

# Forebyggelse af hospitalserhvervet hyponatriæmi

Mathilde Lunøe & Christian Overgaard-Steensen

## STATUSARTIKEL

Anæstesiologisk  
Afdeling,  
Bispebjerg Hospital

Ugeskr Læger  
2014;176:V03140182

Formålet med i.v. væskeindgift er primært at sikre det cirkulerende volumen og opretholde kroppens vand- og saltfordeling. På Bispebjerg Hospital blev der i 2013 givet ca. 69.000 liter væsker i.v. til samlet 40.000 medicinsk og kirurgisk indlagte patienter.

Utilstrækkelig væskeindgift kan føre til hypoperfusion og organskade [1, 2]. Omvendt kan overdreven væskeindgift øge mortaliteten/morbiditeten (Tabel 1, case 1) [3, 4].

Både væskemængden og præparatets sammensætning er vigtig; begge påvirker kroppens vand- og saltfordeling. Udvikling af hyponatriæmi under indlæggelse sker hyppigt og er associeret med øget mortalitet [5-7]. Iatrogen hyponatriæmi kan direkte føre til svære cerebrale symptomer med risiko for hjerne-skade og død (Tabel 1, cases 2-4) [8, 9]. Årsagen er, at et relativt fald i plasmanatriumkoncentrationen (P-[Na<sup>+</sup>]) forårsager opsvulmning af hjernens celler [10]. Selv et beskedent fald i P-[Na<sup>+</sup>] forårsaget af eksempelvis Ringers acetat- eller Ringers laktatinfusion kan være farlig for patienter med nedsat intrakranial kompliance (i form af f.eks. meningitis/intrakranial skade) [11, 12].

Da hospitalserhvervet hyponatriæmi kan forebygges, er normonatriæmi et muligt kvalitetsmål for patientbehandlingen. Fokus i denne artikel er at beskrive, hvad der bestemmer P-[Na<sup>+</sup>], og hvordan i.v. væsker kan påvirke P-[Na<sup>+</sup>] for på den måde at undgå at patienter påføres hyponatriæmi under indlæggelse.

## P-[Na<sup>+</sup>] BESTEMMES AF VANDBALANCEN OG KATIONBALANCEN

Natrium er den kvantitativt vigtigste osmolyt i ekstracellulærvolumen (ECV), hvor kalium er vigtigst i intracellulærvolumen (ICV). Natrium og kalium passerer ikke frit gennem cellemembranen i modsætning til vand. Derfor bestemmes P-[Na<sup>+</sup>] af forholdet mellem kroppens natrium, kalium og vand [13]. Hos den enkelte patient bestemmes ændringer i P-[Na<sup>+</sup>] (ændring fra P-[Na<sup>+</sup>]<sub>1</sub> til P-[Na<sup>+</sup>]<sub>2</sub>) af kationbalancen (Δ(Na<sup>+</sup> + K<sup>+</sup>)) og vandbalancen (ΔTBW) jævnfør ligning 1, hvor TBW er total kropsvand [14, 15]:

Ligning 1.

$$P-[Na^+]_2 = \frac{P-[Na^+]_1 \times TBW + \Delta(Na^+ + K^+)}{TBW + \Delta TBW}$$

Med andre ord påvirkes P-[Na<sup>+</sup>] af natrium- og kaliumbalancen, som er forskellen mellem indgivet og udskilt antal mmol Na<sup>+</sup> og K<sup>+</sup>. Samtidig bestemmes P-[Na<sup>+</sup>] af vandbalancen (indgivet vand minus udskilt vand (f.eks. diureser)). Ligning 1 er fundamental for at forstå, hvad der bestemmer P-[Na<sup>+</sup>] og dermed for forebyggelse af hyponatriæmi.

Ligning 1 forudsætter, at P-[Na<sup>+</sup>] bestemmer toniciteten i ECV (dvs. vandfordelingen mellem ICV og ECV). Det er langt det hyppigste. En klinisk vigtig undtagelse er hyperglykæmi. Det høje antal glukosemolekyler i ECV øger toniciteten, vand trækkes ud af cellerne, og der ses et fald i P-[Na<sup>+</sup>] trods hypertonicitet (P-[Na<sup>+</sup>] falder ca. 0,4 mmol/l for hver mmol/l øgning i P-glukosekoncentration > 5) [16]. Det er derfor vigtigt at korrigere den målte P-[Na<sup>+</sup>] ved hyperglykæmi.

## PATIENTFAKTORER, DER PÅVIRKER UDSKILLELSEN AF VAND OG KATIONER

Den primære regulering af vand- og saltbalancerne sker i nyrene. Vandudskillelse kræver foruden tilstrækkelig perfusion af nyrene også osmolytter (karbamid og salt), da nyrene ikke kan udskille rent vand (maksimalt fortyndet urin har en osmolalitet på 50-100 mOsm/kg) [17]. Vandudskillelsen i en rask nyre er primært reguleret af antidiuretisk hormon (ADH). ADH reducerer den renale vandudskillelse ved at øge den passive vandreabsorption i nyrens samlerør. Det resulterer i koncentreret urin (op til 1.200 mOsm/kg). ADH-sekretionen fra neurohypofyksen stimuleres osmotisk af hypertonicitet (dehydrering = hypernatriæmi) [18]. Imidlertid kan ADH-sekretionen også stimuleres nonosmotisk. Dette sker som respons ved hypoperfusion (f.eks. hypovolæmi (nedsat ECV), hjerteinsufficiens og leverinsufficiens) [19, 20]. Nonosmotisk stimulation ses også ved kritisk sygdom, infektion, kvalme, smerte og postoperativt, ved intrakranial sygdom samt cancer og kan udløses af en lang række medikamina [21]. Sådanne tilstande er hyppige hos hospitalpatienter. Indgift af hypotone væsker til disse patienter vil derfor ofte resultere i hyponatriæmi [19]. Samtidig vil patienterne ofte have øget tørstfølelse.

En nyreinsuffICIENT patient kan have nedsat vandudskillelse med risiko for overhydrering ved for stor

væskeindgift og risiko for hyponatriæmi ved indgift af hypotone væsker. Med stigende alder reduceres nyrenes evne til at regulere vand- og saltbalancen.

Kationudskillelsen (tælleren i ligning 1) reguleres i nyrene. Ved nedsat perfusion (nedsat ECV, hjerte- og leversvigt) aktiveres renin-angiotensin-aldosteronsystemet og det sympatiske nervesystem [20]. Resultatet er nedsat natriumudskillelse i urinen.

Nyrenes samlede effekt på  $P-[Na^+]$  kan vurderes ved elektrolytfri vand-clearance (EFCV), hvor  $U-[Na^+] + U-[K^+]$  er kationkoncentrationen i urinen [14, 17]:

Ligning 2.

$$EFCV = \text{urin}_{\text{volumen}} \times \left( 1 - \frac{U-[Na^+] + U-[K^+]}{P-[Na^+]} \right)$$

Ved urinkationkoncentrationer, der er større end  $P-[Na^+]$ , tilbageholdes elektrolytfri vand, og  $P-[Na^+]$  reduceres. Samtidig betyder det, at hvis der indgives væske med en natrium- og kaliumkoncentration, der er lavere end koncentrationen i urinen, vil der tilbageholdes elektrolytfri vand og  $P-[Na^+]$  vil falde. Desto lavere kationkoncentration i væsken, desto større fald i  $P-[Na^+]$ .

Ud over nyrene påvirker gastrointestinale tab, perspiratio og tab fra hud/sår balancerne i ligning 1 og dermed  $P-[Na^+]$ .

### INTRAVENØSE VÆSKERS TONICITET

Da en hospitaliseret patient ofte har nonosmotisk ADH-sekretion, er der risiko for udvikling af hyponatriæmi ved infusion af hypotone væsker [19, 22].

I **Tabel 2** vises almindeligt anvendte intravenøse væskers fysiologiske tonicitet/effektive osmolalitet. Osmolaliteten i ECV er normalt 275-290 mOsm/kg. De nævnte væsker har denne osmolalitet uden for patienten. Placeres en celle i disse væsker, vil den ikke ændre størrelse. Deraf betegnelsen »Glukose isotonisk« på [www.pro.medicin.dk](http://www.pro.medicin.dk). Imidlertid metaboliseres eventuelle organiske stoffer (glukose, acetat og laktat) i kroppen med det resultat, at osmolaliteten falder. En væskes fysiologiske tonicitet eller effektive osmolalitet skal derfor bedømmes på dens indhold af  $Na^+$  og  $K^+$ .

Derfor er væsker som 5% »Glukose isotonisk«, KNaGlukose og Darrow-glukose svært fysiologisk hypotone med betydelig risiko for at forårsage hyponatriæmi (Tabel 1, cases 1-4). Flere undersøgelser har vist, at de svært hypotone væsker forårsager hyponatriæmi, også når de anvendes til vedligeholdelse af basale væsketab [9, 23]. Væskerne er desuden uhen-

TABEL 1

De fem sygehistorier.

#### Case

##### nr. Sygehistorie med kommentar

- En 56-årig kvinde blev indlagt vågen med »akut i kronisk« leversvigt  $P-[Na^+]_1 = 123$  mmol/l. Pga. hypotension og små diureser blev hun behandlet med 5 l 5% glukose i.v. → fald i bevidsthedsniveau og  $P-[Na^+]_2 = 111$  mmol/l. Hun fik yderligere 4,5 l i.v.-væske (i alt 9,5 l på 42 t.) og fik respiratorisk svigt med behov for respiratorbehandling  
*Kommentar:* Svært fysiologisk hypoton væske inducerer hyponatriæmi med svære symptomer<sup>a</sup>. 5% glukose er uhenigtsmæssig til at øge det cirkulerende volumen, da det fordeler sig i hele vandfasen. Massivt væske-overload → respiratorisk svigt
- En 59-årig kvinde blev indlagt vågen med  $P-[Na^+]_1 = 121$  mmol/l. Pga. hyperkalieæmi og små diureser blev hun behandlet med 5 l 5% glukose (+ insulin) og 1 l KNaGlukose i.v. → fald i bevidsthedsniveau og  $P-[Na^+]_2 = 103$  mmol/l  
*Kommentar:* Svært fysiologisk hypotone væsker (bl.a. som glukose-insulin-infusion) inducerer hyponatriæmi med svære symptomer<sup>a</sup>. Uhenigtsmæssig væskeresuscitering med svært fysiologisk hypoton væske
- En 56-årig kvinde med forvirring efter maratonløb blev i akutmodtagelse behandlet med 1 l KNaGlukose i.v. på mistanke om dehydrering → kramper og  $P-[Na^+]_2 = 119$  mmol/l  
*Kommentar:* Svært fysiologisk hypoton væske → hyponatriæmi med svære symptomer<sup>a</sup>. Det er farligt at give patient med cerebral påvirkning/risiko for øget ICP fysiologisk hypoton væske. Blodgasanalyse ville have givet oplysninger om ABCD inkl. blodsukker og  $P-[Na^+]$
- En 70-årig kvinde blev indlagt vågen med abdominalia  $P-[Na^+]_1 = 139$  mmol/l. På mistanke om dehydrering fik hun 4 l 5% glukose og 1 l KNaGlukose i.v. over 37 t. → bevidstløshed og  $P-[Na^+]_2 = 116$  mmol/l  
*Kommentar:* Svært fysiologisk hypotone væsker → hyponatriæmi med svære symptomer<sup>a</sup>. Patienten var ikke dehydreret: dehydrering = vandmangel = hypernatræmi
- En 48-årig kvinde med hovedpine/kvalme/opkastning, ABC-stabil  $P-[Na^+]_1 = 125$  mmol/l. Hun blev behandlet med 0,9% NaCl i.v. →  $P-[Na^+]_2 = 123$  mmol/l. Hun fik derefter yderligere 0,9% NaCl i.v. →  $P-[Na^+]_2 = 104$  mmol/l  
*Kommentar:* Patient med forbigående *syndrome of inappropriate ADH*, hvor 0,9% NaCl forværrer hyponatriæmien pga. meget koncentreret urin. Initial behandling med 0,9% NaCl var god, da brugen af fysiologisk hypotone væsker havde reduceret  $P-[Na^+]$  mere. Behandlingen revurderes ikke → yderligere uhenigtsmæssig væskebehandling

ABCD = *airway, breathing, circulation, disability*; ADH = antidiuretisk hormon; ICP = intrakranielt tryk; KNaGlukose = kalium-natrium-glukose.

a) Nedsat  $P-[Na^+]$  med nedsat bevidsthedsniveau eller kramper.

sigtsmæssige til brug ved væskeresuscitation (øgning af ECV og dermed det cirkulerende volumen) (Tabel 1, cases 1 + 2). Det skyldes, at de svært fysiologisk hypotone væsker fordeles i hele vandfasen pga. det lave natriumindhold.

Ringers laktat/Ringers acetat er let fysiologisk hypotone og har en natriumkoncentration på 130 mmol/l. Derfor er disse væsker gode, hvis man vil øge det cirkulerende volumen, men hos en kritisk syg og/eller elektiv kirurgisk patient ses et fald i  $P-[Na^+]$  ved brug [11, 23]. Det kan være kritisk for en patient med forhøjet intrakranielt tryk (ICP). En fordel ved væskerne er det lavere kloridindhold i forhold til natrium og dermed mindre risiko for at inducere acidose end 0,9% NaCl [24]. Hos en voksen patient, der skal have udført elektiv kirurgi (ikke intrakraniell kirurgi), konkluderede man i et Cochranereview, at

TABEL 2

Almindeligt anvendte væsker kategoriseret efter fysiologisk tonicitet med angivelse af den effektive osmolalitet, når organisk stof er metaboliseret.

Væsketype ud fra fysiologisk tonicitet	Den effektive osmolalitet <sup>a</sup> , mOsm/kg
<i>Svært hypoton</i>	
5% »glukoseisotonisk«	0
KNaGlukose (»basisvæske«)	120
Darrow-glukose	66
<i>Let hypoton</i>	
Ringers laktat	243
Ringers acetat	244
<i>Fysiologisk isoton</i>	
0,9% NaCl	308

KNaGlukose = kalium-natrium-glukose.

a) Normal plasmaosmolalitet er 275-290 mOsm/kg.

TABEL 3

Tilstande med potentielt nedsat intrakranial komplians/forhøjet intrakranialt tryk, hvor selv mindre fald i P-[Na<sup>+</sup>] kan være kritisk.

Infektion: meningitis, absces, encefalitis
Hovedtraume: blødning, ødem, kontusion
Subaraknoidal blødning
Apopleksi
Iskæmi/anoksi (f.eks. genoplivet efter hjertestop)
Intrakranial tumor
Akut leversvigt
Hydrocephalus
Status epilepticus
Hypertensiv krise
Hyponatriæmi

Ringers laktat og Ringers acetat er sikre at anvende og med mindre risiko for acidose [23].

0,9% NaCl er reelt isotonisk samt god til volumenresuscitation, og risikoen for at inducere hyponatriæmi lille. En undtagelse er hos patienter med svær *syndrome of inappropriate ADH*, hvor udskillelse af meget koncentreret urin (ligning 2) forårsager, at en del af det elektrolytfri vand i saltvandet ikke udskilles, hvorved P-[Na<sup>+</sup>] reduceres yderligere (Tabel 1, case 5) [14]. Anvendelse af større mængder 0,9% NaCl kan inducere hyperkloræmisk acidose og er associeret til nyresvigt [25]. Dette skal hos den enkelte patient opvejes mod risikoen ved iatrogen hyponatriæmi.

#### PRAKTISK VÆSKEBEHANDLING

Det primære formål med væskebehandling er at sikre

#### FAKTABOKS

Hospitalsehvert hyponatriæmi er associeret med øget mortalitet og morbiditet.

Nonosmotisk antidiuretisk hormon-sekretion er hyppig hos indlagte patienter og nedsætter vandudskillelsen.

Svært fysiologisk hypotone væsker (5% »glukoseisotonisk«/kalium-natrium-glukose/Darrow-glukose) inducerer ofte hyponatriæmi.

Let fysiologisk hypotone væsker (Ringers laktat/acetat) reducerer ofte P-[Na<sup>+</sup>] lidt. Det kan være kritisk ved forhøjet intrakranialt tryk (f.eks. ved meningitis).

0,9% NaCl reducerer oftest ikke P-[Na<sup>+</sup>], men større mængder kan inducere hyperkloræmisk acidose.

Iatrogen hyponatriæmi kan reduceres, hvis væske ordineres med samme omhu, som anden medicin ordineres.

det cirkulerende volumen, så der er tilstrækkelig vævsperfusion. Vurdering af patientens ECV og det cirkulerende volumen er notorisk upræcis, hvilket gør ordination af den korrekte mængde væske vanskelig [2, 26]. Til umiddelbar vurdering bruges anamnese og undersøgelse i form af blodtryk, puls, hudtemperatur, kapillærrespons, diurese, bevidsthedsniveau, tegn til stase og blodgasanalyse. Hypovolæmi kan behandles med indgift af væskebolus med Ringers acetat, Ringers laktat eller 0,9% NaCl på 300-500 ml (børn 20 ml/kg) over 15 minutter, og behandlingen revurderes inden en eventuel gentagelse [1, 4]. Ved behov for infusion af større mængder (> 2.000 ml hos voksne) og særligt hos risikopatienter (ældre samt personer med nedsat nyrefunktion, hjertesvigt, leversvigt og stort *output*) søges tidligt hjælp hos en speciallæge. Endvidere udfærdiges et væskeskema, og patienten vejes dagligt, så man kan vurdere ændringer i TBW [4].

I modsætning til indgift af den korrekte mængde væske er forebyggelse af hyponatriæmi lettere, da P-[Na<sup>+</sup>]-koncentrationen kan måles. Primært undgås svært hypotone væsker. Herunder også indgift af større mængder blandingsvæsker til f.eks. N-acetylcystein/glukoseinsulin (Tabel 1, case 2). Ved behov for glukoseindgift kan der anvendes mere koncentreret opløsning, så volumen reduceres. Desuden kan P-[Na<sup>+</sup>]-koncentrationen følges successivt med blodgasanalyser, så utilsigtede ændringer kan føre til justering af væsketerapien (Tabel 1, case 5).

#### PATIENTEN MED POTENTIELT NEDSAT INTRAKRANIAL KOMPLIANS

Hos patienten med øget ICP kan selv mindre ændringer i det intrakraniale volumen øge ICP kritisk med risiko for hjerneskade og ultimativt inkarceration til

følge (Tabel 1, case 3). Vandindholdet i hjernen øges proportionalt med faldet i P-[Na<sup>+</sup>] [27]. Derfor er selv mindre fald i P-[Na<sup>+</sup>] kritisk for patienten med nedsat intrakranial kompliance (Tabel 3). Behandling med hypotone væsker er u hensigtsmæssig hos denne patientkategori. Det gælder ikke kun de svært hypotone væsker, men også de let hypotone væsker som Ringers acetat og Ringers laktat, der også reducerer P-[Na<sup>+</sup>] [11]. Derfor er førstevalg 0,9% NaCl til patienten med potentielt øget ICP (f.eks. ved modtagelse af en bevidsthedspåvirket patient) og P-[Na<sup>+</sup>] bør følges hyppigt. Ved fald i P-[Na<sup>+</sup>] kan der anvendes hypertont NaCl (f.eks. tilsættes 50 mmol NaCl til 0,9% NaCl).

### PATIENTEN MED LEVERSVIGT

Ved det relativt sjældne akutte leversvigt er hjerneødem en kendt komplikation, og normonatriæmi er afgørende [12]. Imidlertid har patienter med kronisk leversvigt/akut forværring af kronisk leversvigt også forstyrret cerebral vandhomøostase/hjerneødem, som medvirker til encefalopati [28]. Derfor er hospitalserhvervet hyponatriæmi/forværring af hyponatriæmi hos denne kategori af patienter u hensigtsmæssig [29, 30]. Patienter med kronisk leversvigt er i høj risiko for at få hyponatriæmi pga. utilstrækkelig perfusion med nonosmotisk ADH-sekretion. Derfor er infusion af større mængde svært hypotone væsker u hensigtsmæssig, og P-[Na<sup>+</sup>] bør monitoreres nøje (Tabel 1, case 1).

Ved behov for i.v. givet glukose kan der anvendes 20% glukose for at reducere mængden. Volumenoptimering er vigtig for at undgå yderligere organskade, men ikke med svært hypotone væsker (Tabel 1, case 1). Da patienterne ofte har aktiveret renin-angiotensin-aldosteron-system og retinerer natrium, er der risiko for forværring af ascites og pleuravæske ved overdreven væskeindgift, og anvendelse af human albumin kan overvejes [29]. Tidlig involvering af en ekspert er vigtig og i særdeleshed ved behov for en større mængde væske.

P(kB)- Glukose kl. 17.30		mmol/l	
P(kB)- Glukose kl. 19.00		mmol/l	
P(kB)- Glukose kl. 20.30		mmol/l	
P(kB)- Glukose kl. 21.30		mmol/l	
P(kB)- Glukose kl. 22.30		mmol/l	
P - Glukose		mmol/l	4,2-7,2
P - Kalium	3,6	Hemolyse	3,5-4,6 <sup>A</sup>
P - Natrium	134	119	137-144 <sup>A</sup>
PROTEINER			
P - Alb			34-45 <sup>A</sup>
P - C			<10
ENZY			
P			15-35 <sup>A</sup>
			35-105 <sup>A</sup>
			<1,2 <sup>A</sup>
			>50
			1,1-7,1

Iatrogen hyponatriæmi forårsaget af svær fysiologisk hypoton væske.

### KONKLUSION

I nærværende statusartikel er mekanismer bag hospitalserhvervet hyponatriæmi gennemgået. Centralt er nonosmotisk ADH-sekretion, som reducerer elektrolytfri vand-clearance. Indgift af svært hypotone væsker indebærer risiko for udvikling af hyponatriæmi. Hos patienter med potentielt nedsat intrakranial kompliance (f.eks. meningitis/intrakranial skade) kan selv en beskedne reduktion af P-[Na<sup>+</sup>] med let hypotone væsker som Ringers acetat/laktat øge ICP, og 0,9% NaCl er førstevalg. Der anvendes overordentligt meget væske på tværs af alle specialer. Ved at man anvender i.v. væske (type og mængde) med samme omhu, som øvrig medicin anvendes, kan forekomsten af hospitalserhvervet hyponatriæmi reduceres.

### SUMMARY

Mathilde Lunøe & Christian Overgaard-Steensen:  
Prevention of hospital-acquired hyponatremia  
Ugeskr Læger 2014;176:V03140182

The hospitalized patient is at risk of hyponatraemia caused by reduced electrolyte free water clearance and prescription of hypotonic fluids. Hospital-acquired hyponatraemia is common and associated with increased mortality/morbidity. Hyponatraemia in itself can cause severe cerebral symptoms. Small decreases in P-[Na<sup>+</sup>] in patients with reduced intracranial compliance (e.g. meningitis) can be dangerous. To reduce iatrogenic hyponatraemia the understanding of P-[Na<sup>+</sup>] is fundamental. Next, meticulously prescription of fluid amount/quality and reevaluation as with any other drug is of paramount importance.

**KORRESPONDANCE:** Christian Overgaard-Steensen, Anæstesiologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital, Bispebjerg Bakke 23, 2400 København NV.  
E-mail: christian.overgaard.steensen@ki.au.dk

**ANTAGET:** 20. maj 2014

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. september 2014

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

### LITTERATUR

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 2013;39:165-228.
- Vincent JL, de Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013;369:1726-34.
- Cordemans C, de Laet I, van Regenmortel N et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care* 2012;2(suppl 1):S1.
- Intravenous fluid therapy in adults in hospital/NICE clinical guideline 174. <http://guidance.nice.org.uk/CG174/Guidance/pdf/English> (18. maj 2014).
- Wald R, Jaber BL, Price LL et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6.
- Shchekochikhin DY, Schrier RW, Lindenfeld J et al. Outcome differences in community- versus hospital-acquired hyponatremia in patients with a diagnosis of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013;6:379-86.
- Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics* 2003;111:227-30.
- Sonne DP, Overgaard-Steensen C. Hyponatriæmi som årsag til svære cerebrale symptomer. *Ugeskr Læger* 2013;175:2252-3.
- Overgaard-Steensen C, Ring T. Practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013;17:206.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med* 2013;369:1243-51.

12. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369:2525-34.
13. Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP et al. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958;37:1236-56.
14. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986;81:1033-40.
15. Overgaard-Steensen C, Larsson A, Bluhme H et al. Edelman's equation is valid in acute hyponatremia in a porcine model: plasma sodium concentration is determined by external balances of water and cations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;298:R120-R129.
16. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399-403.
17. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1076-8.
18. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol* 1987;253:R671-R678.
19. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R et al. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164-8.
20. Schrier RW. Use of diuretics in heart failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* 2011;31:503-12.
21. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1-G47.
22. Wang J, Xu E, Xiao Y. Isotonic versus hypotonic maintenance IV fluids in hospitalized children: a meta-analysis. *Pediatrics* 2014;133:105-13.
23. Burdett E, Dushianthan A, Bennett-Guerrero E et al. Perioperative buffered versus non-buffered fluid administration for surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD004089.
24. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol* 1983;61:1444-61.
25. Lobo DN, Awad S. Should chloride-rich crystalloids remain the mainstay of fluid resuscitation to prevent 'pre-renal' acute kidney injury? *Kidney Int* 9. apr 2014 (epub ahead of print).
26. Chung HM, Kluge R, Schrier RW et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905-8.
27. Overgaard-Steensen C, Stødkilde-Jørgensen H, Larsson A et al. Regional differences in osmotic behavior in brain during acute hyponatremia: an in vivo MRI-study of brain and skeletal muscle in pigs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010;299:R521-R532.
28. Poveda MJ, Bernabeu A, Concepcion L et al. Brain edema dynamics in patients with overt hepatic encephalopathy. *Neuroimage* 2010;52:481-7.
29. Liou IW. Management of end-stage liver disease. *Med Clin North Am* 2014;98:119-52.
30. Cordoba J, Garcia-Martinez R, Simon-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73-80.