

Diplomarbeit

**Störungen des Natriumhaushalts und deren
Therapiemöglichkeiten**

eingereicht von

Jurij Maurer

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Otto-Loewi Forschungszentrum für Gefäßbiologie, Immunologie

und Entzündung

Lehrstuhl für Pharmakologie

unter der Anleitung von Betreuer*innen

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler und

Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe

Graz am 28.11.2022

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.11.2022

Jurij Maurer eh

Danksagungen

Ich möchte mich bei Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler und Frau Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Dr.h.c. Irmgard Lippe für die professionelle Betreuung meiner Diplomarbeit herzlichst bedanken.

Des Weiteren waren mir während des Studiums meine Familie und Freunde eine große Hilfe. Ein großer Dank an Anja und Julie für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Schlussendlich möchte ich noch zwei Menschen erwähnen, die mein Studium geprägt haben und ohne die ich niemals so viel Enthusiasmus für die Innere Medizin aufbringen hätte können. Mein Mentor und Vorbild Univ. Prof. Dr. Falko Skrabal und mein akademischer Seelengefährte und ältester, bester Freund Dr. Samy Mady. Danke für die vielen Ratschläge und Weisheiten.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	1
Abkürzungen und deren Erklärung	4
Abbildungsverzeichnis	5
Zusammenfassung	6
Abstract	8
1 Der Wasserhaushalt und seine Regulation	10
1.1 Grundlagen.....	10
1.1.1 Verteilung von Wasser und wichtige Kenngrößen	10
1.1.2 Serumosmolalität – Berechnung und Messung	13
1.1.3 Osmolarität und Osmolalität.....	14
1.2 Volumenregulation	15
1.2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System.....	15
1.2.2 Barorezeptoren	17
1.2.3 Das Antidiuretische Hormon (ADH)	17
1.3 Osmoregulation	18
1.3.1 Durst und ADH-Sekretion.....	19
1.3.2 Das medulläre Interstitium als Treibkraft für die Osmoregulation	21
1.3.3 Spezifisches Gewicht und Urinosmolalität	22
2 Hyponatriämie	24
2.1 Einleitung und Definition.....	24
2.2 Pathophysiologie	24
2.2.1 Pseudohyponatriämie	25
2.2.2 Hypertone- und Isotone Hyponatriämie	26
2.2.3 Hypotone Hyponatriämie.....	27
2.2.4 Folgen der Hypoosmolalität und Zellschwellung.....	29
2.3 Klinisches Bild und Klassifikation	31
2.4 Ursachen der hypotonen Hyponatriämie	32
2.4.1 Erhöhtes Extrazellulärvolumen	33
2.4.1.1 Niereninsuffizienz	33
2.4.1.2 Herzinsuffizienz	34
2.4.1.3 Leberzirrhose.....	34
2.4.1.4 Nephrotisches Syndrom	35
2.4.2 Normales Extrazellulärvolumen	35
2.4.2.1 Das Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung	35
2.4.2.2 Psychogene Polydipsie	37
2.4.2.3 Einseitige Ernährung	37
2.4.2.4 Hypothyreose	38
2.4.2.5 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz.....	39
2.4.3 Reduziertes Extrazellulärvolumen.....	39
2.4.3.1 Extra-renaler Natriumverlust.....	40
2.4.3.1.1 Gastrointestinale Natriumverluste	40
2.4.3.1.2 Belastungsassoziierte Hyponatriämie	40
2.4.3.1.3 MDMA und Hyponatriämie	41
2.4.3.2 Renaler Natriumverlust.....	41
2.4.3.2.1 Thiazid-induzierte-Hyponatriämie (TIH)	41
2.4.3.2.2 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz	42
2.4.3.2.3 Zerebrales Salzverlustsyndrom.....	43

2.5	Diagnostik.....	44
2.5.1	Die klinische Beurteilung des Volumenstatus	44
2.5.2	Wichtige laborchemische Tests	44
2.5.2.1	Die Serumosmolalität	45
2.5.2.2	Die Urinosmolalität	45
2.5.2.3	Das Urin-Natrium.....	47
2.5.2.4	Diagnostische Schwierigkeiten unter medikamentöser Diurese.....	47
2.5.2.5	Zusätzliche Tests.....	47
2.5.3	Ein diagnostischer Algorithmus für den klinischen Alltag.....	48
2.5.4	Diagnose des SIADH	50
2.6	Therapie	51
2.6.1	Therapie bei schweren Symptomen.....	52
2.6.1.1	Vorgehen bei Symptombesserung	52
2.6.1.2	Vorgehen bei ausbleibender Symptombesserung.....	53
2.6.2	Therapie bei moderaten Symptomen.....	53
2.6.3	Akute Hyponatriämie ohne schwere oder moderate Symptome.....	54
2.6.4	Therapie der chronischen Hyponatriämie	54
2.6.4.1	Reduziertes Extrazellulärvolumen.....	55
2.6.4.2	Erhöhtes Extrazellulärvolumen.....	55
2.6.4.3	Therapie bei zugrundeliegendem SIADH	56
2.6.5	Komplikationen der Therapie	56
2.6.6	Vaptane und ein Ausblick in die Zukunft.....	57
3	Hybernatriämie	58
3.1	Ursachen und Pathophysiologie.....	59
3.1.1	Extrarenale Wasserverluste	59
3.1.2	Fehlende Urinkonzentration	60
3.1.2.1	Zentraler Diabetes Insipidus.....	60
3.1.2.2	Peripherer Diabetes Insipidus	61
3.1.3	Vermehrte Aufnahme von Salz	61
3.2	Klinisches Bild und Folgen der Hybernatriämie.....	62
3.3	Diagnostik.....	63
3.4	Therapie	64
4	Material und Methoden	66
	Literatursuche in medizinischen Datenbanken.....	66
5	Diskussion	67
6	Literaturverzeichnis	69

Abkürzungen und deren Erklärung

ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ACTH	Adrenocorticotrophes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AT II	Angiotensin II
BMI	Body-Mass-Index
BNP	brain-natriuretic-peptide
bspw.	beispielsweise
BUN	Blut-Harnstoff-Stickstoff
bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
DI	Diabetes Insipidus
DIC	Disseminierte intravasale Koagulation
DSL	Daily Solute Load
EABV	Effektives Arterielltes Blutvolumen
EZV	Extrazelluläres Volumen
FE-Urea	Fraktionelle Harnstoffexkretion
FLAIR	T2 fluid-attenuated inversion recovery
GCS	Glasgow Coma Scale
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
MDMA	3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin
MRT	Magnetresonanztomographie
NaCl	Natriumchlorid
NNRI	Nebennierenrindeninsuffizienz
NYHA	New York Heart Association
ODS	Osmotisches Demyelinisierungssyndrom
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SIADH	Syndrom of inadequate ADH-Secretion
TIH	Thiazid-induzierte-Hyponatriämie
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: DIE VERTEILUNG DES GESAMTKÖRPERWASSERS ÜBER DIE KÖRPERKOMPARTIMENTE.	11
ABBILDUNG 2: WASSERVERTEILUNG.....	13
ABBILDUNG 3: DAS RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM (11)	16
ABBILDUNG 4: ZUSAMMENFASSUNG DER NA ⁺ UND H ₂ O RESORPTION IM MENSCHLICHEN NEPHRON JE NACH ADH-AKTIVITÄT (6).....	22
ABBILDUNG 5: DIE PSEUDOHYPONATRIÄMIE IST EIN MESSFEHLER (23).....	26
ABBILDUNG 6: URINVOLUMEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER URINKONZENTRATION (1) ...	29
ABBILDUNG 7: DIE HYPONATRIÄMIE FÜHRT ZUR ZELLSCHWELLUNG (1)	30
ABBILDUNG 8: URSACHEN DES SIADH (51)	36
ABBILDUNG 9: SIADH UND ZEREBRALER SALZVERLUST (14, 72).....	43
ABBILDUNG 10: DIAGNOSTISCHER ALGORITHMUS BEI HYPONATRIÄMIE (85).....	50
ABBILDUNG 11: DIAGNOSEKRITERIEN DES SIADH (14, 52)	51
ABBILDUNG 12: DIE HYPERNATRIÄMIE FÜHRT ZUR ZELLSCHRUMPFUNG (1).....	63
ABBILDUNG 13: URSACHEN UND DIAGNOSTIK DER HYPERNATRIÄMIE (110).....	64

Zusammenfassung

Einleitung: Hypo- und Hypernatriämien sind die häufigsten Elektrolytdysbalancen im klinischen Alltag. Sie sind definiert als eine Serum-Natriumkonzentration < 135 mmol/L bzw. > 145 mmol/L. Beide Erkrankungen sind vor allem im akuten, aber auch chronischen Setting mit erhöhter Mortalität und zahlreichen Komplikationen assoziiert. Beide Zustände können sich mit zahlreichen neurologischen Störungen manifestieren. Der Großteil der Dysnatriämien sind Folge einer Dysbalance der Wasserzu- und -abfuhr, nicht des absoluten Salzgehalts. Aus diesem Grund ist ein tiefgehendes Verständnis des Wasserhaushalts notwendig, um die richtige Ursache dieser Elektrolytstörungen zu erkennen und therapieren zu können.

Zahlreiche Erkrankungen und pathophysiologische Zustände können eine Auslenkung der Serum-Natriumkonzentration nach sich ziehen. Viele dieser Entitäten benötigen eine spezielle Therapie. In Anbetracht der hohen Morbidität und Mortalität, welche mit Störungen des Natriumhaushalts assoziiert sind, sollte jede Ärztin und jeder Arzt ein gefestigtes und evidenzbasiertes Konzept zur Diagnose und Behandlung dieser häufigen Elektrolytstörungen zur Verfügung haben. Diese Diplomarbeit behandelt vor allem das Themengebiet der Hyponatriämie und des Wasserhaushalts. Die Hypernatriämie sowie spezielle Ätiologien werden überblicksmäßig dargestellt.

Methoden: Diese Diplomarbeit ist Resultat einer systematischen Literaturrecherche zu den Themen Hyponatriämie und Hypernatriämie. Es wurden die Plattformen Pubmed und die Cochrane Library sowie zahlreiche Standardwerke aus den Gebieten der Nephrologie, Endokrinologie, Physiologie und Pharmakologie verwendet. Darüber hinaus wird stark Bezug auf die europäische Guideline zur Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie genommen.

Ergebnisse: Um akute und chronische Dysnatriämien adäquat diagnostizieren und therapieren zu können, sollte ein ausgeprägtes Verständnis über basale Konzepte der Osmoregulation, Volumenregulation und Wasserregulation vorhanden sein. Besonders die Hyponatriämie kann multifaktoriell bedingt sein. In jedem Fall muss erkannt werden, wie sich die ADH-Ausschüttung im Körper

verhält und ob eine dringliche Therapie notwendig ist. Die Evidenzlage bezüglich Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie ist dank der europäischen Guideline größtenteils gut, während im Bereich der Hypernatriämie, trotz der geringeren Prävalenz und weniger komplizierten Physiologie, Aufholbedarf besteht. In der Regel sollten beide Elektrolytstörungen zeitlich und nach Schweregrad eingeordnet werden. Bei akuten Verläufen sollte schnell therapiert werden, um einem Syndrom der osmotischen Demyelinisierung oder einem Hirnödem entgegenzuwirken. Bei chronischeren Verläufen sollte immer eine ursachenorientierte Therapie stattfinden, wobei es zahlreiche Laboruntersuchungen gibt, die eine Ursachenbestimmung ermöglichen.

In den letzten Jahren fanden, vor allem bezüglich der Hyponatriämie, neuere Labortests und Medikamente Einzug in die diagnostischen und therapeutischen Algorithmen. Bei den meisten dieser Werkzeuge ist die Evidenzlage noch schwach, sie bieten jedoch einen hoffnungsvollen Ausblick in die Zukunft und können bei speziellen Fällen in den Händen von geübten MedizinerInnen Verwendung finden.

Abstract

Introduction: Hypo- and hypernatremias are the most common electrolyte-disturbances in the clinical setting. They are defined as a serum sodium concentration of < 135 mmol/L and > 145 mmol/L, respectively. Both disorders carry a high morbidity and mortality and are associated with many complications. They can both manifest with a variety of neurological symptoms. Most dysnatremias are the result of a dysbalance of water handling, not the absolute amount of sodium in the body. Therefore, a deep understanding of water handling is necessary to understand what causes these electrolyte imbalances and how to treat them. Many diseases can cause a low or high serum sodium concentration and some of them require specific therapies. In light of the high morbidity and mortality of Dysnatremias, every clinician treating these disorders should have a clear concept for the treatment and diagnosis. This thesis will in large part focus on hyponatremia and water balance, while giving an overview of hypernatremia and some specific causes for both disorders.

Methods: The thesis is the result of a thorough literature research regarding the topics hyponatremia and hypernatremia. Platforms such as Pubmed and the Cochrane Library were systematically searched. Standard reference books from the fields of nephrology, endocrinology, physiology and pharmacology were used. The European guideline for the treatment and diagnostics of hyponatremia was used as the foundation to create an evidence-based approach to this topic.

Results: To accurately diagnose and manage acute and chronic dysnatremias, clinicians should have a deep understanding of the concepts of osmoregulation, volume regulation and water handling. Especially hyponatremia is often multifactorial and requires a pathophysiological approach to the problem. In any case of dysnatremia, the dynamic of ADH secretion should be evaluated and urgent treatment should not be delayed and done correctly. Thanks to the European guideline for the diagnostics and treatment of hyponatremia, the evidence regarding this topic is mostly sufficient, whereas the field of hypernatremia, although not as frequent and physiologically complicated, has some catching up to do. Both electrolyte disorders should be correctly interpreted regarding time and severity, followed by correct treatment to prevent or reverse

the syndrome of osmotic demyelination or brain edema. In chronic sodium disturbances, a cause based approach should be taken. Many laboratory studies are used to correctly identify the cause of the disorder. Lately, newer laboratory tests and medications, such as vaptans, were introduced to the diagnostics and treatment of sodium disturbances. So far, evidence to implement them into existing guidelines has been weak, but they deliver an interesting outlook for future research and can be used in individual, more complex cases by experts.

1 Der Wasserhaushalt und seine Regulation

1.1 Grundlagen

1.1.1 Verteilung von Wasser und wichtige Kenngrößen

Der menschliche Körper besteht zu einem Großteil aus Wasser. Der Anteil des Wassers im menschlichen Körper beträgt 50-60%. Somit macht der Wasseranteil in einem 70kg schweren Menschen 42L aus. Daraus resultiert die Notwendigkeit einer adäquaten Wasserregulation zur Aufrechterhaltung der Körperfunktionen.(1)

Der Anteil an Körperwasser unterscheidet sich je nach Alter und Geschlecht. Aufgrund des geringen Wasseranteils im Fettgewebe besitzen Frauen ein geringeres prozentuelles Ganzkörperwasser von ungefähr 50-55% (Frauen besitzen einen höheren Fettanteil). Des Weiteren nimmt der Wasseranteil im Alter um ungefähr 10% ab. Bei Neugeborenen hingegen beträgt er noch 70%.(1, 2)

Das Gesamtkörperwasser verteilt sich entlang der Körperkompartimente. Diese werden aufgeteilt in intra- und extrazellulär und sind von der Zellmembran getrennt. Das größere, intrazelluläre Kompartiment beinhaltet ungefähr 66% des Gesamtkörperwassers. Der extrazelluläre Anteil bildet das restliche Drittel. Letzterer kann nochmals in interstitielle Flüssigkeit und Plasma aufgeteilt werden, welche von der Kapillarmembran getrennt sind. Hierbei befinden sich $\frac{3}{4}$ des extrazellulären Wassers im Interstitium und $\frac{1}{4}$ im Plasma.(3)

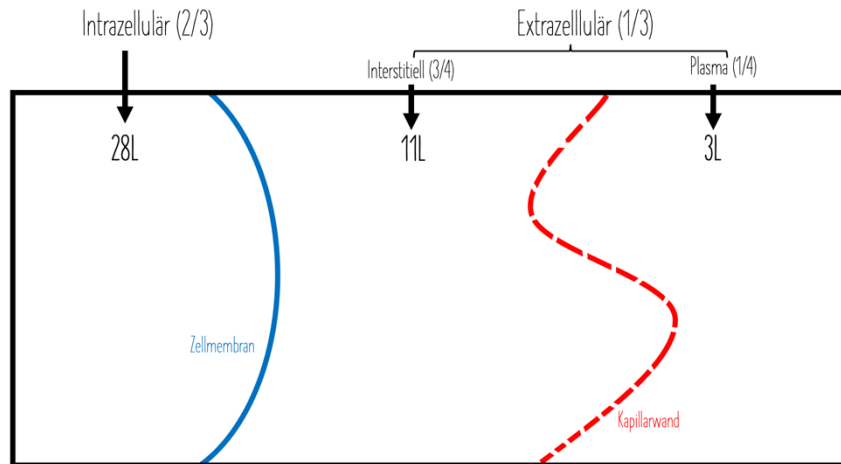


Abbildung 1: Die Verteilung des Gesamtkörperwassers über die Körperkompartimente.

Der Großteil des Gesamtkörperwassers sammelt sich intrazellulär.

L = Liter

Quelle: Eigene Darstellung.

Im Körperwasser kommen diverse Stoffe in löslicher Form vor. Darunter die Kationen Natrium, Kalium, Calcium, Magnesium und H^+ , die Anionen Chlorid, Bikarbonat und Phosphat sowie ungeladene Stoffe wie Proteine, Bilirubin, Harnstoff, Gerinnungsfaktoren und Glukose. Ein wichtiges zu verstehendes Konzept ist die Tatsache, dass in heutigen Laboratorien nur Plasmakonzentrationen bestimmt werden, eine Messung z.B. der intrazellulären Elektrolytkonzentration ist im klinischen Alltag nicht möglich.(1, 4)

Im Plasma gelöste Stoffe werden in Konzentrationen gemessen. Hierbei wird die Konzentration in einem definierten Volumen von Wasser dargestellt. Die häufigsten, und für die Dysnatriämien verwendeten Konzentrationsangaben sind Milligramm pro Deziliter und Millimol pro Liter. Erstere beschreibt das Gewicht eines gelösten Stoffes in einem Deziliter Wasser. Zweitere die Zahl an gelösten Partikeln in einem Liter Wasser. Die Einheit mg/dL wird vorzugsweise für Nicht-Elektrolyte wie Albumin, BUN (Blood Urea Nitrogen) oder Glukose verwendet, während die Angabe in mmol/L meist bei Elektrolyten wie Natrium, Chlorid oder Bikarbonat Verwendung findet.(1)

Eine weitere wichtige Konzentrationsangabe ist das sogenannte Gewichtsprozent. Es gibt die Anzahl in Gramm eines gelösten Stoffes in 100g oder 100mL einer Lösung an und wird für die Konzentrationsangabe von Lösungen fester Stoffe verwendet. Beispielweise beinhaltet eine 0.9% NaCl Lösung 0.9 Gramm NaCl pro 100mL.(5)

Die Verteilung von Flüssigkeiten entlang der Körperkompartimente wird wesentlich von zwei Größen bestimmt, diese sind der osmotische und der hydrostatische Druck. Ein Wechselspiel dieser beiden Messgrößen bestimmt, wieviel Wasser sich in welchem Körperkompartiment befindet. Der osmotische Druck geht von osmotisch aktiven Teilchen aus, der hydrostatische von der Wassersäule, die über einer Flüssigkeit herrscht.(6)

Der osmotische Druck ist abhängig von zwei Faktoren, der Osmolalität und der Membranpermeabilität. Stellen wir uns zwei Kompartimente mit gleicher Osmolalität vor, die von einer semipermeablen Membran getrennt werden, so findet zwischen ihnen keine Netto-Bewegung von Wasser statt. Erhöhen wir nun die Osmolalität eines Kompartiments, so steigt dessen Osmolalität, was zu einer Erhöhung des osmotischen Druckes führt. Wasser bewegt sich nun von der hypoosmolaren zur hyperosmolaren Seite, bis die Osmolalität wieder ausgeglichen ist oder der hydrostatische Druck den osmotischen Druck übersteigt. Ein Stoff kann nur dann einen osmotischen Druck ausüben, wenn die Membran, die zwei Kompartimente teilt, nicht durchgängig für den jeweiligen Stoff ist. Die drei Körperkompartimente (intrazellulär, interstitiell und Plasma) sind durch zwei Membranen unterteilt. Einerseits die Kapillarwand, die das Plasma vom Interstitium trennt. Sie ist permeabel für Elektrolyte und Nicht-Elektrolyte, jedoch impermeabel für Proteine (z.B. Albumin) und Zellen (z.B. Erythrozyten). Andererseits wird der Intrazellularraum vom Interstitium durch die Zellmembran getrennt, welche nur für Wasser und kleine Nicht-Elektrolyte (z.B. Harnstoff) frei permeabel ist.(1, 7)

Die Elektrolytkonzentrationen des Intra- und Extrazellularraumes unterscheiden sich. Die Kalium Konzentration des Intrazellularraumes ist 140 mEq/L, somit stellt es das Haupt-Kation innerhalb der Zelle dar. Im Extrazellularraum prädominiert Natrium mit einer Konzentration von 135-145 mEq/L. Da die Zellmembran

impermeabel für Elektrolyte ist, wird dieser Konzentrationsunterschied von der Na⁺/K⁺ ATPase gewährleistet. Die Osmolalität der beiden Räume ist jedoch bis auf kleine, transiente Veränderungen immer gleich, da sich Wasser frei zwischen den Körperkompartimenten bewegt. Dieses Konzept ist der Kernpunkt der Pathophysiologie der Dysnatriämien.(3)

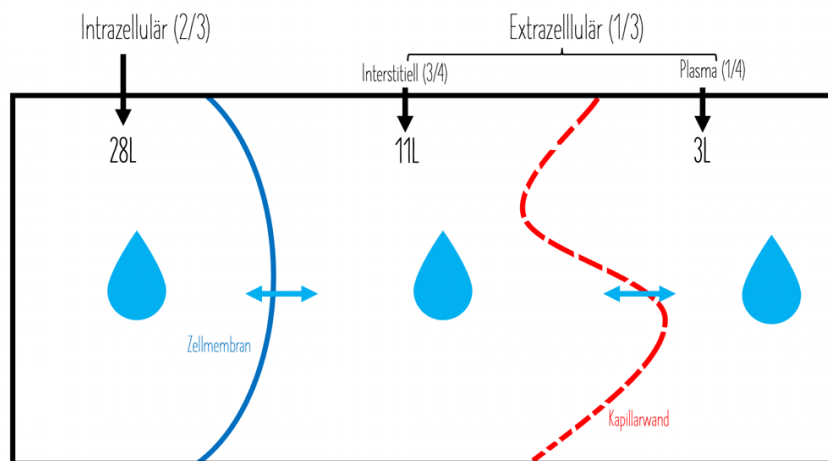


Abbildung 2: Wasserverteilung

Wasser bewegt sich frei zwischen den Körperkompartimenten.

L = Liter

Quelle: Eigene Darstellung.

1.1.2 Serumosmolalität – Berechnung und Messung

Eine wichtige Messgröße zum Verständnis des Natriumhaushaltes ist das Konzept der Serumosmolalität.

Serumosmolalität beschreibt die gesamte Konzentration von Teilchen, die sich im Serum befinden. Diese kann mit Hilfe des Prinzips der Gefrierpunktserniedrigung gemessen werden. Der Gefrierpunkt einer Lösung wird niedriger, desto mehr gelöste Stoffe sich in ihr befinden. Mit diesem Wissen lässt sich die Serumosmolalität messen, die in mmol/L angegeben wird.(1, 6)

Eine weitere Möglichkeit, die Osmolalität zu bestimmen, ist die Berechnung. Hierfür werden die 3 Stoffe mit den größten Konzentrationen im Serum herangezogen. Die angeführte Formel verdoppelt die Natriumkonzentration für die assoziierten Kationen und teilt den BUN und die Glukose durch die entsprechenden Zahlen, um eine Umrechnung von mg/dL auf mmol/L zu gewährleisten.(3)

$$\text{Serumosmolalität} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{BUN}] / 2.8 + [\text{Glucose}] / 18$$

Die normale Serumosmolalität beträgt sich zwischen 285 und 295 mmol/L.(4, 8)

Rasche Verschiebungen in der Serumosmolalität können drastische Konsequenzen haben. Da Wasser die Osmolalitätsunterschiede immer ausgleicht, kann es im Zuge eines raschen Osmolalitätsabfalles im Plasma reaktiv zu einem Wassereinstrom in das nun relativ hyperosmolare Gewebe kommen. Im Hirn kann dies zum Hirnödem führen und tödlich sein.(3)

1.1.3 Osmolarität und Osmolalität

Osmolarität und Osmolalität werden häufig synonym verwendet. Die Osmolarität bezeichnet die Zahl an gelösten Stoffen pro Volumen in Liter einer Flüssigkeit. Die Osmolalität hingegen bezeichnet die Zahl an gelösten Stoffen pro Kilogramm. Für verdünnte Lösungen ist der Unterschied zwischen Osmolalität und Osmolarität insignifikant. Grundsätzlich variiert die Osmolarität mit der Temperatur, da sich das Volumen in Abhängigkeit von der Temperatur ändert. Die Osmolalität hingegen ist unabhängig von Temperaturänderungen, da sie sich auf eine festgelegte Masse bezieht. Aus diesen Gründen findet man in der medizinischen Literatur häufiger den Begriff der Osmolalität.(3)

Es wird auch in dieser Arbeit ausschließlich der Begriff der Osmolalität verwendet.

1.2 Volumenregulation

Unter Volumenregulation versteht man das Zusammenspiel aus der Regulation des Blutdruckes und des Plasmavolumens, um eine Gewebsperfusion zu gewährleisten. Eine adäquate Perfusion ist also abhängig davon, dass einerseits genügend Plasmavolumen vorhanden ist, andererseits muss sich dieses auch bewegen, was wiederum durch Aufrechterhaltung des Blutdruckes passiert. Im klinischen Alltag begegnet man oft dem Terminus des effektiven zirkulatorischen Blutvolumens (Effective Arterial Bloodvolume - EABV). Dieser Begriff beschreibt die Menge an extrazellulärer Flüssigkeit, die sich effektiv in den Blutgefäßen bewegt und impliziert, dass für eine adäquate Gewebsperfusion ein genügendes Plasmavolumen, als auch ein angemessener Blutdruck vorherrschen müssen.(1)

Der menschliche Körper besitzt 5 Mechanismen um das effektive arterielle Blutvolumen (EABV) aufrecht zu erhalten und zu regulieren. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), den Durst, Barorezeptoren, das Antidiuretische Hormon (ADH) und die Resorption von Na⁺ und Wasser. Die Durstregulation soll im Kapitel der Osmoregulation näher besprochen werden.(9)

1.2.1 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wirkt sich in entscheidender Weise auf den Blutdruck sowie das extrazelluläre Volumen und die Elektrolytbalance aus. Das RAAS beschreibt eine Reihe enzymatischer Prozesse, bei denen das Endprodukt Angiotensin II (ATII) die stärkste physiologische Wirkung, im Sinne einer Steigerung des Blutdruckes sowie des extrazellulären Volumens, ausübt.(9, 10)

Initiiert wird die Kaskade des RAAS durch das Enzym Renin, welches in den Zellen der afferenten Arteriolen im Bereich des juxtaglomerulären Apparates gebildet und gespeichert wird. Die Stimuli für die Reninausschüttung sind ein niedriger Blutdruck in der afferenten Arteriole, eine verminderte Konzentration von Na⁺ im distalen Tubulus des Nephrons, sowie eine erhöhte sympathische Aktivität. Renin konvertiert Angiotensinogen, ein in der Leber produziertes Protein,

zu Angiotensin I. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) schließlich über enzymatische Spaltung zu Angiotensin II. ACE befindet sich primär in den Endothelien der Lunge.(3, 11)

Angiotensin II ist einer der potentesten Vasokonstriktoren des menschlichen Körpers. Des Weiteren stimuliert es direkt die Ausschüttung von Aldosteron aus der Nebennierenrinde, wodurch es zu einer vermehrten Na⁺ und Wasser-Resorption im distalen Tubulus und somit einer Erhöhung des EABV kommt, sowie von Noradrenalin aus postganglionären sympathischen Neuronen. Zusätzlich bewirkt es im Gehirn eine Ausschüttung von ADH und ACTH, die Steigerung des Durstgefühls sowie eine Desensibilisierung der Barorezeptoren, womit die blutdrucksteigernden Effekte potenziert werden.(10)

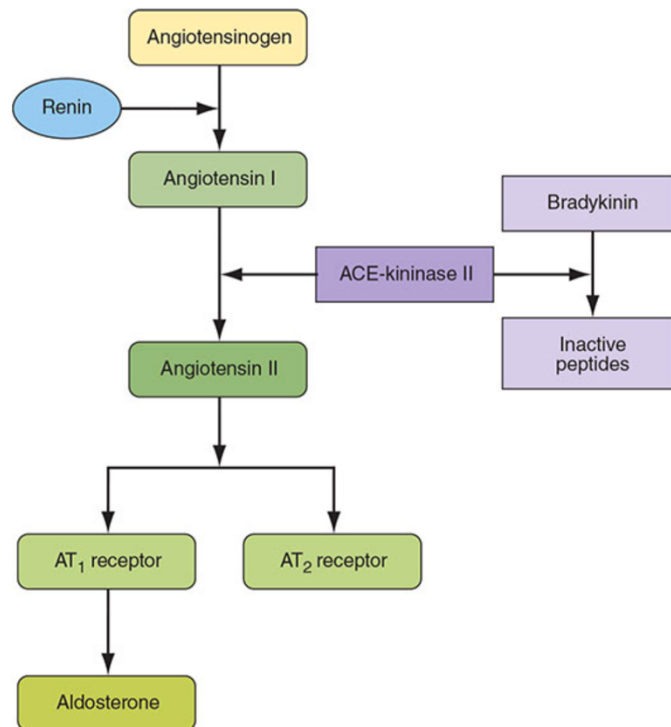


Abbildung 3: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (12)

ACE = angiotensin-converting-enzyme.

Quelle: Loscalzo J., Fauci A.S. Harrison's Principles of Internal Medicine, 21st ed. New York: McGraw Hill; 2022; (Fig. 277-2)

1.2.2 Barorezeptoren

Barorezeptoren sind Mechanorezeptoren, die an strategischen Stellen im Körper auf mechanische Wandspannungsunterschiede reagieren. Sie befinden sich verstreut über das vaskuläre System zwischen der Media und Adventitia von Arterien, jedoch vor allem im Aortenbogen, den afferenten Arteriolen und im Sinus caroticus. Die Barorezeptor-Aktivität beeinflusst direkt das Plasmavolumen als auch den Blutdruck und somit das EABV. Wird von den Barorezeptoren eine erniedrigte Wandspannung registriert, z.B. im Falle eines Blutdruckabfalles, kommt es zu einem afferenten Nervensignal, welches im ZNS zu einer Ausschüttung von ADH und folglich einer Wasserretention mit Erhöhung des Plasmavolumens führt. Des Weiteren kommt es zu einem efferenten katecholaminergen Signal in Richtung Herz, Niere und peripherer Widerstandsgefäße. An der Niere führt der parasympathische Reiz direkt zu einer erhöhten Natrium- und Wasserresorption. Dies verursacht einerseits eine Erhöhung des Plasmavolumens, andererseits einen erhöhten Cardiac Output, sowie mittels peripherer Vasokonstriktion einen erhöhten Blutdruck und das führt in Folge zu einem verbesserten EABV. Im Falle eines erhöhten EABV kommt es über die gleiche Nervenachse, diesmal jedoch über einen parasympathischen Reiz mittels Acetylcholin, zu einer Senkung des Blutdruckes und einer Reduktion der ADH-Ausschüttung.(10)

1.2.3 Das Antidiuretische Hormon (ADH)

Das Antidiuretische Hormon (ADH), auch Vasopressin genannt, ist als Effektorhormon des Hypothalamus wesentlich für die Osmoregulation zuständig und wird erst bei deutlicher Hypovolämie als volumenerhaltendes Hormon ausgeschüttet. Man kann sich das antidiuretische Hormon also als zweite Verteidigungslinie vorstellen, wenn die anderen volumenregulatorischen Prozesse nicht mehr suffizient sind, oder der Blutdruck deutlich fällt (10-15 mmHg).(1, 13)

Es handelt sich beim ADH um ein Nonapeptid, welches vorwiegend im Nucleus supraopticus und paraventricularis im Hypothalamus translatiert und über den Tractus supraopticohypophysialis zum Hypophysenhinterlappen transportiert wird.

Dort wird es gespalten und endokrin abgegeben. Der Hauptwirkungsort von ADH sind die Sammelrohre der Niere, wo es an V2-Rezeptoren bindet und somit die Expression von Aquaporin 2, einem Transmembranprotein, fördert. Über Aquaporin 2 kann schließlich freies Wasser aus den Sammelrohren rückresorbiert werden, dadurch wird der Harn konzentriert. Den Namen Vasopressin erhält das Hormon durch seine Wirkung auf die V1 Rezeptoren, wo es an Blutgefäßen eine Vasokonstriktion bewirkt.(14)

Aufgrund der Rückresorption von freiem Wasser, das sich über alle Körperkompartimente gleichmäßig verteilt, bleibt wenig davon im intravasalen Raum (ca. 8%), weshalb der Beitrag von ADH zum EABV eher gering ist. Das RAAS und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems sind die Hauptkomponenten zur Aufrechterhaltung des effektiven Blutvolumens, im physiologischen Setting sollte also ADH erst zur Volumenregulation ausgeschüttet werden, wenn die anderen Systeme aktiv (und ausgeschöpft) sind.(1)

Im Falle einer progredienten zirkulatorischen Hypovolämie steigt die ADH-Sekretion drastisch an. Die Baroregulation setzt sich in diesem Fall über die Osmoregulation hinweg, der Körper opfert sein osmotisches Gleichgewicht für die Aufrechterhaltung des Volumens.(15)

Die Wirkung von ADH soll im Kapitel der Osmoregulation näher besprochen werden.

1.3 Osmoregulation

Unter Osmoregulation versteht man die Aufrechterhaltung einer möglichst konstanten Serumosmolalität. Physiologisch beträgt diese 285-295 mmol/L. Aufgrund der freien Permeabilität von Wasser entlang der Körperkompartimente, bewegt es sich immer vom hypoosmolaren Kompartiment zum hyperosmolaren, um Unterschiede in der Osmolalität auszugleichen. Im Falle einer erhöhten Plasmaosmolalität fließt also Wasser von intrazellulär nach extrazellulär, was zu einer Schrumpfung der Zelle führt. Umgekehrt führt ein hypoosmolares Plasma zu einem Wassershift nach intrazellulär, was zu einer Zellschwellung führt. Beide

Szenarien können die zelluläre Integrität und Funktion stören und bedürfen daher einer engen Regulation.(13)

Die Messung und Regulation der Plasmaosmolalität geschieht über Osmorezeptoren, welche im anterioren Hypothalamus sitzen. Die Rezeptoren selbst sind Zellen, die mit Aquaporinen ausgestattet sind, um eine Wasserdiffusion ins Zellinnere zu ermöglichen. Je nach Osmolalität kommt es folglich zu einer Schwellung oder Schrumpfung der Zelle (Hypoosmolalität oder Hyperosmolalität).(16)

Schwillt die Zelle an, so kommt es zu einer Hyperpolarisation, was zu einer verringerten ADH-Ausschüttung führt. Im Umkehrschluss kommt es bei einer Zellschrumpfung zur Depolarisation, woraufhin ADH ausgeschüttet und ein Durstgefühl ausgelöst wird. Zusammengefasst kommt es bei einem Anstieg der Plasmaosmolalität zu einer ADH-Ausschüttung und Stimulation des Durstgefühls, während ein Abfall der Plasmaosmolalität die ADH-Sekretion und das Durstgefühl hemmt.(16)

Daraus lässt sich schließen, dass die ADH-Sekretion und das Durstgefühl die Schlüsselrollen in der Osmoregulation einnehmen.(15, 16)

1.3.1 Durst und ADH-Sekretion

Der Durst ist ein Mechanismus des Körpers, um sich vor Flüssigkeitsverlusten zu schützen. Der menschliche Körper verliert Flüssigkeit über die Nieren, den GI-Trakt, die Haut und den Respirationstrakt. Die Hauptstimuli für das Durstgefühl sind eine Erhöhung der effektiven Osmolalität im Extrazellularraum und eine intravaskuläre Hypovolämie. Eine Erhöhung der Plasmaosmolalität von 1-4% über dem Durchschnittswert löst im menschlichen Körper ein Durstgefühl aus, was sich wiederum durch einen trockenen Mund äußert. Gegenätzlich ist ein deutlich ausgeprägter hypovolämischer Stimulus über Barorezeptoren notwendig (Verlust von 4-8% des Plasmavolumens), um ein Durstgefühl auszulösen. Beim Durst handelt es sich also primär um einen sensiblen Regler der Osmolalität und erst sekundär des Volumens.(17)

Genauer gesagt ist das Durstgefühl die effektivste Methode, um unerwünschten Erhöhungen der Plasmaosmolalität vorzubeugen. Solange Wasser vorhanden und eine Person wach und bei geistiger Klarheit ist, kann es zu keiner signifikanten Erhöhung der Plasmaosmolalität kommen. Diese Aussage stellt sich eindrucksvoll im Falle eines Diabetes Insipidus unter Beweis, bei dem es zu renalen Wasserverlusten von bis zu 15L pro Tag kommt und betroffene PatientInnen durch ausreichende Trinkmengen ihre Plasmaosmolalität trotzdem konstant halten können.(1)

Eine fehlende Wasseraufnahme ist ein wichtiger Punkt in der Pathophysiologie der Hypernatriämie.

Die zweite wichtige Stellgröße der Osmoregulation ist die ADH-Sekretion. Wie bereits im Kapitel der Volumenregulation erwähnt, handelt es sich um ein hypothalamisches Hormon, welches über die Neurohypophyse ausgeschüttet und primär durch Osmorezeptoren, sekundär durch Volumensänderungen beeinflusst wird.(1)

Die ADH-Ausschüttung geschieht bereits bei geringeren Anstiegen in der Plasmaosmolalität, um ein ständiges Durstgefühl zu vermeiden.(15)

Durch eine normale menschliche Ernährung fallen jeden Tag metabolische Abfallstoffe und Elektrolyte an, welche die Niere ausscheiden muss. Je nach Diät unterscheidet sich die genaue Menge dieser gelösten Stoffe und wird im Englischen als *daily solute load (DSL)* bezeichnet. Grob geschätzt kann man das Körpergewicht mit 10 multiplizieren und damit bei einer normalen westlichen Diät die DSL abschätzen. (700 mmol in einer 70kg schweren Person).(18)

Die Ausscheidung der täglichen Menge an gelösten Stoffen (DSL) erfordert immer auch eine Ausscheidung von Wasser. Im Falle einer hohen ADH-Aktivität (viel Rückresorption von Wasser), wird die tägliche Stoffmenge mit wenig Wasser ausgeschieden. Es resultiert eine hohe Urinkonzentration im Sinne einer hohen Urinosmolalität. Im Umkehrschluss kommt es bei niedriger ADH-Aktivität zu einer vermehrten Wasserausscheidung und der Urin wird verdünnt (niedrige Urinosmolalität).(18)

Die Sekretion von ADH folgt nicht immer den physiologischen Bedürfnissen des menschlichen Körpers. Im Falle eines Syndroms der inadäquaten ADH-Ausschüttung (Syndrome of inadequate ADH-Secretion; SIADH) hat die vermehrte ADH-Ausschüttung keinen physiologischen Benefit im Sinne einer Aufrechterhaltung der Osmolalität oder des Volumens.(19)

Das SIADH hat zahlreiche Ursachen und wird im gleichnamigen Kapitel näher besprochen.

1.3.2 Das medulläre Interstitium als Treibkraft für die Osmoregulation

Die Henlesche Schleife in den Nephronen der Niere sorgt über das sogenannte Gegenstromprinzip für eine Osmolalitätserhöhung im medullären Interstitium der Niere. Über aktive Transportmechanismen (Na^+ - K^+ - 2Cl^- Ko-Transporter) kommt es im aufsteigenden Teil der Schleife zu einer Aufnahme von Natrium-Ionen in das anliegende Interstitium. Da in diesem Bereich freies Wasser den Ionen nicht folgen kann, verbleibt es im Tubulus und somit im Harn, welcher dadurch, im Vergleich zum nun hypertonen Interstitium, hypoton wird. In Folge fließt Wasser aus der absteigenden, wasserdurchlässigen Henleschen Schleife passiv in das hypertone Interstitium ein. Als Resultat wird energieeffizient eine Aufkonzentrierung des medullären Interstitiums erreicht. Im distalen Tubulus werden aus dem Harn noch mehr Ionen rückresorbiert, sodass der in den Sammelrohren ankommende Harn unter physiologischen Verhältnissen eine niedrige Osmolalität aufweist.(6)

Der in den Sammelrohren ankommende, im Vergleich zum medullären Interstitium hypotone Urin kann nun mittels ADH aufkonzentriert werden. Im Falle einer völligen Abwesenheit von ADH sind die Sammelrohre wasserundurchlässig und der ankommende Urin wird unverändert ausgeschieden. Umgekehrt ermöglicht ADH den Einbau von Aquaporinen und somit eine Aufnahme von Wasser in das hypertone benachbarte Interstitium. Die Blutgefäße im Interstitium nehmen das resorbierte Wasser auf und befördern es wieder in den Blutkreislauf. Daraus lässt sich schließen, dass die Urinosmolalität je nach Bedarf des Körpers in einer gesunden Niere zwischen 50 mOsm/kg und 1200 mOsm/kg aufweist.(6)

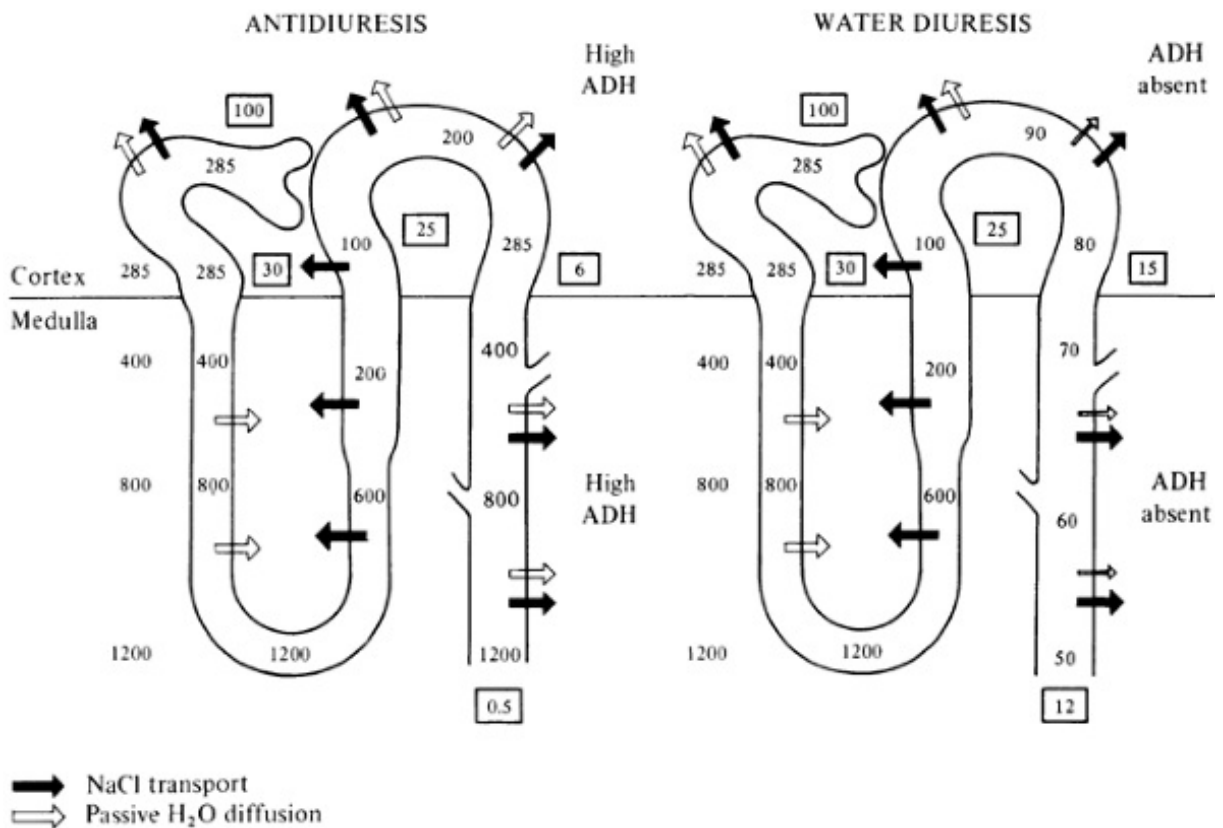


Abbildung 4: Zusammenfassung der Na⁺ und H₂O Resorption im menschlichen Nephron je nach ADH-Aktivität (6)

Die tubuläre Flüssigkeit und die Konzentrationen im Interstitium sind in miliosmol pro Kilogramm (mOsm/kg) ausgedrückt. Die großen, in Boxen ausgedrückten Zahlen beschreiben den prozentuellen Anteil des glomerulär filtrierten Primärharns an den jeweiligen Stellen im Tubulussystem. Bemerkenswert ist, dass in beiden Szenarien eine gleiche Konzentration der Tubulusflüssigkeit am Ende der Henleschen Schleife zu beobachten ist. Die Konzentration oder Dilution findet primär in den Sammelrohren mittels ADH statt.

Quelle: Rose BDPTW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5 ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Figure 4-14. Seite 98

1.3.3 Spezifisches Gewicht und Urinosmolalität

Die Messung der Urinkonzentration ist im klinischen Alltag wichtig und bei der Diagnostik und dem Management der Dysnatriämien unverzichtbar, weil sie einen Rückschluss auf die ADH-Aktivität gewährleistet. (20)

Ein hochkonzentrierter Urin spricht für eine hohe ADH-Aktivität, während ein stark verdünnter Urin die Abwesenheit von ADH indiziert. Es gibt zwei Möglichkeiten die Urin-Konzentration zu ermitteln:

Das spezifische Gewicht ist Teil jeder routinemäßigen Urinanalytik und misst einen Milliliter einer Lösung in Gramm. Aus dem spezifischen Gewicht lässt sich also die Zahl und das Gewicht der im Urin enthaltenen Partikel ermitteln. Dieser Messwert bietet eine Abschätzung der Urinkonzentration. Es bedarf jedoch großer Vorsicht, da Störfaktoren das spezifische Gewicht verfälschen können und die Genauigkeit in der Abschätzung der Urinkonzentration stark beeinflussen. Glucose, Röntgenkontrastmittel, intravenöse Immunglobuline, Proteine, Ketone und viele andere Stoffe führen zu einer Überschätzung der Urinkonzentration.(21)

Eine genauere Aussage über die Urinkonzentration kann über die direkte Messung der Urinosmolalität getroffen werden. Von klinischer Relevanz ist die Tatsache, dass dieser Test nicht routinemäßig mitbestimmt wird und separat angefordert werden muss. Die Urinosmolalität hat im Gegensatz zu anderen Laborparametern keine Normwerte und sollte immer im klinischen Kontext und im Hinblick auf die erwartete renale Funktion interpretiert werden. Die Messung der Urinosmolalität ist ein äußerst relevanter Test in der Diagnostik der Hyponatriämie.(1, 20)

2 Hyponatriämie

2.1 Einleitung und Definition

Die Hyponatriämie wird definiert als Serumnatriumkonzentration < 135 mmol/L und ist die häufigste Störung des Wasser- und Elektrolythaushalts im klinischen Alltag. Bis zu 30% der hospitalisierten PatientInnen weisen eine Hyponatriämie auf. Die Symptombreite erstreckt sich von asymptomatisch bis lebensbedrohlich.(22, 23)

Insgesamt ist die Hyponatriämie mit einer hohen Krankenhausverweildauer, Morbidität und Mortalität assoziiert.(23)

Aus diesen Gründen ist ein ausreichendes Verständnis über Pathophysiologie, Diagnostik und Therapieentscheidungen wichtig, um diese Elektrolytstörung adäquat erkennen und behandeln zu können.

2.2 Pathophysiologie

Aufgrund des wesentlichen Beitrags von Natrium zur Serumosmolalität, geht eine niedrige Natriumkonzentration in der Regel mit Hypoosmolalität einher.

Auslenkungen der Plasmaosmolalität können, wie im Kapitel "Osmoregulation" bereits besprochen, aufgrund der Diffusion von Wasser über alle Zellkompartimente, zu einer Zellschwellung oder Zellschrumpfung führen und müssen daher mit großer Sorgfalt behandelt werden.(13)

Grundsätzlich lässt sich die Hyponatriämie in hypo-, iso-, und hypertone einteilen, wobei es nur bei der hypotonen Hyponatriämie zu relevanten osmotischen Wasserverschiebung kommt. Aus diesem Grund wird die hypotone Hyponatriämie auch oft als „echte“ Hyponatriämie bezeichnet. Letztlich muss die Pseudohyponatriämie abgegrenzt werden, bei welcher es sich um ein Laborartefakt handelt, das erkannt werden muss, um unnötigen Therapieentscheidungen vorzubeugen.(1, 15)

Im Folgenden sollen die Pseudohyponatriämie und die iso- und hypertonen Hyponatriämien kurz erläutert werden. Anschließend folgt das für den klinischen

Alltag relevanteste Kapitel der hypotonen Hyponatriämie, welches im Detail pathophysiologisch aufgearbeitet wird.

2.2.1 Pseudohyponatriämie

Die Pseudohyponatriämie ist ein Messfehler, der mit einer normalen Serumosmolalität einhergeht. Die Ursache hierfür ist ein vergrößerter Anteil von festen gelösten Stoffen in der Blutprobe. Zugrunde liegt die Tatsache, dass manche Labormethoden die Natriumkonzentration nicht in Bezug auf das Plasmawasser, sondern auf das Plasmavolumen berechnen. Eine vergrößerte Fraktion der festen gelösten Stoffe, wie z.B. bei einer Hyperproteinämie (Multiples Myelom, intravenöse Immunglobuline) oder Hyperlipidämie unterschätzt somit die Natriumkonzentration. Ein wichtiger Hinweis ist hierbei die normale Plasmaosmolalität und die Abwesenheit von Symptomen der Hyponatriämie, da Proteine und Lipide keine effektiv osmotischen Substanzen sind und somit keine Wasserverlagerungen bewirken.(24, 25)

Die Pseudohyponatriämie tritt bei manchen älteren Labormethoden häufiger auf, wie z.B. der Flammenphotometrie. Trotzdem kann sie auch bei modernen Labormethoden, die mit Verdünnung arbeiten, zum Problem werden und die Erkennung dieses Messfehlers verhindert unnötige Diagnostik und Therapieschritte.(24)

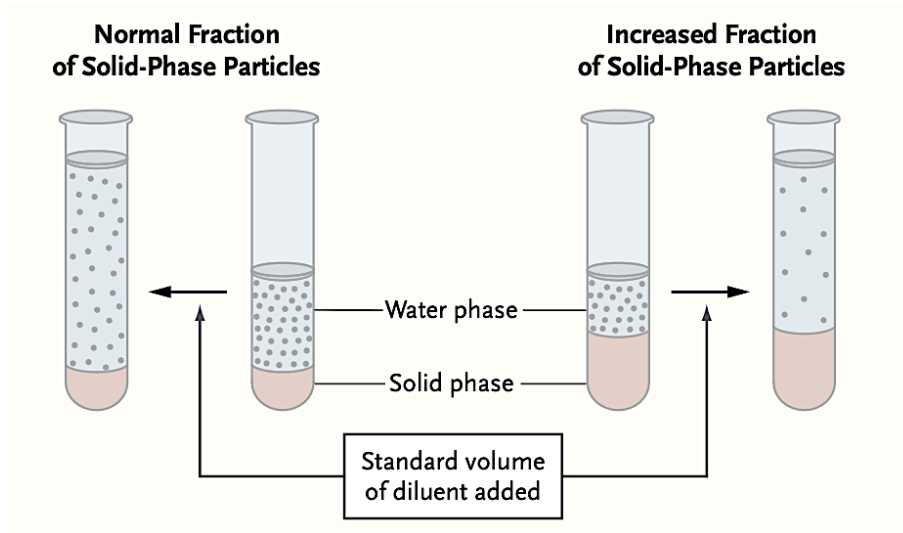


Abbildung 5: Die Pseudohyponatriämie ist ein Messfehler (24)

Normalerweise beinhaltet Serum einen 7% Anteil an festen Stoffen in Bezug auf das Volumen. Um möglichst wenig Serum für die Messung zu verbrauchen, wird es unter der Annahme, dass der Anteil an festen Stoffen 7% ist, immer gleichgradig verdünnt. Ist nun der feste Anteil höher als angenommen, so kommt es zu einer stärkeren Verdünnung und einer Unterschätzung der Ionenkonzentration (rechte Abbildung).

Quelle: Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Mind the Gap. The New England Journal of Medicine. 2003;349(15):1465-9.Fig.1.

2.2.2 Hypertone- und Isotone Hyponatriämie

Im Falle einer Hyponatriämie bei gleichzeitigem Vorliegen einer erhöhten oder normal gemessenen Plasmaosmolalität, liegen vermehrt osmotisch aktive oder inaktive Substanzen im Plasma vor. Bei ersteren handelt es sich am häufigsten um Glucose (Hyperglykämie) oder zuvor verabreichtes Mannitol. Es kommt durch die erhöhte effektive Osmolalität im Plasma zu einer Wasserverlagerung von intranach extrazellulär, was eine Verdünnung der extrazellulären Natriumkonzentration nach sich zieht.(26, 27)

Auch ineffektive osmotische Substanzen können die Plasmaosmolalität erhöhen, jedoch verursachen sie keine osmotischen Wasserverlagerungen und erklären nicht eine eventuell verminderte Natriumkonzentration, welche weiter abgeklärt werden sollte. Beispiele hierfür sind erhöhte Mengen an Harnstoff oder Ethanol im

Blut.(28) Der Unterschied zwischen bspw. Ethanol und Glucose im Bezug auf die Osmolalität liegt in ihrer Fähigkeit, osmotisch freies Wasser zu bewegen. Diese Fähigkeit nennt man effektive Osmolalität.(1, 3, 6)

Die effektive Osmolalität in mmol/kg H₂O kann wie folgt berechnet werden:

$$2 \times (\text{Serum Na (mmol/l)} + \text{Serum K (mmol)}) + \text{Serum Glucose (mg/dl)} / 18$$

Im Falle einer Hyperglykämie kann die Natriumkonzentration korrigiert werden, indem man für jede Erhöhung der Glucosekonzentration > 100 mg/dL über 100 mg/dL eine Verdünnung der Natriumkonzentration von 2.4 mmol/L annimmt. Als Beispiel würde man bei einem Patienten mit einer Glucose Konzentration von 600 mg/dL eine die Natriumkonzentration um 12 mmol/L nach oben korrigieren.(29)

$$(600-100) \times (2.4/100 \text{ mg/dL Glucose}) = 12 \text{ mmol/L.}$$

Wird die Hyperglykämie durch Verabreichung von Insulin korrigiert, sollte auch die Natriumkonzentration rasch wieder zu Normalwerten zurückkehren.(26)

Grundsätzlich ist es möglich, dass eine hyptonone Hyponatriämie gleichzeitig mit bspw. einer Hyperglykämie und konsekutiven hypertonen Hyperglykämie vorliegt. Das Ergebnis ist eine „echte“ Hyponatriämie mit isotonem Plasma.(30-32)

In den folgenden Abschnitten wird die Pathophysiologie der hypotonen Hyponatriämie und deren klinische Manifestationen näher beschrieben. Im Folgenden ist mit dem Begriff „Hyponatriämie“ immer die hypotone Hyponatriämie gemeint.

2.2.3 Hypotone Hyponatriämie

Grundsätzlich handelt es sich bei der Messung von Natrium um eine Konzentration, es wird also ein Verhältnis von Natrium zu Wasser bestimmt. Im Falle einer Hyponatriämie liegt mehr Wasser im Vergleich zu Natrium vor. Die hypotone Hyponatriämie ist immer Folge eines Wasserüberschusses, nicht eines Natriummangels.(13)

Der Wasserüberschuss tritt nach einer übermäßigen Wasserzufuhr im Vergleich zur Ausscheidungsfähigkeit der Niere auf. In den folgenden Szenarien ist dies der Fall:

- Zufuhr von zu viel Wasser und Überforderung der Nierenfunktion
- Normale Wasserzufuhr im Falle einer gestörten Nierenfunktion
- Normale Wasserzufuhr im Falle einer erhöhten ADH-Sekretion

Um die Ursachen der Hyponatriämie zu verstehen, ist es wichtig zu wissen, welche Faktoren an der Wasserausscheidung beteiligt sind.(1)

Im Falle einer normalen Nierenfunktion kommt es nur zur Hyponatriämie, wenn die Wassereinfuhr das tägliche maximale Urinvolumen übersteigt. Das maximale Urinvolumen ist von zwei Faktoren abhängig: Einerseits vom daily solute load (DSL) und andererseits von der minimalen Urinkonzentration (s. Kapitel Osmoregulation).(1, 13, 33)

Die minimale Urinkonzentration kann durch Messung der Urinosmolalität festgestellt werden.(34)

Die maximale tägliche Urinmenge kann ermittelt werden, indem man den DSL durch die minimale Urinkonzentration teilt.(1)

Gesunde Nieren können Harn auf bis zu 1200 mmol/L konzentrieren und auf bis zu 50 mmol/L verdünnen. Dadurch ergibt sich eine enorme Spannweite an möglichen Urinvolumina und die Möglichkeit einer genauen Osmoregulation mittels ADH.(3)

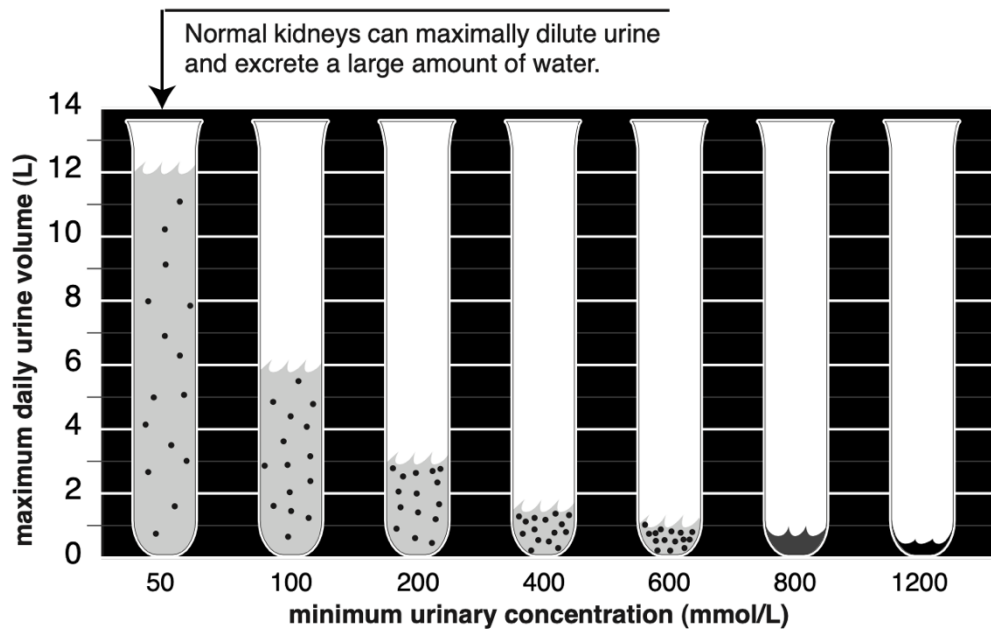


Abbildung 6: Urinvolumen in Abhängigkeit von der Urinkonzentration (1)

Gesunde Nieren haben eine erstaunlich große Spannweite, was ihre Menge an Urinvolumen betrifft. Bei völliger Abwesenheit von ADH und normaler solute load, kann die Niere 12L Wasser in 24h ausscheiden. Umgekehrt kann bei maximaler ADH-Aktivität und Urinkonzentration die tägliche Menge an obligat auszuscheidenden Stoffen schon mit 0.5 L Urin eliminiert werden.

L = Liter; mmol = millimol

Quelle: Faubel S, Topf J. *The Fluid, Electrolyte & Acid-Base Companion*. Chelsea, Michigan: Sheridan; 1999. S. 117.

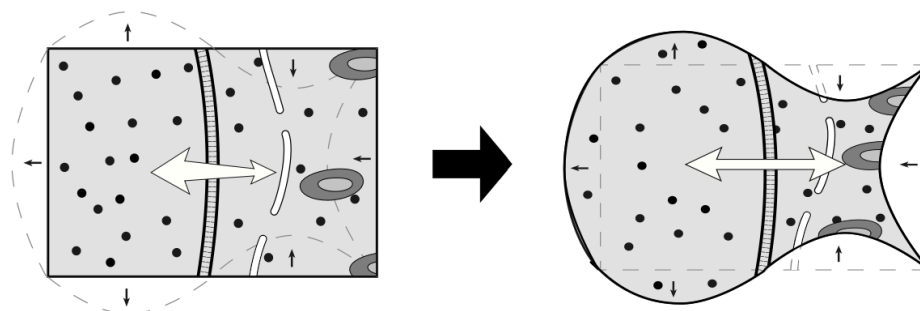
Stellt man sich einen Menschen vor, der eine maximale tägliches Urinvolumen von 12 L hat, so entwickelt er bei einer Wasserzufuhr von > 12 L eine Hyponatriämie. (siehe Abbildung 6)

2.2.4 Folgen der Hypoosmolalität und Zellschwellung

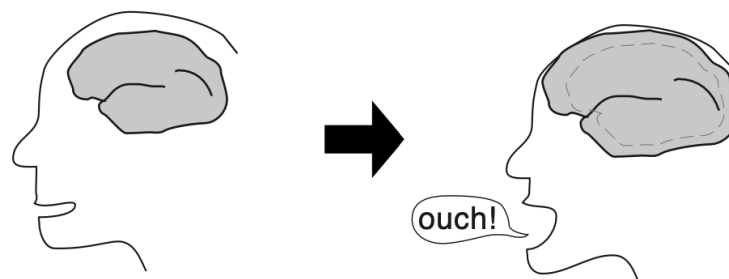
Wie bereits im Kapitel "Osmoregulation" besprochen, führen rasche Veränderungen in der Plasmaosmolalität zu einer Wasserverteilung über die Körperkompartimente. Im Falle der hypotonen Hyponatriämie wird der Extrazellularraum im Vergleich zum Intrazellularraum hypoosmolar und hypoton. Um diese Veränderung auszugleichen, kommt es zu einem Wassereinfluss von

extra- nach intrazellulär. Es kommt zur Zellschwellung und zum Hirnödem. Dieser Zustand tritt in der Regel nur ein, wenn es zu einer raschen Veränderung der Plasmaosmolalität kommt und das Gehirn nicht genug Zeit hat, um sich an sein hypotones Milieu anzupassen. Die Anpassung findet größtenteils durch Reduktion von osmotisch aktiven Substanzen im Zellinneren statt (Kalium und organische Stoffe) und dauert ca. 24h – 48h.(15)

Aus dieser Erkenntnis folgt die gängige Einteilung der Hyponatriämie in akut (< 48h) und chronisch (> 48h).



In hyponatremia, water is osmotically drawn into the intracellular compartment which causes cells to swell.



Cellular swelling is particularly problematic in the brain.

Abbildung 7: Die Hyponatriämie führt zur Zellschwellung (1)

Fällt die effektive Osmolalität im Plasma ab und dem Körper bleibt nicht genug Zeit, um den Osmolalitätsunterschied durch Reduktion intrazellulärer effektiver osmotischer Substanzen auszugleichen, kommt es zu einem Einfluss von Wasser in den Intrazellulärraum. Die daraus resultierende Zellschwellung führt zum Hirnödem und zur Symptomatik der hypotonen Hyponatriämie.

Quelle: Faubel S, Topf J. *The Fluid, Electrolyte & Acid-Base Companion*. Chelsea, Michigan: Sheridan; 1999. S. 151.

2.3 Klinisches Bild und Klassifikation

Nach der europäischen „Konsensus Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie“, erfolgt eine Einteilung nach dem Zeitverlauf, der Schwere der Symptomatik und der Höhe der Natriumkonzentration im Serum.(15)

Die Hyponatriämie ist definiert als Serumnatriumkonzentration < 135 mmol/L.

Einteilung nach der Höhe der Natriumkonzentration:

- Milde Hyponatriämie: 130-135 mmol/L
- Moderate Hyponatriämie: 125-129 mmol/L
- Schwerwiegende Hyponatriämie: < 125 mmol/L

Der Begriff „schwerwiegend“ soll Verwechslungen mit der „schweren“ Symptomatik vermeiden.(15)

Einteilung nach dem Zeitverlauf:

- Akute Hyponatriämie: besteht seit weniger als 48h
- Chronische Hyponatriämie: besteht seit mehr als 48h
- Im Falle, dass die Dauer des Bestehens nicht klar auszumachen ist, soll von einer chronischen Hyponatriämie ausgegangen werden. Grund dafür ist die hohe Prävalenz der chronischen Hyponatriämie und es gilt, einer Überkorrektur vorzubeugen.(15, 35)

Einteilung nach Schwere der Symptomatik:

- Moderate Hyponatriämie: Biochemischer Nachweis einer Hyponatriämie unter Anwesenheit von moderaten Symptomen
- Schwere Hyponatriämie: Biochemischer Nachweis einer Hyponatriämie unter Anwesenheit von schweren Symptomen

Moderate Symptome sind: Übelkeit ohne Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrung.

Schwere Symptome sind: Erbrechen, kardiorespiratorischer Distress, Somnolenz, Krampfgeschehen und Koma (GCS < 8).(15)

Das Symptomspektrum der Hyponatriämie ist breit und reicht von leichter Konzentrationsschwäche bis zu Koma und Tod. Diese Erkenntnis zeigt auch eine prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie aus der Schweiz im Jahre 2015, in die knapp 300 PatientInnen mit einer Hyponatriämie < 125 mmol/L eingebunden wurden. Das häufigste Symptom war generalisierte Schwäche (69%), gefolgt von Abgeschlagenheit (59%), Übelkeit (44%), Gedächtnisstörungen (35%), Konzentrationsstörungen (35%), Gangstörungen (42%), Erbrechen (30%), Sturzgeschehen (20%) und rezidivierende Stürze (16%). In 4% der Patienten wurde eine Fraktur berichtet. Ein kleiner Prozentsatz präsentierte sich mit schweren neurologischen Symptomen wie epileptische Anfälle (5%) und fokale neurologische Defizite (5%). (36)

Obwohl die Symptomatik der akuten Hyponatriämie einleuchtend und gut etabliert ist, konnte in den letzten Jahren auch die chronische Hyponatriämie und ihre Folgen immer mehr beleuchtet werden. Vor allem kognitive Defizite, Fallneigung und Gangstörungen können schon bei milden und chronischen Hyponatriämien beobachtet werden.(37)

Wie unter anderem in der Rotterdam Studie von 2011 gezeigt werden konnte, leiden Patienten mit chronischer Hyponatriämie außerdem öfter an Osteoporose und weisen eine erhöhte Frakturneigung auf.(38-40)

Wald et al. konnten 2010 zeigen, dass eine Hyponatriämie mit einer erhöhten Gesamtmortalität assoziiert ist.(41)

2.4 Ursachen der hypotonen Hyponatriämie

Die Ursachen der Hyponatriämie sind vielfältig und oft multifaktoriell. Neben den bereits besprochenen Ursachen für die hyper- und isotonen Hyponatriämien, die nicht mit der klinischen Symptomatik einer Hypoosmolalität einhergehen, soll im Folgenden eine Einteilung der Ätiologie der hypotonen Hyponatriämie nach dem

extrazellulären Volumen (EZV) erfolgen. Dies dient einerseits zum Verständnis der Pathophysiologie, als auch zur Überleitung in die Diagnostik und Therapie.

2.4.1 Erhöhtes Extrazellulärvolumen

Erkrankungen, die mit einem erhöhten Extrazellulärvolumen einhergehen, sind oft mit einem niedrigen effektiven arteriellen Volumen vergesellschaftet, weil sich die vermehrte Flüssigkeit im Interstitium sammelt und oft kein suffizienter Blutdruck gegeben ist. Grundlegend gehören hierzu die Niereninsuffizienz, die Herzinsuffizienz, die Leberzirrhose und das nephrotische Syndrom.(3)

2.4.1.1 Niereninsuffizienz

Bei der Niereninsuffizienz kommt es zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Fähigkeit der Niere, Harn zu konzentrieren nimmt mit sinkender GFR ab, dadurch hängt die Verdünnungsfähigkeit der Niere nicht mehr mit der Sekretion von ADH, sondern mit der Anzahl an osmotischer Substanz im Urin zusammen. Folglich kann es bei einer Niereninsuffizienz leicht zu einer Überwässerung und konsekutiv zu einer Hyponatriämie kommen.(15)

Die minimale Urinosmolalität einer gesunden Niere beträgt, wie im Kapitel zur Osmoregulation besprochen, 50 mmol/L. Bei einem Verlust der Verdünnungsfunktion kann diese minimale Urinosmolalität auf beispielweise 250 mmol/L ansteigen, was eine verminderte Wasserexkretion zur Folge hat.(1)

Im Falle einer Niereninsuffizienz kommt es zu einem Anstieg der Nierenretentionsparameter, darunter auch Harnstoff. Harnstoff erhöht die Plasmaosmolalität, weshalb im diagnostischen Prozess eine normale Serumosmolalität gemessen werden kann. Da er jedoch eine ineffektive osmotische Substanz ist und nicht zur Tonizität des Plasmas beiträgt, erklärt eine erhöhte Harnstoffkonzentration nicht eine gleichzeitig vorliegende Hyponatriämie. Die Hyponatriämie ist also „echt“ und sollte, wenn notwendig, therapiert werden.(42)

2.4.1.2 Herzinsuffizienz

Wie *Gheorghide et al.* zeigen konnten, weisen bis zu 30% der PatientInnen mit einer Herzinsuffizienz in den Stadien der New York Heart Association (NYHA) III – IV eine Hyponatriämie auf.(43) Unabhängig von anderen Komorbiditäten hat diese Patientengruppe alleine durch die Hyponatriämie eine erhöhte Mortalitätsrate und ein größeres Risiko einer Verschlimmerung der Herzinsuffizienz.(43, 44)

Im Falle einer Herzinsuffizienz kommt es zu einer Abnahme des Cardiac Output und folglich zu einer Reduktion des Blutdrucks. Damit reduziert sich, wie im Kapitel zur Volumenregulation besprochen, das effektive intraarterielle Volumen (EABV).(1)

Durch den Reiz der Hypovolämie kommt es zu einer erhöhten RAAS-Aktivität und ADH-Sekretion. Durch die Rückresorption von Natrium und Wasser wird die betroffene Person hypervoläm. Klinische Stigmata der Herzinsuffizienz sind unter anderem schwerkraftabhängige Ödeme, Pleuraergüsse, gestaute Jugularvenen und ein Lungenödem mit folglichem Dyspnoe.(45)

2.4.1.3 Leberzirrhose

Auch im Falle einer Leberzirrhose haben PatientInnen, die eine Hyponatriämie aufweisen ein ungünstigeres Outcome.(46) *Angeli et al.* zeigten in einer prospektiven internationalen Studie mit 997 PatientInnen, dass bis zu 50% der Zirrhotiker eine Natriumkonzentration < 135 mmol/L aufwiesen. Eine Hyponatriämie mit Werten < 120 mmol/L ist bei dieser Patientengruppe selten anzutreffen.(47)

Bei der Leberzirrhose kommt es aufgrund eines sinkenden onkotischen Drucks sowie einer vermehrten peripheren Vasodilatation zu einem erniedrigten Blutdruck. Das effektive arterielle Volumen ist also niedrig und der Körper aktiviert seine Mechanismen zur Aufrechterhaltung des Volumens wie das RAAS, den Sympathikotonus und die ADH-Sekretion. Durch den fehlenden onkotischen Druck verliert der Körper jedoch Volumen aus dem Plasma an das Interstitium (Aszites),

was das niedrige effektive arterielle Blutvolumen aufrechterhält, und die extrazelluläre Hypervolämie verschlimmert.(48)

2.4.1.4 Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom wird oft als Ursache der hypervolämischen Hyponatriämie genannt, ist jedoch im Vergleich zur Leberzirrhose, sowie der Herz- und Niereninsuffizienz eine seltenere Ursache.(49)

Der genaue Pathomechanismus zur Entstehung der Hyponatriämie im Zuge eines nephrotischen Syndroms ist vielseitig. Neben eines verminderten arteriellen Blutvolumens durch einen Verlust des onkotischen Druckes aufgrund der gravierenden Proteinurie spielen weitere Faktoren wie die Verwendung von Diuretika eine Rolle.(15)

2.4.2 Normales Extrazellulärvolumen

Die euvolämische Hyponatriämie ist häufig und macht 60% der Hyponatriämien aus. Die wichtigste Ätiologie ist hierbei das Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (31), jedoch können auch eine relativ zum *daily solute load* erhöhte Wasseraufnahme und endokrine Erkrankungen ursächlich sein.(6)

2.4.2.1 Das Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung

Beim Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung (SIADH) kommt es unabhängig von osmotischen oder hypovolämischen ADH-Stimuli zu einer pathologischen Ausschüttung von Vasopressin. Beim SIADH besteht kein hypovolämer oder osmotischer Stimulus für die ADH-Ausschüttung. Im Gegenteil wird trotz progredienter Hypoosmolalität des Plasmas weiter ADH ausgeschüttet.(3) Das pathologisch ausgeschüttete ADH führt zu einem Zustand der effektiven Hypervolämie, jedoch kommt es konsekutiv zu einer Hemmung der volumenerhaltenden Mechanismen wie z.B. des RAAS-Systems. Es resultiert eine

Euvolämie.(1) Aufgrund der Hemmung des RAAS-Systems kommt es auch zu einer reduzierten Rückresorption von Na⁺ im Tubulussystem der Niere, was eine erhöhte Urin-Natriumkonzentration zur Folge hat.(50) Durch die ungehemmte Ausschüttung von ADH kommt es zu einer progressiven Hyponatriämie, die erst durch das sogenannte „ADH-Escape“ eingedämmt wird, wobei die V2-Rezeptoren in der Nieren hinunterreguliert werden.(51, 52)

Aufgrund der pathologischen ADH-Ausschüttung ist die Urinosmolalität bei Individuen mit SIADH inadäquat hoch. Trotz niedriger Plasmaosmolalität produziert der Körper inadäquat konzentrierten Urin, anstatt freies Wasser auszuschütten und seine Osmolalität zu wahren.(15)

Das SIADH wird durch eine Reihe von Erkrankungen ausgelöst, wie z.B. pulmonale Erkrankungen, Malignitäten, ZNS-Erkrankungen und Medikamente.(19) Die Ätiologie und Definition des SIADH unterscheiden sich in verschiedenen Publikationen.

Die häufigsten sollen in der Folgenden Abbildung aufgezeigt werden.

Malignant diseases	Pulmonary disorders	Disorders of the central nervous system	Drugs	Other causes
<i>Carcinoma</i>	<i>Infections</i>	<i>Infections</i>	<i>Drugs that stimulate release of AVP or enhance its action</i>	<i>Hereditary</i> (gain of function mutations of the vasopressin V2 receptor)
Lung (small cell, mesothelioma)	Bacterial pneumonia	Encephalitis	Chlorpropamide	<i>Idiopathic</i>
Oropharynx	Viral pneumonia	Meningitis	SSRIs	<i>Transient</i>
Gastro-intestinal tract (stomach, duodenum, pancreas)	Pulmonary abscess	Brain abscess	TCA's	Exercise-associated hyponatraemia
Genitourinary tract (ureter, bladder, prostate, endometrium)	Tuberculosis	Rocky Mountain spotted fever	Clofibrate	General anaesthesia
Endocrine thymoma	Aspergillosis	AIDS	Carbamazepine	Nausea
<i>Lymphomas</i>	<i>Asthma</i>	Malaria	Vincristine	Pain
<i>Sarcomas</i>	<i>Cystic fibrosis</i>	<i>Bleeding and masses</i>	Nicotine	Stress
Ewing sarcoma	<i>Respiratory failure associated with positive pressure</i>	Subdural haematoma	Antipsychotic drugs	
		Subarachnoid haemorrhage	Ifosfamide	
		Cerebrovascular accident	Cyclo-phosphamide	
		Brain tumours	NSAIDs	
		Head trauma	MDMA ('ecstasy')	
		Hydrocephalus	<i>AVP analogues</i>	
		Cavernous sinus thrombosis	Desmopressin	
		<i>Other</i>	Oxytocin	
		Multiple sclerosis	Vasopressin	
		Guillain-Barré syndrome		
		Shy-Drager syndrome		
		Delirium tremens		
		Acute intermittent porphyria		

Abbildung 8: Ursachen des SIADH (52)

Quelle: Hoorn EJ, Zietse R. Approach to the patient with hyponatremia. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, editors. Clinical Nephrology. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2016. p. 249-60. Table 28.3.

Anzumerken gilt, dass das SIADH eine Ausschlussdiagnose ist.(15) Die Diagnosekriterien wurden bereits 1967 von *Schwartz und Bartter* begründet und haben sich seither nicht verändert.(53) Sie sollen im Kapitel „Diagnostik“ näher erläutert werden.

2.4.2.2 Psychogene Polydipsie

Unter Psychogener Polydipsie versteht man einen zwanghaften Konsum von Wasser. PatientInnen mit dieser Störung konsumieren oft hohe Mengen an Wasser von bis zu 20 L täglich. Eine Hyponatriämie entsteht, weil die massenhafte Wasserzufuhr die Exkretionsfähigkeit der Niere übersteigt. Bei normaler Nierenfunktion versucht der Körper hierbei den Urin maximal zu verdünnen, um die enormen Mengen an freiem Wasser loszuwerden und die Plasmaosmolalität aufrecht zu erhalten. Dies äußert sich in einer niedrigen Urinosmolalität (maximal Verdünnter Harn; < 100 mmol/L) und spielt in der Diagnostik der Hyponatriämie eine große Rolle.(1, 20)

Das Krankheitsbild der psychogenen Polydipsie tritt häufiger bei psychisch kranken PatientInnen, vor allem bei Schizophrenie auf. Bei dieser Gruppe von Individuen bestehen oft zusätzliche Faktoren, die eine Hyponatriämie begünstigen, z.B. eine hypothalamische Dysfunktion im Sinne eines SIADH, die eine vermehrte ADH-Ausschüttung nach sich zieht. Ein weiterer contribuierender Faktor ist die Einnahme von anticholinergen Substanzen, die oft mit einem trockenen Mund und damit vermehrtem Durstgefühl einhergeht.(54, 55)

2.4.2.3 Einseitige Ernährung

Eine einseitige, protein- und salzarme Ernährung kann mit einer niedrigen Aufnahme löslicher Stoffe einhergehen, die für die Exkretion von freiem Wasser von Bedeutung sind (niedriges daily solute load). Nennenswert sind hierbei zwei Entitäten. Die Bier-Potomanie, welche bei Alkoholikern anzutreffen ist, die fast oder ausschließlich Bier konsumieren und das „Tea and Toast Syndrome“, das

häufiger bei älteren Menschen anzutreffen ist, die, wie der Name impliziert, kaum lösliche Stoffe zu sich nehmen.(54)

Auch im Falle einer Anorexia nervosa kann es, bei vermehrtem Wasserkonsum, schneller zu einer Hyponatriämie kommen. Die Pathophysiologie ist hierbei gleich wie bei der psychogenen Polydipsie, außer, dass die Menge an konsumiertem Wasser teilweise deutlich geringer ausfällt, da bereits bei niedrigeren Wassermengen die maximale Exkretionsfähigkeit der Niere durch die Abwesenheit von löslichen Stoffen überschritten ist.(56) Die Urinosmolalität ist auch bei diesen Individuen in der Regel niedrig und kann diagnostisch hilfreich sein.(20)

Miller et al. beschreiben in einer Querschnittsstudie von 2005 in einem Kollektiv von 214 Frauen mit Anorexia nervosa eine Hyponatriämie in 19.7% der Patientinnen.(57)

Wie auch bei der psychogenen Polydipsie ist die Genese der Hyponatriämie bei PatientInnen mit einseitiger Ernährung oft multifaktoriell und oft nicht vollständig nachzuvollziehen.(54)

2.4.2.4 Hypothyreose

Die Hypothyreose wird in vielen diagnostischen Algorithmen als Ursache für eine Hyponatriämie genannt, verursacht diese jedoch nur in den seltensten Fällen.(58)

Nur schwere Fälle einer klinisch evidenten Hyponatriämie verursachen eine relevante Hyponatriämie wie 2020 von *Warner et al.* gezeigt wurde. In dieser Studie korrelierte die Abnahme der Serumnatriumkonzentration mit erhöhten Thyreoidea Stimulierendes Hormon (TSH)-Werten, sodass eine Abnahme des Natriums um 0.14 mmol/L mit einer TSH-Erhöhung um 10 mU/L assoziiert war.(59)

2.4.2.5 Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Die Nebennierenrindeninsuffizienz (Hypoaldosteronismus) wird in den primären und sekundären Hypoaldosteronismus unterteilt.

Bei der sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz kommt es zu einem Problem in der hypothalamisch-hypophysären Achse. Meist wird sie durch Hypophysentumore ausgelöst. Die Hyponatriämie ergibt sich aus dem daraus resultierenden Hypocortisolismus. Da Cortisol in der Regel hemmend auf die ADH-Sekretion wirkt, kommt es beim Hypocortisolismus zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung und folglich zu einem SIADH-ähnlichen Bild der Hyponatriämie.(12, 52)

2.4.3 Reduziertes Extrazellulärvolumen

Einer Hyponatriämie mit reduziertem Extrazellulärvolumen liegt meist ein Verlust von Natrium und Wasser zugrunde, wobei ersterer überwiegt.(1)

Eine Reduktion des zirkulatorischen Volumens ist ein potenter Stimulus für die Ausschüttung von ADH. Die Folge ist eine vermehrte Rückresorption von freiem Wasser. Die vermehrte Rückresorption von Wasser verursacht eine Senkung der Plasmaosmolalität, was wiederum die ADH-Sekretion hemmt. Im Falle einer persistierenden Hypovolämie überwiegt der hypovoläme Stimulus jedoch und der Körper opfert seine Plasmaosmolalität für die Aufrechterhaltung des Volumens („Volume rules“).(52)

Grundsätzlich kann zwischen renalen und extra-renalen Natrium- und Wasserverlusten unterschieden werden.(30) Die Bedingung zur Entwicklung einer Hyponatriämie ist, dass die Flüssigkeitsverluste mit freiem Wasser gedeckt werden und es somit zur Verdünnung kommt.(1)

Renale Natriumverluste werden meist durch Diuretika verursacht, welche die Urinmenge durch vermehrte Ausscheidung von Salz und Wasser erhöhen. Extra-renale Wasserverluste geschehen über den GI-Trakt aufgrund von Übelkeit und Erbrechen oder über die Haut, z.B. bei schweren Verbrennungen.(15, 52)

Unterscheiden kann man renale und extra-renale Natriumverluste über das Urin-Natrium. Aufgrund des Wirkungsmechanismus von Diuretika ist bei renalen Verlusten das Urin-Natrium hoch, bei GI-Verlusten wird mittels Rückresorption von Natrium und Wasser versucht, so viel Volumen wie möglich beizubehalten, das Urin-Natrium ist niedrig.(52)

2.4.3.1 Extra-renaler Natriumverlust

Zu den Ursachen des extra-renalen Natriumverlusts zählen Durchfall, Erbrechen, Verluste über die Haut, belastungsassoziierte Natriumverluste, Endokrinopathien und der Missbrauch von 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA).(60)

2.4.3.1.1 Gastrointestinale Natriumverluste

Im Falle eines Durchfalls kommt es zum Verlust von Natrium und Wasser. Nimmt das effektive intraarterielle Volumen stark genug ab, kommt es zu einem hypovolämen Reiz, der die Ausschüttung von ADH nach sich zieht. Wenn die Rückresorption von freiem Wasser im Vergleich zur Rückresorption von Natrium und Wasser mittels RAAS überwiegt, kommt es zu einer Hyponatriämie. Starke Emesis führt zu einer metabolischen Alkalose und konsekutiv zu einem Verlust von Natrium und Kalium über die Niere. Obwohl in der Regel die Urin-Natrium Konzentration im Falle eines gastrointestinalen Natriumverlusts niedrig ist, verkörpert die Urin-Chlorid Konzentration ($< 10 \text{ mmol/L}$) im Falle einer Emesis einen besseren Marker für die Volumendepletion.(60, 61)

2.4.3.1.2 Belastungsassoziierte Hyponatriämie

Die belastungsassoziierte Hyponatriämie ist als Serumnatriumkonzentration $< 135 \text{ mmol/L}$ im Setting einer vermehrten körperlichen Belastung über 24h definiert. Sie wird bei allen Arten von Ausdauersport beobachtet.

Pathophysiologisch liegen ihr ein übermäßiger Wasserkonsum und eine verstärkte

ADH-Ausschüttung zugrunde. Die vermehrte ADH-Sekretion kann multifaktoriell bedingt sein, unter anderem durch Stress, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen, sowie Hypoglykämie.(62)

2.4.3.1.3 MDMA und Hyponatriämie

Der Missbrauch von MDMA ist mit schweren Nebenwirkungen assoziiert, darunter Hyperthermie, Rhabdomyolyse, Leberversagen, Disseminierte intravasale Koagulation (DIC), zerebrale Infarkte, psychiatrische Veränderungen, kardiale Arrhythmien und Hyponatriämie.(63)

Die Pathophysiologie hinter der Hyponatriämie ist vermutlich eine durch Drogen induzierte Stimulation der ADH-Sekretion.(63) Eine Hyperthermie mit konsekutiven Verlusten von Natrium und Wasser zugunsten des Letzteren kann contribuierend wirken.(64) Zusätzlich führt MDMA direkt zu einem Einbau von Aquaporin-2 - Kanälen in den Sammelrohren, was sich positiv auf die Rückresorption von freiem Wasser auswirkt.(65)

2.4.3.2 Renaler Natriumverlust

Ein Verlust von Natrium über den Urin kann zu einer Hypovolämie und konsekutiv zu einer ADH-Ausschüttung mit vermehrter Rückresorption von freiem Wasser führen.(66) In den meisten Fällen ist dieser Natriumverlust die Folge von Diuretika, insbesondere Thiaziddiuretika, seltener kann eine primäre Nebenniereninsuffizienz oder ein zerebrales Salzverlustsyndrom beteiligt sein.(52)

2.4.3.2.1 Thiazid-induzierte-Hyponatriämie (TIH)

Ein vermehrter Verlust von Natrium über den Urin kann, wie im Kapitel Volumenregulation besprochen, eine ADH-Ausschüttung nach sich ziehen. Aus diesem Grund geht man davon aus, dass eine vermehrte Ausscheidung von

Natrium durch insbesondere Thiaziddiuretika und einer konsekutiven Rückresorption von freiem Wasser eine Hyponatriämie auslöst.(67)

Thiaziddiuretika wirken über eine Blockade des Natrium-Chlorid-Ko-Transporters im Anfangsteil des distalen Tubulus, dies führt zu einer vermehrten Ausscheidung von Natrium und Chlorid. Sie finden unter anderem bei der Therapie der Hypertonie Verwendung.(67, 68) Die Assoziation zwischen der Einnahme von Thiaziden und der Hyponatriämie ist gut beschrieben. Prävalenzen der Hyponatriämie unter PatientInnen unter Thiazid-Therapie reichen von 5% bis 30%.(69) Nicht alle PatientInnen unter Thiaziddiuretika-Therapie sind gleich anfällig für eine Hyponatriämie. Ein erhöhtes Risiko besteht bei weiblichem Geschlecht, höherem Alter und niedrigem Body-Mass-Index (BMI).(67) Neben der obengenannten barorezeptorabhängigen hypovolämie-induzierten ADH-Ausschüttung werden zahlreiche andere pathophysiologische Mechanismen zur Entstehung der TIH diskutiert. Darunter eine exzessive Wasseraufnahme, eine Depletion der Kationen, eine osmotische Inaktivierung von Natrium und eine eingeschränkte Fähigkeit, freies Wasser auszuschcheiden.(67) Die TIH kann sich innerhalb von 1-2 Tagen nach Ersteinnahme eines Thiaziddiuretikums entwickeln, ein Auftreten der Elektrolytstörung nach mehreren Monaten oder Jahren unter Thiazid-Therapie ist jedoch auch möglich und sogar wahrscheinlicher.(69) Eine TIH sollte in der Regel langsam korrigiert und das Thiaziddiuretikum abgesetzt werden. Eine Rückkehr zu normalen Natriumwerten kann sich oft als langwierig gestalten.(67)

Schleifendiuretika hingegen sind selten Ursache einer Hyponatriämie, da sie durch die Hemmung der Natriumrückresorption in der Henleschen Schleife die Osmolalität des medullären Interstitiums senken und somit auch die Harnkonzentration einschränken, wodurch weniger freies Wasser rückresorbiert werden kann.(70)

2.4.3.2.2 Primäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Bei der primären Variante der Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) kommt es zu einer Destruktion beider Nebennierenrinden, meist durch einen

Autoimmunprozess und es folgt eine inadäquate Sekretion von Cortisol und Aldosteron. Durch einen Feedback Mechanismus kommt es zu einer vermehrten Stimulation des Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH).(52)

CRH wiederum stimuliert die Ausschüttung von Adrenocorticotrophem Hormon (ACTH) und ADH. Dies führt zu einer Hyponatriämie. Ein weiterer postulierter Mechanismus ist eine durch die Nebenniereninsuffizienz ausgelöste Hypovolämie und dadurch ein hypovolämer Reiz für die ADH-Ausschüttung, sowie ein renaler Verlust von Natrium durch den Aldosteronmangel.(1, 52, 71)

2.4.3.2.3 Zerebrales Salzverlustsyndrom

Bei PatientInnen mit intrakraniellen Prozessen wie der Subarachnoidalblutung wurde ein Syndrom beschrieben, bei dem es zu renalen Natriumverlusten kommt. Pathophysiologisch wird eine vermehrte Ausschüttung von brain-natriuretic-peptide (BNP) diskutiert.(72) Das zerebrale Salzverlustsyndrom ist seltener als das SIADH und die sekundäre Nebenniereninsuffizienz, sollte jedoch erkannt werden, da die Therapie im Gegensatz zu den anderen beiden Erkrankungen aus einer Volumensubstitution besteht.(15, 73)

Um das SIADH vom zerebralen Salzverlustsyndrom zu unterscheiden, sollten die Serum-Harnstoffkonzentration, die Serum-Harnsäurekonzentration, das Urin-Volumen, die Urin-Natriumkonzentration, der Blutdruck und der zentralvenöse Druck evaluiert werden.(15)

	SIADH	Zerebraler Salzverlust
Serum Harnstoffkonzentration	Normal-niedrig	Normal-hoch
Serum Harnsäurekonzentration	Niedrig	Niedrig
Urin Volumen	Normal-niedrig	Hoch
Urin Natriumkonzentration	> 30 mmol/L	>> 30 mmol/L
Blutdruck	Normal	Normal – orthostatische Hypotension
Zentralvenöser Druck	Normal	Niedrig

Abbildung 9: SIADH und zerebraler Salzverlust (15, 73)

SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion; mmol/L = millimol pro Liter;

Quelle: Eigene Abbildung nach (15, 73).

2.5 Diagnostik

Die Diagnostik einer Hyponatriämie spielt eine Schlüsselrolle in der weiteren Therapieentscheidung. Bis auf akute, schwere symptomatische Hyponatriämien, die eine unverzügliche Korrektur erfordern, sollte immer nach einer Ursache gesucht und ursachenorientiert therapiert werden.(15) Im Folgenden werden die diagnostischen Schritte und Labortests einzeln erklärt und schließlich ein diagnostischer Algorithmus dargelegt, der sich stark an den europäischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie (15) orientiert.

2.5.1 Die klinische Beurteilung des Volumenstatus

Die Einteilung der Hyponatriämie in hypo-, eu-, und hypervoläm findet sich in vielen diagnostischen Algorithmen wieder. Tatsächlich zeigte die Literatur in den letzten Jahren vermehrt, dass die klinische Beurteilung des Volumenstatus eine schlechte Sensitivität (50-80%) und Spezifität (30-50%) besitzt.(74, 75) Vor allem die Unterscheidung zwischen Euvolämie und Hypovolämie gestaltet sich in der Regel schwierig.(75)

Aus diesen Gründen sieht die europäische Guideline zur Hyponatriämie von einer klinischen Bestimmung des Volumenstatus ab, da insbesondere das Urin-Natrium und die Urin-Osmolalität verlässlichere Tests zur Feststellung einer Volumendepletion darstellen.(15, 76)

2.5.2 Wichtige laborchemische Tests

Die meisten folgenden laborchemischen Tests finden Einzug in die amerikanische und europäische Guideline zur Diagnostik und Behandlung der Hyponatriämie.(15) Einige zusätzliche und neuere Tests wie der Copeptin-Spiegel oder die

fraktionellen Natrium-, Harnstoff-, oder Harnsäurefraktion finden begrenzt Einzug in die etablierte Guideline (77), sollen jedoch aufgrund ihrer möglichen Verwendung in speziellen klinischen Situationen und im Hinblick auf die Zukunft hier diskutiert werden.

2.5.2.1 Die Serumosmolalität

Die Serumosmolalität beschreibt die gesamte Konzentration von Teilchen, die sich im Serum befinden. Im klinischen Alltag werden die Begriffe Hyponatriämie und hypotone Hyponatriämie synonym verwendet, jedoch ist die richtige Unterscheidung nicht unwichtig. Wie bereits im Kapitel zur hyper- und isotonen Hyponatriämie beschrieben gibt es Szenarien, in denen andere osmotisch aktive Stoffe, ob effektiv oder ineffektiv, die Serumosmolalität beeinflussen können. Um eine Hyponatriämie als hypotone Hyponatriämie einzustufen, sollte als erster diagnostischer Schritt eine Bestimmung der Serumosmolalität erfolgen. Ist diese normal oder hoch (> 275 mmol/L), so sollte eine Pseudohyponatriämie und eine hypertone Hyponatriämie abgeklärt werden. Im Falle einer Hyperglykämie sollte eine Korrektur des Natriums mittels adäquater Formel, wie von *Hillier et al.* beschrieben, erfolgen.(29)

Bei einem erhöhten Blutgehalt von Harnstoff oder Ethanol sollte trotz normaler oder erhöhter Serumosmolalität eine Abklärung der Hyponatriämie erfolgen, da die beiden Stoffe keine effektiven osmotischen Substanzen sind und ein niedriges Serumnatrium nicht erklären.(30)

2.5.2.2 Die Urinosmolalität

Sobald eine hyper- oder isoosmolare Hyponatriämie ausgeschlossen wurde sollte eine Urinosmolalität bestimmt werden, um einen Einblick in die ADH-Aktivität zu gewinnen. Im Falle einer fehlenden oder niedrigen ADH-Aktivität bildet der Körper maximal verdünnten Urin.(13) Dies passiert wenn zu wenig lösliche Stoffe vorhanden sind, um die Menge an freiem Wasser auszuscheiden. Beispiele hierfür

sind die psychogene Polydipsie, das „Tea-and-Toast-Syndrom“ und die Bier-Potomanie. Die Hemmung der ADH-Sekretion ist in dieser Situation adäquat, da der Körper versucht, die durch den Wasserüberhang entstandene niedrige Serumosmolalität auszugleichen.(54) Grundsätzlich impliziert eine Urin-Osmolalität < 100 mOsm/kg einen Wasser-Exzess.(15)

Vorsicht sollte im Fall einer Niereninsuffizienz geboten sein, da die Verdünnungsfunktion der Niere in diesem Fall eingeschränkt ist und die Urinosmolalität trotz maximaler ADH-Hemmung > 100 mOsm/kg betragen kann.(1)

Ist die Urin-Osmolalität > 100 mOsm/kg, sollte grundsätzlich von einer erhöhten ADH-Aktivität ausgegangen werden. Diese kann die Folge mehrerer Szenarien sein. Einerseits kann die ADH-Sekretion adäquat erhöht sein, in erster Linie aufgrund einer Reizung des Barorezeptors durch Hypovolämie. In diesem Fall opfert der Körper seine Serumosmolalität zugunsten des Volumens. Dies ist der Fall bei sämtlichen Erkrankungen, die ein niedriges effektives arterielles Volumen verursachen wie z.B. der Herzinsuffizienz, der Leberzirrhose, dem nephrotischen Syndrom und der Hypovolämie durch Flüssigkeitsverluste. Andererseits kann auch eine inadäquate ADH-Ausschüttung wie beim SIADH, der Nebenniereninsuffizienz, der Hypothyreose, dem zerebralen Salzverlustsyndrom oder der Thiazid-induzierten-Hyponatriämie (TIH) vorliegen.(52)

Um die Differentialdiagnose weiter einzuengen, sollte als nächstes evaluiert werden, ob die ADH-Ausschüttung adäquat ist oder nicht. Wie im Kapitel „Volumenregulation“ besprochen, sollten im Falle einer durch Hypovolämie induzierten ADH-Ausschüttung immer die anderen volumenerhaltenden Prozesse, insbesondere das RAAS, bereits aktiviert sein.(1) Die RAAS-Aktivität äußert sich durch eine Rückresorption von Natrium und somit einer geringen Natriumausscheidung. Es sollte also eine Bestimmung des Urin-Natriums erfolgen.(78)

2.5.2.3 Das Urin-Natrium

Die Urin-Natrium Konzentration dient primär zur Unterscheidung einer Hypo- von einer Euvolämie. Mehrere Studien zeigten einen Cut-off von 30 mmol/L als am sensitivsten und spezifischsten um eine Hypovolämie von einer Euvolämie abzugrenzen.(74, 75, 79, 80)

Hierbei sollte bei einer Natrium-Konzentration von < 30 mmol/L von einer effektiven intraarteriellen Hypovolämie und somit einer adäquaten ADH-Aktivierung im Sinne einer volumenserhaltenden Maßnahme des Körpers ausgegangen werden. Sollte die Urin-Natrium Konzentration > 30 mmol/L betragen, muss an andere Ursachen wie eine Nebenniereninsuffizienz, Diuretika oder das SIADH gedacht werden.(15)

2.5.2.4 Diagnostische Schwierigkeiten unter medikamentöser Diurese

Ein Wirkungsmechanismus von Diuretika ist die vermehrte Ausscheidung von Natrium über den Urin. Dies führt insbesondere bei Thiaziddiuretika zu einer Urin-Natrium Konzentration > 30 mmol/L, unabhängig davon ob der Körper hypovoläm ist oder nicht.(70) Die Folge ist eine erschwerte Diagnostik mittels Urin-Natrium bei dieser Patientengruppe.(15) Als Hilfestellung kann eine Fraktionelle Harnsäureexkretion bestimmt werden, wobei Werte $< 12\%$ für ein niedriges effektives arterielles Blutvolumen sprechen und damit die Hypovolämie als Ursache für die Hyponatriämie in den Vordergrund rücken.(79)

2.5.2.5 Zusätzliche Tests

Mittlerweile wurde eine Reihe anderer Tests etabliert, die eine Unterscheidung zwischen Hypovolämie und Eu- oder Hypervolämie ermöglichen sollen. Des Weiteren sollen diese Tests eine Identifizierung der Ätiologie unter Diuretikagebrauch erleichtern. Darunter befinden sich die Serum-Harnstoffkonzentration, die Serum-Harnsäurekonzentration, die fraktionelle

Natriumexkretion, die fraktionelle Harnstoffexkretion, die fraktionelle Harnsäureexkretion und der Serum-Copeptin Spiegel.(74, 76, 80, 81)

Von diesen Tests scheint die fraktionelle Harnsäureexkretion am nützlichsten zu sein, um eine Hyponatriämie aufgrund eines SIADH von anderen Ätiologien einer Hyponatriämie mit hohem Urin-Natrium, z.B. der Verwendung von Diuretika, zu unterscheiden. *Fenske et al.* zeigten, dass eine fraktionelle Harnsäureexkretion von > 12% als 100% diagnostisch für ein SIADH gesehen werden kann und eine Harnsäureexkretion von < 8% ein SIADH ausschließt.(79)

Eine niedrige Serum-Harnsäurekonzentration ist oft mit einem SIADH assoziiert, da es bei diesem Krankheitsbild zu einer vermehrten Harnsäure-Clearance kommt. Eine Harnsäurekonzentration von < 4 mg/dL im Serum macht ein SIADH wahrscheinlicher.(82-84)

Die fraktionelle Harnstoffexkretion kann ebenfalls bei der Unterscheidung von SIADH und anderen Ursachen helfen. *Nigro et al.* zeigten, dass eine FE-Urea von < 55% ein SIADH mit hoher Spezifität (96%), jedoch niedriger Sensitivität, ausschließt.(85)

Grundsätzlich lässt sich sagen, dass viele der hier genannten Tests nicht ausreichend validiert sind und deshalb in der europäischen Guideline nicht für die Routine empfohlen werden. Bei komplexen Fällen können sie jedoch additiv hinzugezogen werden.(15)

2.5.3 Ein diagnostischer Algorithmus für den klinischen Alltag

Der folgende Algorithmus stellt einen Weg dar, um so evidenzbasiert wie möglich zu einer klaren Ursache der Hyponatriämie zu kommen und ursachenorientiert zu therapieren. Leider ist folgende Strategie eine Simplifizierung der Tatsachen und es sollte aufgrund der möglichen multifaktoriellen Genese und Komplexität der Hyponatriämie immer individuell entschieden werden. Vorweg gesagt muss eine symptomatische, hypotone Hyponatriämie immer therapiert werden und eine etwaige Diagnostik sollte den therapeutischen Prozess in diesen Notfällen nicht verzögern.(15)

Der Algorithmus basiert stark auf der europäischen Guideline zum Management der Hyponatriämie (15), es wurden jedoch nützliche Tests implementiert und eine anschauliche Grafik erstellt.

Schritt 1: Bestimmung der Serumosmolalität und Ausschluss einer iso- oder hypertonen Hyponatriämie sowie einer Pseudohyponatriämie. Sollte die Serumosmolalität normal oder hoch sein, folgt eine Bestimmung von Glucose, Triglyzeriden, Paraproteinen, Ethanol und Harnstoff, sowie eine anamnestische Erhebung von verabreichtem Mannitol oder IVIG. Ist die hypotone Hyponatriämie bestätigt, so sollte der nächste diagnostische Schritt eingeleitet werden.(15)

Schritt 2: Im Falle einer niedrigen Serumosmolalität (< 275 mOsm/kg) sollte eine Bestimmung der Urin-Osmolalität erfolgen. Eine Urin-Osmolalität < 100 mOsm/kg spricht für einen Exzess von freiem Wasser im Vergleich zu löslichen Stoffen. Es sollte eine psychogene Polydipsie oder eine einseitige Ernährung inklusive Alkoholismus abgeklärt werden.(15)

Zeigt sich eine Urin-Osmolalität von > 100 mOsm/kg, so sollte der nächste diagnostische Schritt, im Sinne einer Bestimmung der Urin-Natriumkonzentration, eingeleitet werden.(15)

Schritt 3: Eine Urin-Natriumkonzentration von < 30 mmol/L spricht für ein niedriges effektives arterielles Blutvolumen. Eine Anamnese und der klinische Status können hier die zugrundeliegende Ätiologie weiter eingrenzen. Sollte die Urin-Natriumkonzentration > 30 mmol/L sein, so sollte anamnestisch eine Einnahme von Thiaziden erhoben werden. Ist dies nicht der Fall und es gibt keine weiteren Hinweise für beispielweise eine Hypothyreose, eine Nebenniereninsuffizienz oder ein zerebrales Salzverlustsyndrom, so sollte die Diagnose eines SIADH in Erwägung gezogen werden. Dieses kann bei simultanem Diuretikagebrauch mithilfe der fraktionellen Harnsäureexkretion oder der Serum-Harnsäurekonzentration voneinander unterschieden werden.(15, 76)

Die europäische Guideline empfiehlt keine Verabreichung von 0.9% NaCl zur weiteren äiologischen Eingrenzung der Hyponatriämie, da sie insbesondere bei dem SIADH und den low-solute-states zu einer Überkorrektur oder Verschlimmerung der Hyponatriämie führen kann.(15)

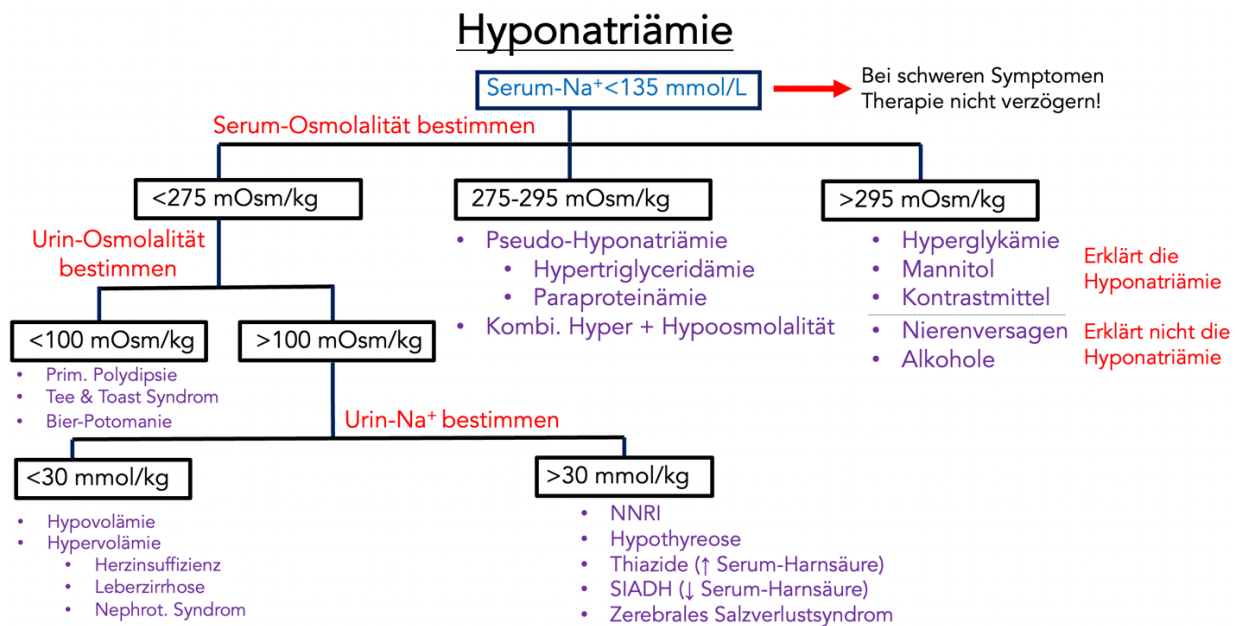


Abbildung 10: Diagnostischer Algorithmus bei Hyponatriämie (86)

NNRI = Nebennierenrindeninsuffizienz ; SIADH = Syndrom der inadäquaten ADH-Ausschüttung

Quelle: Eigene Abbildung nach (86).

2.5.4 Diagnose des SIADH

Das SIADH ist eine Ausschlussdiagnose. Im Falle einer hypotonen Hyponatriämie mit erhöhter Urinosmolalität (> 100 mOsm/kg) und einem Urin-Natrium > 30 mmol/L sollte das SIADH differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. In diesem Ast des diagnostischen Algorithmus sollten jedoch die Nebennierenrindeninsuffizienz, eine Hypothyreose, das zerebrale

Salzverlustsyndrom und eine TIH ausgeschlossen werden.(15)

Essentielle Kriterien

- Effektive Serumosmolalität > 275 mOsm/kg
- Urinosmolalität > 100 mOsm/kg
- Klinische Euvolämie
- Urin-Natrium > 30 mmol/L unter normaler Wasser- und Salzeinnahme
- Abwesenheit einer NNRI, Hypothyreose oder Niereninsuffizienz
- Keine rezente Einnahme von Diuretika

Ergänzende Kriterien

- Serum Harnsäure < 4mg/dl
 - Serum Harnstoff < 21.6 mg/dl
 - Keine Besserung der Hyponatriämie nach 0.9% NaCl Infusion
 - Fraktionelle Natriumexkretion > 0.5%
 - Fraktionelle Harnstoffexkretion > 55%
 - Fraktionelle Harnsäureexkretion > 12%
 - Besserung der Hyponatriämie durch Flüssigkeitsrestriktion
-

Abbildung 11: Diagnosekriterien des SIADH (15, 53)

Das SIADH ist eine Ausschlussdiagnose. Grundsätzlich müssen alle essentiellen Kriterien erfüllt sein, um ein SIADH diagnostizieren zu können. Ist dies nicht der Fall, so können ergänzende Kriterien hinzugezogen werden.

Quelle: Eigene Abbildung nach (15) und (53).

2.6 Therapie

Die Behandlung der Hyponatriämie ist stark vom Volumenstatus des Individuums abhängig. Bei der hypovolämen Hyponatriämie steht die Volumensubstitution im Vordergrund. Eu- und hypervoläme Zustände gestalten sich deutlich komplexer und es sollte versucht werden, die zugrundeliegende Ursache zu finden. Auslösende Medikamente sollten wenn möglich abgesetzt werden. Schließlich stehen neben der Verabreichung von hypertonem Kochsalz und Schleifendiuretika noch andere Möglichkeiten zur Verfügung um eine Hyponatriämie auszugleichen, z.B. Harnstofftabletten, Demeclocycline und Vasopressin-Rezeptor Antagonisten.(87) Nicht alle der verfügbaren Methoden werden in der

europäischen Guideline empfohlen (15), die Wichtigsten sollen jedoch besprochen werden.

Grundsätzlich richtet sich die Therapie primär nach der Schwere der Symptomatik und dem zeitlichen Verlauf, sekundär nach spezifischen Ursachen. Eine akute, schwere Hyponatriämie ist ein Notfall und muss sofort behandelt werden. Jede Hyponatriämie mit schweren oder moderaten Symptomen sollte in einem Umfeld behandelt werden, wo enge laborchemische Kontrollen und die notwendige Expertise verfügbar sind.(15)

2.6.1 Therapie bei schweren Symptomen

Unabhängig vom Zeitverlauf sollte bei laborchemisch nachgewiesener Hyponatriämie und schweren Symptomen (Erbrechen, kardiorespiratorischer Distress, Somnolenz, Krampfgeschehen und Koma mit GCS < 8) sofort eine Infusion mit 150 mL einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 Minuten verabreicht werden. Nach 20 Minuten soll eine neuerliche Bestimmung der Serum-Natriumkonzentration erfolgen und währenddessen erneut 150 mL einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 Minuten verabreicht werden. Diese Schritte sollten wiederholt werden, bis ein Anstieg des Serum-Natriums um 5 mmol/L erfolgt ist.(15)

2.6.1.1 Vorgehen bei Symptombesserung

Im Falle einer Symptombesserung sollte die hypertone NaCl-Infusion gestoppt werden und eine 0.9% NaCl-Infusion mit niedrigst möglicher Tropfmenge angehängt werden, um den peripheren Venenzugang offen zu halten. Folglich sollte eine ursachenorientierte Therapie eingeleitet werden mit dem Ziel, die Serum-Natriumkonzentration zu stabilisieren. Der Anstieg der Natriumkonzentration sollte maximal 10 mmol/L in den ersten 24h und maximal 8 mmol/L in den darauf folgenden 24 Stunden betragen, um einer osmotischen Demyelinisierung durch Überkorrektur vorzubeugen. Die Serum-

Natriumkonzentration sollte nach 6 und 12 Stunden und folglich täglich kontrolliert werden, bis sie sich stabilisiert hat.(15)

Grundsätzlich sollte bei einer laborchemisch milden Hyponatriämie (135-130 mmol/L) nur in Ausnahmefällen eine Kausalität bezüglich schwerer Symptome angenommen werden.(15)

2.6.1.2 Vorgehen bei ausbleibender Symptombesserung

Sollte eine Symptombesserung nicht stattfinden, soll weiter eine 3% NaCl Lösung infundiert werden und eine Steigerung der Serum-Natriumkonzentration um 1 mmol/L pro Stunde angestrebt werden.(15) Dies kann mit Hilfe der Adrogue – Madias Formel berechnet werden.(32)

$$\text{Anstieg der Na}^+\text{-Konzentration} = \frac{\text{Infusion (Na}^+\text{)} - \text{Serum (Na}^+\text{)}}{\text{Gesamtkörperwasser} + 1}$$

Die hypertone NaCl-Infusion sollte gestoppt werden wenn die Natriumkonzentration um 10 mmol/L gestiegen ist oder 130 mmol/L erreicht hat, je nachdem welches Ereignis früher Eintritt. Die Serum-Natriumkonzentration sollte alle 4 Stunden kontrolliert werden und eine Ursachenabklärung sollte eingeleitet werden.(15)

2.6.2 Therapie bei moderaten Symptomen

Bei moderaten Symptomen (Übelkeit ohne Erbrechen, Kopfschmerzen und Verwirrung) sollte eine rasche Ursachenerhebung stattfinden. Etwaige auslösende Medikamente sollten abgesetzt werden und wenn möglich eine ursachenorientierte Behandlung eingeleitet werden. Folglich sollten 150 mL einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 Minuten infundiert werden. Es soll ein Anstieg der Serum-Natriumkonzentration von 5 mmol/L in 24h angestrebt werden. Der maximale Anstieg der Natriumkonzentration sollte 10 mmol/L in den ersten 24 Stunden und 8 mmol/L in den folgenden 24 Stunden nicht übersteigen bis eine

Serum-Natriumkonzentration von 130 mmol/L erreicht ist. Die Natriumkonzentration sollte nach 1, 6 und 12 Stunden kontrolliert werden. Im Falle einer ausbleibenden Symptombesserung sollte eine weitere diagnostische Abklärung bezüglich anderer Ursachen, die die Symptome erklären können, eingeleitet werden.(15)

2.6.3 Akute Hyponatriämie ohne schwere oder moderate Symptome

Liegt eine laborchemisch akut aufgetretene Hyponatriämie ohne schwere oder moderate Symptome vor, so sollte sichergestellt werden, dass es sich um keinen Messfehler handelt. Wenn möglich, sollten Medikamente oder Flüssigkeiten, die eine Hyponatriämie begünstigen, gestoppt und eine weitere diagnostische Abklärung eingeleitet werden, um eine ursachenorientierte Therapie zu ermöglichen. Beträgt die Abnahme der Serum-Natriumkonzentration über 10 mmol/L, so sollten einmalig 150 mL einer 3%igen NaCl-Infusion über 20 Minuten verabreicht werden. Die Serum-Natriumkonzentration sollte alle 4 Stunden mit einer gleichbleibenden Messmethode gemessen werden.(15)

2.6.4 Therapie der chronischen Hyponatriämie

Bei der chronischen Hyponatriämie sollten Medikamente oder Flüssigkeiten, die eine Hyponatriämie begünstigen und nicht essentiell sind, abgesetzt werden. Eine diagnostische Abklärung zur Ursachenfindung sollte eingeleitet und ursachenorientiert therapiert werden. Besteht eine milde Hyponatriämie (130-135 mmol/L) sollte von einer Erhöhung der Natriumkonzentration abgesehen werden. Im Falle einer moderaten oder schwerwiegenden Hyponatriämie (< 129 mmol/L) sollte die maximale Erhöhung von 10 mmol/L in den ersten 24 Stunden und 8 mmol/L in den folgenden 24 Stunden nicht überschritten werden. In diesen Fällen sollte eine Kontrolle der Serum-Natriumkonzentration alle 6 Stunden stattfinden, bis sie sich stabilisiert hat. Sollte die Hyponatriämie trotz ursachenorientierter Therapie bestehen, wird eine Reevaluation des

diagnostischen Algorithmus empfohlen und es sollte eine Expertenmeinung hinzugezogen werden.(15)

Bei der Ursachensuche sollte erkannt werden, ob es sich um eine Hyponatriämie mit erhöhtem oder reduziertem Extrazellulärvolumen handelt.(15)

2.6.4.1 Reduziertes Extrazellulärvolumen

Besteht eine chronische Hyponatriämie mit Reduktion des Extrazellulärvolumens (Hypovolämie), so sollte eine Volumensubstitution angestrebt werden. Eine intravenöse Verabreichung von 0.9% NaCl oder einer balancierten kristalloiden Lösung sollte mit einer Menge von 0.5 – 1.0 mL/kg/h durchgeführt werden. Hämodynamisch instabile PatientInnen sollten in einem Umfeld mit der Möglichkeit enger Überwachung therapiert werden. In diesem Fall überwiegt auch die Wichtigkeit einer adäquaten Volumensubstitution der Gefahr eines zu schnellen Ausgleichs der Serum-Natriumkonzentration.(15)

Es sollte darauf hingewiesen werden, dass ein plötzlicher Anstieg des Urinvolumens auf > 100 mL/h einen rasanten Anstieg der Serum-Natriumkonzentration signalisiert. Wenn das intravaskuläre Volumen durch Verabreichung einer Volumensubstitution wiederhergestellt ist, so kommt es aufgrund des fehlenden Barorezeptorreizes zu einem plötzlichen Abfall der ADH-Aktivität. In diesem Szenario besteht eine große Gefahr der Überkorrektur, da große Mengen an freiem Wasser ausgeschieden werden und es sollte alle 2 Stunden eine Messung der Natriumkonzentration durchgeführt werden, bis sich diese stabilisiert hat.(15)

2.6.4.2 Erhöhtes Extrazellulärvolumen

Bei erhöhtem Extrazellulärvolumen (z.B. Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose) sollte bei milder Hyponatriämie von einer Erhöhung der Natrium-Serumkonzentration abgesehen werden. Es sollte eine Flüssigkeitsrestriktion durchgeführt werden, um eine weitere Flüssigkeitsüberladung zu verhindern. Die

europäische Guideline zum Management der Hyponatriämie rät von der Verwendung von Vasopressin-Rezeptor Antagonisten oder Demeclocyclin ab.(15)

2.6.4.3 Therapie bei zugrundeliegendem SIADH

Besteht bei zugrundeliegendem SIADH eine moderate oder schwerwiegende Hyponatriämie, (< 129 mmol/L), so sollte eine Flüssigkeitsrestriktion durchgeführt werden. Als second-line Therapie sollte in diesem Fall die Zufuhr von löslichen Substanzen („solute load“) erhöht werden. Dies kann mithilfe von Harnstoff- oder NaCl-Tabletten geschehen. Erstere sollten mit 0.25 - 0.5 g/kgKG/Tag dosiert werden. Zweitere sollten in Kombination mit niedrigdosierten Schleifendiuretika verabreicht werden.(15) Die europäische Guideline rät in jedem Fall von der Verwendung von Vasopressin-Rezeptor Antagonisten ab.(15)

2.6.5 Komplikationen der Therapie

Die sehr seltene, jedoch größte Komplikation bei der Therapie der Hyponatriämie ist das osmotische Demyelinisierungssyndrom (ODS), früher auch zentrale pontine Myelinolyse genannt.(88, 89) Hierbei besteht im Vorhinein meist eine chronische Hyponatriämie bei der das Hirn Zeit hatte, sich an die niedrige Serumsmolalität zu adaptieren. Durch einen raschen Anstieg der Serum-Natriumkonzentration kommt es folglich zu einem Ausstrom von Wasser aus dem Hirngewebe (Dehydratisierung). Die Folge ist eine Zellschrumpfung, wodurch die zelluläre Funktion irreversibel gestört werden kann. Es kommt zu einer symmetrischen Zerstörung von Myelinscheiden, vorwiegend in der Pons. Grundsätzlich ist das ODS eine seltene Komplikation. Prädisponierende Faktoren sind Alkoholismus, Unterernährung, Diabetes Mellitus Typ 2, Leberzirrhose, Leberversagen, Lebertransplantationen, chronische Niereninsuffizienz und maligne Erkrankungen.(89) Die Verdachtsdiagnose wird klinisch gestellt. Symptome sind Verhaltensauffälligkeiten und neurologische Defizite wie Verwirrung, Mutismus, Dysarthrie, Dysphagie, bulbäre und pseudobulbäre

Paresen, Hyperreflexie, Krampfanfälle und Plegien. Bei schweren Fällen kann es zum Koma oder Locked-In-Syndrom kommen.(89)

Grundsätzlich kann die Diagnose mittels MRT-Untersuchung bestätigt werden. Die Areale der Demyelinisierung zeigen sich hyperintens in den T2-gewichteten und „T2 fluid-attenuated inversion recovery“ (FLAIR) Aufnahmen sowie hypointens in den T1-gewichteten Sequenzen. Findet sich ein unauffälliges MRT bei hohem klinischen Verdacht für ein ODS, so sollte die Untersuchung nach 1-2 Wochen wiederholt werden. Es steht keine evidenzbasierte Therapie des ODS zur Verfügung und der Fokus liegt in der Prävention. Diese besteht hauptsächlich in einer sorgfältigen Korrektur einer Hyponatriämie unter Einhaltung der Korrekturgrenzen ($< 12 \text{ mmol/L/Tag}$). (15, 90)

Minocyclin, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Tetrazykline besitzt anti-apoptische und anti-inflammatorische Eigenschaften und zeigte im Tiermodell protektive Eigenschaften im Falle einer Natrium-Überkorrektur. In Zukunft könnte dieses Medikament Einzug in die Therapie finden. Aktuell ist die Studienlage zu Minocyclin jedoch unzureichend.(91)

2.6.6 Vaptane und ein Ausblick in die Zukunft

Vaptane sind eine Gruppe von nicht-peptid Vasopressin-Rezeptor Antagonisten, die selektiv V2-Rezeptoren oder unselektiv V1- und V2-Rezeptoren in den Sammelrohren hemmen und dadurch die Wirkung von ADH aufheben.(92)

Da ADH eine Schlüsselrolle in der Pathophysiologie der Hyponatriämie einnimmt, scheint dieser Wirkungsmechanismus einleuchtend und der Einsatz von Vaptanen wurde in zahlreichen Studien untersucht.(15)

Obwohl mehrere Studien einen relevanten Anstieg der Serumnatriumkonzentration unter Vaptanen zeigen, wird von der Verwendung dieser Substanzgruppe von *Spasovski et al.* in der europäischen Guideline zur Therapie der Hyponatriämie unabhängig von der Ätiologie und der Klassifikation der Hyponatriämie abgeraten, da die Gefahr, ein ODS zu entwickeln den Vorteilen einer Vaptantherapie überwiegt.(15)

Im April 2013 äußerte die Federal Drug Administration in den Vereinigten Staaten eine Warnung zur Verwendung von Tolvaptan, nachdem es in einer Studie zur Behandlung der autosomal-dominanten polyzystischen Nierenerkrankung vermehrt zu Leberschäden gekommen ist.(93)

Zhou et al. zeigten in einer Meta-Analyse von 2021, dass Vaptane im Vergleich zu Placebo mit einem erhöhten Risiko für eine Hypernatriämie oder Überkorrektur des Natriumspiegels assoziiert waren (4.4% im Vergleich zu 1.4%), wobei darauf hingewiesen wurde, dass niedrig dosierte Vaptane dieses Risiko reduzieren.(94)

Bemerkenswert ist die Tatsache, dass die amerikanische Guideline zur Therapie und Diagnostik der Hyponatriämie die Vaptane als second-line Therapie bei nicht-schwerer Hyponatriämie in Folge eines SIADH, einer Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose empfehlen, wenn eine Flüssigkeitsrestriktion nicht die gewünschten Ergebnisse erzielt.(95)

Es lässt sich daraus schließen, dass der Einsatz von Vaptanen bei der Therapie der Hyponatriämie nach der europäischen Guideline grundsätzlich nicht indiziert ist. In Zukunft könnten größere, hochqualitative Studien mit niedrigdosierten Vaptanen bei spezifischen Krankheitsbildern die mit Hyponatriämie assoziiert sind (z.B. Leberzirrhose), bessere Resultate ergeben. Des Weiteren sollte darauf aufmerksam gemacht werden, dass Vaptane aktuell im Vergleich zu z.B. Harnstoff um ein Vielfaches teurer sind.(87)

Sollte diese Substanzgruppe dennoch bei speziellen Fällen Verwendung finden, so sollte dies nur von ÄrztInnen mit Erfahrung in der Therapie von Hyponatriämien getan werden.(15, 87, 95)

3 Hypernatriämie

Die Hypernatriämie ist definiert als eine Serum-Natriumkonzentration von > 145 mmol/L und stellt immer einen Zustand eines Mangels an freiem Wasser dar.(96)

Der menschliche Körper besitzt starke Schutzmechanismen um einer Hybernatriämie vorzubeugen, darunter die Wirkung von ADH und das Durstgefühl welche in einer Retention von Wasser resultieren. Bei manchen Menschen sind diese Schutzmechanismen nicht mehr intakt, einerseits durch ein fehlendes Durstgefühl, die Unverfügbarkeit von Wasser oder einer verringerten Wirkung von ADH. Die Wirkung von ADH kann einerseits durch eine fehlende Produktion und Sekretion des Hormons oder durch eine unzureichende Wirkung in der Niere eingeschränkt sein.(96)

3.1 Ursachen und Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegt der Hybernatriämie immer ein Wasserdefizit im Vergleich zu löslichen Stoffen zugrunde. Die Ursachen hierfür können in drei Kategorien eingeteilt werden: Extrarenale Wasserverluste, Fehlende Urinkonzentration und vermehrte Aufnahme von Salz. Grundsätzlich kommt eine Hybernatriämie nur zustande, wenn unzureichend freies Wasser aufgenommen wird.(1, 97)

3.1.1 Extrarenale Wasserverluste

Bei extrarenalen Verlusten von freiem Wasser besteht meist eine Hypovolämie, die durch einen Verlust von Wasser und Salz entsteht, wobei der Wasserverlust überwiegt. Diese Flüssigkeitsverluste können zahlreiche Ursachen haben wie die Gastroenteritis, Erbrechen, Absaugung über eine nasogastrale Sonde, Verbrennungen und exzessives Schwitzen. Letzteres kann bei vermehrter sportlicher Anstrengung, Fieber oder Hyperthermie vorkommen. Aufgrund der aufrechterhaltenen ADH-Aktivität ist die Urinosmolalität bei dieser Art von Hybernatriämie meist > 600 mOsm/kg. Die genaue Ursache kann meist durch eine Anamnese und das klinische Bild erhoben werden.(97)

3.1.2 Fehlende Urinkonzentration

Eine ausreichende Urinosmolalität ist notwendig, um Wasserverluste vorzubeugen. Im Normalfall kann die gesunde menschliche Niere den Harn auf bis zu 1200 mOsm/kg konzentrieren. Um die tägliche Menge von angefallenen löslichen Stoffen auszuscheiden, müsste ein 60 kg schwerer Mensch also nur 500mL Harn produzieren.(3, 6) Einige Erkrankungen und Medikamente können die Konzentrationsfähigkeit der Niere einschränken. Dazu gehören Diuretika, Stoffe die eine osmotische Diurese auslösen sowie der Diabetes Insipidus (DI), welcher in einen zentralen und einen peripheren Typ aufgeteilt werden kann.(98, 99)

Unter den Diuretika prädisponieren vor allem Schleifendiuretika durch ihre Saliurese und gleichzeitige Verminderung des medullären Osmolalitätsgradienten zu einer Hybernatriämie, wenn unzureichend freies Wasser substituiert wird. (97)

Eine osmotische Diurese z.B. durch eine Hyperglykämie oder eine Verabreichung von Mannitol kann ebenfalls zu einem vermehrten Verlust von freiem Wasser führen. Dies erklärt auch die beim Diabetes Mellitus und hohen Blutzuckerwerten oft bestehende Polydipsie.(100)

Die Krankheitsbilder des zentralen und peripheren Diabetes Insipidus sollen im Folgenden näher besprochen werden.

3.1.2.1 Zentraler Diabetes Insipidus

Beim zentralen Diabetes Insipidus liegt eine fehlende Produktion oder Sekretion von ADH in der Hypothalamus-Hypophysenachse vor. Es wird eine erworbene von einer hereditären Form unterschieden, wobei letztere nur 10% der Fälle ausmacht.(101) Bei der erworbenen Form findet sich meist keine Ursache (idiopathisch), es gibt jedoch eine Reihe von Erkrankungen, die einen zentralen DI verursachen können, darunter Schädel-Hirn Traumata, vaskuläre Ereignisse im Gehirn, Entzündungen, Infektionen und Bestrahlung.(101) Auch in der

Schwangerschaft kann diese Erkrankung, vor allem im 2. und 3. Trimenon, auftreten.(102)

3.1.2.2 Peripherer Diabetes Insipidus

Der periphere Diabetes insipidus ist durch eine adäquate ADH Produktion und Sekretion, jedoch fehlende Wirkung des Hormons an den Rezeptoren der Sammelrohre und des distalen Tubulus charakterisiert.(103)

Ursächlich kommen Medikamente und Toxine, Elektrolytstörungen, hämatologische Erkrankungen und hereditäre Defekte in Frage. Die häufigste Ursache ist die Einnahme von Lithium, wobei 50% der langjährig mit Lithium behandelten Patienten einen nephrogenen DI entwickeln.(104)

Pathophysiologisch kommt es beim zentralen und peripheren Diabetes Insipidus zu einer fehlenden Wirkung von ADH und deshalb vermehrten Ausscheidung von freiem Wasser. Die PatientInnen präsentieren sich mit Polyurie, Nykturie und Polydipsie. Diagnostisch wegweisend sind eine niedrige Urin-Osmolalität durch die fehlende ADH-Wirkung, eine Hypernatriämie sowie eine erhöhte Serumosmolalität. Zur Diagnosesicherung kann ein Durstversuch und eine Copeptin-Messung durchgeführt werden.(99)

3.1.3 Vermehrte Aufnahme von Salz

Bei exzessiver Zufuhr von Salz oder hypertonen Flüssigkeiten kann sich eine Hypernatriämie entwickeln, wenn nicht genügend freies Wasser aufgenommen wird. In den meisten Fällen handelt es sich um ein iatrogenes Problem durch Verabreichung von großen Mengen an NaCl haltigen Infusionen. Auch bei falschen Dosierungen von Babynahrung oder inadäquater parenteraler Ernährung kann die Salzzufuhr zu hoch sein. Auch das Trinken von Salzwasser führt zu einer Hypernatriämie, da der Salzgehalt hierbei so hoch ist, dass die Niere zusätzlich freies Wasser ausscheiden muss, um die Menge an NaCl zu eliminieren und ein Netto-Wasserverlust entsteht.(97)

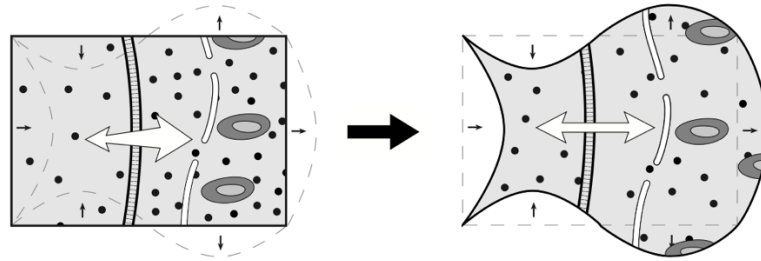
Letztlich kann auch ein Exzess an Mineralocorticoiden zu einem relativen Salz-Überhang führen. Ursächlich kann ein Cushing-Syndrom, ein primärer Hyperaldosteronismus oder ein genetischer Defekt zugrundeliegen.(105)

3.2 Klinisches Bild und Folgen der Hypernatriämie

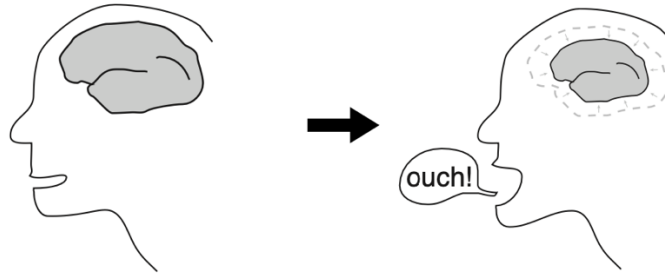
Die Hypernatriämie äußert sich, ähnlich wie die Hyponatriämie, durch zahlreiche neurologische Symptome. Neben subklinischen Verläufen kann eine vermehrte Reizbarkeit, Lethargie, Verwirrung, Muskelschwäche und Hyperreflexie vorhanden sein. Bei schweren Verläufen sind Krampfanfälle oder komatöse Zustände möglich. Je nach Ätiologie bestehen bei den Betroffenen oft vermehrter Durst und trockene Schleimhäute.(97)

Die klinischen Symptome sind Folge einer durch die erhöhte Natriumkonzentration ausgelöste Hyperosmolalität des Plasmas, wodurch es zu einer Wasserbewegung von intra- nach extrazellulär kommt. Es folgt eine Zellschrumpfung und Demyelinisierung von Gehirnzellen.(96) Die neurologischen Manifestationen der Hypernatriämie treten bei Erwachsenen meist bei Serum-Natriumkonzentrationen > 160 mmol/L auf.(106)

Die Hypernatriämie wird je nach Zeitverlauf in akut (< 48 Stunden) und chronisch (> 48 Stunden) eingeteilt. Bei akuten Zeitverläufen sollte eine raschere Korrektur mit hypotonen Flüssigkeiten erfolgen, während bei chronischeren Verläufen meist eine Adaptation der Zellen stattgefunden hat, und ein Konzentrationsausgleich langsam stattfinden sollte, um ein Hirnödem zu vermeiden.(107)



In hypernatremia, water is osmotically drawn out of the intracellular compartment which causes cells to shrink.



Cellular shrinkage is particularly problematic in the brain.

Abbildung 12: Die Hypernatriämie führt zur Zellschrumpfung (1)

Quelle: Faubel S, Topf J. *The Fluid, Electrolyte & Acid-Base Companion*. Chelsea, Michigan: Sheridan; 1999. S.206.

3.3 Diagnostik

Meist ist die Ursache der Hypernatriämie bereits aus der Anamnese und klinischen Untersuchung erhebbar. Die Plasmaosmolalität, das Urinvolumen und die Urinosmolalität können ergänzend hinzugezogen werden. Beim Diabetes Insipidus ist der Urin inadäquat stark verdünnt, wobei die Urin-Osmolalität meist niedriger ist als die Serum-Osmolalität.(96, 108, 109) Wird ein Diabetes-Insipidus vermutet, so kann ein Durstversuch durchgeführt werden.(108) Normalerweise nimmt die Urin-Osmolalität durch das Dursten zu, da der Körper versucht durch ADH Wasser zurückzuhalten. Beim Diabetes Insipidus bleibt die Konzentration des Urins aus. Folglich kann Desmopressin, ein ADH-Derivat, verabreicht werden, um zwischen zentralem und nephrogenem Diabetes Insipidus zu unterscheiden. Eine Copeptin Messung kann die Diagnose eines nephrogenen Diabetes Insipidus sichern.(96, 98, 110)

Liegt eine extra-renale Ursache der Hypernatriämie vor (z.B. GI-Verluste), so ist das Urin-Volumen vermindert und die Urin-Osmolalität höher als die Serum-Osmolalität.(108)

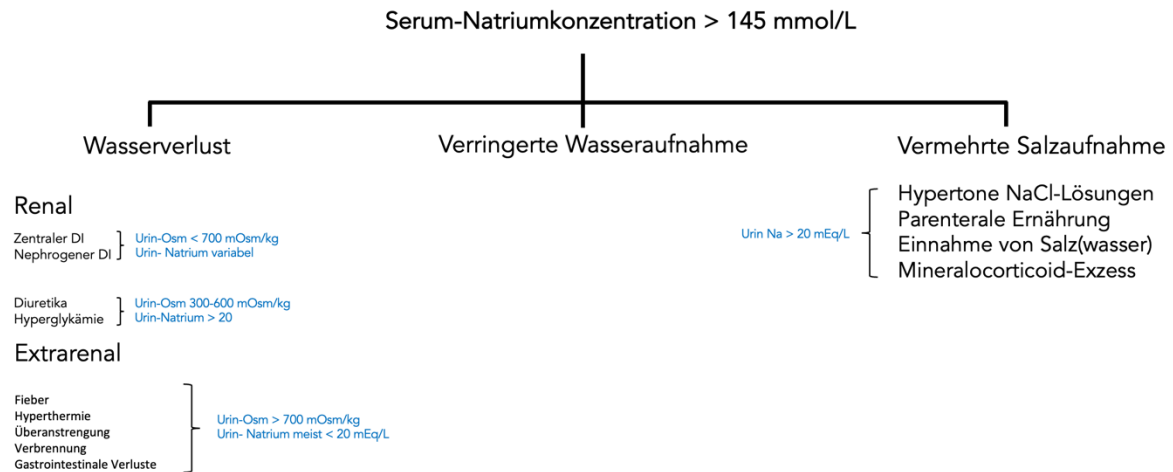


Abbildung 13: Ursachen und Diagnostik der Hypernatriämie (111)

mEq/L = Milliäquivalent pro Liter; DI = Diabetes Insipidus; NaCl = Natriumchlorid; mmol/L = millimol pro Liter; Osm = Osmolalität; mOsm/kg = milliosmol pro Kilogramm; L = Liter

Quelle: Eigene Darstellung nach (111).

3.4 Therapie

Grundsätzlich sollte, wie bei der Hyponatriämie auch, immer eine ursachenorientierte Therapie der Hypernatriämie durchgeführt werden. Eine Hyperglykämie sollte mit Insulin therapiert werden, Elektrolytdysbalancen wie die Hypokaliämie oder Hyperkalzämie, welche einen nephrogenen Diabetes Insipidus auslösen können, sollten ausgeglichen werden.(97) Auslösende Medikamente sollten abgesetzt werden und ein zentraler Diabetes Insipidus kann mithilfe von Desmopressin therapiert werden.(97)

Grundsätzlich ist die Evidenzlage zum adäquaten Ausgleich einer erhöhten Serum-Natriumkonzentration im Vergleich zur Hyponatriämie mangelhaft und die meisten Empfehlungen fußen auf Expertenmeinungen und klinischer Erfahrung.(97)

Im Falle einer akut aufgetretenen Hypernatriämie (< 48 Stunden), kann eine schnelle Korrektur vollzogen werden mit Rückkehr der Hypernatriämie zu Normwerten innerhalb von 24 Stunden. Dabei sollte die Serum-Natriumkonzentration um 1 mmol/L/h gesenkt werden.(109)

Im Falle einer chronischen Hypernatriämie ist die Datenlage besonders unschlüssig. Eine rezente retrospektive Studie zeigte, dass es keine Unterschiede bezüglich Mortalität und Komplikationen zwischen schneller (> 0.5 mmol/L/h) und langsamer (< 0.5 mmol/L/h) Korrektur bei Erwachsenen mit Hypernatriämie gibt.(97)

Seay *et al.* empfehlen daher eine Korrektur der chronischen Hypernatriämie mit Rückkehr zu Normwerten innerhalb von 48 Stunden.(97)

Nichts desto trotz empfehlen die meisten Autoren, um einer Überkorrektur und somit einem Hirnödem vorzubeugen, eine Senkung der Natriumkonzentration > 10 mmol/L in 24 Stunden zu vermeiden. Des Weiteren sollte die Korrektur 0.5 mmol/L/h nicht überschreiten.(109, 110)

Da der Hypernatriämie pathophysiologisch ein absoluter oder relativer Wassermangel zugrundeliegt, wird therapeutisch zusätzliche Flüssigkeit mit meist niedrigerer Osmolalität hinzugefügt als der des Plasmas. Grundsätzlich stehen Voll-, Halb- und Drittelektrolytlösungen zur Verfügung, wie auch natriumfreie Flüssigkeiten (z.B. 5% Glucose). Mit folgender Formel kann berechnet werden, wie sich die Serum-Natriumkonzentration nach Gabe von einem Liter einer definierten Flüssigkeit verändert.(105)

$$\frac{\text{Veränderung Serumnatriumkonzentration}}{\text{Infusionslösung (L)}} = \frac{(\text{Na}^+(\text{Infusion}) + \text{K}^+(\text{Infusion})) - \text{Na}^+(\text{Serum})}{\text{Gesamtkörperwasser (L)} + 1}$$

Das Gesamtkörperwasser ist von Mensch zu Mensch unterschiedlich und außerdem vom Lebensalter abhängig. Bei normalgewichtigen Männern beträgt dieser ungefähr 60-65%, bei Frauen 50-55% und bei Kindern 60-75%. Im Falle

von vermehrtem Extrazellulärvolumen wie bei Ödemen oder Aszites sollte der vergrößerte Wasseranteil berücksichtigt werden.(105, 109)

Einen größeren Stellenwert als die genaue Berechnung der zuzuführenden Flüssigkeitsmenge mittels einer Formel hat jedoch die engmaschige Kontrolle der Serumnatriumkonzentration (stündlich) zu Therapiebeginn.(109)

Bei Verdacht auf einen zentralen Diabetes Insipidus kann Desmopressin verabreicht werden (2 Mikrogramm subkutan bis zu 3 x täglich). Bei der peripheren Form des Diabetes Insipidus gestaltet sich die Therapie schwieriger. Grundsätzlich sollte Versucht werden, die Ursache zu beheben. Des Weiteren können Thiaziddiuretika die Natriurese steigern.(109, 112)

4 Material und Methoden

Literatursuche in medizinischen Datenbanken

Bei dieser Diplomarbeit handelt es sich um eine systematische Literaturrecherche. Mithilfe von Schlagwörtern konnte in den Datenbanken Pubmed, Cochrane Library sowie Embase die relevante Literatur ausgewählt werden. Dabei wurde auf Aktualität sowie Qualität der Werke geachtet. Da es speziell im Bereich der Hyponatriämie unterschiedliche Lehrmeinungen gibt, wurde bei diesem Kapitel besonders auf evidenzbasierte Therapie- und Diagnostikansätze geachtet. Dafür wurde speziell die europäische Guildine zur Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie als Quelle herangezogen und an passenden Stellen Vergleiche zur amerikanischen Guildine hergestellt.

Die Arbeit wirft Licht auf neuartige Therapien wie z.B. Vaptane und versucht einen klinisch anwendbaren Leitfaden bezüglich Diagnose und Management darzustellen.

In der Einleitung wird vor allem die Physiologie und Pathophysiologie des Salz- und Wasserhaushaltes erörtert, wofür die Information aus einer Reihe von Standardwerken aus dem Gebiet der Inneren Medizin, Nephrologie, Pharmakologie, Endokrinologie und Physiologie bezogen wurde.

5 Diskussion

Störungen des Natriumhaushaltes sind die häufigsten Elektrolytdysbalancen im klinischen Alltag.(15, 97) Insbesondere die Hyponatriämie ist ein vielbeobachtetes Phänomen und ist im akuten, wie auch chronischen Verlauf, mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert.(42, 87) Der Hypo- und Hypernatriämie liegen immer Störungen des Wasserhaushalts zugrunde. Um diese adäquat therapieren zu können, wird ein ausreichendes pathophysiologisches Grundverständnis benötigt. Es reicht nicht, einem diagnostischen Algorithmus nachzugehen, da besonders die Hyponatriämie häufig multifaktoriell bedingt ist und mehrere pathologische Prozesse zu einer niedrigen Serum-Natriumkonzentration beitragen können.(87, 107)

Diese Arbeit zeigt, wie wichtig ein tiefgehendes Verständnis über die Konzepte der Osmo-, Volumen- und Wasserregulation sind, um schließlich die diagnostischen Tests und therapeutischen Schemata zu verstehen und anwenden zu können.

Die Hyponatriämie sollte immer in akut oder chronisch (cut-off 48 Stunden) eingeteilt werden und akute Hyponatriämien müssen immer rasch ausgeglichen werden. Bei chronischen Hyponatriämien sollte eine Ursachensuche eingeleitet werden. Hierfür stehen zahlreiche Tests, wie zum Beispiel die Serumosmolalität zum Ausschluss einer hyper- oder isotonen Hyponatriämie und die Urinosmolalität zur Einschätzung der ADH-Aktivität, zur Verfügung. Die Bestimmung des Urin-Natriums kann schließlich die Differenzialdiagnose weiter einengen. Im Falle einer laufenden Diuretikatherapie kann sich die genaue diagnostische Zuordnung als schwierig gestalten. An dieser Stelle können eine Reihe von Tests helfen, von denen jedoch die wenigsten in großen qualitativen Studien erprobt sind. Die fraktionelle Harnsäureexkretion ist hierbei noch am ehesten evidenzbasiert.(13, 15) Therapeutisch muss beim Ausgleich von Dysnatriämien immer berücksichtigt werden, dass einerseits akute Störungen des Natriumhaushaltes auch schnell wieder ausgeglichen werden sollten, andererseits muss eine Überkorrektur vermieden werden. Über die Jahrzehnte wurden die Grenzwerte für die maximale Korrektur in 24 Stunden restriktiver, um einer osmotischen Demyelinisierung vorzubeugen.(15, 87) Bei der Hyponatriämie bestehen vor allem im Akutfall klare Algorithmen, während im Bereich der chronischen Hyponatriämie in den letzten

Jahren immer wieder neue Erkenntnisse gewonnen werden. Vaptane bieten in Ausnahmefällen eine Therapieoption, sind jedoch in großen Studien umstritten und bekommen in der europäischen Guideline keine Empfehlung. Grund dafür ist der hohe Kostenfaktor, die Gefahr einer Überkorrektur und die unzureichende Datenlage.(15, 87, 93, 94)

Im Bereich der Hypernatriämie basieren die meisten Empfehlungen auf klinischer Erfahrung und Expertenmeinungen. Hier könnten größere, randomisierte Studien weiter Aufschluss über optimale diagnostische und therapeutische Algorithmen geben.(96, 97, 109)

6 Literaturverzeichnis

1. Faubel S, Topf J. *The Fluid, Electrolyte & Acid-Base Companion*. Chelsea, Michigan: Sheridan; 1999.
2. Lote CJ. *Principles of Renal Physiology*. 5 ed. New York: Springer; 2012.
3. Koeppen MB, Stanton B. *Renal Physiology*. 6 ed. Philadelphia: Elsevier; 2018.
4. Kurtz A, Wagner C. Niere und Salz-/Wasserhaushalt. In: Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, editors. *Duale Reihe Physiologie*. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2021. p. 295-334.
5. Kremer BP, Bannwarth H. *Einführung in die Laborpraxis - Basiskompetenzen für Laborneulinge*. 2 ed. Berlin: Springer; 2011.
6. Rose BDPTW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5 ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
7. Horn F. *Biochemie des Menschen*. 7 ed. Stuttgart: Thieme; 2019.
8. Reibnegger G. *Chemie in der Medizin*. 10 ed. Graz: de Gruyter; 2014.
9. Cowley AWJ, Roman RJ. Control of blood and extracellular volume. *Baillibre's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1989;3(2):331-69.
10. Barrett KE, Barman SM, Brooks HL, Yuan X-JJ. *Ganong's Review of Medical Physiology*. 26 ed. New York: Lange; 2019.
11. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317-25.
12. Jameson JL. Approach to the Patient with Endocrine Disorders. In: Loscalzo J, Kasper DL, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21 ed. New York: McGraw-Hill; 2022. p. 10501-918.
13. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;17(4):471-503.
14. Robertson GL. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2001;30(3):671-94.
15. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(3):G1-G47.
16. Bourque CW, Oliet SH, Richard D. Osmoreceptors, osmoreception, and osmoregulation. *Frontieres in Neuroendocrinology*. 1994;15(3):231-374.
17. Fitzsimons JT. The physiology of thirst and sodium appetite. *Monographs of the Physiological Society*. 1979;35:1615-48.
18. Bhasin B, Velez JC. Evaluation of Polyuria: The Roles of Solute Loading and Water Diuresis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2016;67(3):507-11.
19. Mentraști G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2020;16:663-72.
20. Kamel KS, Halperin ML. Use of Urine Electrolytes and Urine Osmolality in the Clinical Diagnosis of Fluid, Electrolytes, and Acid-Base Disorders. *Kidney International Reports*. 2021;6(5):1211-24.
21. Imran S, Eva G, Christopher S, Flynn E, Henner D. Is specific gravity a good estimate of urine osmolality? *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2010;24(6):426-30.

22. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. *Clin Endocrinology*. 2007;66(3):367-72.
23. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(3):227-38.
24. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Mind the Gap. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(15):1465-9.
25. Lawn N, Wijdicks EFM, Burritt MF. Intravenous Immune Globulin and Pseudohyponatremia. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(9):632-.
26. Hoorn E, Carlotti A, Costa L, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a drop in effective plasma osmolality to minimize the likelihood of cerebral edema during treatment of children with diabetic ketoacidosis. *Journal of Pediatrics*. 2007;150:467-73.
27. Aviram A, Pfau A, Czaczkes J, Ullmann T. Hyperosmolality with hyponatremia, caused by inappropriate administration of mannitol. *American Journal of Medicine*. 1967;42:648-50.
28. Oster J, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159:333-6.
29. Hillier T, Abbott R, Barrett E. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *American Journal of Medicine*. 1999;106:399-403.
30. Henry DA. In *The Clinic: Hyponatremia*. *Annals of Internal Medicine*. 2015;163(3):1-19.
31. Sahay M, Sahay R. Hyponatremia: A practical approach. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2014;18(6):760-71.
32. Adroque H, Madias N. Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*. 2000;342:1581-9.
33. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *American Journal of Kidney Diseases*. 1998;31(6):1028-31.
34. Kavouras SA. Assessing hydration status. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. 2002;5(5):519-24.
35. Hsu Y-J, Chiu J-S, Lu K-C, Chau T, Lin S-H. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. *Journal of Emergency Medicine*. 2005;29:369-74.
36. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(3):470-5.
37. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto M, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *American Journal of Medicine*. 2006;119:71.e1-.e8.
38. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2008;101:583-8.
39. Hoorn E, Rivadeneira F, van Meurs J, Ziere G, Stricker B, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2011;26:1822-8.
40. Verbalis J, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams D, Carter E, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25:554-63.

41. Wald R, Jaber B, Price L, Upadhyay A, Madias N. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Archives of Internal Medicine*. 2010;170:294-302.
42. Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *Canadian Medical Association Journal*. 2002;166(8):1056-62.
43. Gheorghiade M, Abraham W, Albert N, Gattis Stough W, Greenberg B, O'Connor C, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European Heart Journal*. 2007;28:980-8.
44. Goldberg A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, Zdrovovak A, Yalonetsky S, et al. Hyponatremia and long-term mortality in survivors of acute ST-elevation myocardial infarction. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:781-6.
45. King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and evaluation of heart failure. *American Family Physician*. 2012;85(12):1161-8.
46. Kim W, Biggins S, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Benson J, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *New England Journal of Medicine*. 2008;359:1018-26.
47. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44(6):1535-42.
48. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2009;24(2):106-12.
49. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (1). *New England Journal of Medicine*. 1988;319(16):1065-72.
50. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):55-65.
51. Verbalis J. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *American Journal of Medicine*. 2006;119:S21-S9.
52. Hoorn EJ, Zietse R. Approach to the patient with hyponatremia. In: Turner N, Lameire N, Goldsmith DJ, Winearls CG, Himmelfarb J, Remuzzi G, editors. *Clinical Nephrology*. 4 ed. New York: Oxford University Press; 2016. p. 249-60.
53. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American Journal of Medicine*. 1967;42(5):790-806.
54. Musch W, Xhaet O, Decaux G. Solute loss plays a major role in polydipsia-related hyponatraemia of both water drinkers and beer drinkers. *Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2003;96:421-6.
55. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in Psychogenic Polydipsia. *Archives of Internal Medicine*. 1980;140(12):1639-42.
56. Bahia A, Chu ES, Mehler PS. Polydipsia and hyponatremia in a woman with anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2011;44(2):186-188.
57. Miller KK, Grinspoon SK, Ciampa J, Hier J, Herzog D, Klibanski A. Medical findings in outpatients with anorexia nervosa. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165(5):561-6.
58. Kilpatrick E. Disorders of sodium balance: hypothyroidism and hyponatraemia: an old wives' tale? *BMJ*. 2006;332:854.

59. Warner M, Holding S, Kilpatrick E. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clinical Endocrinology*. 2006;64:598-9.
60. Mohottige D, Lehigh RW, Greenberg A. Hypovolemic Hyponatremia. *Frontiers of Hormone Research*. 2019;52:93-103.
61. Gennari FJ, Weise WJ. Acid-base disturbances in gastrointestinal disease. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1861-8.
62. Rosner MH, Kirven J. Exercise-associated hyponatremia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007;2(1):151-61.
63. Budisavljevic MN, Stewart L, Sahn SA, Plath DW. Hyponatremia associated with 3,4-methylenedioxymethylamphetamine ("Ecstasy") abuse. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2003;326(2):89-93.
64. Nagarur A, Axelrod L, Dighe AS. Case 9-2017. A 27-Year-Old Woman with Nausea, Vomiting, Confusion, and Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(12):1159-67.
65. Campbell GA, Rosner MH. The agony of ecstasy: MDMA (3,4-methylenedioxymethylamphetamine) and the kidney. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2008;3(6):1852-60.
66. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Annals of Internal Medicine*. 1989;110:24-30.
67. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(2):256-64.
68. Beubler E. *Kompendium der Pharmakologie - Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis*. 4 ed. Graz: Springer; 2017.
69. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *The American Journal of Medicine*. 2011;124(11):1064-72.
70. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin A. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993;103:601-6.
71. Soule S. Addison's disease in Africa – a teaching hospital experience. *Clinical Endocrinology*. 1999;50:115-20.
72. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 1997;349:245-9.
73. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan L, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology*. 2006;64:250-4.
74. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *The American Journal of Medicine*. 1995;99(4):348-55.
75. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *American Journal of Medicine*. 1987;83(5):905-8.

76. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *American Journal of Medicine*. 2010;123(7):652-7.
77. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017;28(5):1340-9.
78. Chung H, Kluge R, Schrier R, Anderson R. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *American Journal of Medicine*. 1987;83:905-8.
79. Fenske W, Stork S, Koschker A, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93:2991-7.
80. Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *International Urology and Nephrology*. 2001;32:475-93.
81. Fenske W, Stork S, Blechschmidt A, Maier S, Morgenthaler N, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94:123-9.
82. Graber M, Corish D. The electrolytes in hyponatremia. *American Journal of Kidney Diseases*. 1991;18(5):527-45.
83. Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New England Journal of Medicine*. 1979;301(10):528-30.
84. Decaux G, Schlessler M, Coffernils M, Prospert F, Namias B, Brimioulle S, et al. Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clinical Nephrology*. 1994;42(2):102-8.
85. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'. *Clinical Endocrinology*. 2017;86(3):456-62.
86. Penner J. Dx Schema - Hyponatremia 2021 [Zugegriffen am 21.11.2022 18:38]. Available from: <https://clinicalproblemsolving.com/dx-schema-hyponatremia/>.
87. Filippatos T, Elisaf M, Liamis G. Pharmacological management of hyponatremia. *Expert Opinion Pharmacotherapy*. 2018;19(12):1337-44.
88. Cluitmans F, Meinders A. Management of severe hyponatremia: rapid or slow correction? *American Journal of Medicine*. 1990;88:161-6.
89. Epperla N, Landeck J, Sabbagh S. Osmotic demyelination syndrome. *Wisconsin Medical Journal*. 2014;113(5):197-8.
90. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Deutsches Ärzteblatt*. 2019;116(35-36):600-6.
91. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, et al. Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. *Kidney International*. 2014;86(5):954-64.
92. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013;98(4):1321-32.
93. Torres V, Chapman A, Devuyst O, Gansevoort R, Grantham J, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *New England Journal of Medicine*. 2012;367:2407-18.

94. Zhou Y, Yang W, Liu G, Gao W. Risks of vaptans in hypernatremia and serum sodium overcorrection: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2021;75(6):e13939.
95. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
96. Qian Q. Hypernatremia. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;14(3):432-4.
97. Seay NW, Lehigh RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. 2020;75(2):272-86.
98. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1493-9.
99. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nature Reviews Disease Primers*. 2019;5(1):54.
100. Popli S, Tzamaloukas AH, Ing TS. Osmotic diuresis-induced hypernatremia: better explained by solute-free water clearance or electrolyte-free water clearance? *International Urology and Nephrology*. 2014;46(1):207-10.
101. Di Iorgi N, Napoli F, Allegri AE, Olivieri I, Bertelli E, Gallizia A, et al. Diabetes insipidus--diagnosis and management. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(2):69-84.
102. Ananthakrishnan S. Diabetes insipidus in pregnancy: etiology, evaluation, and management. *Endocrine Practice*. 2009;15(4):377-82.
103. Mutter CM, Smith T, Menze O, Zakharia M, Nguyen H. Diabetes Insipidus: Pathogenesis, Diagnosis, and Clinical Management. *Cureus*. 2021;13(2):e13523.
104. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes Insipidus: An Update. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2020;49(3):517-31.
105. Adrogue HJ, Madias NE. Hypernatremia. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(20):1493-9.
106. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney International*. 1976;10(1):104-16.
107. Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):55-65.
108. Nigro N, Grossmann M, Chiang C, Inder WJ. Polyuria-polydipsia syndrome: a diagnostic challenge. *Journal of Internal Medicine*. 2018;48(3):244-53.
109. Arndt C, Wulf H. Hypernatremia - Diagnostics and therapy. *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2016;51(5):308-15.
110. Muhsin SA, Mount DB. Diagnosis and treatment of hypernatremia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(2):189-203.
111. Cras J. Hospital Medicine - Hypernatremia 2017 [Zugegriffen am 24.11.2022 um 20:03]. Available from: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/hypernatremia/>.
112. Al Nofal A, Lteif A. Thiazide Diuretics in the Management of Young Children with Central Diabetes Insipidus. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(3):658-61.