

# Hyponatriämie Teil 1

Eine häufig beobachtete Elektrolytstörung bei stationären Patienten ist die Abweichung der Serum-Natriumkonzentration vom Normwert. Entgegen der vielfach verbreiteten Meinung geht eine Hyponatriämie nicht mit einer Veränderung der Natriummenge im Körper einher, sondern spiegelt in erster Linie eine Störung im Wasserhaushalt wider.

Von Peter Kotanko und Eva Gebetsroither\*

## Einleitung

Eine Hyponatriämie (Hypo-Na<sup>+</sup>) ist definiert als Serum-Natrium < 135 mmol/L bei Erwachsenen und < 130 mmol/L bei Kindern, Hypernatriämie (Hyper-Na<sup>+</sup>) als Serum-Natrium > 145 mmol/L. Der Normalwertbereich der Serum-Natriumkonzentration liegt zwischen 135 und 145 mmol/L. Eine Hypo-Natriämie wird bei zwei Prozent aller stationären Patienten beobachtet, Hyper-Natriämien sind seltener. Bei einer Untersuchung von 111,545 Serum-Natrium Werten waren 615 (0,6 Prozent) im kritischen Bereich, davon 166 < 120 mmol/L und 447 > 155 mmol/L. Die Mortalität betrug 19 Pro-

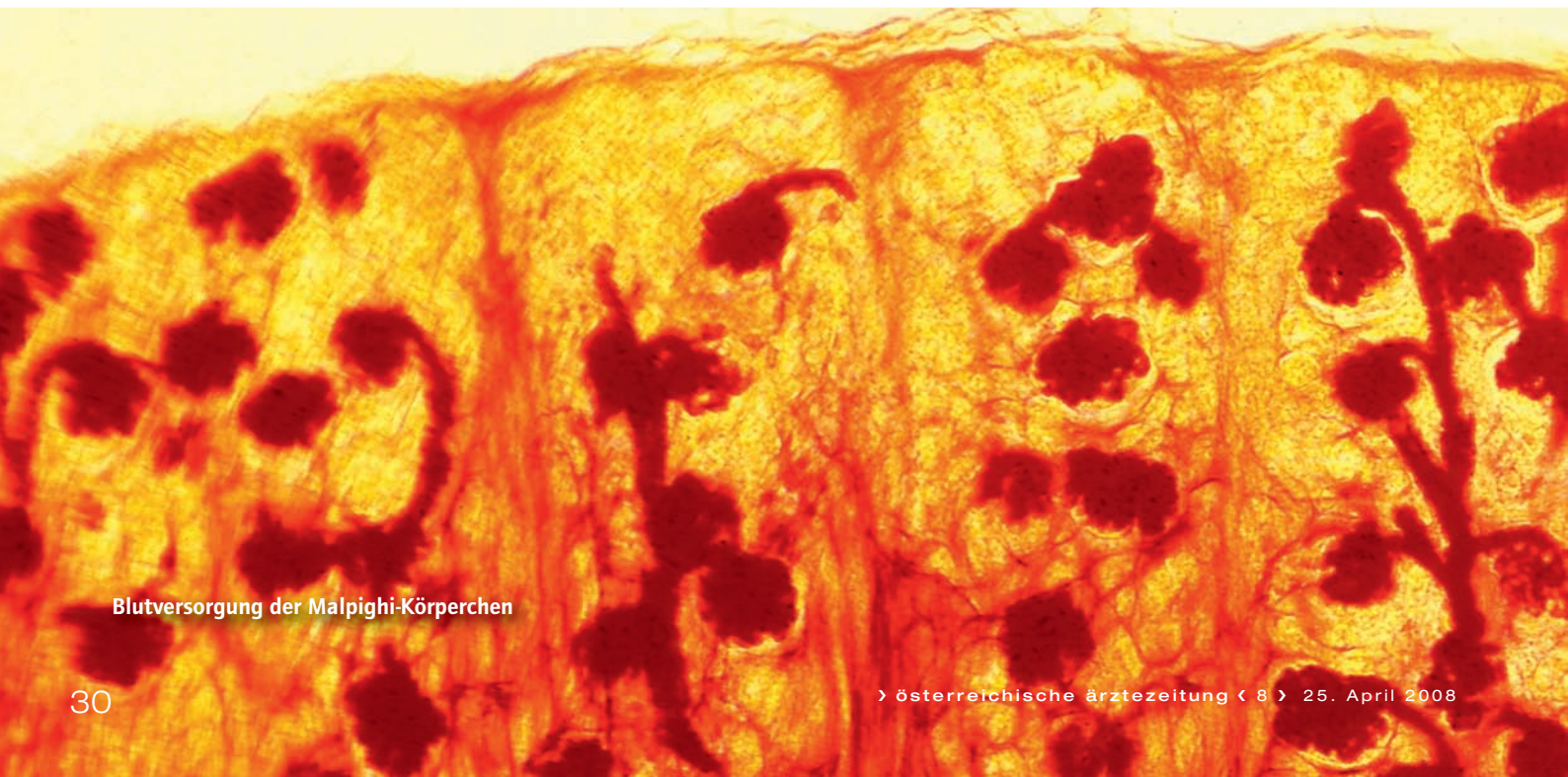
zent bei schwereren Hypo-Natriämien und 48 Prozent bei schwereren Hyper-Natriämien.

Entgegen einer weit verbreiteten Meinung gehen Hypo- und Hyper-Natriämien vielfach nicht mit einer Veränderung der Natriummenge im Körper einher, sondern spiegeln in erster Linie Störungen im Wasserhaushalt wider. Geringe Abweichungen des Serum-Natriumspiegels vom Normbereich sind meist asymptomatisch und selbstlimitiert. Vielfach sind Hypo- und Hypernatriämie iatrogen bedingt und daher prinzipiell vermeidbar. Eine genaue Beurteilung des Hydrationsstatus und Bestimmungen von Serum-Natrium,

Urin-Natrium (U-Na<sup>+</sup>) im Spontanharn vor Therapieeinleitung, Harn- und Serumosmolarität (U-osm; S-osm) sind entscheidend für die Diagnose einer Hypo-Natriämie. Die Ursache einer Hyper-Natriämie kann meist aufgrund einer eingehenden Anamnese und klinischen Untersuchung geklärt werden kann. Zur Therapie von Störungen des Serum-Natriumspiegels sind nur wenige kontrollierte Studien publiziert.

## Pathophysiologie

Die Natriumkonzentration im Extrazellulärraum wird in engen Grenzen geregelt. Eine genaue Regulation der Natrium-Konzentration ist wichtig, da



Blutversorgung der Malpighi-Körperchen

Natrium das die Osmolarität des Extrazellulärvolumens (ECV) bestimmende Ion ist. Natrium und seine begleitende Anionen (in erster Linie Chlorid und Bikarbonat) tragen zu 86 Prozent zur Osmolarität des Extrazellulärvolumens bei. Diese beträgt 285-295 mosmol/L und wird wie folgt berechnet:

$$S\text{-osm} = 2 \times S\text{-Na}^+ + \text{Harnstoff} + \text{Glukose}$$

(Konzentrationen in mmol/L)

$$S\text{-osm} = 2 \times S\text{-Na}^+ + \text{Harnstoff}/2,8 + \text{Glukose}/18$$

(Harnstoff und Glukose in mg/dL)

Die Differenz zwischen berechneter und gemessener Serum-Osmolarität wird als osmotische Lücke bezeichnet und beträgt  $\leq 10$  mosmol/L. Die Flüssigkeitsverteilung zwischen Extrazellulärvolumen und Intrazellulärvolumen (ICV) hängt von den vorherrschenden osmotischen Gradienten zwischen diesen Kompartimenten ab. So führt beispielsweise eine Erhöhung der Natrium-Konzentration im Extrazellulärvolumen zu einer Flüssigkeitsverschiebung vom Intrazellulärvolumen in das Extrazellulärvolumen, was eine Zellschrumpfung mit all ihren Konsequenzen für vitale Zellfunktionen (zum Beispiel Membranpotential, intrazellulären Konzentrationen von Substraten) nach sich zieht.

Die Konzentration eines Elektrolyten wird durch das Verhältnis von Elektrolytmenge (in mmol) zum Volumen, in dem es sich löst und verteilt (Lösungs-

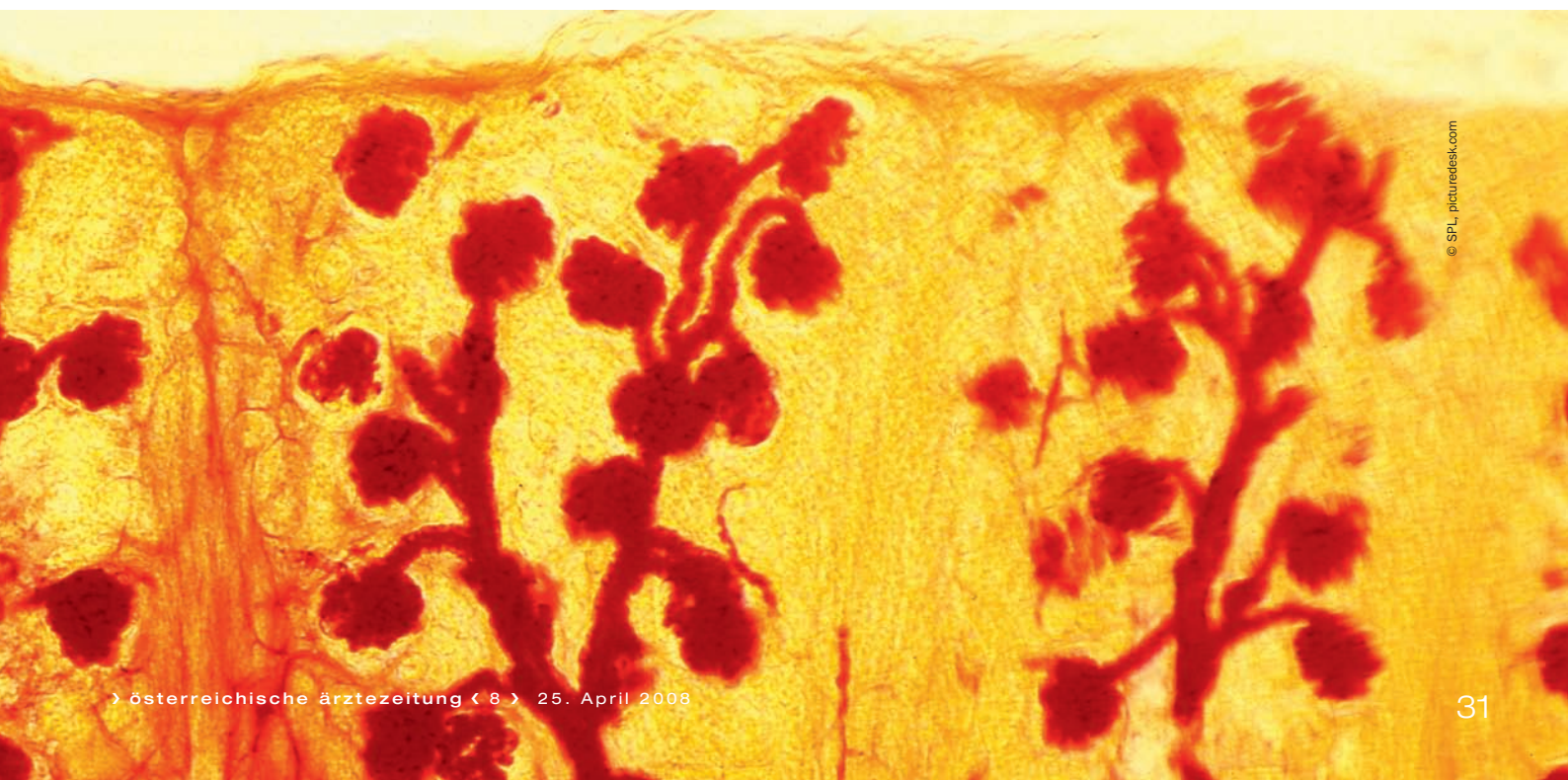
volumen, Verteilungsvolumen, in Liter) bestimmt. Das für die Natrium maßgebliche Verteilungsvolumen ist das Extrazellulärvolumen. Da sich die im Körper befindliche Natriummenge nur selten gravierend ändert, hängt die Natrium-Konzentration in erster Linie vom Extrazellulärvolumen, welches seinerseits von zahlreichen Faktoren bestimmt wird, ab.

Das Extrazellulärvolumen wird durch die Wasserhomöostase in engen Grenzen geregelt. Osmotische Gradienten über die Zellmembran regulieren den Flüssigkeitsaustausch zwischen Extrazellulärvolumen und Intrazellulärvolumen, weshalb auch andere Faktoren (Kaliummenge im Körper, Glukosekonzentration im Serum) die Natrium-Konzentration im Serum beeinflussen können. Die Wasserbilanz wird einerseits durch Durst-vermittelte Wasserzufuhr und andererseits renale Wasserausscheidung geregelt. Letztere wird vor allem durch das antidiuretische Hormon (ADH; Vasopressin) bestimmt.

Durst tritt bei einer Erhöhung der Serum-Osmolarität, vermindertem Extrazellulär-Volumen und erhöhtem Angiotensin II-Spiegel auf. Diese Effekte werden jedoch von anderen Faktoren (wie zum Beispiel Alter) moduliert. Jene zentralen Osmorezeptoren, welche in die Durstwahrnehmung involviert sind, unterscheiden sich von jenen, welche die ADH-Synthese vermitteln, in Lokalisation und Struktur.

ADH nimmt in der Pathophysiologie der Hypo- und Hyper-Natriämie eine prominente Stelle ein. Die Sekretion des im Hypothalamus produzierten und in der Neurohypophyse gespeicherten ADH wird durch osmotische (Erhöhung der Serum-Osmolarität) und nicht-osmotische Stimuli (Verminderung des effektiven Plasmavolumens; Nausea, Hypoxie, Hypotonie, Hypoglykämie, Schmerz; Medikamente) bewirkt. Die für die Regulation des Wasserhaushaltes entscheidende ADH-Wirkungsorte sind die Sammelrohre der Nieren. Dort bindet ADH an Rezeptoren vom Subtyp V2 (V2-R; V1a-R finden sich an Blutgefäßen, V1b-R, auch V3-R genannt in der Hypophyse), was in weiterer Folge zu einem vermehrt Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin Typ2-Kanäle) an der Luminalmembran (Harnseite) der Sammelrohrzellen führt. Dies führt so zu einer gesteigerten Wasserpermeabilität der Sammelrohre.

Vermittelt über den tubularen Gegenstrommechanismus (welcher die bei Antidiurese vorherrschende hohe Osmolarität im Nierenmark bewirkt) kommt es zu einer verstärkten Wasserrückresorption (maximale U-osm 1200 mosmol/L) und Verminderung des Harnvolumens. Die Nieren besitzen jedoch nicht nur die Fähigkeit zur Harnkonzentrierung, sondern auch zur Harnverdünnung. Im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife kann durch wasserfreie Resorption von Elektrolyten die Harnosmolarität auf Werte um 50 mosmol/L redu- ▶▶



ziert werden. Dies entspricht bei niedrigen ADH-Spiegeln weitgehend der Osmolarität des Endharnes. Die damit einhergehende Diuresis führt zu maximalen Harnvolumina, welche zehn bis zwölf Liter täglich betragen können. So besitzen die Nieren durch ihre Fähigkeit zur Harn-Konzentrierung einerseits und zur Harn-Verdünnung andererseits jene erhebliche Regulationsbreite zur adäquaten Einstellung des Wasserhaushalts, ohne die eine Regulation der Natrium-Konzentration im Extrazellulärvolumen unmöglich wäre. Es ist jedoch wichtig zu berücksichtigen, dass diese Regulationsbreite im höheren Alter, durch Nierenerkrankungen, chronische Polydipsie und Medikamente vermindert werden kann.

Ein in der Diskussion der Wasserbilanz häufig verwendetes gedankliches Konstrukt ist das des „freien Wassers“.

Es beschreibt jenes elektrolytfreies Wasservolumen, dessen Zugabe oder Entzug erforderlich wäre, um eine physiologische Natrium-Konzentration und somit im weiterer Folge auch Isotonie herzustellen; im Harn spielen andere Elektrolyte wie Kalium eine große Rolle. Dieses Konzept wird auch zur Beschreibung der renalen „freien Wasserclearance“ und der Berechnung für die Zufuhr von „freiem Wasser“ mittels Infusionslösungen verwendet. Die fiktive Größe des „freien Wassers“ soll durch ein einfaches Beispiel verständlich gemacht werden: Eine 0,45-prozentige Kochsalzlösung (0,45 g NaCl gelöst in 100 ml Wasser) kann man sich als eine Mischung aus 50 ml physiologischer (0,9 Prozent) Kochsalzlösung und 50 ml Wasser vorstellen; somit enthält die 0,45-prozentige NaCl-Lösung 50 ml „freies Wasser“. Analoges gilt für Flüssigkeiten mit erhöhter Elektrolytkonzentration.

Wasserverluste durch Perspiratio insensibilis (diese sind elektrolytfrei, also ausschließlich „freies Wasser“), über Wunden oder den Gastrointestinaltrakt können unter Umständen erhebliche Ausmaße annehmen.

Hypo-Natriämien können mit oder ohne Erhöhung der Serum-Osmolarität auftreten. Die klinische Klassifikation von Hypo-Natriämie anhand des Status des Extrazellulärvolumens als hypovolämisch, euvolämisch, oder hypervolämisch ist nützlich (Tab. 1), in der Praxis jedoch oft schwierig. Die Symptomatik der Hypo-Natriämie hängt vom Ausmaß und der Geschwindigkeit ihrer Entwicklung ab. Milde Hypo-Natriämien (S-Na<sup>+</sup> 130-135 mmol/l) sind meist asymptomatisch. Bei Serum-Natriämien zwischen 125-130 mmol/L treten vielfach Übelkeit, Mattigkeit und Cephalea auf. Ausgeprägte neurologische Zei-

## Klassifikation

- 1.) **Hypertone Hyponatriämie:** bei erhöhter Konzentration sonstiger osmotisch effektiver Substanzen, meist Glukose. Die osmotische Lücke ist grösser als 10 mmosmol/L
- 2.) **Hyponatriämie bei Polydipsie**
- 3.) **Hyponatriämie bei Euvolämie**
  - a. Harn-Na<sup>+</sup> > 30 mmol/L
    - I. SIADH (Ausschlussdiagnose)
    - II. Hypothyreose
    - III. Hypokortizismus
    - IV. Wasserintoxikation: dabei ist die Osmolarität im Harn kleiner als im Serum
      1. Exzessive Zufuhr hypotoner Lösungen
      2. nach TUPR
  - b. Harn-Na<sup>+</sup> < 30 mmol/L
    - I. Wie unter 3a bei gleichzeitig bestehender geringer Salzzufuhr
- 4.) **Hyponatriämie bei Hypovolämie**
  - a. Harn-Na<sup>+</sup> > 30 mmol/L
    - I. Diuretika
    - II. Salzverlustniere
    - III. Zerebrales Salzverlust-Syndrom
    - IV. Nebennierenrindeninsuffizienz (Addison Syndrom)
  - b. Harn-Na<sup>+</sup> < 30 mmol/L
    - I. Perspiratio insensibilis, Brandwunden
    - II. Gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhoen
    - III. Pankreatitis
- 5.) **Hyponatriämie bei Hypervolämie**
  - a. Harn-Na<sup>+</sup> > 30 mmol/L
    - I. Chronische Niereninsuffizienz
  - b. Harn-Na<sup>+</sup> < 30 mmol/L
    - I. Herzinsuffizienz
    - II. Leberzirrhose mit Aszites
    - III. Nephrotisches Syndrom

Tab. 1

## Vorgangsweise

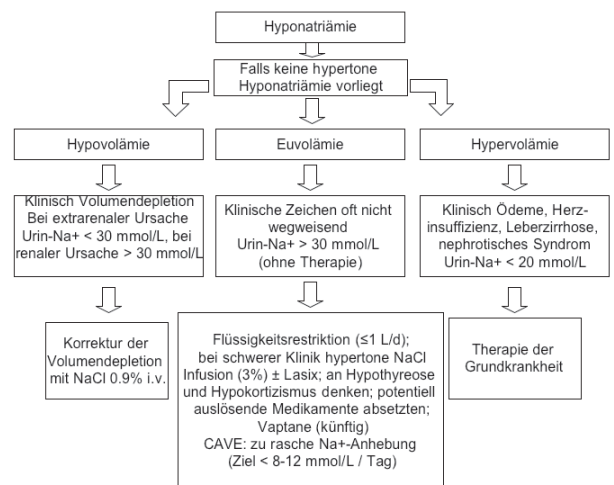


Abb. 1

## Häufig mit SIADH assoziierte Medikamente

- Analgetika: Opioids, NSAIDs
- Barbiturate
- Cyclophosphamide/ Chlorpromazine/ Carbamazepine
- Diuretika (Thiazide)
- Einige mehr noch: Exogenes Vasopressin, Nikotin, trizyklische Antidepressiva, SSRIs, Vincristin, Thioridazine, Clofibrat

Tab. 2

chen treten bei Serum-Natriumspiegeln zwischen 115-120 mmol/L auf, bei sich rasch entwickelnder schwerer Hypo-Natriämie können epileptische Anfälle, Koma, irreversible Hirnschäden, Atemstillstand, Herniation des Hirnstammes und Tod eintreten. Bei einer sich langsam entwickelnden Hypo-Natriämie können Gehirnzellen durch Abgabe von Osmolyten (Elektrolyte, Glutaminsäure, Taurin, Myo-Inositol) einer Zellschwellung entgegenwirken.

Eine genaue Anamnese bietet erste Hinweise auf die Ursache einer Hypo-Natriämie und deren Dynamik. Eine Bestimmung von Urin-Natrium im Spontanharn ist wegweisend: bei renalen Natriumverlusten ist sie  $> 30$  mmol/L, ebenso bei Patienten mit Verdünnungs-Hyponatriämie im Rahmen eines Syndroms der inappropriaten ADH (SIADH) Sekretion. Beim SIADH ist die Harnosmolarität auch meist größer als jene des Plasmas. Bei appropriater ADH-Sekretion im Rahmen von Hypovolämien ist das Urin-Natrium meist  $> 30$  mmol/L. Bei Diuretikatherapie kann neben dem Urin-Natrium auch das Harn-Chlorid hilfreich sein.

## Diagnostik

### a) Hypertone Hypo-Natriämie

Zuerst sollte geklärt werden, ob eine hypertone Hypo-Natriämie vorliegt (Abb. 1). Bei hypertoner Hypo-Natriämie ist die osmotische Lücke  $> 10$  mosmol/L. Eine häufige Ursache von hypertonen Hypo-Natriämien sind Hyperglykämien; ein Anstieg der Blutglukose von 100 mg/dL (5,5 mmol/L) über den Normwert führt zum Abfall des Serum-Natrium zwischen 1,4 und 2,4 mmol/L.

### b) Hypo-Natriämie bei Polydipsie

Im nächsten diagnostischen Schritt wird untersucht, inwieweit die renale Reaktion auf die Hypo-Natriämie adäquat ist. Normalerweise sollte bei hypotoner Hypo-Natriämie ein verdünnter Harn ausgeschieden werden, die Urin-Osmolarität sollte deutlich unter der Serum-Osmolarität liegen. Ist dies der Fall, liegt eine adäquate Wasserdiurese vor; die Ursache der Hypo-Natriämie ist somit eine Polydipsie (primäre Polydipsie; „psychogene“ Polydipsie).

Ist die Harn-Osmolarität  $\geq$  Serum-Osmolarität, liegt eine verstärkte ADH-vermittelte Wasserrückresorption vor, deren Ursache weiter abgeklärt werden muss; dabei ist die Einschätzung des Volumensstatus hilfreich.

### c) Hyponatriämie bei Euvolämie

Diese Form ist oft Folge einer ADH-vermittelten Reduktion der renalen Ausscheidung von freiem Wasser, in erster Linie ausgelöst durch eine nicht-osmotische ADH-Ausschüttung. Beim SIADH kommt es zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung, die nicht im Dienst der Osmo- oder Volumsregulation steht, sondern anderweitig bedingt ist. Die ADH-vermittelte verminderte Ausscheidung von freiem Wasser resultiert in einer Verdünnungs-Hyponatriämie, wenn nicht gleichzeitig eine Steigerung der Natriummenge im Extrazellulärvolumen vorliegt, was aber ungewöhnlich wäre. Das SIADH stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

Beim SIADH finden sich Hypo-Natriämie, Hypourikämie, verminderte Serum-Osmolarität, Hypochloridämie sowie eine Urin-Osmolarität  $> 100$  mosmol/L. Das SIADH tritt häufig als Paraneoplasie auf (80 Prozent kleinzellige Bronchialkarzinome), des Weiteren bei entkoppelter hypophysärer ADH-Sekretion wie zum Beispiel bei zentralnervösen Störungen (Meningitis, Apoplexie), pulmonalen Prozessen (Pneumonien) und Medikamenten. Pharmaka (Tab. 2) wirken über eine Stimulation der ADH-Freisetzung (zum Beispiel Phenothiazine, trizyklische Antidepressiva, Carbamazepin, Clofibrat, Ifosfamid, Vincristin); andere weisen direkte renale Effekte auf (Vasopressin, Desmopressin, Oxytocin) oder bewirken eine Potenzierung der ADH-Wirkung (NSAR, Paracetamol, Cyclophosphamid). Eine Hypothyreose und ein Hypokortizismus sollten bei klinischen Verdachtsmomenten ausgeschlossen werden. Euvolämische Hypo-Natriämien treten auch gehäuft nach operativen Eingriffen auf, besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter.

### d) Hyponatriämie mit Hypervolämie

Dabei liegen ein Natrium- und ein Wasserüberschuss (daher oft Ödeme) des Extrazellulärvolumens vor. Die

häufigsten Ursachen sind Herzinsuffizienz, Leberzirrhose und nephrotisches Syndrom. Bei diesen Krankheitsbildern ist das effektive zirkulierende Blutvolumen eingeschränkt; dadurch wird die ADH-Sekretion stimuliert. Da ein vermindertes effektives intravasales Volumen vorliegt, kommt es neben der verstärkten ADH-Ausschüttung (Ursache der Wasserretention) auch zu einer verstärkten Natrium-Rückresorption in der Niere vermittelt durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron System und das sympathische Nervensystem. Das Harn-Natrium ist meist  $< 30$  mmol/L, oft unter 10 mmol/L. Das Urin-Natrium kann bei gleichzeitig vorliegender Niereninsuffizienz mit verminderter Fähigkeit zur Natrium-Rückresorption oder bei forcierter Diuretika-Therapie jedoch auch  $> 30$  mmol/L betragen.

### e) Hyponatriämie und Hypovolämie

Hier liegen ein Natrium- und Wassermangel vor, klinisch gekennzeichnet durch einen Volumenmangel, der Natriumverlust ist jedoch ausgeprägter als der Wassermangel. Dieser Störung können renale und extrarenale Ursachen zugrunde liegen. Diarrhoe, Erbrechen, Pankreatitis und Peritonitis sind häufige extrarenale Ursachen, das Urin-Natrium ist meist  $< 30$  mmol/L. Typische renale Ursachen eines Natriumverlustes sind Diuretikatherapie, Salzverlustniere, interstitielle Nephritis und Aldosteronmangel; das Urin-Natrium ist dabei meist  $> 30$  mmol/L. Die bei Marathonläufern gehäuft beobachtete Hypo-Natriämie und das in seiner Existenz nicht ganz unbestrittene zerebral bedingt Salzverlustsyndrom (insbesondere bei Subarachnoidalblutung) sind weitere klinische Bilder, welche zu einer hypovolämischen Hypo-Natriämie führen. Hypo-Natriämien werden auch im Rahmen von Darmreinigung mittels salinischer Lösungen (wie z. B. bei der Vorbereitung zur Koloskopie) beobachtet; diese können unter Umständen sehr rasch innerhalb weniger Stunden auftreten und mit Übelkeit, Cephalaea und Verwirrtheit einhergehen.

## Therapie

Die Behandlung einer Hypo-Natriämie hängt im Wesentlichen von der Schwere der Symptomatik, der Geschwindigkeit, mit der sich die Hypo-

» Natriämie entwickelt hat und der Grundkrankheit ab. Nicht die Therapie eines Laborwertes, sondern des klinischen Bildes ist entscheidend. Sollte sich eine Hypo-Natriämie nachgewiesenermaßen innerhalb kurzer Zeit (unter 48 Stunden) entwickelt haben, kann eine Korrektur aggressiver erfolgen (diese Hypo-Natriämien sind auch klinisch meist schwerer) als bei chronischen Hypo-Natriämien, da die Adaptation des Gehirns an die Hypoosmolarität des ECV noch nicht abgeschlossen ist. Bei asymptomatischen Patienten kann der Ausgleich der Hypo-Natriämie langsam und durch Beeinflussung der zugrunde liegenden Ursache erfolgen. In bestimmten klinischen Situationen ist eine Therapie unter Umständen auch nicht indiziert.

Die Therapie des SIADH besteht in der Beschränkung der Trinkmenge (500-1000 mL/d), dem Absetzen der ursächlichen Substanzen und eventuell in der Gabe von Furosemid. Bei schwerer symptomatischer Hypo-Natriämie wird hypertone NaCl-Lösung gegeben. Kochsalzreiche, proteinreiche Kost wird vor allem bei chronischem SIADH mit fixierten ADH-Werten empfohlen. Die Gabe von 30g Harnstoff/Tag wird bei

chronischem SIADH gut toleriert. Demeclocyclin und Lithium induzieren einen nephrogenen Diabetes insipidus, indem sie am Sammelrohr die ADH-Wirkung herabsetzen und somit die Ausscheidung von freiem Wasser erhöhen. Diese sollten allerdings nur bei schwerem therapierefraktärem SIADH angewandt werden, da sie auch nephrotoxische Effekte aufweisen und einer strengen Überwachung der Nierenfunktion, besonders bei Patienten mit Leberzirrhose bedürfen.

Hypertone Hypo-Natriämien werden durch Therapie der Grundkrankheit (zum Beispiel Insulintherapie bei Hyperglykämie; physiologische Kochsalzlösung) behandelt.

Patienten mit einer schweren neurologischen Symptomatik benötigen eine rasche, aber kontrollierte Korrektur des Serum-Natriumspiegels in erster Linie mit intravenösen hypertonen NaCl-Infusionen, deren Volumen mit Hilfe der in Tab. 3 beschriebenen Formel unter Berücksichtigung der Korrekturgeschwindigkeit abgeschätzt werden kann. Die tägliche Anhebung des Serum-Natrium sollte 8-12 mmol/L nicht überschreiten; anfangs kann die Änderung

des Serum-Natrium für einige Stunden 1-2 mmol/L betragen. Engmaschige Kontrollen von Serum-Natrium (anfangs alle zwei Stunden) sowie des klinischen Bildes sind erforderlich. Sobald die schweren neurologischen Symptome sistieren und das Serum-Natrium bei 125-130 mmol/l liegt (bei Hypo-Natriämien von < 100 mmol/l bereits darunter), wird die Beendigung der raschen Korrektur empfohlen.

Eine zu rasche Anhebung des Serum-Natrium führt zu Flüssigkeitsverschiebungen vom Intrazellulärvolumen ins Extrazellulärvolumen mit konsekutiver Zellschrumpfung, und damit im Gehirn zu pathologischen Veränderungen mit Demyelinisierung von pontinen und extrapontinen Neuronen. Bei dieser osmotischen Demyelinisierung folgt einer anfänglich enzephalopathische Phase eine kurzfristige Erholung und nach Tagen kommt es zu komplexen neurologischen Störungen mit Pseudobulbärparalyse, Krämpfen, Quadriparese, Bewusstseinsstörungen und locked-in Syndrom. Der Ausgang ist meist letal. Leberschaden, Kaliummangel und Malnutrition erhöhen das Risiko einer osmotischen Demyelinisierung. Die Bildgebung mittels MRI zeigt erst nach Tagen bis Wochen Veränderungen.

Diese Therapieansätze sollen anhand zweier Beispiele aus der Praxis ausgeführt werden:

Eine 32-jährige Frau erleidet zwei Tage nach einer Appendektomie einen Grand-Mal Anfall. Sie erhielt am ersten postoperativen Tag drei Liter einer 5% Glukoselösung, wieviel sie trank, ist unklar. Die Patientin ist klinisch euvo-lämisch, wiegt 46 kg, ist stuporös und zeigt keine Antwort auf Schmerzreize. Das Serum-Natrium beträgt zu diesem Zeitpunkt 112 mmol/L, das Serum-Kalium 4,1 mmol/L, die gemessene Serum-Osmolarität 228 mosmol/L, die Blutglukose 90 mg/dL (5 mmol/L), der Harnstoff 40 mg/dL (ca. 7 mmol/L), die Urin-Osmolarität 510 mmol/L, das Urin-Natrium 35 mmol/L. Die berechnete Serum-Osmolarität ist  $2 \times 112 + 5 + 7 = 236$  mosmol/L, die osmotische Lücke beträgt 8 mosmol/L (236-228), was eine hypertone Hypo-Natriämie ausschließt.

## Korrektur von Hypo- und Hypernatriämie

Die folgende Formel beschreibt die Veränderung der Plasmakonzentration von Natrium ( $\Delta[\text{Na}^+]_p$ ) nach Gabe einer Infusionslösung mit einer bestimmten Konzentration von Natrium ( $[\text{Na}^+]_i$ ) und Kalium ( $[\text{K}^+]_i$ ); alle Konzentrationen sind in mmol/L angegeben, das Gesamtkörperwasser (GKW) in Liter. Das Gesamtkörperwasser beträgt bei Männern im mittleren Alter 60 Prozent, bei Frauen im mittleren Alter 50 Prozent, bei älteren Männern 50 Prozent und bei älteren Frauen 45 Prozent des Körpergewichtes. Das Extrazellulärvolumen trägt zu 40 Prozent, das Intrazellulärvolumen zu 60 Prozent zum Gesamtkörperwasser bei.

$$\Delta[\text{Na}^+]_p = ([\text{Na}^+]_i + [\text{K}^+]_i - \text{S-Na}^+) / (\text{GKW} + 1)$$

Infusionslösung	Elektrolyt-Konzentrationen in der Infusionslösung (mmol/L)	Verteilung der Infusionslösung im ECV und ICV	
		ECV	ICV
5% Glukose	Na+ 0	40%	60%
Ringerlaktatlösung	Na+ 130; K+ 5	97%	3%
0,9% Kochsalzlösung	Na+ 154	100%	0%
0,45% Kochsalz	Na+ 77	73%	26%
3% Nacl in Wasser	Na+ 513	100% (führt zu ICV → ECV Umverteilung)	0%
5% Nacl in Wasser	Na+ 855		0%
0,2% Nacl	Na+ 34	55%	45%

Tab. 3

Es liegt eine hypotone Hypo-Natriämie vor, bedingt durch eine postoperativ eingeschränkte Wasserausscheidung bei gleichzeitiger Zufuhr von freiem Wasser. Nach der in Tab. 3 angeführten Formel beträgt das Gesamtkörperwasser (GKW) 23 Liter ( $46 \times 0,5$ ). Ein Liter 3%-Kochsalzlösung würde zu einem Anstieg des Serum-Natrium um  $(513-112) / (23+1) = 16,7$  mmol/L führen. Aufgrund der Schwere der neurologischen Symptomatik entschließt sich der Dienstarzt, das Serum-Natrium in den ersten drei Stunden um 3 mmol/L anzuheben, was durch die Infusion von 60 ml/Stunde erreicht werden sollte. Alle ein bis zwei Stunden sollen Kontrollen des Serum-Natrium erfolgen. Nach drei Stunden ist das S-Na<sup>+</sup> 115 mmol/L, die Krämpfe sistieren und es erfolgt eine Reduktion der Infusionsrate auf 30 ml/h. Da nach weiteren neun Stunden das Serum-Natrium 119 mmol/L beträgt und sich die Patientin neurologisch deutlich gebessert hat, wird die hypertone NaCl-Infusion gestoppt; die Patientin weiterhin engmaschig klinisch und laborchemisch überwacht. Die Folgetherapie besteht in einer eingeschränkten Trinkmenge bis zur Normalisierung des Serum-Natrium, die nach zwei Tagen erreicht wird.

Ein 58-jähriger Mann mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom präsentiert sich verwirrt und lethargisch. Klinisch ist er euvolämisch und wiegt 60 kg. Das Serum-Natrium beträgt 108 mmol/L, das Serum-Kalium 3,9 mmol/L, die gemessene Serum-Osmolarität 222 mosmol/L, die Blutglukose 120 mg/dL (ca. 7 mmol/L), der Harnstoff 55 mg/dL (ca. 9 mmol/L), die Urin-Osmolarität 600 mosmol/L, das Urin-Natrium+ 48 mmol/L. Die berechnete Serum-Osmolarität beträgt  $2 \times 108 + 7 + 9 = 232$  mosmol/L, die osmotische Lücke  $232 - 222 = 10$  mosmol/L.

Es liegt somit eine hypotone Hypo-Natriämie vor, aufgrund der klinischen Situation in erster Linie bedingt durch ein tumorinduziertes SIADH. Die Therapie besteht in Wasserrestriktion und Gabe einer 3%-Kochsalzlösung sowie 20mg Furosemid i.v und Kalium (40 mmol). Das geschätzte Gesamtkörperwasser ist 36 L ( $60 \times 0,6$ ). Die Änderung des Serum-Natrium durch die Gabe von einem Liter 3%-NaCl-Lösung beträgt

$(513-108) / (36+1) = 10,9$  mmol/L (siehe Tab. 3). Ziel ist es, in den ersten zwölf Stunden das Serum-Natrium um 5 mmol/L anzuheben. Daher verabreicht man die hypertone NaCl-Lösung mit einer Infusionsgeschwindigkeit von 38 ml/h (460 ml/12h). Nach zwölf Stunden beträgt das Serum-Natrium 114 mmol/L. Die neurologische Symptomatik ist weitgehend gebessert; die hypertone NaCl-Infusion wird gestoppt, die Wasserrestriktion bleibt aufrecht, kombiniert mit einer eiweißreichen Kost.

## Vaptane – ein neuer Therapieansatz

Die in den USA bereits zugelassenen beziehungsweise in Zulassung befindlichen ADH-Rezeptor-Antagonisten werden künftig auch in Österreich bei der Therapie von Hyponatriämien eine große Rolle spielen. Untersucht wurden bis dato Tolvaptan (oral; V2), Lixivaptan (oral; V2), Satavaptan (oral; V2) und Conivaptan (i.v.; V1a/V2), als Gruppe „Vaptane“ genannt. Der grundlegende Unterschied gegenüber herkömmlichen Diuretika liegt darin, dass über die Blockade von V2-Rezeptoren am Sammelrohr die Wasserresorption in der Niere gehemmt wird, ohne dabei die Natriurese zu beeinflussen. Daher induzieren Vaptane eine Wasserdiurese ohne Natriurese und Kaliurese. Dieser Effekt wird Aquarese genannt, weswegen diese Substanzgruppe auch als Aquaretika bezeichnet werden.

Vaptane führen zu einer Normalisierung des Serumnatriums und zu einer relevanten Gewichtsreduktion mit Verbesserung von Hypovolämie-assoziierten Symptomen bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose; sie beeinflussen die glomeruläre Filtrationsrate nicht signifikant. Conivaptan ist von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) zur Behandlung von euvolämischen Hyponatriämien bei hospitalisierten Patienten zugelassen; die Zulassungsverfahren für die anderen Vaptane laufen.

Bisher wurden drei große Studien mit Vaptanen durchgeführt: zwei mit Tolvaptan (SALT I und SALT II, eine mit Lixivaptan (North American Face II Trial). Dabei konnte eine Normalisierung

des Serum-Natrium und eine Reduktion des Körpergewichtes nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich kein Effekt auf das Überleben der Patienten, was bei unveränderter Grundkrankheit speziell bei fortgeschrittener Leberzirrhose auch nicht zu erwarten war. Derzeit konzentriert sich das Hauptinteresse beim Einsatz der Vaptane auf Hypo-Natriämien bei chronischer Herzinsuffizienz, da hier die progrediente Hypo-Natriämie und die sich entwickelnde Diuretikaresistenz den Einsatz von Diuretika oftmals limitiert. Mehrere Phase II Studien konnten eine erfolgreiche Gewichtsreduktion und damit eine Normalisierung des Serum-Natrium nachweisen.

Die Hospitalisierungsrate wegen de-kompensierter Herzinsuffizienz über den Zeitraum von einem Jahr wurde verringert. Die EVERST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure) Studie ergab kein verbessertes Patientenüberleben, obgleich ein deutlicher klinischer Effekt beschrieben wurde. Möglicherweise führt eine selektive V2-Rezeptorblockade zu einer verstärkten Aktivierung von V1a-Rezeptoren an Blutgefäßen und so zu einer Vasokonstriktion beziehungsweise Proliferation von Gefäßmuskulzellen und damit zu einem fehlenden Überlebensvorteil. Conivaptan (i.v.) blockiert V2 und V1a Rezeptoren; in Phase II-Studien wurde die Wirksamkeit von Conivaptan gezeigt und sogar eine Reduktion des linksventrikulären Füllungsdruckes mittels Pulmonalarterienkatheter nachgewiesen. Ein Vorteil von Vaptanen liegt in der fehlenden negativen Beeinflussung der glomerulären Filtrationsrate. Vaptane zeigen eine erstaunlich gute Verträglichkeit. Die wesentlichen Nebenwirkungen waren Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel. ◀◀

*In der nächsten Ausgabe der ÖÄZ bringen wir Teil 2 dieses Beitrags, der sich mit der Hypernatriämie befasst.*

### Literatur bei den Verfassern

\*) **Univ. Doz. Dr. Peter Kotanko**, Renal Research Institute, 207 94th Street, Suite 303, New York, USA; pkotanko@rriiny.com;

**Dr. Eva Gebetsroither**, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder/Abteilung für Innere Medizin, Marschallgasse 12, 8020 Graz; Tel.: 0316/70 67/66 37;

E-Mail: eva.gebetsroither@bbgraz.at;