ mmol/l}$$

For å senke p-[Na+] med 12 mmol/l med denne infusjonen behøves $12 : 2,06 = 5,82$ liter.

Begge disse eksemplene belyser hvor praktisk det er å kunne administrere rent vann per oralt ved hypernatremi forårsaket av et rent vanntap fordi volumene som må infuseres om NaCl-løsninger brukes fort kan bli så store. Dersom denne pasienten i tillegg hadde et gastrointestinalt tap på 2 liter/døgn som måtte infusjonsbehandles (med væske som var isoton til tapene) blir det enda verre.

Som en kommentar til pasientens kroppsvekt kan en si at dersom dette var en svært adipøs mann, kunne en regne med at vannfraksjonen i kroppen nok var lavere enn 60%. Et estimat på 50-55% ville sannsynligvis vært mer nøyaktig. (1) Om en overestimerer vannfraksjonen vil også det volumet en kalkulerer med å tilføre bli overestimert, og jeg mener at dette understreker at en må følge p-[Na+] under behandling for å se at det går i riktig retning.

Konsentrasjonen av Na+ i de vanligste infusjonsvæsker er som følger (8):

5% dextrose	0 mmol/l Na+
0,2 % NaCl i 5% dextrose	34 mmol/l Na+
0,45 % NaCl	77 mmol/l Na+
Ringers laktat	130 mmol/l Na+
0,9% NaCl	154 mmol/l Na+

Kasuistikker ved hypernatremi

Kasuistikk 1. En eldre kvinne fikk afasi etter et cerebralt insult. Lab.prøver var normale. Etter overflytting til et pleiehjem fikk hun ernæringssonde. Hun brukte ingen medikamenter. Flere uker senere ble hun reinnlagt med et redusert ECV volum. P-[Na+] var 160 mmol/l. U-osmolalitet var 450 mmol/l og urinvolum 3-4 liter pr. døgn. Urin glukose var negativ.

Her kan en resonere som følger: Pasienten har hypernatremi. Fordi ECV volum var redusert hadde hun et tap av vann, og sannsynligvis Na+. Vanntapet var renalt (hun har polyuri). Urinosmolaliteten (450 mosm/l) antyder at det ikke var en ren vanndiurese (forvent 20-80 mosm/l). En osmotisk diurese er sannsynlig. Hun hadde ikke glukosuri, men måling av urea i urin viste over 300 mmol/l. Årsaken var sannsynligvis mye proteiner i dietten hun fikk per sonde. Pasienten utviklet hypernatremi fordi hun har afasi og ikke kunne uttrykke tørste. Na+ tapet var sekundært til hennes osmotiske diurese. Om hun i denne settingen kunne uttrykke tørste og drukket fritt ville hun sannsynligvis utviklet hyponatremi istedet. Behandling vil være å redusere vanntap ved å redusere proteinmengde i kost (kausal), ekspandere hennes ECV volum raskt med NaCl som er isotont i forhold til hennes plasma. Hennes hypernatremi har sannsynligvis utviklet seg over tid og skal korrigeres langsomt ved å kalkulere hennes vanndefisitt i ICV slik at en kan beregne hvor mye rent vann hun må tilføres på døgn til døgn basis. Hun kan tilføres vann i ernæringssonde og behøver ikke iv infusjoner. Pågående tap av K+ erstattes fortløpende.

Kasuistikk 2: En middelaldrende mann skal gjennomgå elektiv kirurgi. Han behandles i tillegg med Lithium for en psykiatrisk lidelse. Han drikker flere liter vann daglig. Lithium kan indusere nefrogen DI. En skal vurdere forhåndsregler før og under operasjon.

Nefrogen DI som følge av Lithium kan persistere etter medikamentet seponeres. Etter å ha seponert lithium var hans døgnurin fremdeles 5 liter. For å utelukke primær polydipsi innførte en vannrestriksjon hvorpå p-[Na+] steg. Urin volum og osmolalitet var uendret etter eksogen ADH.

Pasienten hadde altså tilsynelatende permanent nefrogen DI. Han behøver derfor infusjon av en hypoton væske pre- og postoperativt. $[Na^+]$ bør være likt den i urin. Hyperglykemi må unngås og p- $[Na^+]$ monitoreres.

Under operasjonen ble pasienten tilført halvvisoton NaCl i tilsvarende mengder som hans diurese. Postoperativt hadde han p- $[Na^+]$ på 154 mmol/l. u- $[Na^+]$ var 35 mmol/l og urinosmolalitet var 150 mmol/l. Han hadde ingen tegn til redusert ECV volum.

Pasienten utviklet hypernatremi fordi han hadde en positiv Na^+ balanse på 40 mmol Na^+ mellom hver liter infusjonsvæske og urin. (75 mmol/l - 35 mmol/l). EVC volumet er normalt men han har et økt Na^+ innhold på 14 mmol pr liter ECV. Om pasienten veier 70 kg og har ECV volum på 15 liter tilsvarer det (15l x 14 mmol/l) 210 mmol. For å oppnå Na^+ balanse må dette tapes. Inntak av Na^+ stoppes. Hans u- $[Na^+]$ er 35 mmol/l. Om hans døgnurin normalt er 5 liter vil han skille ut 175 mmol Na^+ neste døgn. Dersom vanntapet i urin erstattes fortløpende vil denne natriuresen alene senke p- $[Na^+]$ med 11,6 mmol/l iløpet av neste døgn.

Vanndefisitten i ICV kalkuleres. Om hans initiale ICV volum var (70kg x 60% x 2/3 =) 28 l har han normalt et antall effektive osmoler i ICV på (140 mmol/l x 2 x 28 l) = 7840 mosm. Det nye ICV volum blir da 7840 mosm : (154 mmol Na^+ x 2) = 25,5 l. ICV er altså redusert med 2,5 liter. For å korrigere vanndefisitten må ICV tilføres 2,5 liter vann. Peroral administrasjon er tryggest, i så fall med rent vann. For å tilføre hans ICV 2,5 liter må han drikke 2,5 l : 2/3 = 3,75 liter. Om døgnurinen var 5 liter vil denne pasienten komme i Na^+ og vannbalanse ved å drikke 5 + 3,75 = 8,75 liter rent vann neste døgn forutsatt av u- $[Na^+]$ holder seg på nåværende verdi. P- $[Na^+]$ kontrolleres under behandling.

Kasuistikk 3: En pasient ble bragt til legevakten etter et voldsomt alkoholinntak kvelden før.

Kontaktårsaken var polyuri. ECV volum var lett nedsatt. P- $[Na^+]$ var 152 mmol/l. K^+ , glukose og urea var normale. p-osmolalitet var 420 mosm/kg vann. Urinprøve viste Na^+ 5 mmol/l, K^+ 10 mmol/l, urea 20 mmol/l, glukose 0 mmol/l og osmolalitet 287 mosm/l.

Pasienten har hypernatremi. Han hadde ikke inntatt Na^+ og ECV var redusert slik at årsaken var et tap av vann. Han hadde polyuri, og vanntapet var renalt. Han hadde hatt eksessivt vanninntak med alkohol, men tapet var ikke fysiologisk siden han hadde hypernatremi. Han hadde et osmolart gap på 110 mosm/kg vann i plasma som passer med høye konsentrasjoner av etanol. Dette ble bekreftet ved direkte måling. Hans høye osmolalitet i urin skyldtes også etanol som er en ineffektiv osmol med tanke på forflytting av væske. Etanol induserer ikke osmotisk diurese. Når en så bort fra etanol i urin hadde han en osmolalitet på nærmere 100 mosm/kg vann. Dette passet med sentral DI. Etersom $p\text{-[etanol]}$ sank steg urin osmolalitet til 456 mosm/kg vann 8 timer senere. Denne pasienten hadde altså etanolindusert sentral DI.

Oppsummering, hypernatremi

Hypernatremi er økt Na^+ til vann ratio i plasma. Hypernatremi gir ingen informasjon av ECV volum, men indikerer at ICV volum er redusert. Den vanligste årsak er netto tap av vann og sjelden retensjon av eksogent Na^+ . Der dette er tilfelle er tilstanden ofte iatrogen. Hypernatremi indikerer enten en defekt i tørstemekanisme, kommunikasjonsevne eller evnen til å drikke vann. Under normale omstendigheter vil en pasient med hypernatremi være tørst og skille ut en minimalt volum maksimalt konsentrert urin. Hvis ikke er vanntapet sannsynligvis renalt. Trusselen ved hypernatremi er at hjernens volum krymper med fare for avriving av årer og blødning. Dersom pasienten er asymptomatisk bør ikke $p\text{-[Na}^+]$ senkes mer enn 12 mmol/l per døgn dersom tilstanden har utviklet seg over et tidsrom som overstiger 2 timer. Om $p\text{-[Na}^+]$ senkes for hurtig kan pasienten få hjerneødem pga de ekstra osmoler som er holdt igjen kompensatorisk fordi hjernecellene bruker tid på å skille dem ut igjen. Peroral behandling er enklest og tryggest hvis mulig, men det finnes flere ulike infusjonsløsninger en kan bruke. Ved polyuri må infusjoner ha lavere $[\text{Na}^+]$ enn $u\text{-[Na}^+]$.

Referanser:

1. Halperin og Goldstein. Fluid, Electrolyte and Acid-base physiology. A problem-Based approach. Second Edition 1994. W. B. Saunders Company
2. Braunwald. Fauci. Kasper. Hauser. Longo. Jameson. Harrisons Principles of Internal Medicine. 15th Edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2001
3. Sand. Sjaastad. Haug. Menneskets fysiologi. Gyldendal Norsk Forlag 2001.
4. Johan Kofstad. Blodgasser, elektrolytter og hemoglobin. Metode og klinikk. TANO AS 1995.
5. Sterns RH. Riggs JE. Schochet SS Jr., Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. New England Journal of Medicine. 314(24):1535-42, 1986 Jun 12.
6. RH Sterns, JD Cappuccio, SM Silver and EP Cohen, Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. Journal of the American Society of Nephrology, Vol 4, 1522-1530, 1994.
7. Sterns RH. Silver SM. Title Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. American Journal of Medicine. 119(7 Suppl 1):S12-6, 2006 Jul.
8. Androgué HJ, Madias NE. Hypernatremia. The New England Journal of Medicine, Vol 342, Nr 20 1493-1499, May 2000.