

Hyponatriämie: Differenzialdiagnose und Therapie

Heiner Mönig, Alexander Arlt



Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung bei stationär aufgenommenen Patienten. Grundzüge der Diagnostik und Therapie müssen auf jeder internistischen Notaufnahme- und Intensivstation bekannt sein. Auch in der ambulanten Versorgung sollte der Befund „Hyponatriämie“ aufmerksam zur Kenntnis genommen und weiterverfolgt werden. Der vorliegende CME-Beitrag soll die dafür notwendigen Grundkenntnisse vermitteln.

Das klinische Problem

Hyponatriämie (die Darstellung bezieht sich ausschließlich auf Erwachsene) ist definiert als eine Plasma-Natriumkonzentration < 135 mmol/l. Mit einer Inzidenz von bis zu 30% ist sie die häufigste Elektrolytstörung bei stationär aufgenommenen Patienten [1]. Die Inzidenz im ambulanten Bereich ist naturgemäß schwierig anzugeben, könnte aber mit ca. 7% ebenfalls relativ hoch liegen. Die klinische Bedeutung der Hyponatriämie geht über die akute neurologische Problematik deutlich hinaus: So ist bekannt, dass Hyponatriämie mit Gangunsicherheit, erhöhter Sturzgefahr und osteoporotischen Frakturen assoziiert ist [2].

Auch eine begleitende Hyponatriämie bei Tumorerkrankungen oder Myokardinfarkt geht mit einer schlechteren Prognose, einer erhöhten Mortalität sowie einer Verlängerung der Krankenhausverweildauer einher. Bei geriatrischen Krankenhauspatienten ist bei Hyponatriämie mit einer erhöhten Zahl von Delirien und erhöhter Krankenhausmortalität zu rechnen [3].

Hyponatriämie ist ein komplexes Problem; viele Empfehlungen in der Literatur sind nicht evidenzbasiert und widersprechen sich teilweise [4]. Deshalb kann auch der vorliegende Beitrag nur eine Bestandsaufnahme der gegenwärtigen Diskussion sein.

Physiologie, Pathophysiologie, Begriffe

Bei Hyponatriämie besteht meist kein Salzdefizit, sondern eine Störung der Wasser-Clearance mit der Folge eines relativen Überschusses an freier Flüssigkeit und eines Absinkens der Plasmaosmolalität.

Die Plasmaosmolalität wird in engen Grenzen reguliert, damit es nicht zu osmotisch bedingten Änderungen des Zellvolumens und damit zu Störungen der Zellfunktion

kommt. Wesentlicher Bestandteil dieser Regulierung ist die Sekretion des Hormons Antidiuretin-Vasopressin (ADH), die durch eine Erhöhung der Plasmaosmolalität stimuliert wird. ADH steigert die Reabsorption von Wasser im distalen Nephron, sodass die Plasmaosmolalität wieder sinken kann, indem ein konzentrierter Urin ausgeschieden wird.

Ein zweiter (nicht osmotischer) Weg zu einer gesteigerten ADH-Sekretion führt über die Baro- und Volumenrezeptoren. Bei einer Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens wird ebenfalls vermehrt ADH ausgeschüttet, um das fehlende intravasale Volumen auszugleichen.

Bei ungestörter Osmoregulation wird bei niedriger Plasmaosmolalität die ADH-Sekretion heruntergeregelt.

Merke

Eine Hyponatriämie wird sich stets dann entwickeln, wenn trotz niedriger Plasmaosmolalität die ADH-Sekretion nicht supprimiert ist und gleichzeitig mehr als nötig getrunken wird.

Osmolalität, Tonizität (effektive Osmolalität)

Für den osmotischen Druck innerhalb eines Kompartiments sind die gelösten Teilchen verantwortlich, die die Zellmembran nicht frei passieren können – im Wesentlichen also Natrium und Glukose. Andere Teilchen, welche die Membran passieren können, tragen zwar zur Osmolalität (s. „Berechnungsformeln“), aber nicht zur Tonizität bei (z. B. Harnstoff, Ethanol). Eine Hyponatriämie wird nur dann klinisch signifikant, wenn sie eine Verminderung der Tonizität (= der effektiven Serumosmolalität, s. „Berechnungsformeln“) anzeigt (hypotone Hyponatriämie) – wenn sie also einen osmotischen Gradienten erzeugt, der zu einer Flüssigkeitsverschiebung nach intrazellulär führt. Dies ist z. B. nicht der Fall bei Hyperglykämie: Hier kommt es zu einem Ausstrom von Flüssigkeit aus der Zelle in den Extrazellulärraum, der dadurch

verdünnt wird. So resultiert zwar eine Hyponatriämie, aber keine Verminderung (sondern evtl. sogar eine Vermehrung) der Tonizität, also der effektiven Osmolalität. Es ist also wichtig, den Begriff „hypoton“ in diesem Kontext nicht im Sinne einer hypotonen Kreislaufsituation zu verstehen.

BERECHNUNGSFORMELN

$$\text{Osm}_{\text{Plasma}} \text{ (mosm/kg)} = 1,86 \times [\text{Na}^+]_{\text{Plasma}} \text{ (mmol/l)} + [\text{Glukose}]_{\text{Plasma}} \text{ (mmol/l)} + [\text{Harnstoff}]_{\text{Plasma}} \text{ (mmol/l)}$$

$$\text{Effektive Osm}_{\text{Plasma}} \text{ (mosm/kg)} = 1,86 \times [\text{Na}^+]_{\text{Plasma}} \text{ (mmol/l)} + [\text{Glukose}]_{\text{Plasma}} \text{ (mmol/l)}$$

Volumenstatus

Wenn im Text von Hypovolämie, Euvolämie oder Hypervolämie die Rede ist, so beziehen sich diese Begriffe auf das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen (EZV). Davon zu trennen ist das effektive arterielle Blutvolumen (EABV). Verwirrung entsteht oft dadurch, dass bei ödematösen Zuständen, wie z. B. der dekompenzierten Leberzirrhose, das EZV erhöht ist; gleichzeitig kann aber ein intravasaler Volumenmangel (EABV vermindert) bestehen, der über eine barorezeptorvermittelte ADH-Mehrsekretion für die Hyponatriämie verantwortlich ist.

Symptomatik

Die Symptomatik der Hyponatriämie wird im Wesentlichen durch das Hirnödem erklärt, das durch den osmotischen Gradienten mit Einstrom von Wasser in die Hirnzelle verursacht wird. Typische Symptome sind Adynamie, Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Lethargie und Gangunsicherheit. Der Anstieg des intrakraniellen Drucks kann schlimmstenfalls zur Hirnstammeinklemmung und zum Tod führen.

Um eine Begriffsverwirrung zu vermeiden, benutzen wir in Anlehnung an aktuelle Leitlinien [5] für die Klassifikation entsprechend der Plasma-Natriumkonzentration durchgehend die Begriffe

- mild (engl. „mild“),
- mittelgradig (engl. „moderate“) und
- ausgeprägt (engl. „profound“).

Für die Klassifikation entsprechend der klinischen Symptomatik verwenden wir die Begriffe

- mäßig schwer (engl. „moderately symptomatic“) und
- schwer (engl. „severely symptomatic“) (► **Tab. 1**).

Es muss stets kritisch hinterfragt werden, ob der Zustand des Patienten durch das Ausmaß der Hyponatriämie aus-

reichend erklärt ist – dies vor allem, wenn sie biochemisch nur mild ausgeprägt ist. Andererseits kann es schwierig sein, bei betagten Patienten die häufig unspezifischen Beschwerden von denen bestehender Komorbiditäten abzugrenzen [6].

Merke

Stets prüfen, ob die Symptomatik durch die Hyponatriämie wirklich erklärt ist, damit andere Ursachen nicht übersehen werden!

Akute oder chronische Hyponatriämie?

Für die Symptomatik der Hyponatriämie ist die Entwicklungsgeschwindigkeit von besonderer Bedeutung. Bei akut auftretender Hyponatriämie (bis 48 h) sind die Symptome meist ausgeprägter als bei chronischer Hyponatriämie, die sogar ausgesprochen symptomarm verlaufen kann. Von einer akut aufgetretenen Hyponatriämie geht man bei einer Dauer von ≤ 48 h oder bei einer Situation entsprechend der Box „Ursachen“ aus. Besteht die Hyponatriämie länger als 48 h oder ist die Dauer nicht bekannt, wird ein chronischer Verlauf unterstellt. Die 48-h-Grenze beruht auf der Überlegung, dass innerhalb von 24–48 h Kompensationsmechanismen einsetzen, die den osmotischen Gradienten zwischen Intra- und Extrazellulärraum wieder vermindern. Damit wirken sie der Hirnschwellung entgegen, haben aber keinen Einfluss auf die Serum-Natriumkonzentration. Auch aus diesem Grund korreliert die Ausprägung der klinischen Symptomatik nicht direkt mit dem Schweregrad der laborchemischen Abweichung.

Merke

Jede Hyponatriämie mit einer Dauer von mehr als 48 h oder mit unbekannter Dauer wird als chronisch angesehen.

INFO

Ursachen

Typische Ursachen einer akuten Hyponatriämie sind [5]:

- postoperative Phase
- Z. n. Prostata- oder endoskopischer Uterusoperation
- Z. n. Koloskopie-Vorbereitung
- Polydipsie
- Z. n. körperlicher Belastung
- kürzlich stattgehabte Verordnung eines Thiazid-Diuretikums
- MDMA (3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin), XTC (Ecstasy)
- Cyclophosphamid i. v.
- Oxytocin
- kürzlich eingeleitete Therapie mit Desmopressin, Terlipressin, Vasopressin

► **Tab. 1** Einteilung der Hyponatriämie nach biochemischem und klinischem Schweregrad.

Einteilungen	Begriffe und Charakteristika		
biochemischer Schweregrad	mild	moderat	ausgeprägt
<ul style="list-style-type: none"> Plasma-Natriumkonzentration (mmol/l) 	130 – 135	125 – 129	< 125
klinischer Schweregrad	¹	mäßig schwer	schwer
<ul style="list-style-type: none"> Symptomatik 	¹	<ul style="list-style-type: none"> Übelkeit ohne Erbrechen Verwirrtheit Kopfschmerzen 	<ul style="list-style-type: none"> Erbrechen kardiorespiratorischer Distress Somnolenz Krampfanfall Koma (GCS ≤ 8)

GCS: Glasgow Coma Scale.

¹ Eine „leichte“ Hyponatriämie nach klinischen Kriterien wird in der Leitlinie maßgeblicher europäischer Fachgesellschaften [5] nicht definiert; gelegentlich werden in diese Kategorie Symptome wie Müdigkeit und Appetitlosigkeit eingeordnet.

Labordiagnostik

Nach Möglichkeit sollten bei jedem Patienten mit Hyponatriämie, deren Ursache nicht offensichtlich ist, unmittelbar nach Aufnahme die Laborparameter entsprechend ► **Tab. 2** bestimmt werden. Zumindest aber sollten entsprechende Blut- und Urinproben für eine spätere Analyse gewonnen werden.

Plasmaosmolalität

Durch die Bestimmung der Plasmaosmolalität soll gesichert werden, dass es sich um eine „echte“ hypotone Hyponatriämie (Serumosmolalität < 275 mmol/kg) handelt und *nicht*

- um eine – heute sehr selten vorkommende – methodisch bedingte Pseudohyponatriämie (kann immer dann entstehen, wenn die Blutprobe für die Analyse verdünnt wird und bei einem höheren Anteil von Feststoffen ein höheres Gesamtvolumen und damit rechnerisch eine verminderte Natriumkonzentration resultiert, z. B. bei Hyperlipidämie oder Hyperproteinämie) oder
- um eine nicht hypotone Hyponatriämie (z. B. im Rahmen einer ausgeprägten Hyperglykämie).

Natrium, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure

Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin können neben der klinischen Untersuchung zur Beurteilung des Volumenstatus herangezogen werden:

- hoch bis erhöht bei hypovolämer und hypervolämer Hyponatriämie
- niedrig normal bis erniedrigt bei euvolämer Hyponatriämie

Mit der simultanen Bestimmung von Natrium, Harnstoff, Harnsäure und Kreatinin im Plasma und Spontanurin kann man außerdem die fraktionelle Natrium-, Harnstoff-

► **Tab. 2** Labordiagnostik bei Hyponatriämie.

Plasma/Serum	Spontanurin
<ul style="list-style-type: none"> Natrium Osmolalität Harnstoff Harnsäure Kreatinin Glukose TSH Cortisol 	<ul style="list-style-type: none"> Natrium Osmolalität Harnstoff Harnsäure Kreatinin
TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon.	

und Harnsäureexkretion berechnen. Diese lassen sich für die Diagnose eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) heranziehen (s. im Abschnitt „Euvolämie Hyponatriämie“).

Glukose im Plasma

Ein Diabetes mellitus als Ursache einer nicht hypotonen Hyponatriämie muss immer ausgeschlossen werden.

Cortisol, TSH

Die Bestimmung von Cortisol und TSH dient dem Ausschluss einer NNR-Insuffizienz (NNR: Nebennierenrinde) sowie einer Hypothyreose, da beide Endokrinopathien mit Hyponatriämie einhergehen können.

Bei primärer und sekundärer NNR-Insuffizienz wird durch die aufgehobene negative Rückkopplung von Cortisol auf die hypothalamische CRH-Sekretion auch ADH vermehrt ausgeschüttet. Bei der primären NNR-Insuffizienz kommt

noch der Aldosteronmangel hinzu, weshalb die primäre NNR-Insuffizienz zu einer hypovolämen Hyponatriämie führt.

Bei Hypothyreose tritt eine Hyponatriämie nur bei schweren Formen auf. Sie wird u. a. durch eine reduzierte kardiale Pumpfunktion mit barorezeptorvermittelter ADH-Sekretion sowie eine verminderte Filtrationsleistung der Niere erklärt.

Es ist allerdings zu bedenken, dass die basalen Cortisol- und TSH-Bestimmungen eine NNR-Insuffizienz oder eine (sekundäre / tertiäre) Hypothyreose nicht mit absoluter Sicherheit ausschließen. Bei entsprechendem Verdacht sollten Funktionstests (z. B. ACTH-Stimulationstest) bzw. die Bestimmung von freiem T₄ nachgeschaltet werden.

Copeptin als fakultativer Parameter

Die Bestimmung von ADH im Plasma hatte wegen erheblicher methodischer Probleme in der Differenzialdiagnose der Hyponatriämie bisher keinen Stellenwert. Seit einigen Jahren steht mit der Messung von Copeptin ein stabiler Parameter zur Verfügung, der als Surrogat-Parameter für ADH dienen kann. Es handelt sich um ein 39 Aminosäuren umfassendes C-terminales Fragment von Provasopressin, das in äquimolaren Mengen zu ADH freigesetzt wird.

Die Copeptin-Bestimmung ist im klinischen Alltag für die Differenzialdiagnose aber nicht erforderlich. Ein Copeptin-Spiegel < 3 pmol/l in Kombination mit einer Urinosmolalität < 200 mosm/kg identifizierte zwar in einer Studie alle Patienten mit primärer Polydipsie [7]. Solche Patienten werden jedoch auch durch die Trinkmenge (Anamnese) bzw. Urinmenge und das niedrige spezifische Gewicht/Urinosmolalität erkannt. Allerdings können sehr hohe Copeptin-Spiegel – wie eine stark erhöhte Urinosmolalität – auf eine onkologische Genese der Hyponatriämie hinweisen.

Urinosmolalität

Bei ungestörter Osmoregulation wird bei Hyponatriämie die ADH-Sekretion heruntergeregelt, sodass ein maximal verdünnter Urin mit einer Osmolalität von < 100 mosmol/kg produziert werden kann.

Merke

Wenn trotz Hyponatriämie eine Urinosmolalität von > 100 mosmol/kg gemessen wird, so liegt eine inadäquate ADH-Sekretion vor.

Die Bestimmung der Urinosmolalität erlaubt darüber hinaus die Diagnose einer schweren Polydipsie (Urinosmolalität < 100 mosmol/kg). Denn bei exzessivem Trinken wird die ADH-Sekretion supprimiert und deshalb ein maximal verdünnter Urin ausgeschieden.

Differenzialdiagnose

An erster Stelle der Differenzialdiagnose (► **Abb. 1**) stehen Anamnese, klinische Untersuchung und nach Möglichkeit eine Labordiagnostik entsprechend ► **Tab. 2**. Bei schwerwiegenden Symptomen darf die Therapie allerdings nicht verzögert werden (s. Abschnitt „Therapie“). Oft werden die differenzialdiagnostischen Schritte erst nach Anhebung des Natriumspiegels und intensivmedizinischer Stabilisierung des Patienten möglich sein.

Die Differenzialdiagnose (und die Arbeit eines evtl. hinzugezogenen Konsiliariums) werden außerdem erleichtert, wenn vorab eine Checkliste (s. „Anamnese bei Hyponatriämie“) abgearbeitet wird.

CHECKLISTE

Anamnese bei Hyponatriämie

- Hat der Patient einen Diabetes mellitus?
- Nimmt der Patient Thiazid-Diuretika oder Xipamid ein?
- Liegt eine offenkundige extravasale Hypervolämie vor (z. B. Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse)?
- Sprechen Anamnese und klinischer Befund für einen intravasalen Volumenmangel (z. B. rezidivierendes Erbrechen, Diarrhö, Mangelernährung)?
- Besteht ein Alkoholabusus?
- Ist ein Tumorleiden, insbesondere ein Bronchialkarzinom, bereits bekannt?
- Ist bei dem Patienten kürzlich eine Operation oder eine Koloskopie-Vorbereitung erfolgt?
- Liegt ein Z. n. extremer körperlicher Belastung vor (z. B. Marathonlauf)?

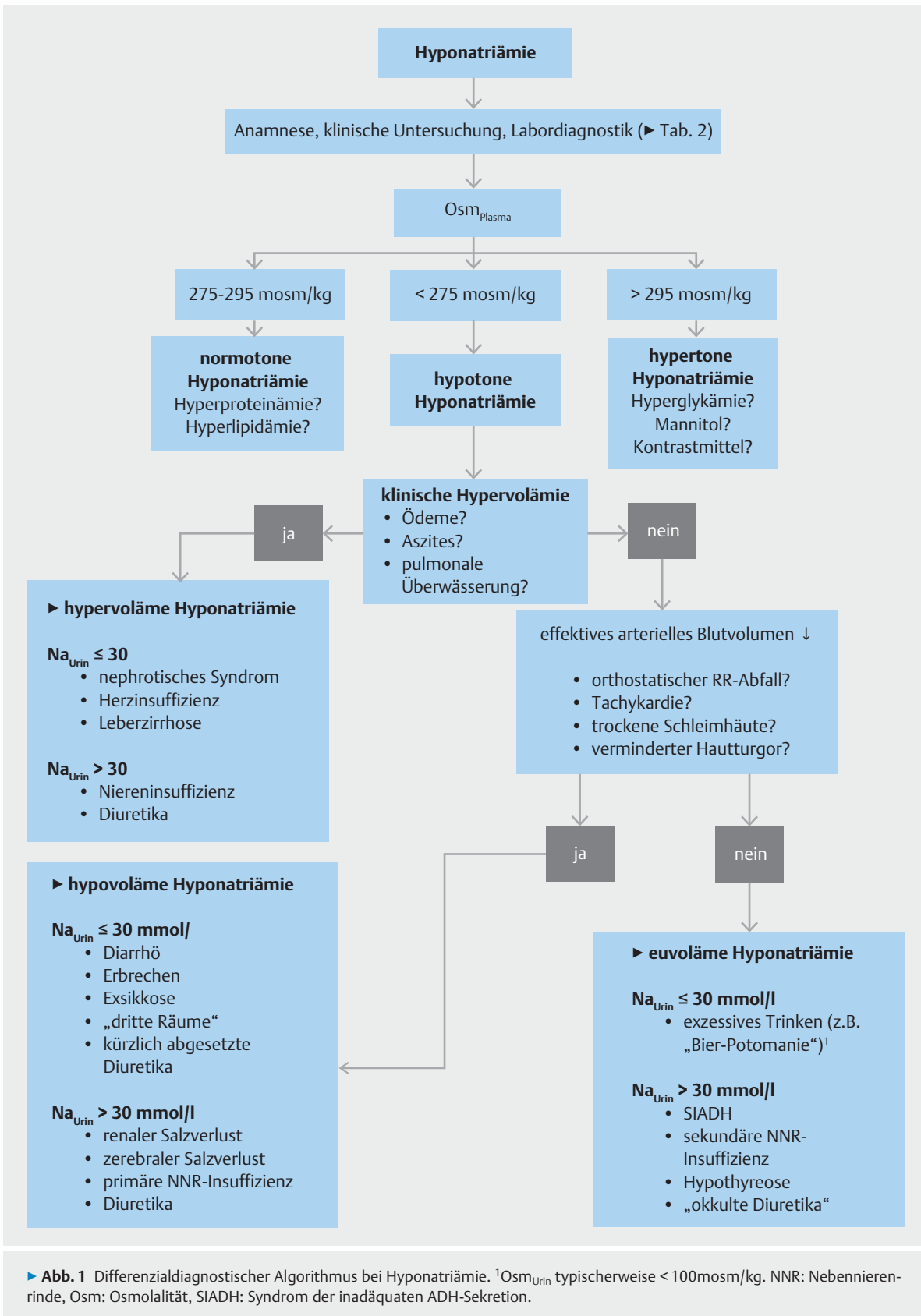
Das Konzept der Differenzialdiagnose ausgehend vom Volumenstatus wurde kritisiert, weil oft nicht klar sei, auf welches Kompartiment sich der Begriff zu beziehen habe [5]. In der Klinik sind aber die Fälle mit offensichtlicher Hyper- oder Hypovolämie, die keine aufwendige Differenzialdiagnostik erfordern, sehr häufig. Daher halten wir an der klinischen Beurteilung des Volumenstatus als erste Zuordnung fest.

Merke

Die Anamnese und die klinische Beurteilung des Volumenstatus liefern wichtige Hinweise für die Differenzialdiagnose.

Hypervolämie Hyponatriämie

Da Hyponatriämie ein sehr häufiges Phänomen bei Patienten mit ödematösen Zuständen ist, stellen wir den Ausschluss dieser Variante (hypervolämie Hyponatriämie) an die erste Stelle der Differenzialdiagnose.



► **Abb. 1** Differenzialdiagnostischer Algorithmus bei Hyponatriämie. ¹Osm_{Urin} typischerweise < 100mosm/kg. NNR: Nebennierenrinde, Osm: Osmolalität, SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

Bei nephrotischem Syndrom, dekompensierter Herzinsuffizienz und Leberzirrhose mit Aszites liegt die Natriumkonzentration in einer Spontanurinprobe ≤ 30 mmol/l. Dies zeigt an, dass wegen eines erniedrigten zirkulierenden Blutvolumens die Natrium-Rückresorption im distalen Nephron gesteigert ist. Somit ist ein vermindertes effektives Blutvolumen mit barorezeptorvermittelter ADH-Mehrsekretion als Ursache für die Hyponatriämie verantwortlich. Insofern überschneiden sich an dieser Stelle hyper- und hypovoläme Hyponatriämie (s. u.). Bei einer Natriumkonzentration von > 30 mmol/l sollten die Einnahme von Diuretika und eine Nierenerkrankung ausgeschlossen werden.

FALLBEISPIEL

Dekompensierte Leberzirrhose

Anamnese: Ein 33-jähriger Mann wird mit Somnolenz und Zunahme des Bauchumfangs über die Notaufnahme stationär aufgenommen.

Vorerkrankungen: alkoholtoxische Leberzirrhose.

Klinischer Volumenstatus: ausgeprägter Aszites, mäßiggradige Beinödeme, RR 90/60 mmHg, Puls 90/min.

Laborwerte:

Parameter	Wert	Dimension	Referenzbereich
Natrium _{Plasma}	114	mmol/l	136 – 145
Kalium _{Plasma}	3,94	mmol/l	3,5 – 4,5
Osm _{Plasma}	255	mosm/kg	275 – 295
Natrium _{Urin}	<20	mmol/l	–
Albumin _{Plasma}	25,8	g/l	35 – 53
Ammoniak _{Plasma}	110	μ mol/l	16 – 60

Beurteilung: Die Befunde sind typisch für eine hypervoläme Hyponatriämie bei dekompensierter Leberzirrhose mit Aszites und Beinödemen. Die Somnolenz wird nicht auf die Hyponatriämie, sondern auf eine hepatische Enzephalopathie zurückgeführt.

Verlauf: Unter Therapie mit Aszitespunktion (18 l), Albuminsubstitution, Lactulose, salzreicher Kost und Pharmakotherapie mit Torasemid/Spironolacton Anstieg des Natriums auf 129 mmol/l innerhalb von 48 h. Darunter deutliche klinische Besserung.

Hypovoläme Hyponatriämie

Wenn kein hydropischer Zustand vorliegt, sollten die typischen klinischen Zeichen für einen arteriellen Volumemangel wie pathologische Orthostasereaktion, Tachykardie, verminderter Hautturgor und trockene Schleimhäute

gezielt geprüft werden. Sensitivität und Spezifität der klinischen Untersuchung für diese Fragestellung sind allerdings erstaunlich niedrig.

Übliche Ursachen für eine hypovoläme Hyponatriämie, die sich oft schon aus der Anamnese erschließen, sind

- Diarrhö,
- Erbrechen,
- eine Exsikkose aus anderer Ursache sowie
- eine Flüssigkeitssequestration in „dritte Räume“ wie bei Ileus oder Pankreatitis.

Auch ein Z. n. Diuretika-Therapie ist zu bedenken. In diesen Fällen liegt die Natriumkonzentration in einer Spontanurinprobe üblicherweise ≤ 30 mmol/l. Bei einer Natriumkonzentration von > 30 mmol/l könnten ein Salzverlustsyndrom, eine primäre NNR-Insuffizienz (Aldosteronmangel!) oder eine Diuretika-Einnahme ursächlich sein.

Zerebrales Salzverlustsyndrom

Das zerebrale Salzverlustsyndrom stellt eine seltene Differenzialdiagnose der hypovolämen Hyponatriämie dar. Es wurde vorgeschlagen, den Begriff „zerebrales Salzverlustsyndrom“ durch „renales Salzverlustsyndrom“ zu ersetzen, weil sich nicht immer eine zerebrale Ursache findet [8]. Allerdings ergibt sich aus Sicht der Autoren dieses Beitrags dann das Problem der Differenzierung von der Salzverlust-Nephropathie im eigentlichen Sinne.

Beim zerebralen Salzverlustsyndrom kommt es zu massiver Natriurese mit nachfolgender Hypovolämie und Hypotension. Das Syndrom wird bei unterschiedlichen zerebralen Erkrankungen wie z. B. intrakraniellen Blutungen beobachtet. Pathophysiologisch wird der Effekt natriuretischer Peptide mit konsekutiver Volumendepletion und reaktiver ADH-Mehrsekretion diskutiert; eine schlüssige Erklärung fehlt jedoch bislang.

Vorsicht

Die Differenzierung eines zerebralen Salzverlustes von einem SIADH kann schwierig sein, da bis auf den Volumenstatus sehr ähnliche biochemische Veränderungen vorliegen.

Als differenzialdiagnostisches Kriterium wurde die Bestimmung der fraktionellen Harnsäureexkretion (Berechnungsformel s. ► **Tab. 3**) nach Ausgleich der Hyponatriämie vorgeschlagen. Diese soll beim SIADH auf < 11 % absinken, beim renalen Salzverlustsyndrom aber unverändert > 11 % bleiben [8].

► **Tab. 3** Kriterien für die Diagnose eines SIADH.

essenzielle Kriterien	zusätzliche Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> Plasma-Hypoosmolalität (<275mosmol/kg) Urinosmolalität inappropriat hoch (>100mosmol/kg) klinische Euvolämie (keine Ödeme, keine pathologische Orthostasereaktionen) Natrium_{Urin} > 30 mmol/l bei normaler Salzzufuhr normale Schilddrüsen-, Nieren- und Nebennierenfunktion keine Behandlung mit Diuretika 	<ul style="list-style-type: none"> Serum-Harnsäure < 240 µmol/l (4 mg/dl) Serum-Harnstoff-N < 3,6 mmol/l (21,6 mg/dl) fraktionelle Natriumausscheidung > 0,5%¹ fraktionelle Harnsäureausscheidung > 12%² fraktionelle Harnstoffausscheidung > 55%³ fehlendes Ansprechen der Hyponatriämie auf Infusion physiologischer NaCl-Lösung Ansprechen der Hyponatriämie auf Flüssigkeitsrestriktion

¹ Berechnungsformel: $FE_{\text{Natrium}} = ([\text{Na}^+]_{\text{Urin}} / [\text{Na}^+]_{\text{Plasma}}) \times (\text{Kreatinin}_{\text{Plasma}} / \text{Kreatinin}_{\text{Urin}})$.

² Berechnungsformel: $FE_{\text{Harnsäure}} = ([\text{Harnsäure}]_{\text{Urin}} / [\text{Harnsäure}]_{\text{Plasma}}) \times (\text{Kreatinin}_{\text{Plasma}} / \text{Kreatinin}_{\text{Urin}})$.

³ Berechnungsformel: $FE_{\text{Harnstoff}} = ([\text{Harnstoff}]_{\text{Urin}} / [\text{Harnstoff}]_{\text{Plasma}}) \times (\text{Kreatinin}_{\text{Plasma}} / \text{Kreatinin}_{\text{Urin}})$.

FALLBEISPIEL

Primäre NNR-Insuffizienz

Anamnese: Ein 62-jähriger Mann wird aus einer psychiatrischen Klinik übernommen; dort Diagnosen einer akuten Belastungsreaktion sowie einer schweren depressiven Episode. Verlegungsgrund in die Innere Medizin: Gewichtsabnahme von 15 kg im letzten Jahr, CRP-Erhöhung auf 205 mg/l (Norm<5), Hyponatriämie (128 mmol/l, Norm136 – 145).

Klinischer Befund: Krank wirkender exsikkierter Patient, 172 cm, 52,3 kg (BMI 17,7 kg/m²), RR 95/65 mmHg, HF 83/min, Temperatur 35,5 °C. Allgemeininternistischer Untersuchungsbefund unauffällig, allenfalls diskrete Hyperpigmentierungen.

Laborwerte bei Übernahme:

Parameter	Wert	Dimension	Referenzbereich
Natrium _{Plasma}	128	mmol/l	136 – 145
Kalium	3,01	mmol/l	3,5 – 4,5
Kreatinin	61	µmol/l	59 – 104
Osm _{Plasma}	269	mosm/kg	275 – 295
Glukose _{Plasma}	105	mg/dl	73 – 106
TSH	1,03	mIU/l	0,3 – 3,9

Trotz fehlender typischer Hautveränderungen und untypisch niedrigen Kaliums wird aufgrund des klinischen Gesamteindrucks die Verdachtsdiagnose einer primären NNR-Insuffizienz gestellt und eine spezielle Labordiagnostik veranlasst.

Ergänzende Laborwerte:

Parameter	Wert	Dimension	Referenzbereich
Cortisol _{Serum} , basal	130	nmol/l	133 – 537
Cortisol _{Serum} nach ACTH-Stimulation	222	nmol/l	≥ 550
ACTH _{Plasma}	608	ng/l	5 – 60
Renin _{Plasma}	> 640	ng/l	4,2 – 42,3

Beurteilung: Die Befunde belegen eine primäre NNR-Insuffizienz als Ursache für die Hyponatriämie.

Verlauf: Unter Substitutionstherapie mit Hydrocortison (11 mg/m² KOF, aufgeteilt auf 2 Tagesdosen) und Fludrocortison (0,1 mg) rasche klinische Besserung und Normalisierung der Natriumkonzentration.

Euvolämie Hyponatriämie

Bei normalem EABV und normalem EZV liegt eine euvolämie Hyponatriämie vor.

Die klinisch nicht immer einfache Differenzierung zwischen hypovolämischer und euvolämischer Hyponatriämie kann durch die Bestimmung der Copeptin/[Na⁺]_{Urin}-Ratio erleichtert werden. Bei euvolämischer Hyponatriämie, also auch beim SIADH, identifizierte eine Copeptin/[Na⁺]_{Urin}-Ratio < 30 pmol/mmol Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie: Die Sensitivität betrug 85 %, die Spezifität 87 % und der positive prädiktive Wert 86 % [7]. Diese guten Ergebnisse wurden allerdings in einer jüngeren Studie nicht bestätigt. Demgegenüber zeigten eine fraktionelle Harnstoffausscheidung > 55 % und eine fraktionelle Harnsäureausscheidung > 12 % ein SIADH mit einer Spezifität von

96 % bzw. 77 % an – und zwar unabhängig von der Therapie mit Diuretika [9].

Bei einer Natriumkonzentration in einer Spontanurinprobe ≤ 30 mmol/l könnte eine exzessive Aufnahme elektrolytarmer Flüssigkeit (z. B. „Bier-Potomanie“) ursächlich sein (Urin-osmolalität dann typischerweise < 100 mosmol/kg, da bei exzessivem Trinken die ADH-Sekretion supprimiert und deshalb ein maximal verdünnter Urin ausgeschieden wird). Bei einer Natriumkonzentration in einer Spontanurinprobe > 30 mmol/l sollten neben dem SIADH eine sekundäre NNR-Insuffizienz, eine schwere Hypothyreose und eine Diuretika-Einnahme erwogen werden.

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Die eurolämie Hyponatriämie ist meist durch ein SIADH (syn. Schwartz-Bartter-Syndrom [10]) bedingt. Außer einem malignen Tumor können auch zahlreiche andere Erkrankungen und Medikamente ein SIADH verursachen (s. „Ursachen eines SIADH“). Das SIADH stellt, wie aus den vorstehenden Ausführungen erkennbar wird, eine Ausschlussdiagnose dar. Die Diagnose ist wahrscheinlich, wenn die in ► **Tab. 3** genannten Kriterien erfüllt sind [10, 11].

INFO

Ursachen eines SIADH

- Malignome: Karzinome (Lunge, Oropharynx, Gastrointestinal-, Urogenitaltrakt), Thymome, Lymphome, Sarkome, Neuroblastome
- Nicht neoplastische pulmonale Erkrankungen: Infektionen, Asthma bronchiale, Mukoviszidose, mechanische Ventilation im PEEP-Modus
- ZNS-Erkrankungen:
 - Infektionen (Enzephalitis, Meningitis, Hirnabszess, AIDS, Malaria)
 - Blutungen (Subarachnoidalblutung, subdurales Hämatom)
 - Hirntumoren
 - Sonstiges (Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Multiple Sklerose, Guillain-Barré-Syndrom, Hydrozephalus, Sinus-cavernosus-Thrombose, Shy-Drager-Syndrom, Alkoholentzugssyndrom, akute intermittierende Porphyrie)
- Medikamente: SSRI (selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren), Carbamazepin, Oxcarbazepin, Valproinsäure, Lamotrigin, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Venlafaxin, Phentothiazine, Butyrophenone, Vinca-Alkaloide, platinhaltige Chemotherapeutika, Ifosfamid, Melphalan, Cyclophosphamid, Methotrexat, Pentostatin, Chlorpropamid, Tolbutamid, Opioide, MDMA (Ecstasy), Levamisol, Interferon, NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika), Clofibrat, Nikotin, Amiodaron, Protonenpumpen-Inhibitoren, monoklonale Anti-

körper, Vasopressin-Analoga (Desmopressin, Oxytocin, Terlipressin, Vasopressin)

- Verschiedenes: genetisch bedingt (Störung des Osmorezeptors, Störung des Vasopressin-2-Rezeptors), idiopathisch, belastungsinduziert, Anästhesie, Übelkeit, Schmerz, Stress

FALLBEISPIEL

SIADH

Anamnese: Ein 81-jähriger Mann wird wegen zunehmender Allgemeinverschlechterung stationär aufgenommen. Er hat 7 kg Gewicht innerhalb von 3 Monaten verloren und beklagt einen unproduktiven Husten. Eine neurologische Symptomatik besteht nicht.

Vorerkrankungen: arterielle Hypertonie, Z. n. Prostatakarzinom, Z. n. operativer Myokardrevaskularisation bei koronarer Herzkrankheit, keine Therapie mit Thiazid-Diuretika oder Xipamid.

Klinischer Volumenstatus: euroläm.

Laborwerte:

Parameter	Wert	Dimension	Referenzbereich
Natrium _{Plasma}	122	mmol/l	136 – 145
Kalium _{Plasma}	3,5	mmol/l	3,5 – 4,5
Osm _{Plasma}	244	mosm/kg	275 – 295
Kreatinin _{Plasma}	47	µmol/l	45 – 84
Harnstoff _{Plasma}	3,5	mmol/l	2,76 – 8,07
Harnsäure _{Plasma}	131	µmol/l	137 – 363
Glukose _{Plasma}	101	mg/dl	73 – 106
Cortisol im Serum	450	nmol/l	133 – 537
TSH	1,2	mIU/l	0,3 – 3,9
Natrium _{Urin}	46	mmol/l	–
Kreatinin _{Urin}	1,1	mmol/l	–
FE _{Natrium}	1,6	%	–

Beurteilung: Anamnese, klinischer Befund und Laborwerte sind verdächtig auf ein SIADH. Röntgenologisch wird eine ca. 4 cm große malignomverdächtige Raumforderung im rechten Lungenoberlappen nachgewiesen. Die weitere radiologische Diagnostik ergibt ein inoperables Adenokarzinom der Lunge.

Verlauf: Da keine neurologischen Auffälligkeiten bestehen, wird lediglich eine Flüssigkeitsrestriktion auf 1 l/d verordnet. Darunter steigt die Natriumkonzentration im Plasma innerhalb von 6 Tagen auf

131 mmol/l an. Der Patient wird einer palliativen Radiochemotherapie zugeführt.

Auch die Gabe von Desmopressin (2 µg i. v., nicht häufiger als alle 8 h) kann erwogen werden [5].

Therapie

Für die Therapie der Hyponatriämie gelten folgende Prinzipien:

- Die klinische schwere und mäßig schwere sowie u. U. auch die akute Hyponatriämie gefährden den Patienten und müssen umgehend behandelt werden.
- Bereits ein Anheben des Natriumspiegels um 5 mmol/l beseitigt oft die schwere Symptomatik.
- Ein zu rasches Anheben des Natriumspiegels muss wegen des Risikos eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms (zentrale pontine Myelinolyse) unbedingt vermieden werden (s. Box „Praxis“).

Für alle Maßnahmen zur Therapie der Hyponatriämie gilt:

Merke

Die Grenzwerte für den Anstieg der Plasma-Natriumkonzentration sind 10 mmol/l in den ersten 24 h und 18 mmol/l in den ersten 48 h. Danach sollte der Natriumspiegel um maximal 8 mmol/l pro Tag ansteigen, bis ein Wert von 130 mmol/l erreicht ist [5].

Die Kontrolle des Natriumspiegels muss in kurzen Abständen erfolgen (s. Abschnitt „Kontrollen“). Die Messergebnisse der Natriumkonzentration aus einer Blutgasanalyse und die mit der üblichen Methodik eines Zentrallabors gewonnenen Werte können um 5 – 10 % voneinander abweichen. Daher wird empfohlen, die Methode während der Therapie nicht zu wechseln [5]. Wegen der sofort verfügbaren Ergebnisse ist nach Ansicht der Autoren dieses Beitrags die Blutgasanalyse zu bevorzugen.

PRAXIS

Osmotisches Demyelinisierungssyndrom

Osmotische Demyelinisierungssyndrome durch zu raschen Natriumanstieg können nicht nur nach der Gabe von konzentrierten NaCl-Lösungen auftreten. Sie kommen auch vor, wenn lediglich ein Thiazid-Diuretikum abgesetzt oder nur eine Flüssigkeitsrestriktion verordnet wurde. Unter den verschiedenen Risikofaktoren scheint Alkoholabusus besonders bedeutsam zu sein.

Es gilt zu beachten: Der oft erforderliche Ausgleich einer gleichzeitig bestehenden Hypokaliämie trägt zum Anstieg der Natriumkonzentration bei, weil Kalium im Austausch gegen Natrium in die Zelle aufgenommen wird.

Bei einem zu raschen Anstieg der Plasma-Natriumkonzentration muss ggf. eine Korrektur mit 5%iger Glukoselösung erfolgen (z. B. 10 ml/kg KG über 1 h).

Anhand von Anamnese und klinischer Untersuchung kann eine Einordnung des konkreten Falles in eine der folgenden 4 Kategorien erfolgen:

1. schwere Hyponatriämie (nach klinischen Kriterien), unabhängig von der Ursache und unabhängig vom Volumenstatus
2. mäßig schwere Hyponatriämie (nach klinischen Kriterien)
3. akute Hyponatriämie ohne schwere oder mäßig schwere Symptome
4. chronische Hyponatriämie ohne schwere oder mäßig schwere Symptome

Dementsprechend wird das in ► **Abb. 2** dargestellte Vorgehen empfohlen.

Schwere Hyponatriämie (klinisch)

Die Behandlung muss *sofort* beginnen, möglichst unter intensivmedizinischer Überwachung [5, 6]. Diese Situation wird vor allem beim SIADH infolge einer Tumorerkrankung (z. B. eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms) oder postoperativ gefunden. Differenzialdiagnostische Maßnahmen sind in diesem Fall zunächst nachrangig. Für die Therapie der Hyponatriämie wird in dieser Situation die Infusion einer 3%igen NaCl-Lösung empfohlen. Diese kann zwar selbst hergestellt werden, es wird aber empfohlen, sie in 150-ml-Beuteln vorzuhalten [5]. 1000 ml NaCl 3% entsprechen 514 mmol NaCl.

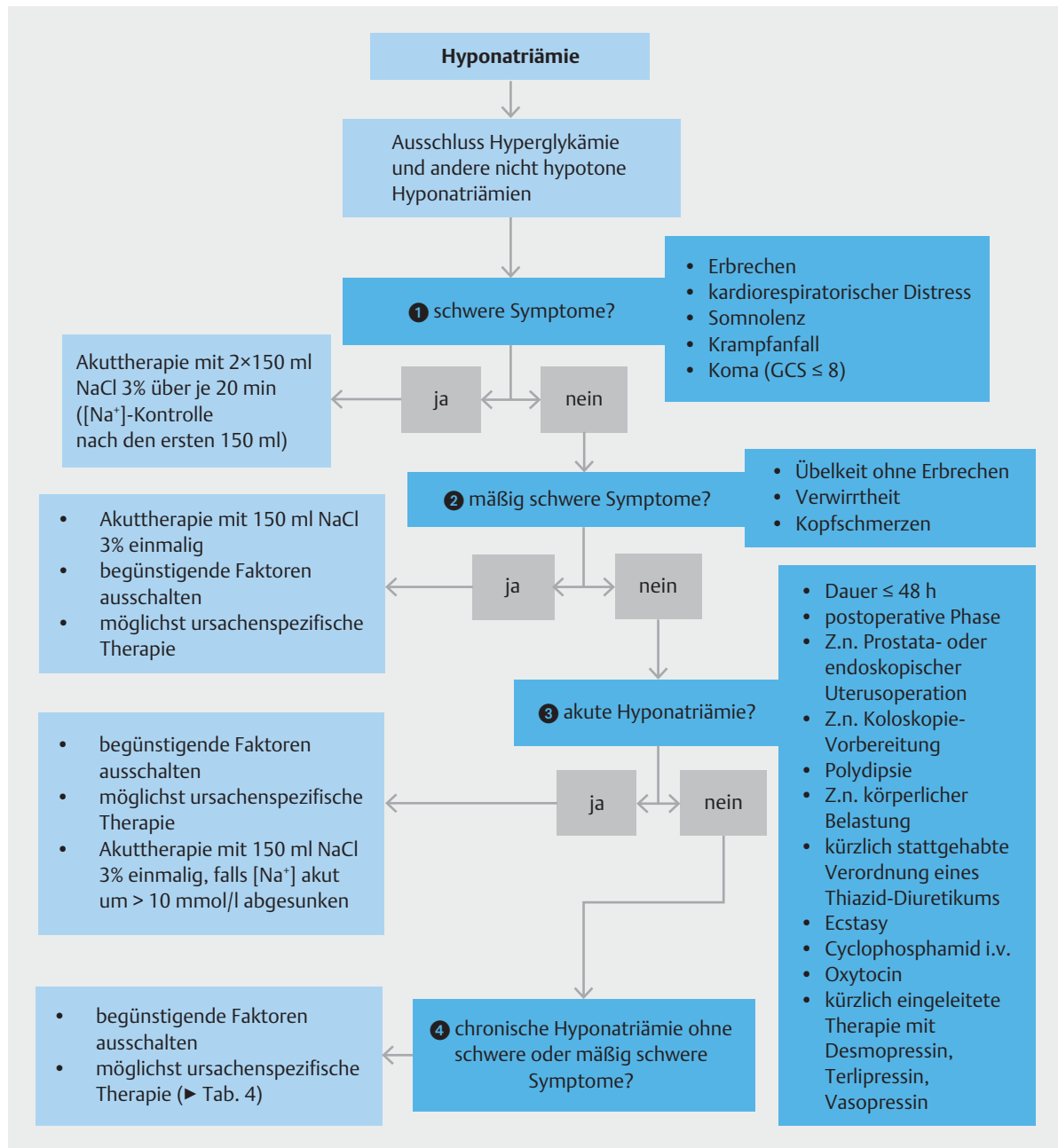
Dosisfindung

Grundlage für die Berechnung der erforderlichen Dosis ist die Formel von Adrogé und Madias [12]:

$$\Delta[\text{Na}^+]_{\text{Plasma}} = ([\text{Na}^+]_{\text{Infusat}} - [\text{Na}^+]_{\text{Plasma}}) / \text{Gesamtkörperwasser}^* + 1$$

*als Fraktion des Körpergewichts (0,6 bei Männern, 0,5 bei Frauen).

Sie gibt an, wie 1 Liter einer bestimmten Infusionslösung den Plasma-Natriumspiegel beeinflusst. Erfahrungsgemäß wird eine Besserung der Symptome bereits durch ein Anheben des Serum-Natriumspiegels um ca. 5 mmol/l erreicht. Dafür werden gemäß der Formel bei einem 75 kg schweren männlichen Patienten mit einer Plasma-Natriumkonzentration von 105 mmol/l 560 ml einer 3%igen NaCl-Lösung benötigt: 1 l einer 3%igen NaCl-Lösung würde den Natriumspiegel um 8,9 mmol/l heben: $[\Delta\text{Na}^+]_{\text{Plasma}} = (514 - 105)/45 + 1$. Für eine Anhebung des Natriumspiegels um 5 mmol/l werden also insgesamt 0,56 l (5/8,9) benötigt.



► **Abb. 2** Therapie der Hyponatriämie. GCS: Glasgow Coma Scale.

Merke

Bei Symptomen einer schweren Hyponatriämie muss die Therapie sofort beginnen, möglichst unter intensivmedizinischer Überwachung.

Das praktische Vorgehen [5] ist in „Praxis – Anheben des Natriumspiegels“ dargestellt.

PRAXIS

Anheben des Natriumspiegels

- 150 ml (oder 2 ml/kg KG bei deutlich abnormalem BMI) einer 3 %igen NaCl-Lösung über 20 min infundieren. Dann unter laufender Infusion Bestimmung der Natriumkonzentration, um die Geschwindigkeit des Anstiegs abschätzen zu können. Anschließend erneute Infusion von 150 ml (oder 2 ml/kg KG bei deutlich abnormalem BMI) einer 3 %igen NaCl-Lösung über 20 min.

- Wiederholung dieser Maßnahme, bis ein Anstieg um 5 mmol/l erreicht ist oder die Symptomatik gebessert ist [5].
- Ist dies der Fall, sollte der venöse Zugang mit einer möglichst geringen Menge 0,9%iger NaCl-Lösung offengehalten und nach Möglichkeit eine ursachenspezifische Therapie eingeleitet werden.

Kontrollen, weiteres Vorgehen

Falls eine sichere klinische Beurteilung nicht möglich ist (z. B. beim intubierten und sedierten Patienten), kann sich das Prozedere nur an den laborchemischen Zielwerten orientieren. Engmaschige Kontrollen der Natriumkonzentration sind anzuraten. Wir empfehlen stündliche Kontrollen während der ersten 12 h und 2-stündliche Kontrollen während der nächsten 12 h. Danach müssen die Kontrollintervalle vom Verlauf abhängig gemacht werden.

Kommt es zu keiner klinischen Besserung, obwohl die Natriumkonzentration um mindestens 5 mmol/l angestiegen ist, muss nach einer anderen Ursache der Symptomatik gesucht werden. Ggf. ist auch eine bildgebende zerebrale Diagnostik zu veranlassen. Gleichzeitig sollte durch weitere Infusion einer 3%igen NaCl-Lösung die Natriumkonzentration weiter angehoben werden. Die Grenze von 10 mmol/l in den ersten 24 h sollte jedoch eingehalten bzw. eine Konzentration von 130 mmol/l nicht überschritten werden (je nachdem, was zuerst eintritt).

Merke

Die Therapie der Hyponatriämie erfordert engmaschige Kontrollen der Plasma-Natriumkonzentration. Die Messmethode sollte möglichst nicht gewechselt werden; am günstigsten – weil schnell verfügbar – sind die Ergebnisse von Blutgasanalysen.

Mäßig schwere Hyponatriämie (klinisch)

In diesem Fall ist etwas mehr Zeit für differenzialdiagnostische Überlegungen und – wenn möglich – für eine ursachenspezifische Therapie gegeben. Man sollte jedoch im Auge behalten: Auch bei mäßig schweren Symptomen, die nicht unmittelbar lebensgefährdend sind, kann durch ein weiteres Absinken der Natriumkonzentration rasch eine bedrohliche Situation eintreten. Andererseits kann es aber durch Übertherapie der in diesem Fall oft chronischen Hyponatriämie zu einem osmotischen Demyelinisierungssyndrom kommen.

Um ein weiteres Absinken der Natriumkonzentration zu verhindern, sollte einmalig eine Infusion mit 150 ml (oder 2 ml/kg KG bei deutlich abnormalem BMI) einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 min erfolgen. Ziel ist ein Anstieg der Natriumkonzentration um 5 mmol/l/24 h. Die o. g.

Grenzen des Natriumanstiegs und Kontrollintervalle sollten auch hier eingehalten werden.

Entsprechend den aktuellen Leitlinien [5] gilt es in dieser Situation, alle eine Hyponatriämie begünstigenden Faktoren auszuschalten und möglichst rasch eine ursachenorientierte Therapie einzuleiten.

Akute Hyponatriämie ohne schwere/mäßig schwere Symptome

Liegen keine unmittelbar behandlungsbedürftigen Symptome vor, ist die Frage zu beantworten, ob es sich um eine akute oder chronische Hyponatriämie handelt.

Im Falle einer akuten Hyponatriämie ohne schwere oder mäßig schwere Symptome sollten begünstigende Faktoren ausgeschaltet werden und es sollte möglichst eine ursachenspezifische Therapie erfolgen. Falls die Natriumkonzentration (gemessen mit derselben Methode!) akut um mehr als 10 mmol/l abgesunken ist, sollte einmalig eine Infusion mit 150 ml (oder 2 ml/kg bei deutlich abnormalem BMI) einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 min verabreicht werden [5]. Die Natriumkonzentration sollte im Verlauf engmaschig kontrolliert werden.

Chronische Hyponatriämie ohne schwere/mäßig schwere Symptome

In dieser Situation ist es besonders wichtig, die Indikation zur Natriumsubstitution kritisch zu stellen, denn es gibt keine wissenschaftliche Evidenz für einen Nutzen der Therapie und das Risiko eines osmotischen Demyelinisierungssyndroms ist besonders hoch. Gerade hier gilt also das „primum nil nocere“.

Die Differenzialtherapie richtet sich zunächst danach, ob ein reduziertes EABV vorliegt oder nicht (► Tab. 4).

EABV reduziert

Klinische Hinweise dafür sind ein orthostatischer Blutdruckabfall, Tachykardie und Exsikkosezeichen an Haut und Schleimhäuten. Die Therapie besteht im Ausgleich des Volumendefizits mit physiologischer NaCl- oder Ringer-Laktat-Lösung. Ob der Einsatz von Ringer-Laktat-Lösung in dieser Situation wegen der geringeren Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose Vorteile hat, ist umstritten.

Die 0,9%ige NaCl-Lösung wird mit einer Laufrate von 0,5 – 1,0 ml/kg/h infundiert. Diese Richtdosis muss selbstverständlich an die hämodynamische Situation angepasst und ggf. auch deutlich höher gewählt werden.

In dieser Situation kann auch die Zufuhr salzreicher Nahrung und Getränke sinnvoll sein. In einer Leitlinie [5] wird die Gabe von Harnstoff in einer Dosierung von 0,25 – 0,50 g/kg KG pro Tag empfohlen (Herstellung von 10-g Beuteln: Harnstoff 10 g + NaHCO₃ 2 g + Zitronensäure

► **Tab. 4** Therapie der chronischen Hyponatriämie ohne schwere oder mäßig schwere Symptome.

EABV ↓ ¹	EABV normal		
	EZV ↑ ²	EZV ↓	EZV normal
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgleich des Volumendefizits mit physiologischer NaCl- oder Ringer-Laktat-Lösung ▪ salzreiche Nahrung und Getränke 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Therapie der Grundkrankheit ▪ Flüssigkeitsrestriktion ▪ (cave Nierenfunktion) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ausgleich des Volumendefizits mit physiologischer NaCl- oder Ringer-Laktat-Lösung ▪ salzreiche Nahrung und Getränke 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ggf. Therapie einer NNR-Insuffizienz ▪ ggf. Therapie einer Hypothyreose ▪ SIADH: <ul style="list-style-type: none"> – Flüssigkeitsrestriktion – Harnstoff – Schleifendiuretikum + Kochsalztabletten – Tolvaptan

EABV: effektives arterielles Blutvolumen, EZV: extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen, NNR: Nebennierenrinde, SIADH: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion.

¹ klinische Hinweise: orthostatischer Blutdruckabfall, Tachykardie, Exsikkosezeichen an Haut und Schleimhäuten.

² bei ödematösen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom).

1,5 g + Saccharose 200 mg, aufgelöst in 50 – 100 ml Wasser, verabreicht mit Süßstoffen).

Vorsicht

Gerade bei der Therapie eines reduzierten EABV kann es zu einem zu raschen Anstieg der Natriumkonzentration kommen: Durch die Volumenzufuhr wird die ADH-Sekretion herunterreguliert und die Wasser-Clearance kann drastisch ansteigen.

Ein Anstieg der Urinproduktion auf > 100 ml/h kann ein Indikator für einen zu raschen Natriumanstieg sein [5]. Engmaschige (2-stündliche) Kontrollen der Natriumkonzentration und der Urinausscheidung werden empfohlen.

EABV normal

Bei normalem EABV richtet sich die Therapie nach dem EZV:

- EABV normal, EZV erhöht: Die hypervoläme Hyponatriämie, wie sie bei ödematösen Erkrankungen (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose) auftritt, bessert sich, wenn die Grundkrankheit ausreichend therapiert wird. Flüssigkeitsrestriktion ist im Prinzip sinnvoll, wird allerdings in der Praxis durch die oft vorhandene Nierenfunktionseinschränkung problematisch sein. Therapeutische Maßnahmen bei milder bis moderater Hyponatriämie mit dem alleinigen Ziel, die Natriumkonzentration anzuheben, werden nicht empfohlen.
- EABV normal, EZV erniedrigt: Bei Patienten mit Hyponatriämie und erniedrigtem EZV liegt in der Regel ein kombiniertes Salz- und Wasserdefizit vor. Auch hier besteht die Therapie in der Gabe physiologischer NaCl- oder Ringer-Laktat-Lösung. Wie bei der Therapie der Hyponatriämie mit reduziertem EABV kann es auch hier zu einem zu raschen Anstieg der Natriumkonzentration kommen. Eine adäquate Überwachung

und ggf. die Einleitung von Gegenmaßnahmen sind erforderlich (s. auch Box „Osmotisches Demyelinisierungssyndrom“).

- EABV normal, EZV normal: Falls sich als Ursache für eine euroläme Hyponatriämie eine NNR-Insuffizienz oder eine Hypothyreose herausstellt, sollte diese selbstverständlich entsprechend behandelt werden. In den meisten Fällen wird sich aber ein SIADH finden. Wegen der Häufigkeit dieses Problems stellen wir die Therapieoptionen hier ausführlich dar.

Therapie des SIADH

Die Infusion einer 3%igen Kochsalzlösung empfiehlt sich wegen der Gefahr eines zu raschen Anstiegs der Natriumkonzentration beim SIADH nicht – es sei denn, die Kriterien für einen akuten Handlungsbedarf entsprechend den o. g. Kategorien 1 – 3 sind gegeben. Auch die Infusion physiologischer Kochsalzlösung ist zur Therapie ungeeignet, da es – wenn die Urinosmolalität > 300 mosmol/l liegt – zu einer Retention freien Wassers kommt. Die Osmolalität von physiologischer Kochsalzlösung beträgt 300 mosmol/kg. Wenn die Urinosmolalität z. B. bei 400 mosmol/kg liegt, werden 250 ml Wasser retiniert ($300/400 = 0,75$; d. h. 750 ml werden ausgeschieden, 250 ml werden retiniert).

Flüssigkeitsrestriktion

Als erste Maßnahme wird eine Flüssigkeitsrestriktion auf 800 – 1000 ml/d empfohlen. Diese Maßnahme wird vor allem dann den gewünschten Effekt haben, wenn der Patient viel trinkt (> 2 l/d). Auch wenn ein Patient nach seinen Angaben 1,5 l trinkt und normal isst, wird bei SIADH eine Trinkmengenreduktion auf 1 l/d (unter Vermeidung von wasserreicher Kost wie z. B. Obst) bis zum Eingang der Diagnostik einen guten Effekt haben. Auf Dauer wird dieses Vorgehen aber nicht erfolgreich sein. Eine Flüssig-

keitsrestriktion ist außerdem nur so lange sinnvoll, wie die Nieren noch freies Wasser ausscheiden, also das Verhältnis $\text{Urin-Elektrolyte/Plasma-Elektrolyte} < 1$ beträgt (Berechnung: $\text{Na}^+_{\text{Urin}} + \text{K}^+_{\text{Urin}} / \text{Na}^+_{\text{Plasma}}$).

Merke

Eine Flüssigkeitsrestriktion ist nur sinnvoll, wenn der Patient viel trinkt (> 2 l/d) und solange das Verhältnis $\text{Urin-Elektrolyte/Plasma-Elektrolyte} < 1$ liegt.

Harnstoff

Harnstoff in einer Dosierung von 0,25 – 0,50 g/kg KG p. o. kann die Ausscheidung elektrolytfreien Wassers fördern und eine Anhebung des Natriumspiegels bewirken. Diese Maßnahme ist in Deutschland bisher nicht sehr gebräuchlich, auch liegt keine Zulassung für die Behandlung des SIADH mit Harnstoff vor. Zur Herstellung s. Abschnitt „EABV reduziert“.

Schleifendiuretika

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Gabe eines Schleifendiuretikums in Verbindung mit Kochsalztabletten. Schleifendiuretika inhibieren den Natrium-Kalium-Cotransporter im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife. Dies führt zu einer gesteigerten Konzentration dieser Elektrolyte im distalen Tubulus und damit zu einer gesteigerten Wasserexkretion. Dadurch wird außerdem die Aldosteronproduktion stimuliert mit der Folge einer gesteigerten Natrium-Reabsorption. In der Literatur findet sich allerdings für diese Therapieoption wenig Evidenz. In der Praxis wird meist Furosemid oder Torasemid in Dosierungen von 40 bzw. 10 mg/d in Kombination mit Kochsalztabletten in Dosierungen zwischen 2 und 4 g/d eingesetzt.

Vaptane

Im Jahre 2009 wurde mit Tolvaptan der erste oral verfügbare Vasopressin-Rezeptor-Antagonist für die Behandlung des SIADH zugelassen. Tolvaptan vermindert die Synthese und Insertion von Aquaporin-2-Wasserkanalproteinen in die apikale Membran der Sammelrohre, hemmt damit die Rückresorption von Wasser und steigert die Wasser-Clearance.

Der Einsatz dieses Medikaments wurde in der in diesem Beitrag mehrfach zitierten Konsensus-Leitlinie maßgeblicher europäischer Fachgesellschaften (ESE, ERA-EDTA, ESICM) nicht empfohlen [5]. Die Gründe waren die unzureichende Evidenz hinsichtlich harter Endpunkte sowie die Gefahr eines zu raschen Anstiegs der Natriumkonzentration. Des Weiteren gab es in einer Studie zum Einsatz bei der autosomal-dominant vererbten polyzystischen Nierenerkrankung (ADPKD) Hinweise auf hepatotoxische Nebenwirkungen der Substanz. Allerdings wurden mit Tagesdosen bis 120 mg sehr viel höhere Dosierungen eingesetzt als bei der Therapie des SIADH üblich [13].

Die Empfehlungen zum Einsatz von Tolvaptan beim SIADH weichen international stark voneinander ab [14]. In Empfehlungen aus Spanien, Schweden und Großbritannien wird die Behandlung mit Tolvaptan immer dann befürwortet, wenn eine Flüssigkeitsrestriktion nicht möglich oder nicht ausreichend effektiv ist [14, 15]. Letztlich muss es der klinischen Einschätzung – auch unter Berücksichtigung der Prognose – vorbehalten bleiben, ob Tolvaptan eingesetzt werden soll oder nicht. Wichtig ist, sich zu vergewissern, dass die SIADH-Kriterien tatsächlich erfüllt sind, also insbesondere keine hypovoläme Hyponatriämie vorliegt.

Nach Ansicht der Autoren dieses Beitrags ist die Therapie mit Tolvaptan in erfahrener Hand eine gute Option; ggf. sollte der Rat eines mit der Substanz erfahrenen Experten eingeholt werden. Die Behandlung mit Tolvaptan (empfohlene Startdosis 15 mg/d) sollte unseres Erachtens stationär begonnen werden. Denn auch in dieser Situation muss durch engmaschige Kontrollen des Natriumspiegels sichergestellt werden, dass kein zu rascher Anstieg eintritt. In den meisten Zentren in Deutschland (auch in unserer Institution) wird allerdings mit einer Dosis von 7,5 mg begonnen. Es muss darauf hingewiesen werden, dass der Einsatz in dieser Dosis ebenso wie das dafür notwendige Zerschneiden der Tablette einen „Off-Label“-Gebrauch darstellt (Tolvaptan ist in Deutschland nur als 15-mg-Präparat erhältlich). Das praktische Vorgehen zeigen ► **Abb. 3** und die Box „Beginn der Tolvaptan-Therapie“.

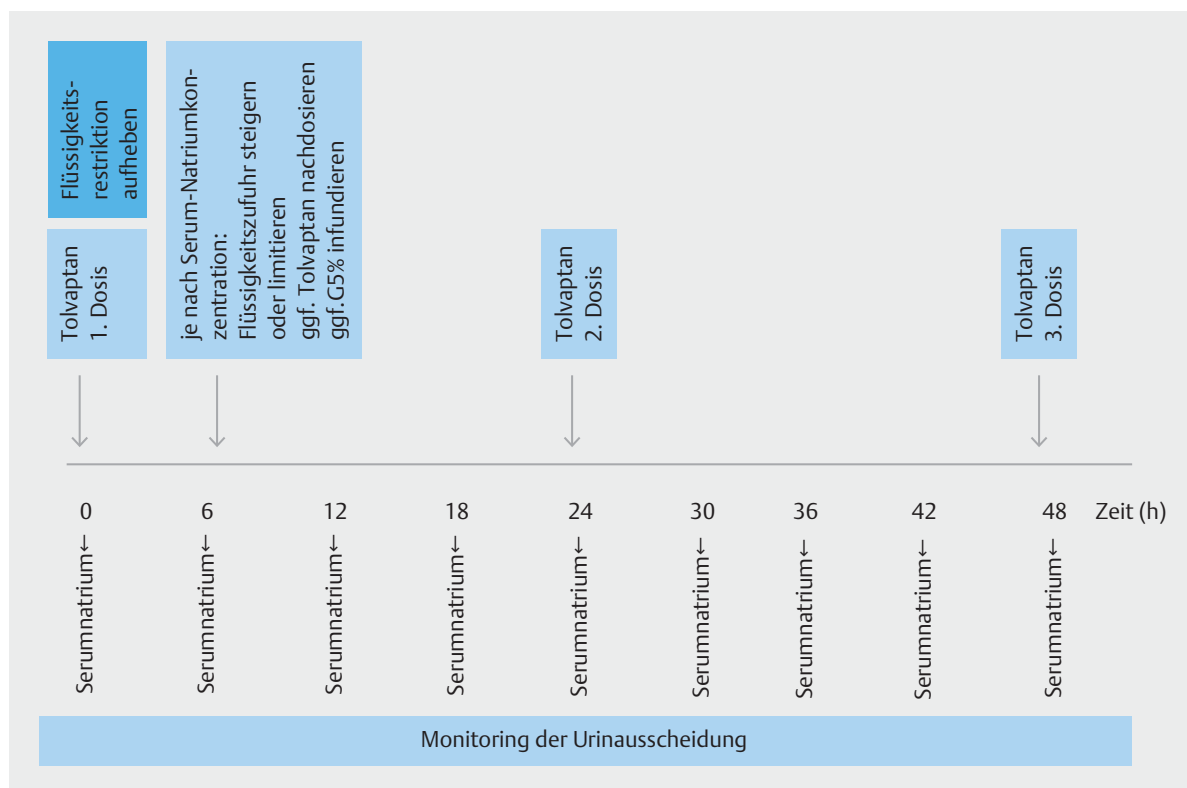
PRAXIS

Beginn der Tolvaptan-Therapie

- Sicherung der Diagnose SIADH.
- Bestimmung des Natriumwertes unmittelbar vor der erstmaligen Einnahme von Tolvaptan sowie alle 6 h während der ersten 48 h. Die Natriumkonzentration sollte um nicht mehr als 10 mmol/l in 24 h bzw. 18 mmol/l in 48 h steigen. Falls bei der 6-h-Kontrolle der Natriumspiegel um mehr als 6 mmol/l angestiegen ist, kann ein weiterer Anstieg verhindert werden
 - durch Trinken von 1 l Tee oder Wasser innerhalb der nächsten 1 – 2 h oder
 - durch die Infusion einer 5%igen Glukoselösung (10 ml/kg KG über 1 h) – falls erforderlich.

Lithium, Demeclocyclin

Diese Substanzen werden wegen fehlender Zulassung und möglicher Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen [5].



► **Abb. 3** Schema zur Einleitung einer Therapie mit Tolvaptan.

KERNAUSSAGEN

- Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung stationär aufgenommener Patienten.
- Die klinische Bedeutung geht über die akute neurologische Problematik infolge des Hirnödems hinaus: osteoporotische Frakturen, ungünstiger prognostischer Marker bei zahlreichen anderen Erkrankungen.
- Für die Differenzialdiagnostik sind neben einer genauen Anamnese die klinische Beurteilung des Volumenstatus und ein erweitertes Laborprofil hilfreich.
- Die Behandlung richtet sich nach Schweregrad und Dauer (akut: ≤ 48 h oder typische Anamnese; chronisch: > 48 h oder Dauer nicht bekannt) sowie nach der Beurteilung des EZV und des EABV.
- Für die Therapie der nach klinischen Kriterien schweren oder mäßig schweren sowie der akuten Hyponatriämie wird die ggf. repetitive Infusion von 150 ml (oder 2 ml/kg KG bei deutlich abnormalem BMI) einer 3 %igen NaCl-Lösung empfohlen.
- Bei der Therapie muss ein zu rascher Anstieg der Plasma-Natriumkonzentration unbedingt vermieden werden, da es sonst zu einem osmotischen Demyelinisierungssyndrom kommen kann. Als Grenzwert gilt ein Anstieg um 10 mmol/l in den ersten 24 h und um 18 mmol/l in den ersten 48 h.

Danach sollte der Natriumspiegel um maximal 8 mmol/l pro Tag ansteigen, bis ein Wert von 130 mmol/l erreicht ist.

- Für den Einsatz von Tolvaptan beim SIADH gibt es derzeit keinen Konsens der maßgeblichen Fachgesellschaften. Alternativen sind Flüssigkeitsrestriktion, Gabe von Harnstoff sowie die Verordnung von NaCl-Tabletten in Kombination mit einem Schleifendiuretikum.

ABKÜRZUNGEN

ACTH	adrenokortikotropes Hormon
ADH	antidiuretisches Hormon (Antidiuretin-Vasopressin)
ADPKD	autosomal-dominant vererbte polyzystische Nierenerkrankung
BMI	Body-Mass-Index
CRH	Corticotropin-releasing Hormone
EABV	effektives arterielles Blutvolumen
ERA-EDTA	European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association
ESE	European Society of Endocrinology
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
EZV	extrazelluläres Flüssigkeitsvolumen
FE _{Natrium}	fraktionelle Natriumexkretion

FE _{Harnstoff}	fraktionale Harnstoffexkretion
FE _{Harnsäure}	fraktionale Harnsäureexkretion
GCS	Glasgow Coma Scale
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
NaCl	Natriumchlorid
NNR	Nebennierenrinde
Osm	Osmolalität
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
T ₄	Thyroxin
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte vorliegen.

Über die Autoren



Heiner Mönig

Prof. Dr. med., 1978–1984 Studium der Humanmedizin in Bochum und Essen. 1984–1986 Allgemeine Innere Medizin des Universitätsklinikums Essen/GHS. 1986–2008 Klinik für Allgemeine Innere Medizin der I. Med. Klinik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. 2008–2010 stellvertretender Direktor der Med. Klinik I, UKSH/Campus Lübeck. Seit 2010 Schwerpunktleiter Endokrinologie/Diabetologie/Osteologie/NEN Klinik für Innere Medizin I/Campus Kiel.



Alexander Arlt

Prof. Dr. med., 1994–2001 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts Universität zu Kiel. 2001–2009 Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Klinik für Innere Medizin I UKSH – Campus Kiel. 2009–2013 Oberarzt/Personaloberarzt der Klinik für Innere Medizin I UKSH – Campus Kiel. Seit 2013 Leitender Oberarzt und Personaloberarzt der Klinik für Innere Medizin I UKSH – Campus Kiel.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Heiner Mönig

Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
Arnold-Heller-Str. 3 (Haus 6)
24105 Kiel
heiner.moenig@uksh.de

Literatur

- [1] Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119 (7): 30–35
- [2] Ayus JC, Fuentes NA, Negri AL et al. Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31: 1662–1669
- [3] Zieschang T, Wolf M, Vellappallil T et al. Assoziation von Hyponatriämie, Delirrisiko und Mortalität. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 855–862
- [4] Burst V, Hensen J. Hyponatriämie – häufig und komplex. *Dtsch med Wochenschr* 2015; 140: 608–611
- [5] Spasovski G, Vanholder R, Alolio B et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1–G47
- [6] Gross P, Benzing T, Hensen J et al. Praxisnaher Leitfaden zum Vorgehen bei Hyponatriämie. *Dtsch med Wochenschr* 2011; 136: 1728–1732
- [7] Fenske W, Störk S, Blechschmidt A et al. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 123–129
- [8] Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J et al. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *J Clin Med* 2014; 3: 1373–1385
- [9] Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23: 529–542
- [10] Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hyponatremia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 459–481
- [11] Nigro N, Wizeler B, Suter-Widmer I et al. Evaluation of copeptin and commonly used laboratory parameters for the differential diagnosis of profound hyponatraemia in hospitalized patients: 'The Co-MED Study'. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 456–462
- [12] Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581–1589
- [13] Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N et al. Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: Analysis of clinical trials database. *Drug Saf* 2015; 38: 1103–1113
- [14] Verbalis JG, Grossman A, Höybye C et al. Review and analysis of differing regulatory indications and expert panel guidelines for the treatment of hyponatremia. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1201–1207
- [15] Grant P, Ayuk J, Bouloux PM et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 888–894

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-108953>
Dtsch Med Wochenschr 2017; 142: 1231–1247
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
ISSN 0012-0472

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter cme.thieme.de/hilfe eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter eref.thieme.de/ZZX8SGD oder über den QR-Code kommen Sie direkt zum Artikel zur Eingabe der Antworten.

VNR 2760512017152370591



Frage 1

Wie hoch ist die Inzidenz der Hyponatriämie bei stationär aufgenommenen Patienten?

- A bis zu 5 %
- B bis zu 15 %
- C bis zu 30 %
- D bis zu 50 %
- E bis zu 70 %

Frage 2

Welche gelösten Teilchen tragen wesentlich zur Tonizität (= effektiven Osmolalität) bei?

- A Kalium und Glukose
- B Natrium und Glukose
- C Kalium und Harnstoff
- D Harnsäure und Harnstoff
- E Lipide und Kalium

Frage 3

Was versteht man unter „hypervolämer Hyponatriämie“?

- A eine Hyponatriämie mit vermehrtem extrazellulärem Flüssigkeitsvolumen bei gleichzeitiger Minderung des effektiven arteriellen Blutvolumens (z. B. bei dekompensierter Leberzirrhose)
- B eine Hyponatriämie, die durch übermäßiges Trinken ausgelöst wird
- C eine Hyponatriämie, die durch inadäquate Infusion hyperosmolarer Lösungen verursacht wird
- D eine Hyponatriämie, die durch Sequestration von Flüssigkeit in „dritte Räume“ wie bei Ileus oder Pankreatitis entsteht
- E eine Hyponatriämie, die durch Überdosierung von Fludrocortison entsteht

Frage 4

Wann geht man von einer chronischen Hyponatriämie aus?

- A bei einer Dauer von > 12 h
- B bei einer Dauer von > 24 h
- C bei einer Dauer von > 48 h oder wenn die Dauer nicht bekannt ist
- D bei einer Dauer von > 72 h
- E immer

Frage 5

Welche der folgenden Aussagen zur Pathogenese der Hyponatriämie ist richtig?

- A Bereits eine leichte Hypothyreose kann eine ausgeprägte Hyponatriämie verursachen.
- B Schleifendiuretika verursachen häufiger eine Hyponatriämie als Thiazid-Diuretika und Xipamid.
- C Eine Polydipsie kann ausgeschlossen werden, wenn die Urinosmolalität deutlich < 100 mosm/kg liegt.
- D Differenzialdiagnostisch sollte eine Nebennierenrindeninsuffizienz bedacht werden.
- E Das zerebrale Salzverlustsyndrom ist pathogenetisch eindeutig geklärt und setzt immer einen auffälligen Befund in der zerebralen Bildgebung voraus.

Frage 6

Welcher der folgenden Befunde zählt *nicht* zu den essenziellen Kriterien für die Diagnose eines Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)?

- A Euvolämie
- B Plasmaosmolalität < 275 mosm/kg
- C Urinosmolalität > 100 mosmol/kg
- D Natriumurin > 30 mmol/l bei normaler Salzzufuhr
- E Plasma-Natriumkonzentration < 125 mmol/l

Frage 7

Welche der folgenden Aussagen zum SIADH ist richtig?

- A Ein SIADH wird ausschließlich durch einen malignen Tumor verursacht.
- B Ein SIADH ist nie Erstsymptom eines malignen Tumors.
- C Eine fraktionelle Harnstoffausscheidung > 55 % und eine fraktionelle Harnsäureausscheidung von > 12 % sprechen für ein SIADH.
- D Die Diagnose sollte stets durch einen Wasserbelastungstest abgesichert werden.
- E Eine Natriumsubstitution ist in jedem Fall unmittelbar nach Diagnosestellung erforderlich.

► Weitere Fragen auf der folgenden Seite...

Frage 8

Welche der folgenden Aussagen zur Therapie der Hyponatriämie ist *richtig*?

- A Die schwere Hyponatriämie mit Symptomen wie Erbrechen, Somnolenz oder Krampfanfall muss sofort behandelt werden.
- B Der Natriumspiegel sollte möglichst rasch um mindestens 10 mmol/l oder auf > 130 mmol/l angehoben werden.
- C Bevorzugtes Infusat zur Therapie der Hyponatriämie ist eine 10%ige NaCl-Lösung.
- D Auch bei einer chronischen Hyponatriämie ohne schwere oder mäßig schwere Symptome ist immer eine Behandlung mit mindestens 0,9%iger NaCl-Lösung erforderlich.
- E Alle Patienten mit Hyponatriämie und erhaltener Schluckfunktion sollten mit NaCl-Tabletten als Basistherapie versorgt werden.

Frage 9

Welche Aussage zum osmotischen Demyelinisierungssyndrom ist *richtig*?

- A Osmotische Demyelinisierungssyndrome treten nur nach Infusion hochkonzentrierter NaCl-Lösungen auf.
- B Alkoholabusus ist ein Risikofaktor.
- C Bei gleichzeitiger Hypokaliämie verhindert die Kaliumsubstitution in der Regel einen zu raschen Anstieg der Natriumkonzentration.
- D Bei einem Anstieg der Plasma-Natriumkonzentration auf < 135 mmol/l in den ersten 24 h kann ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom nicht auftreten.
- E Bei einem zu raschen Anstieg der Plasma-Natriumkonzentration sollten keinesfalls 5%ige Glukoselösung oder Desmopressin verabreicht werden.

Frage 10

Welche der folgenden Maßnahmen kommt für die Therapie eines SIADH mit Hyponatriämie *nicht* in Betracht?

- A Flüssigkeitsrestriktion
- B Harnstoff p. o.
- C Kochsalz plus Schleifendiuretikum
- D Tolvaptan
- E Lithium