

# Hyponatriämie

Knut K. W. Kampe, Stefan Kluge

## Übersicht

Einleitung	101	Hypoosmolare Hyponatriämien mit unterdrückter ADH-Ausschüttung	109
Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushalts	102	Iso- und hyperosmolare Hyponatriämien	109
Hypoosmolare Hyponatriämien mit erhöhter ADH-Ausschüttung	105	Diagnostik	109
		Therapie	111

## Einleitung

**Definition.** Die präzise Steuerung der intra- und extrazellulären Elektrolytkonzentration ist essenziell für diverse physiologische Prozesse in unserem Körper. Die Balance wird aufrechterhalten von einem komplexen System, an dem auch zahlreiche endokrine Mechanismen beteiligt sind. Eine Hyponatriämie liegt vor, wenn das Serumnatrium 135 mmol/l unterschreitet. Klinisch unterscheidet man folgende Formen:

- milde (125 – 134 mmol/l)
- mittelschwere (115 – 124 mmol/l)
- schwere Hyponatriämien (<115 mmol/l)

**Epidemiologie und Ätiologie.** Gerade beim kritisch kranken Patienten sind Störungen des Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalts sehr häufig. Die Hyponatriämie ist aber auch außerhalb der Intensivmedizin nicht selten und tritt bei 15 – 30% aller Krankenhauspatienten auf [1].

Verschiedene Faktoren beeinflussen die Elektrolyt-Homöostase. Dazu zählen zum Beispiel Flüssigkeitsverschiebungen, Störungen des Säure-Basen-Haushalts, Organdysfunktionen, neurohumorale Störungen, Medikamente und begleitende Grunderkrankungen.

Doch auch abseits des Krankenhauses können schwere Elektrolytstörungen auftreten. So haben Almond et al. nachgewiesen, dass bei knapp 14% der Läufer des Bos-

ton-Marathons eine Hyponatriämie nach dem Lauf vorlag [2]. Zu erwähnen sind des Weiteren schwere Hyponatriämien nach ambulanten Koloskopien [3] oder bei sehr einseitiger Ernährung [4].

**Therapieziele.** Eine schwere akute Hyponatriämie stellt eine klassische Notfallsituation dar und erfordert schnelles, adäquates Handeln, um die assoziierte Morbidität und Mortalität zu minimieren. Dieser Artikel konzentriert sich daher einerseits auf die notwendigen therapeutischen Maßnahmen, andererseits auf die Pathophysiologie der Elektrolytstörung, deren Verständnis für eine optimale Therapie erforderlich ist.

**Diagnostik und Bewertung.** Bei der Beurteilung einer Hyponatriämie ist es wichtig, sich bewusst zu machen, dass die Zielgröße der physiologischen Steuerungsmechanismen des Körpers nicht die Natriumkonzentration an sich ist, sondern vielmehr die Isotonie und die intra- und extrazelluläre Isovolumie.

**Das Ziel der physiologischen Steuerung des Wasser- und Elektrolythaushalts ist die Isovolumie und Isotonie im Intravasal- und Intrazellulärraum.**

Pathologische Veränderungen des Serumnatriums sind eng mit Veränderungen der Ionenkonzentration und mit dem Volumenstatus der anderen Körperkompartimente verknüpft. Eine schwere Hyponatriämie ent-

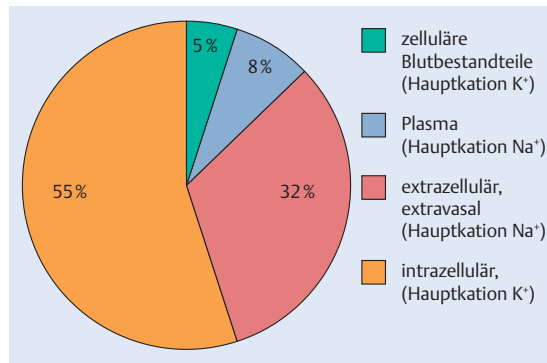
steht meist durch die Aufnahme und Retention von freiem Wasser.

Ein Salzverlust oder eine erniedrigte Zufuhr von Kochsalz sind dagegen eher seltene Ursachen einer Hyponatriämie.

**Die häufigsten Ursachen einer Hyponatriämie sind das Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH (SIADH) sowie Erkrankungen, die mit einem verminderten effektiven intraarteriellen Blutvolumen einhergehen.**

Das rechtzeitige Erkennen und Behandeln einer Hyponatriämie ist von klinischer Relevanz, da diese mit einer Verschlechterung des Outcomes verbunden ist. Wichtig ist jedoch, dass auch ein zu schneller Ausgleich einer Hyponatriämie mit schweren Schädigungen des ZNS vergesellschaftet sein kann, die im Einzelfall sogar tödlich enden können. Im Folgenden werden die physiologischen Grundlagen, die Ursachen sowie die

Abb. 1 Verteilung des Körperwassers (70 kg schwerer Erwachsener).



symptomatischen und kausalen Behandlungsmöglichkeiten einer Hyponatriämie erläutert.

## Physiologie des Wasser- und Elektrolythaushalts

Abhängig vom Geschlecht besteht der Körper zu 50% (Frauen) bis 60% (Männer) aus Wasser. Die Größe der flüssigkeitsgefüllten Körperkompartimente und das jeweils in diesem Kompartiment vorherrschende Kation sind in Abb. 1 dargestellt. Zur Definition von Osmolarität und Osmolalität siehe Infobox 1.

### Grundlagen der Volumenverschiebung

Natrium bestimmt als vorherrschendes extrazelluläres Kation die Osmolalität des Extrazellulärraums und Kalium als vorherrschendes intrazelluläres Kation die Osmolalität des Intrazellulärraums.

**Zellmembranen sind für Wasser relativ frei permeabel.**

Ein osmotischer Gradient führt daher direkt zur Verschiebung von freiem Wasser, bis die Konzentrationen wieder ausgeglichen sind und kein Gradient mehr besteht. Mit der Steuerung der Natriumkonzentration reguliert der Körper einerseits die Osmolalität des Körpers und andererseits das Volumen des Intravasalraums. Veränderungen der Natriumkonzentration beeinflussen jedoch nicht nur das intravaskuläre Volu-

### Infobox 1

#### Osmolarität und Osmolalität

Die Konzentration osmotisch wirksamer Teilchen kann man je nach Bezugsgröße in 2 Formen angeben:

- als Menge osmotisch wirksamer Teilchen pro Liter Wasser (Osmolarität, Einheit: osmol/l),
- als Menge osmotisch wirksamer Teilchen pro Kilogramm Wasser (Osmolalität, Einheit: osmol/kg).

Im klinischen Alltag wird die Angabe der Osmolalität bevorzugt.

Bei Elektrolytlösungen in physiologischer Konzentration sind beide Werte weitgehend identisch. Die beiden Einheiten un-

terscheiden sich umso deutlicher, je größer der Anteil an Proteinen und Makromolekülen ist. Im Serum sind ca. 7% Proteine enthalten, sodass sich der Anteil des Wassers entsprechend reduziert. Intrazellulär steigt der Gewichtsanteil der Makromoleküle gar auf 30%, sodass der Wasseranteil auf 700 g/l sinkt.

Soweit nichtionische Osmolyte (z. B. Glukose, Lipide oder Proteine) nicht in ungewöhnlich hoher Konzentration vorliegen, kann die Osmolalität des Serums nach folgender Formel abgeschätzt werden:

$$\text{Osmolalität}_{\text{plasma}} = 2 \times \text{Plasma-Na}^+ [\text{mmol/kg}] + \text{Plasma-Glukose} [\text{mmol/kg}]$$

Diese Formel geht von einer Angabe der Glukosekonzentration in mmol/kg aus. Diesen Wert erhält man, wenn man die Glukosekonzentration in mg/dl durch 18 teilt.

Ein möglicher Beitrag von Harnstoff zur Plasmaosmolalität wird hierbei vernachlässigt, da sich Harnstoff frei über Membrangrenzen hinweg bewegt und im Körper gleichmäßig verteilt. Einen osmotischen Gradienten baut Harnstoff daher nicht auf.

Tabelle 1

FAuswirkungen der Gabe unterschiedlicher Elektrolytlösungen. Berechnungsgrundlage ist ein Körpergewicht von 70 kg.

Elektrolytlösung	intrazelluläres Volumen	extrazelluläres, extravasales Volumen	intravasales Volumen	Osmolalität
100 ml NaCl 20%	0,9 l ↓ ↓	0,8 l ↑ ↑	0,2 l ↑	10 mosmol/kg ↑ ↑
1500 ml NaCl 0,9%	unverändert	1,2 l ↑ ↑	0,3 l ↑	unverändert
1500 ml Glukose 5%	0,9 l ↑ ↑	0,48 l ↑	0,12 l ↑	10 mosmol/kg ↓ ↓
200 ml Albumin 20%	0,5 l ↓	0,1 l ↓	0,8 l ↑ ↑	5 mosmol/kg ↑
500 ml Glukose 40%	3,5 l ↓ ↓ ↓	3,2 l ↑ ↑ ↑	0,8 l ↑ ↑	50 mosmol/kg ↑ ↑ ↑

men, sondern auch das Volumen des gesamten extrazellulären Raums und das Volumen des intrazellulären Raums.

Man muss sich bewusst machen, dass die in der Klinik üblichen Elektrolytlösungen auf ganz unterschiedliche Weise die Größe der verschiedenen Körperkompartimente beeinflussen (Tab. 1) [5].

**Natriumchlorid 20 %.** Die Gabe einer hypertonen NaCl-Lösung erhöht die extrazelluläre Osmolalität. Dies führt zu einer Wasserverschiebung von intra- nach extrazellulär aus der Zelle heraus. Die Zunahme des extrazellulären Volumens geht somit auf Kosten des intrazellulären Volumens. Der osmotische Effekt wirkt sich dagegen gleichmäßig auf das gesamte Körperwasser aus und führt zu einer Erhöhung der extra- als auch intrazellulären Osmolalität.

**Natriumchlorid 0,9 %.** Isotone NaCl-Lösung verbleibt im Extrazellulärraum. Der intravasale Effekt beträgt nur 20% der gegebenen Volumenmenge. Da die Gabe zu keinem osmotischen Gradienten führt, wird der intrazelluläre Raum nicht beeinflusst.

**Glukose 5 %.** Die Glukose einer isotonen Glukoselösung wird relativ rasch abgebaut, sodass freies Wasser zurückbleibt. Dieses verteilt sich gleichmäßig auf den Extra- und Intravasalraum. Die Osmolalität sinkt in beiden Kompartimenten.

**Albumin 20 %.** Albumin führt zu einer Verschiebung von Wasser aus dem extravasalen Raum (sowohl dem extrazellulären als auch dem intrazellulären) in den intravasalen Raum. Spezifisch ist somit die relativ selektive Erhöhung des intravasalen Volumens.

**Glukose 40 %.** Im Gegensatz zu Albumin verteilt sich Glukose gleichmäßig im extrazellulären Raum. Die intrazelluläre Einschleusung erfordert einen insulinabhängigen Glukosetransporter. Bei einer versehentlichen Gabe von 500 ml Glukose 40% kann der Blutzucker auf über 55 mmol/l (1000 mg/dl) ansteigen und führt durch den osmotischen Gradienten zu einer massiven Verschiebung von Wasser von intra- nach extrazellulär. Wenn nicht rasch entgegengesteuert wird (Insulin, Notfalldialyse), kann die intrazelluläre Exsikkose schwerste neurologische Störungen auslösen. Im Verlauf fällt die Natriumkonzentration im Extrazellulärraum durch Verdünnung ab. Die Osmolalität nimmt in allen Kompartimenten zu.

Zusammenfassend lassen sich 2 Punkte beobachten: Eine Erhöhung der extrazellulären Osmolalität führt zu einer intrazellulären Dehydratation. Umgekehrt führt ein Absinken der extrazellulären Osmolalität zu einer Schwellung von Zellen (Abb. 2). Diese Wasserverschiebungen sind ursächlich für die neurologischen Störungen, die bei einem schnellen Absinken oder einem schnellen Anstieg der Natriumkonzentration im Serum auftreten.

**Hormonelle Kontrolle.** Das zirkulierende Blutvolumen und der Elektrolythaushalt werden im Wesentlichen über das antidiuretische Hormon (ADH) und das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuert [6]. Darüber hinaus modulieren verschiedene natriuretische Peptide den Natriumhaushalt.

**ADH steuert die Wasserausscheidung im Urin, während Aldosteron und die natriuretischen Hormone die Natriumausscheidung im Urin regeln.**

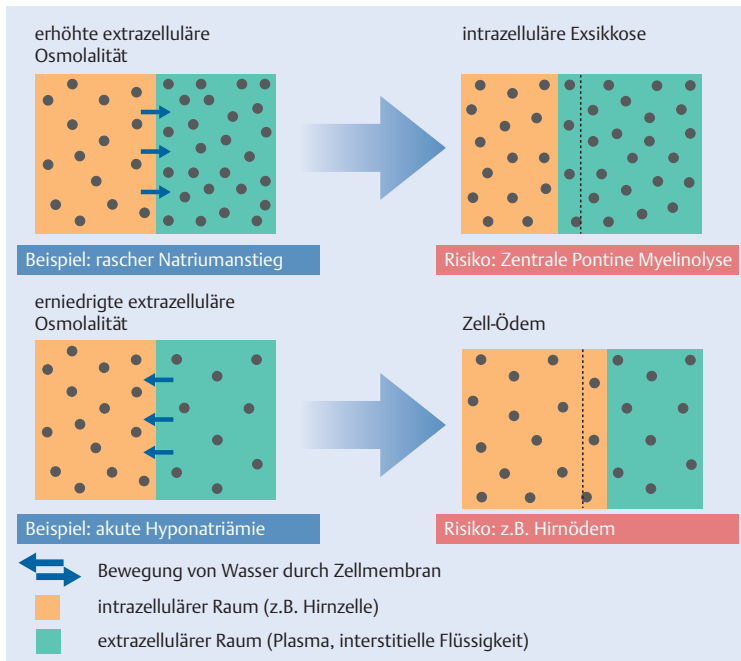


Abb. 2 Veränderungen des Zellvolumens bei Änderungen der extrazellulären Osmolalität.

## Antidiuretisches Hormon

Die Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (ADH) wird hauptsächlich über Rezeptoren im Hypothalamus und in den Herzvorhöfen reguliert. Der Begriff „antidiuretisches Hormon“ weist auf die Kontrolle der Wasserausscheidung in der Niere hin. Ein Synonym für ADH ist die Bezeichnung „Vasopressin“, die auf die zweite biologische Wirkung hinweist.

**Hypothalamus.** Osmorezeptoren im vorderen Hypothalamus sorgen bei einer Steigerung der Osmolalität zu einer Ausschüttung von ADH aus der Neurohypophyse. Die Rezeptoren reagieren sehr empfindlich. Eine Änderung um wenige Prozent führt bereits zu einer relevanten Erhöhung der ADH-Konzentration. Umgekehrt verhindert eine niedrige Osmolalität jedoch nicht die Ausschüttung von ADH bei Stimulation der Dehnungsrezeptoren in den Vorhöfen.

**Vorhöfe.** Dehnungsrezeptoren im rechten und linken Vorhof, im Aortenbogen, im Sinus caroticus sowie in den Lungenvenen reagieren auf Volumen- und Druckänderungen und führen bei verminderter Volumenfüllung zu einer Ausschüttung von ADH. Diese Dehnungsrezeptoren sind jedoch nicht so empfindlich wie die Osmorezeptoren des Hypothalamus. Für eine relevante Steigerung der ADH-Konzentration sind mindestens Volumen- und Blutdruckänderungen von 10–15% erforderlich.

**Niere.** In den distalen Nierentubuli und den Sammelrohren führt ADH über V2-Rezeptoren zu einer Permeabilitätssteigerung für Wasser und hierdurch zu einer vermehrten Rückresorption von freiem Wasser.

Bei einem nierengesunden Menschen mit intakter hormoneller Regulation führt die durch Wassereinnahme bedingte Absenkung der Plasmaosmolalität zu einer Suppression von ADH und zu einer raschen Ausscheidung von hypoosmolarem Urin. Da die Niere fähig ist, mehr als 10 l freies Wasser pro Tag auszuscheiden, kommt es durch übermäßiges Trinken (Polydipsie) nur in Ausnahmefällen zu einer Hyponatriämie.

**Glatte Muskelzellen.** An glatten Muskelzellen in Gefäßen bewirkt ADH über V1a-Rezeptoren eine Vasokonstriktion. Darüber hinaus führt die Stimulation von V1a-Rezeptoren im Uterus zu einer Kontraktion des Myometriums, bei den Thrombozyten zu einer verstärkten Aggregation und in der Leber zu einer Glukoneogenese. V1b-Rezeptoren sitzen im Hypophysenvorderlappen und führen zu einer Ausschüttung von Adrenokortikotropin (ACTH) [7].

## Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Die vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gesteuerte Zielgröße ist das intravasale Volumen. Reguliert wird das Volumen über die Natriumausscheidung. Diese liegt bei Volumenmangel unter 25 mmol/l und steigt bei Hyperhydratation auf über 40 mmol/l.

**Die absolute intravasale Natriumkonzentration beeinflusst das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System kaum.**

**Sensoren.** Im juxtaglomerulären Apparat wird Renin bei niedrigem Blutdruck und auf sympathische nervale Reize hin gebildet und in die Blutbahn ausgeschüttet. Hier spaltet es aus Angiotensinogen, das in der Leber und im Fettgewebe gebildet wird, Angiotensin I ab. In der Lunge und in der Niere werden von Angiotensin I proteolytisch 2 weitere Aminosäuren abgespalten und Angiotensin I zu Angiotensin II verkürzt.

### Steigerung des Blutdruckes durch Angiotensin II.

Angiotensin II wirkt auf das Extrazellulärvolumen durch folgende 4 Faktoren ein:

- Es stimuliert im proximalen Tubulus die Natriumresorption.
- Es fördert die Aldosteronproduktion in den Nebennieren und somit indirekt die Natrium- und Wasser-

resorption in den Verbindungstubuli und den Sammelrohren der Niere.

- Es steigert das Durstgefühl und den Salzappetit.
- Es führt zu einer Ausschüttung von ADH aus dem Hypophysenhinterlappen mit konsekutiv verstärkter Wasserresorption in den Sammelrohren der Niere.

Darüber hinaus führt Angiotensin II zu einer direkten Steigerung des Blutdrucks durch die Kontraktion glatter Gefäßmuskelzellen.

## Natriuretische Peptide

Natriuretische Peptide sind Peptidhormone des Herzens und dienen der differenzierten Steuerung des Kreislaufs einschließlich des Volumenstatus [8]. Atriales natriuretisches Peptid (ANP) wird in den Vorhöfen, „brain natriuretic peptide“ (BNP) überwiegend in den Ventrikeln gebildet. Der Name „BNP“ ist historisch bedingt, da das Hormon ursprünglich aus Schweinehirnen isoliert wurde.

**Atriales natriuretisches Peptid (ANP).** Durch eine Dehnung der Vorhöfe wird ANP freigesetzt und führt zu einer vermehrten Natriumausscheidung der Niere. Darüber hinaus wird die Wirkung von Aldosteron gehemmt. Im Kreislauf führt ANP zu einer Abnahme des Sympathikotonus und zu einer Gefäßdilatation.

„**Brain natriuretic peptide“ (BNP).** Der physiologische Reiz für die Ausschüttung von BNP im Herzen ist eine chronisch erhöhte Wandspannung des Ventrikels. Eine vermehrte BNP-Ausschüttung wird beobachtet bei Hypertonie, Herzinsuffizienz und bei einer Myokardischämie – aber auch nach Subarachnoidalblutungen. Die Wirkung auf die Niere ist derjenigen von ANP ähnlich.

## Hypoosmolare Hyponatriämien mit erhöhter ADH-Ausschüttung

### Hypovolämie

**Blutung, Diarrhoe, Exsikkose.** Eine verminderte intravasale Füllung ist einer der stärksten Stimuli für die Sekretion von ADH. Barorezeptoren – z. B. im Sinus caroticus – nehmen ein vermindertes intravasales Volumen anhand einer geringeren Dehnung wahr und lösen eine vermehrte Ausschüttung von ADH aus.

**ADH wird unselektiv bei jeder Hypovolämie ausgeschüttet – unabhängig von deren Ursache.**

Ursache einer Hypovolämie kann eine akute Blutung, ein renaler oder gastrointestinaler Wasserverlust sowie übermäßiger Wasserverlust durch Schwitzen sein. Wird in einer solchen Situation der Volumenmangel durch die Verabreichung von Flüssigkeiten mit verminderter Osmolalität ausgeglichen, ohne dass die verlorengegangenen Salze ergänzt werden, kommt es unweigerlich zu einem Abfall der Natriumkonzentration im Serum. Typische Beispiele sind der Marathonläufer, der seinen Durst mit Wasser oder elektrolytarmer Flüssigkeit löscht, oder der Cholerapatient, bei dem zum Flüssigkeitsausgleich nicht die balancierte Elektrolytlösung der WHO eingesetzt wird.

**Nausea.** Übelkeit und Erbrechen sind weitere starke Stimuli für die Sekretion von ADH. Da eine Hyponatriämie selbst zu Übelkeit führen kann, ist im Sinne einer positiven Rückkopplung eine Verstärkung der Hyponatriämie durch die begleitende Übelkeit möglich.

### Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH

**Pathophysiologie.** Dem Syndrom der inadäquaten Sekretion (SIADH) liegt ein Ungleichgewicht der Wasseraufnahme und -ausscheidung zugrunde. Bei Gesunden ist die Sekretion von ADH bei einer Plasmaosmolalität von unter 280 mosmol/kg vollständig unterdrückt. Oberhalb von 280 mosmol/kg steigt die Sekretion linear an (Abb. 3, dunkelblaue Kurve).

Eine inadäquat erhöhte Ausschüttung von ADH führt einerseits durch eine vermehrte Wasserretention zu einer unmittelbaren Verdünnung des Serumnatriums. Andererseits löst die hierdurch bedingte Volumexpansion gegenregulatorische Mechanismen aus: Die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse wird unterdrückt und ANP wird verstärkt ausgeschüttet. Hierdurch steigt die Natriumausscheidung, was die Hyponatriämie weiter verstärkt. Aufgrund der letztgenannten gegenregulatorischen Mechanismen treten bei einem SIADH keine Ödeme auf.

**Symptomatik.** Klinisch ist das SIADH gekennzeichnet durch eine hypotone Hyponatriämie und eine eingeschränkte Diurese von freiem Wasser. Die Natriumkonzentration im Urin ist meist auf über 100 mosmol/kg erhöht.

Während beim Gesunden mit intakter ADH-Steuerung die Trinkmenge die Urinausscheidung bestimmt, ist beim SIADH die ADH-Ausschüttung und damit die Urinosmolalität meist fixiert.

**Die Urinmenge wird beim SIADH durch die für die Ausscheidung zur Verfügung stehenden Osmolyte bestimmt.**

So ist auch die Gabe von Harnstoff, die die Menge an osmotisch wirksamen Teilchen im Urin und somit auch die Urinausscheidung erhöht, eine wirksame therapeutische Maßnahme (aufgrund der schlechten Verfügbarkeit von Harnstoff wird diese Maßnahme aber nur selten angewendet).

**ZNS-Verletzungen.** Gehäuft tritt ein SIADH bei Verletzungen des Gehirns auf. Betroffen sind 20–30% der Patienten, die ein Schädel-Hirn-Trauma, eine Subarachnoidalblutung, einen Schlaganfall oder eine Meningitis erleiden [9]. Pathophysiologisch kommt als Ursache ein Leck von ADH durch eine direkt beschädigte Neurohypophyse sowie eine gesteigerte Sekretion von ADH durch einen veränderten afferenten Input zur Hypophyse (z. B. durch eine Schädigung des Hypothalamus) in Betracht.

**Tumoren, Lungenerkrankungen.** ADH kann inadäquat entweder ektopisch von der Neurohypophyse oder ektopisch von einem Tumor sezerniert werden. Unter den Tumoren ist insbesondere das kleinzellige Bronchialkarzinom mit einer atypischen ADH-Synthese vergesellschaftet. Das Auftreten eines SIADH korreliert darü-

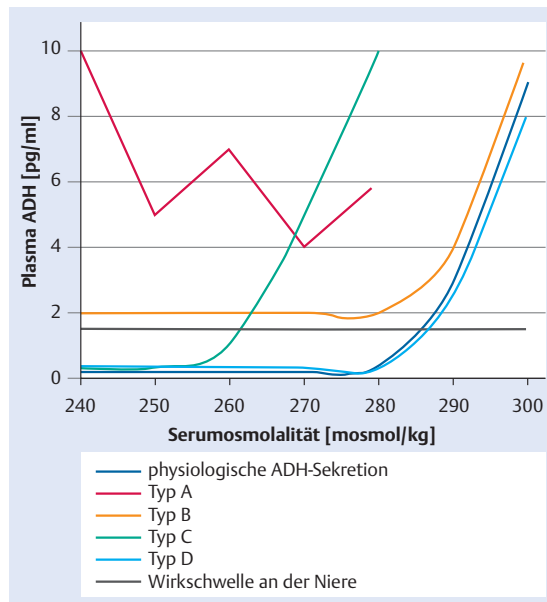
ber hinaus mit einer Vielzahl weiterer Lungenerkrankungen. Ursache ist möglicherweise ein veränderter Blutfluss in der Lungenstrombahn, was zu einer Aktivierung von Volumenrezeptoren führen könnte. In vergleichbarer Weise kann auch die Sprengung einer Mitralklappenstenose (durch Reduktion des linksatrialen Drucks mit konsekutiver Stimulation der dort ansässigen Volumenrezeptoren) eine vermehrte ADH-Ausschüttung auslösen.

**Medikamente.** Ein SIADH kann durch eine Vielzahl von Medikamenten ausgelöst werden. Hierzu zählen zentral wirksame Medikamente wie Antiepileptika (Carbamazepin), trizyklische Antidepressiva und SSRI. Auch Cyclophosphamid erhöht bei intravenöser Gabe die Wirkung von ADH. Nichtsteroidale Antiphlogistika können die Wirkung von ADH verstärken, indem sie die Synthese renaler Prostaglandine hemmen, die die Wirkung von ADH üblicherweise antagonisieren.

**Untergruppen.** Man kann 4 ätiologisch unterschiedliche Syndrome unterscheiden (Infobox 2, Abb. 3). Die Typen A–C beruhen auf einer veränderten Ausscheidung von ADH und gehören somit zum „Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH“ im engeren Sinne [10]. Ihre Häufigkeit beträgt jeweils etwa 30% der Patienten. Beim Typ D findet dagegen trotz erniedrigtem ADH-Spiegel eine Antidiurese statt. Diese Form ist mit 10% die seltenste.

Im klinischen Alltag hat diese pathophysiologische Einteilung noch wenig Einfluss. Die Vielfalt der zugrunde liegenden Ursachen erklärt jedoch das unterschiedliche Ansprechen auf therapeutische Maßnahmen wie Flüssigkeitsrestriktion, Gabe hyperosmolarer NaCl-Lösung oder von Vasopressinantagonisten.

Abb. 3 Untergruppen des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion. Nach Robertson 2006 [10].



## Zerebrales Salzverlustsyndrom

Das zerebrale Salzverlustsyndrom („cerebral salt-wasting“, CSW) tritt nach einer Schädigung des ZNS auf (z. B. Subarachnoidalblutung). Typische Merkmale sind eine Hyponatriämie bei erhöhter Natriumausscheidung im Urin (Urinnatrium > 40 mmol/l; Urinosmolalität > 100 mosmol/kg) und ein vermindertes intravasales Volumen.

**Das zerebrale Salzverlustsyndrom ist durch eine Hypovolämie bei gleichzeitig erhöhter Natriumausscheidung im Urin gekennzeichnet.**

## Infobox 2

### Untergruppen des SIADH

**Typ A** ist gekennzeichnet durch eine stark erhöhte, unkontrolliert fluktuierende ADH-Sekretion, die nicht von der Plasmaosmolalität beeinflusst wird. Eine der Ursachen ist eine ektopische ADH-Produktion, z. B. durch ein Bronchialkarzinom.

**Typ B** ist gekennzeichnet durch eine unvollständige Unterdrückung der ADH-Sekretion bei einer Serumosmolalität unter 280 mosmol/kg. Oberhalb dieses physiologischen Schwellenwerts steigt ADH jedoch korrekt an. Ursachen können ein „Leck“ von ADH durch eine beschädigte Neurohypophyse, aber auch ein gering ADH sezernierender Tumor sein. Beobachtet wird dieser Typ nach Schädel-Hirn-Trauma, Meningitis oder Subarachnoidalblutung. Der Urin ist in der Regel weniger konzentriert als bei Typ A.

**Typ C** zeigt eine Veränderung des Schwellenwerts der Osmoregulation. Meist liegt eine stabile Hyponatriämie mit einem Serumnatrium von 125–130 mmol/kg

vor. Wie bei einem intakten, aber verstellten Regulationsmechanismus zu erwarten ist, variiert die ADH-Sekretion und die Wasserretention mit dem Volumenstatus und der Serumnatriumkonzentration. Wird bei Patienten dieser Gruppe zur Korrektur des Natriumdefizits isotonische oder hypertone NaCl-Lösung infundiert, steigt die ADH-Sekretion bereits lange, bevor das Natriumdefizit korrigiert ist, stark an. Wenn ein Tumor die Ursache des verstellten Regulationsmechanismus ist, liegt dies meist nicht an einer ektopen ADH-Produktion, sondern an einer Beeinflussung der Afferenzen zur Hypophyse. Die Vorgänge sind jedoch noch kaum bekannt.

**Typ D** zeigt unterhalb von 280 mosmol/kg eine starke Wasserrückresorption in den distalen Tubuli und den Wasserrohren der Niere, ohne dass eine wirksame ADH-Konzentration als Ursache nachgewiesen werden kann. Bei der Gabe hypertoner NaCl-

Lösung bleibt die ADH-Sekretion unterdrückt, bis der Schwellenwert von 280 mosmol/kg erreicht wird und steigt bei höheren Werten physiologisch an. Trotz eines intakten Regulationsmechanismus sind diese Patienten jedoch nicht in der Lage, nach Gabe freier Flüssigkeit verdünnten Urin auszuschcheiden.

Als eine mögliche Ursache wurde bei einzelnen Patienten ein Gen-Defekt nachgewiesen, durch den der V2-Rezeptor in der Niere dauerhaft ohne Anwesenheit von ADH aktiviert ist. Solche Patienten zeigen ein SIADH ab der Geburt. Andere Mechanismen, die diskutiert werden, sind das Auftreten von Rezeptor-Liganden, die den V2-Rezeptor in Abwesenheit von ADH stimulieren, und eine defekte Aktivierung der Aquaporin-Kanäle unabhängig vom Rezeptor. Dieser Typ gehört genau genommen zu den Hyponatriämien mit unterdrückter ADH-Ausschüttung.

Die erhöhte Natriumausscheidung grenzt das CSW gegenüber einer Hypovolämie als Ursache einer Hyponatriämie ab (hier ist die Natriumausscheidung im Urin erniedrigt). Der in der Definition der Erkrankung geforderte Volumenmangel unterscheidet diese dagegen vom SIADH [11]. Nur bei klaren Hinweisen auf einen Volumenmangel (wie Hypotonie, stehende Hautfalten, erhöhter Hämatokrit) darf die Diagnose CSW gestellt werden. In einer großen Anzahl von Fällen, bei denen der Volumenmangel als entscheidendes Unterscheidungsmerkmal fehlt, handelt es sich letztendlich um ein SIADH. Von manchen Autoren wird daher angezweifelt, dass es sich um eine eigene Entität handelt [12]. In der Praxis ist es wichtig, sich vor Augen zu halten, dass das SIADH sehr viel häufiger als das CSW auftritt. In einer aktuellen Untersuchung an 316 Patienten mit einer Subarachnoidalblutung, von denen etwas mehr als die Hälfte eine Hyponatriämie entwickelten, war das SIADH mit 70% die häufigste Ursache der Hyponatriämie, während das CSW in dieser Untersuchung nur bei 6,5% der Fälle die ätiologische Grundlage war [9].

Pathogenetisch wird eine verminderte Natriumreabsorption, entweder durch die Freisetzung von BNP [13] oder durch einen verminderten zentralen sympathoadrenergen Tonus [11], postuliert. Der Salzverlust führt im Verlauf zu einem Volumenmangel, der eine erhöhte ADH-Ausschüttung und eine vermehrte Reabsorption von freiem Wasser auslöst.

### Herzinsuffizienz

Bei regelrechter intravasaler Füllung kann auch ein verminderter Blutdruck aus anderer Ursache (z. B. Herzversagen) durch Stimulation der Barorezeptoren zu einer übermäßigen Ausschüttung von Renin, Noradrenalin und ADH führen. Renin und Noradrenalin führen einerseits über eine verminderte Nierendurchblutung zu einer reduzierten Flüssigkeitsausscheidung, während ADH andererseits eine vermehrte Rückresorption von freiem Wasser in den Sammelrohren der Niere bewirkt.

**Bei der Herzinsuffizienz liegt trotz verminderter Stimulation der Dehnungsrezeptoren kein realer Volumenmangel vor: Die Patienten neigen vielmehr zu ausgeprägten Ödemen.**

Eine durch eine Herzinsuffizienz verursachte Hyponatriämie tritt langsam mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung auf. Im Endstadium der Herzinsuffizienz kann das Serumnatrium bis unter 125 mmol/l fallen. Aufgrund der langsamen Entwicklung werden neurologische Symptome meist erst bei Natriumwerten unter 120 mmol/l klinisch auffällig.

**Die Schwere der Herzinsuffizienz korreliert mit dem Ausmaß der Hyponatriämie.**

Schon bei einer leichten Hyponatriämie von 132–135 mmol/l ist die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich eingeschränkt [14].

## Leberzirrhose

Die Leberzirrhose führt über eine Hypalbuminämie zu einem verminderten onkotischen Druck und hierdurch zu einem reduzierten intravasalen Volumen. Über den bereits beschriebenen Mechanismus wird ADH freigesetzt und freies Wasser zurückgehalten. Das Ausmaß der Hyponatriämie korreliert auch hier mit der Schwere der Erkrankung.

Wie bei der Herzinsuffizienz besteht auch bei der Leberzirrhose kein genereller Flüssigkeitsmangel des Körpers. Vielmehr zeigt die Erkrankung Zeichen einer interstitiellen Flüssigkeitsvermehrung mit Ödemen. Es ist wichtig, sich bewusst zu machen, dass darüber hinaus auch kein Natriummangel vorliegt: Aufgrund der großen in Ödemen gebundenen isotonen Flüssigkeitsmenge liegt netto sogar ein Natriumüberschuss des Körpers vor.

**Bei Hyponatriämien mit erhöhtem extrazellulärem Volumen liegt in der Regel sowohl ein Wasserüberschuss als auch ein absoluter Natriumüberschuss des Körpers vor.**

## Nephrotisches Syndrom

Über eine Permeabilitätssteigerung der glomerulären Kapillarwand kommt es zu einem Protein- und insbesondere Albuminverlust. Letzterer führt zu einem verminderten intravasalen onkotischen Druck mit conse-

kutivem Volumenmangel, der die Kaskade der ADH-Ausschüttung gefolgt von Wasserretention auslöst.

## Thiazid-Diuretika

**Unter der Behandlung mit Diuretika werden schwere Hyponatriämien fast ausschließlich durch Thiazide verursacht.**

Thiazid-Diuretika führen zu einem Salzverlust, der zumindest anfangs höher ist als der begleitende Wasserverlust. Im Verlauf stellt sich in der Regel ein neues Gleichgewicht ein. Bei manchen Patienten kommt es jedoch durch übermäßiges Trinken von Wasser zu einem weiteren Absinken der Natriumkonzentration.

Eine begleitende Hypokaliämie oder ein Volumenmangel (durch vermehrte ADH-Ausschüttung) können eine Hyponatriämie verschlimmern. Bestimmte Patienten scheinen unter der Behandlung mit Thiaziden in besonderer Weise zu einer Hyponatriämie zu neigen. Bei diesen kommt es bei erneuter Gabe eines Thiazids innerhalb von 6–24 h zu einem Wiederabfall der Serumnatriumkonzentration.

**Grundsätzlich sollten Patienten, bei denen eine Hyponatriämie unter Thiaziden aufgetreten ist, diese nicht mehr erhalten.**

*Schleifendiuretika* reduzieren neben der saluretischen Wirkung auch die durch von ADH induzierte Rückresorption von freiem Wasser. Der Natriumabfall ist unter diesen daher nicht so ausgeprägt und man kann sie aufgrund ihrer aquaretischen Wirkung sogar zur Behandlung eines SIADH einsetzen.

## Hormonelle Veränderungen

**Nebenniereninsuffizienz.** Die Nebenniereninsuffizienz führt aufgrund des Kortisolmangels zu einem erniedrigten systemischen Blutdruck, einem verminderten Herzzeitvolumen und einer verminderten Nierendurchblutung. Einerseits führt der durch die Barorezeptoren wahrgenommene Volumenmangel zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung, andererseits wird die ADH-Ausschüttung physiologischerweise von Kortisol gehemmt. Diese Hemmung fällt bei einem Kortisolmangel weg.

**Hypothyreose.** Störungen der Schilddrüsenfunktion gehen nur selten mit einer Hyponatriämie einher. Ursache ist meist eine deutlich eingeschränkte Herzpumpfunktion mit sekundärer ADH-Ausschüttung.

## Hyposmolare Hyponatriämien mit unterdrückter ADH-Ausschüttung

### Verhaltensbedingte Hyponatriämie

#### Primäre Polydipsie bei psychiatrischen Patienten.

Eine Reihe von Psychopharmaka führt zu einem trockenen Mund. Manche Patienten versuchen durch vermehrtes Trinken diesem Zustand symptomatisch entgegenzuwirken. Bei üblicher Kochsalzzufuhr wird erst bei einer Trinkmenge von 10–15 l die Fähigkeit der Niere, das freie Wasser durch die Ausscheidung von verdünntem Urin auszugleichen, überschritten und es kommt zu einem Salzverlust. Die hierdurch bedingte Hyponatriämie ist meist gering ausgeprägt. Die minimale Elektrolytkonzentration im Urin liegt bei etwa 60 mmol/l.

„**Beer potomania**“. Nur selten kommt es durch eine verminderte Kochsalzzufuhr zur Hyponatriämie. Bei starken Biertrinkern kann es jedoch durch die erhöhte Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit einer Mangelernährung zu Salzverlusten kommen, die nicht ausgeglichen werden [3].

### Hypokaliämie

Über 2 Mechanismen führt ein Kaliummangel zu einer Hyponatriämie: Einerseits kommt es zu einer Verschiebung von Natrium nach intrazellulär. Andererseits führt ein Kaliummangel – da Kalium das Hauptkation des Intrazellularraums ist – zu einem Absinken der intrazellulären Osmolalität. Da Wasser Membranen frei passieren kann, kommt es zu einer Verschiebung von Wasser in den Extrazellularraum, welches dort eine sekundäre Absenkung der Osmolalität bewirkt.

Es ist wichtig, sich vor Augen zu führen, dass in dieser Situation therapeutische Maßnahmen primär auf den Ausgleich des Kaliumdefizits gerichtet sein müssen. Eine Natriumsubstitution führt in einem solchen Fall zu einer weiteren Exsikkose des Intrazellularraums.

## Iso- und hyperosmolare Hyponatriämien

Wie an verschiedenen Stellen in diesem Artikel erläutert, ist das Ziel der physiologischen Steuerung des Körpers die Isovolumämie und Isotonie im intra- und Extrazellularraum und nicht die Einhaltung einer bestimmten Natriumkonzentration im Serum. Insoweit ist das Absenken der Natriumkonzentration, wenn andere osmotische Substanzen in erhöhter Konzentration vorliegen, ein physiologischer Anpassungsvorgang. Eine hierdurch verursachte Hyponatriämie sollte keinesfalls durch Natriumgaben ausgeglichen werden.

**Isotone Hyponatriämie.** Eine isotone Hyponatriämie kommt bei Hyperlipidämien und Hyperproteinämien vor. Bei diesen Zuständen ist der Anteil an freiem Wasser pro Kilogramm Plasma reduziert. Die Osmolalität ist auf 280–290 mosmol/kg leicht reduziert. Ionen-selektive Elektroden, die die Natriumkonzentration in Bezug zum freien Wasser messen, zeigen die korrekte Natriumkonzentration an, sodass man in diesen Fällen auch von einer Pseudohyponatriämie spricht. Eine Behandlungsbedürftigkeit besteht nicht.

**Hypertone (hyperosmolare) Hyponatriämie.** Bei der hypertonen Hyponatriämie übersteigt die Osmolalität 296 mosmol/kg. Dieses weist bei gleichzeitig verminderter Natriumkonzentration auf eine erhöhte Konzentration nicht-ionischer osmotischer Teilchen im Serum hin. Ursachen können eine Hyperglykämie, die Infusion hypertoner Lösungen wie Mannitol oder eine Intoxikation mit Ethylenglykol sein.

## Diagnostik

**Symptomatik.** Die klinischen Symptome einer Hyponatriämie hängen von der Geschwindigkeit ab, mit der sich die Hyponatriämie entwickelt. Bei *langsamer* Entwicklung kann auch eine mittelschwere Hyponatriämie (115–124 mmol/l) lange Zeit asymptomatisch bleiben.

**Die ersten Symptome sind eine vermehrte Reizbarkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Ataxie und Verwirrtheit. Später treten Kopfschmerzen und Somnolenz hinzu.**

Bei *rasch* auftretenden, schweren Hyponatriämien kommt es zu einem Hirnödem, das einerseits zu ausgeprägten Bewusstseinsstörungen bis zum Koma und andererseits zu Krampfanfällen führen kann.

Während lange Zeit unklar blieb, ob eine augenscheinlich asymptomatische Hyponatriämie behandelt werden muss, konnte eine Fall-Kontroll-Studie an 513 älteren ( $81 \pm 8$  Jahre) Patienten zeigen, dass auch leichte Hyponatriämien ( $131 \pm 3$  mmol/l) mit einer deutlich erhöhten Fallneigung vergesellschaftet sind [15].

## Volumenstatus erfassen

Hypotone Hyponatriämien sind mit Abstand am häufigsten und beruhen auf einer im Vergleich zur Ausscheidung gesteigerten Aufnahme von freiem Wasser. Die Serumosmolalität liegt unter 280 mosmol/kg.

**Die normale Plasmaosmolalität beträgt 290 mosmol/kg**

Bei den hypotonen Hyponatriämien ist die Einbeziehung des Volumenstatus von besonderer Bedeutung, um zwischen den folgenden Fällen zu unterscheiden:

- Hyponatriämie mit erhöhtem Volumen (Hyperhydratation, z.B. Herzinsuffizienz)
- Hyponatriämie bei normalem Volumenstatus (Isovolämie, z.B. SIADH)
- Hyponatriämie mit Volumenmangel (Dehydratation, z.B. Exsikkose oder Blutung)

Hiervon hängt das weitere therapeutische Vorgehen entscheidend ab.

**Bei der Beurteilung von Hyponatriämien ist die Unterscheidung wichtig, ob eine Dehydratation, eine Isovolämie oder eine Hyperhydratation besteht (Tab. 2).**

Hierzu dient die klinische Beurteilung von Hautturgor, Ödemen und Venenfüllung, die Messung der verfügbaren Kreislaufparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, orthostatischer Blutdruckabfall, ZVD) und die Einbeziehung von klinischen und radiologischen Zeichen der Lungenüberwässerung. Auch ein Harnstoff/Kreatinin-Index von  $> 20$  kann ein hilfreicher Hinweis auf eine Dehydratation sein.

In der Praxis ist die genaue Bestimmung des Volumenstatus gelegentlich schwierig. Begleitmedikationen wie  $\beta$ -Blocker und Antihypertensiva beeinflussen Blut-

druck und Herzfrequenz. Der ZVD wird als indirekter Parameter für das intravasale Volumen zunehmend kritisch gesehen [16]. Für eine valide Messung muss der Nullpunkt korrekt bestimmt und der richtige Messzeitpunkt gewählt werden [17]. Aufgrund des Fehlens eines einzelnen Parameters, der den Volumenstatus zuverlässig wiedergibt, wird man nur unter Berücksichtigung der klinischen Situation des Patienten in der Gesamtschau aller Parameter zu einer einigermaßen abgesicherten Einschätzung kommen.

Im intensivmedizinischen Bereich verspricht die Beurteilung der Vorhof- und Ventrikelfüllung im Herzecho sowie die Bestimmung von dynamischen Parametern, wie z.B. die Variation des Schlagvolumens und der arteriellen Pulsdruckkurve mittels des Verfahrens der Pulskontur-Herzzeitvolumenmessung (PiCCO), validere Ergebnisse [18]. Letzteres Verfahren erlaubt durch Messung weiterer Parameter, wie z.B. des intrathorakalen Blutvolumens (als Hinweis auf die Füllung der großen intrathorakalen Gefäße), eine weiter differenzierte Volumenbeurteilung.

## Osmolalität und Natriumkonzentration im Urin bestimmen

Die Urinosmolalität kann man anhand des spezifischen Gewichts des Urins grob abschätzen:

- 1,000 g/ml: 0 mosmol/kg
- 1,003 g/ml: 100 mosmol/kg
- 1,010 g/ml: 350 mosmol/kg
- 1,020 g/ml: 700 mosmol/kg
- 1,030 g/ml: 1050 mosmol/kg

Das spezifische Gewicht ist nach oben verfälscht, wenn im Urin größere Moleküle wie Zucker oder Röntgenkontrastmittel in höherer Konzentration enthalten sind.

**Niedrige Urinosmolalität.** Eine Urinosmolalität von unter 100 mosmol/kg weist auf eine adäquate Unterdrückung der ADH-Freisetzung hin. Als Ursache einer Hyponatriämie sind ein veränderter Schwellenwert der Osmoregulation (SIADH Typ C) oder eine primäre Polydipsie möglich. Bei einem veränderten Schwellenwert wird eine Trinkmengenbeschränkung durch ADH-Stimulation zu einer Erhöhung der Urinosmolalität führen. Bei der Polydipsie dagegen wird der Urin weiter verdünnt bleiben, bis sich die Natriumkonzentration im Serum normalisiert hat.

Tabelle 2

## Differenzialdiagnose der hypotonen Hyponatriämie.

	Hypovolämie		Isovolämie		Hypervolämie	
	extrarenaler Verlust	renaler Verlust	Ursache bekannt	SIADH		
Ursache	Blutungen, Diarrhoe, Erbrechen, GI-Fisteln, Schwitzen, Verbrennungen	Diuretika	Medikamente, Übelkeit, Kortisolmangel		Herzinsuffizienz, Leberversagen, nephrotisches Syndrom	akute und chronische Niereninsuffizienz
Ödeme	nein	nein	nein	nein	ja	ja
Blutdruck	↓	↓	normal oder ↓	normal	↓	↓
Harnstoff	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Natrium im Urin	↓ (<10 mmol/l)	→ (10–20 mmol/l)	↑	↑ (>20 mmol/l)	↓ (<20 mmol/l)	↑ (>20 mmol/l)
	Osmol U > Osmol Pl	Osmol U = Osmol Pl			Osmol U > Osmol Pl	Osmol U = Osmol Pl
Plasmarenin	↑	↑	↓	↓	↑	↑
Kortisol	normal	normal	↓ *	normal	normal	normal

Osmol U: Osmolalität des Urins; Osmol Pl: Osmolalität des Plasmas.  
\*außer bei Übelkeit und Erbrechen.

**Erhöhte Urinosmolalität.** Bei der Mehrzahl der Patienten mit Hyponatriämie ist die Wasserausscheidung beeinträchtigt und die Urinosmolalität übersteigt 100 mosmol/kg.

Differenzialdiagnostisch kommen ein realer oder von den Vasopressoren scheinbar wahrgenommener Volumenmangel, ein SIADH, eine Nebenniereninsuffizienz und eine Hypothyreose in Betracht.

### Osmolalität im Serum

Hinweise auf eine isotone oder hypertone Hyponatriämie ergeben sich meist aus dem Nachweis hoher Konzentrationen von Lipiden, Proteinen oder Zucker im Blut. In Zweifelsfällen lassen sich hypertone und isotonische Hyponatriämien anhand der Bestimmung der Osmolalität im Serum von den hypotonen Hyponatriämien abgrenzen. In der Praxis ist dies jedoch aufgrund der eindeutigen Anamnese meist nicht notwendig.

## Therapie

### Grundprinzipien

**Ausgleich des Natriumdefizits.** Das Natriumdefizit kann mit Hilfe der folgenden Formel abgeschätzt werden:

**$\text{Na}^+$ -Defizit [mmol] =  $k \times \text{KG [kg]} \times (\text{gewünschte Natriumkonzentration} - \text{gemessene Natriumkonzentration})$**  Dabei steht die Konstante  $k$  für den Anteil der Körperflüssigkeit am Körpergewicht und beträgt bei Frauen 0,5, bei Männern 0,6.

Die therapeutischen Bemühungen zielen auf die möglichst langsame, gleichmäßige Erhöhung der Natriumkonzentration unter ständiger Kontrolle der Serum-elektrolyte.

**Besonders gefürchtet ist die zentrale pontine Myelinolyse – eine Komplikation, die bei zu raschem Ausgleich eines Natriumdefizits auftreten kann (Infobox 3).**

### Infobox 3

#### Zentrale pontine Myelinolyse

**Klinik.** Der Krankheitsverlauf ist typischerweise biphasisch. Mit Ausgleich des Natriumdefizits bessern sich zunächst die Symptome (Krampfanfälle, Zeichen der Enzephalopathie). In den folgenden Tagen kommt es jedoch zu einer erneuten Verschlechterung mit fokalneurologischen Symptomen. Typisch ist das neue Auftreten einer Dysarthrie, von Schluckstörungen sowie einer schlaffen Tetraparese. Je nach Ausmaß der Schädigung können Pupillen- und Augenbewegungsstörungen hinzutreten. Schwere Verläufe können bis zum Locked-in-Syndrom gehen und abhängig von extrapontinen Demyelinisierungen auch von Bewusstseinsstörungen begleitet sein.

**Pathophysiologie.** In der Phase der Anpassung an eine Hyponatriämie versucht der Körper, das Zellvolumen von Nerven und Gliazellen konstant zu halten. Da Wasser Zellmembranen frei passieren kann, würde eine Hyponatriämie im Serum dem onkotischen Druck folgend zu einem Einstrom von freiem Wasser in die Zellen und einem Hirnödem führen, sofern nicht innerhalb von Minuten ein entgegensteuernder Prozess einsetzte, der als „regulatorische Volumenreduktion“

bezeichnet wird. Im ersten Schritt wird natriumreiche Flüssigkeit aus dem Interstitium in den Liquor abgegeben. In den folgenden 24 h kommt es zu einer Abgabe von bis zu 18% des intrazellulären Kaliums. Diese Reduktion intrazellulärer, osmotisch wirksamer Substanzen wird in den anschließenden Tagen durch den Abbau von Myoinositol, Taurin, Glutamat und weiterer Proteine ergänzt. In der Regel ist der Großteil der Anpassungsvorgänge innerhalb von 48 h abgeschlossen. Ursache der Demyelinisierungen ist ein zu rasches Ausgleichen einer 48 h oder länger bestehenden Hyponatriämie (Abb. 4). Die Wiederaufnahme der verlorenen Elektrolyte und die erneute Synthese der osmotisch wirksamen organischen Substanzen dauern deutlich länger als die ursprüngliche Reduktion der intrazellulären Osmolalität und scheinen vom Ernährungszustand des Patienten abhängig zu sein. Ein zu rascher Anstieg der Osmolalität im Serum führt zu einem Schrumpfen der Zellen im ZNS. Oligodendrozyten sind offensichtlich besonders empfindlich auf hypertonen onkotischen Stress und reagieren hierauf mit Apoptose.

**Pontine und extrapontine Myelinolysen.** Meist ist aufgrund der hohen Faserdichte die Brücke betroffen und es kommt zu einer zentralen pontinen Myelinolyse (ZPM). In 50% der Fälle treten jedoch extrapontine Myelinolysen (EPM) auf. Diese können zusätzlich zu einer ZPM entstehen oder auch ohne das Vorliegen einer ZPM nachgewiesen werden. Da die Läsionen offensichtlich nicht auf die Pons beschränkt sind, ist in der angloamerikanischen Literatur auch der Begriff „osmotisches Demyelinisierungssyndrom“ gebräuchlich.

**Risikogruppen.** Besonders häufig wird eine ZPM bei Alkoholikern beobachtet. Es wird diskutiert, ob in diesen Fällen – zusätzlich zum raschen Ausgleich der osmotischen Gradienten – Faktoren der Mangelernährung hinzukommen. Eine weitere Gruppe mit erhöhtem Risiko sind Patienten nach Lebertransplantation. Erstaunlich selten werden Demyelinisierungssyndrome bei Dialysepatienten und bei Diabetikern beobachtet, obwohl beide Erkrankungen mit erheblichen osmotischen Schwankungen einhergehen können [19].

**Geschwindigkeit des Natriumausgleichs.** Eine innerhalb von Stunden aufgetretene Hyponatriämie, z. B. durch eine iatrogene Infusion hypoosmolarer Lösungen, sollte rasch ausgeglichen werden. Sobald jedoch gegenregulatorische Mechanismen des Körpers eingesetzt haben – und dies geschieht bereits innerhalb von 12 h – darf das Wiederanheben des Serumnatriums nicht schneller als 12 mmol/l/ pro Tag erfolgen. Bei einer länger bestehenden Hyponatriämie (> 48 h) wird dazu geraten, noch wesentlich langsamer vorzugehen und nur 8 bis maximal 10 mmol/l pro Tag auszugleichen. Zur Überwachung sollte man die Natriumkonzentration im Serum 2-stündlich bestimmen.

**Eine chronische Hyponatriämie darf man nicht schneller als 1 mmol/l/ pro Stunde ausgleichen. Gleichzeitig ist zu beachten, dass der Anstieg 8–10 mmol/l/ pro Tag nicht überschreitet.**

Zwei Gefahren müssen beim Patienten abgewogen werden (Infobox 4):

- einerseits die akute Gefahr durch die bestehende Hyponatriämie
- andererseits die Gefahr durch ein zu rasches Anheben des Natriumspiegels mit dem Risiko einer pontinen Myelinolyse

**Substitution eines Kaliumdefizits.** Eine Hyponatriämie wird klinisch oft von einer Hypokaliämie begleitet. Die Reduktion der intrazellulären Kaliumkonzentration ist eine physiologische Reaktion der Zelle auf eine verminderte Osmolalität des Extrazellulärraums. Beim therapeutischen Ausgleich eines Natriumdefizits kann es mit Wiederansteigen der extrazellulären Osmolalität zu einem erheblichen Abfall der Serumkaliumkonzentration kommen. Kalium muss daher verstärkt substituiert werden, bis die intrazellulären Kaliumspeicher wieder aufgefüllt sind.

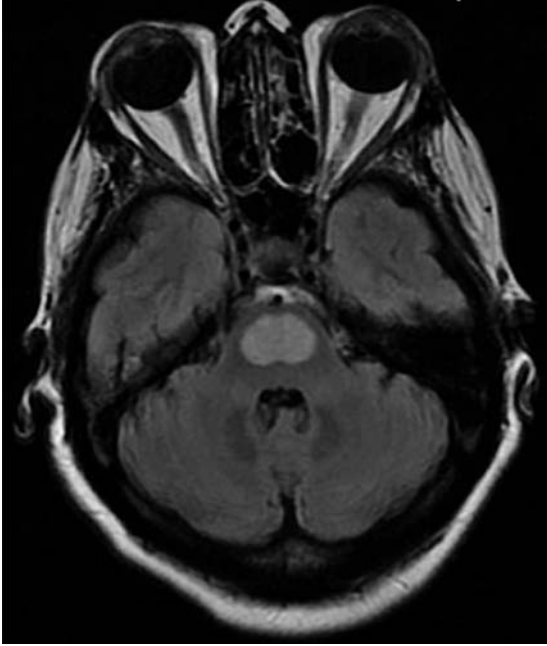


Abb. 4 Zentrale pontine Myelinolyse als Folge einer zu raschen Korrektur einer Hyponatriämie, im MRT als rundliche hyperintense Struktur in der Brücke sichtbar (Quelle: Menger H, Paehge T. Zentrale pontine Myelinolyse. Fortschr Neurol Psychiat 2009; 77: 44–54).

## Hypotone (hypoosmolare) Hyponatriämie

Bei der Behandlung der hypotonen Hyponatriämie gelten folgende Grundüberlegungen: Patienten mit einer Hypovolämie haben sowohl einen Natriummangel als auch einen Flüssigkeitsmangel. Bei diesen ist der Ausgleich der Hyponatriämie mit isotoner NaCl-Lösung möglich.

Bei Patienten mit Euvolämie und Hypervolämie steht dagegen der relative oder absolute Wasserüberschuss im Vordergrund. Dieser kann nicht durch die Gabe von isotoner oder hypertoner NaCl-Lösung beseitigt werden. Eine negative Wasserbilanz kann nur erreicht werden durch eine Flüssigkeitsrestriktion, durch eine kombinierte Gabe von Schleifendiuretika und konzentrierter NaCl-Lösung oder aber durch eine Antagonisierung von ADH [20].

### ■ Hypotone Hyponatriämie mit Hypovolämie

Hypovolämie Hyponatriämien (z. B. bei Blutungen, Diarrhoe oder Exsikkose) zeigen klinisch die Symptome eines Volumenmangels und sind mit einer verminderten Natriumausscheidung im Urin vergesellschaftet (Natriumkonzentration im Urin unter 30 mmol/l).

## Infobox 4

### Therapie der schweren Hyponatriämie

Wenn bei einem Patienten eine schwere Hyponatriämie (Serumnatrium <115 mmol/l) mit unklarer Entstehungsgeschwindigkeit vorliegt und er akute Zeichen der Enzephalopathie und Krampfanfälle zeigt, ist folgendes Vorgehen vertretbar:

- Das Serumnatrium wird zunächst rasch um 4–5 mmol/l angehoben (Substitutionsgeschwindigkeit 1 mmol/l pro Stunde).
- Im Verlauf wird die Substitution verlangsamt, sodass die Tagessubstitutionsmenge von 12 mmol/l pro Tag nicht überschritten wird.
- Sobald sich die neurologischen Symptome bessern, spätestens jedoch nach 24 h sollte die Substitutionsgeschwindigkeit auf 8–10 mmol/l weiter verlangsamt werden.

Es empfiehlt sich, die rasche Gabe auch nicht fortzuführen, wenn das Serumnatrium 125 mmol/l erreicht hat.

**Ausgleich des Volumenmangels.** Nach der Gabe isotonischer Elektrolytlösungen (NaCl 0,9% oder Ringer-Lösung) steigt die Natriumkonzentration zunächst langsam durch die höhere Kochsalzkonzentration der Substitutionslösung an. Sobald Euvolämie erreicht ist, erlischt der Reiz für eine ADH-Ausschüttung und es kommt zu einem raschen Ausscheiden von freiem Wasser. Dies kann zu einem sehr schnellen Anstieg der Natriumkonzentration mit entsprechender Gefährdung des Patienten führen (zentrale pontine Myelinolyse). Eine engmaschige Kontrolle des Serumnatriums ist daher auch bei Substitution mit isotonen Lösungen unbedingt erforderlich.

**Beim Ausgleich einer Hyponatriämie sollte man das Serumnatrium mindestens alle 2–4 h kontrollieren.**

Akut aufgetretene hypotone Hyponatriämien (nicht länger als 48 h) kann man relativ zügig durch die Gabe isotoner Elektrolytlösungen ausgleichen. Ist die Hyponatriämie über einen längeren Zeitraum entstanden (länger als 48 h), dann sollte man das Serumnatrium jedoch nicht um mehr als 1 mmol/l pro Stunde bzw. 8–10 mmol/l pro Tag anheben, um eine zentrale pontine Myelinolyse zu vermeiden. Gegebenenfalls muss man bei der Volumensubstitution durch die abwechselnde Gabe einer isotonen Elektrolytlösung und einer 5%igen Glukoselösung einem zu raschen Anstieg entgegensteuern.

**Volumen Test.** Bei nicht eindeutigem Volumenstatus und einer Natriumkonzentration im Urin unter 30 mmol/l sollte man probatorisch 1 – 1,5 l NaCl 0,9% geben. Bei einer hypovolämen Hyponatriämie verändert sich die Natriumkonzentration im Urin hierunter nicht wesentlich, doch das Serumnatrium steigt an. Zeichen einer Überwässerung treten nicht auf.

Liegt dagegen ein SIADH vor, führt die Volumengabe zu einem deutlichen Anstieg der Natriumkonzentration im Urin. Im Serum bleibt sie dagegen unverändert oder fällt sogar ab, wenn die mit der Infusion verabreichte Natriummenge in noch konzentrierter Form ausgeschieden wird. Die Netto-Volumenzunahme kann zu Zeichen der Überwässerung führen.

**Bei Volumenmangel keine hypertone NaCl-Lösung.**

Die Gabe hypertonen NaCl-Lösung ist nicht indiziert, wenn die Ursache der Hyponatriämie ein Volumenmangel ist, da hierdurch die bestehende intrazelluläre Dehydratation verstärkt würde.

■ **Hypotone Hyponatriämie bei Euvolämie**

Sofern keine Exsikkose vorliegt, beruht eine schwere Hyponatriämie grundsätzlich auf der Aufnahme und Retention von freiem Wasser. Die häufigste Ursache ist das SIADH. Die entscheidende therapeutische Maßnahme ist die Restriktion der Wasseraufnahme auf einen Wert, der geringer als die renale Wasserabgabe ist.

**Bei einer Hyponatriämie ohne Volumenmangel ist die Flüssigkeitsrestriktion die entscheidende therapeutische Maßnahme.**

**Keine isotone NaCl-Lösung beim SIADH.** Es ist wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass der Überschuss von freiem Wasser und nicht ein Natriummangel das Kernproblem des SIADH ist. Wenn beim SIADH versucht wird, das Natriumdefizit – wie bei der hypovolämen Hyponatriämie – mit isotoner NaCl-Lösung auszugleichen, kann dies paradoxerweise zu einem weiteren Abfall des Serumnatriums führen, wie das folgende Rechenbeispiel verdeutlicht:

Ausgangswerte eines Patienten:

- Natriumkonzentration im Serum: 125 mmol/l
- Osmolalität des Serums: 255 mosmol/kg
- Osmolalität des Urins: 616 mosmol/kg

Nach der Gabe von 1 l isotoner NaCl-Lösung (Osmolalität = 286 mosmol/kg) scheidet der Patient 0,5 l Urin mit einer Osmolalität von 616 mosmol/kg aus. Netto führt

dies zu einer Retention von 0,5 l freiem Wasser, was durch Verdünnung zu einem weiteren Abfall der Natriumkonzentration im Serum auf 122 mmol/l führt (angenommenes Verteilungsvolumen 17l). Eine Hyponatriämie kann sich bei einem SIADH nur bessern, wenn es netto zu einer Ausscheidung von freiem Wasser kommt. Therapeutische Bemühungen, die lediglich auf die Substitution von Natrium ausgerichtet sind, greifen zu kurz.

**Um die Serumnatriumkonzentration zu erhöhen, muss die Osmolalität der Substitutionsflüssigkeit die Osmolalität des Urins (und nicht die des Serums) übersteigen.**

**Trinkmengenbeschränkung.** Die Tagestrinkmenge sollte auf unter 500 ml + Urinvolumen beschränkt werden (in der Regel unter 800 ml/d). Die Ein- und Ausfuhr muss man bilanzieren. Parallel zur Abgabe von Wasser steigt die Natriumkonzentration im Serum an. Zu beachten ist, dass von vielen Patienten Flüssigkeit habituell und nicht aufgrund eines tatsächlichen Durstgefühls aufgenommen wird.

**Schleifendiuretika und Kochsalztabletten.** Durch die Gabe von Schleifendiuretika zusammen mit Kochsalztabletten kann man theoretisch eine weitere Steigerung der Wasserausscheidung erreichen. Man muss sich jedoch vor Augen halten, dass das Ziel der Kochsalzgabe nicht die Erhöhung des Serumnatriums, sondern die Erhöhung der Wasserausscheidung im Urin ist (durch osmotisches Binden von Wasser). So wird diese Maßnahme auch nur bei gleichzeitig strikter Einhaltung einer Trinkmengenbeschränkung wirksam. Die Maßnahme ist ungeeignet bei Patienten, bei denen eine Beschränkung der Trinkmenge bereits gescheitert ist. In diesen Fällen sollte man eher den Einsatz eines selektiven Vasopressin-Antagonisten erwägen.

**Vorgehen bei neurologischer Symptomatik.**

Bei schwerer Hyponatriämie (< 115 mmol/l) oder beim Auftreten neurologischer Symptome (Krampfanfälle, Koma) kann man unter Intensivbedingungen hypertone NaCl-Lösung in Kombination mit Furosemid (alle 4 h 20 – 40 mg) geben:

- NaCl 3%: enthält 513mmol Natrium/l, anfängliche Laufgeschwindigkeit 10 – 20 ml/h
- NaCl 20%: enthält 3422mmol Natrium/l, anfängliche Laufgeschwindigkeit max. 3 – 6 ml/h

Im Verlauf wird die Laufgeschwindigkeit an die Anstiegsgeschwindigkeit des Serumnatriums angepasst. Bei Patienten mit einem SIADH erhöhen diese Maß-

## Infobox 5

### Vaptane (Selektive V2-Vasopressin-Rezeptorantagonisten)

**Verfügbarkeit.** Nach Nachweis der Wirksamkeit [21] ist in Europa seit August 2009 Tolvaptan als erster oraler ADH-Antagonist unter dem Handelsnamen „Samsca“ zur Behandlung des SIADH zugelassen.

**Dosierung.** Nach der Fachinformation werden im Dosisbereich von 15–60 mg innerhalb von 12 h im Mittel ca. 7 l Flüssigkeit ausgeschieden.

**Therapiekontrolle.** Die Behandlung sollte daher nur in der Klinik und unter engmaschiger Kontrolle des Serumnatriums und des Volumenstatus eingeleitet werden, da es einerseits zu einem raschen Natriumanstieg kommen kann (cave: zentrale pontine Myelinolyse) und andererseits Patienten leicht dehydrieren können.

**Indikation.** Die Gabe eines Vaptans ist eine Alternative bei der Behandlung eines SIADH mit milder Symptomatik, wenn eine Trinkmengenbeschränkung vom Patienten unzureichend toleriert wird und nicht zu einem ausreichenden Anstieg des Serumnatriumspiegels führt. Aufgrund geringer Erfahrung und eingeschränkter

Steuerbarkeit ist Tolvaptan zur raschen Akutbehandlung einer Hyponatriämie mit schwerer Symptomatik (Stupor, Krampfanfälle) nicht indiziert. Zu beachten ist weiterhin, dass beim SIADH Typ D das ADH bereits endogen unterdrückt ist, so dass die zusätzliche Gabe eines V2-Vasopressin-Rezeptorantagonisten unwirksam ist.

**Therapiesteuerung.** Die Behandlung erfolgt einschleichend mit 7,5–15 mg Tolvaptan morgens und kann bis 60 mg/d gesteigert werden. Eine Trinkmengenbeschränkung sollte initial nicht erfolgen, um einen Volumenmangel zu vermeiden. Im Verlauf der Behandlung kann im Einzelfall die Wiederaufnahme der Trinkmengenbeschränkung notwendig sein, wenn beim Patienten die Wasseraufnahme die Wasserausscheidung weiterhin übersteigt und die Natriumkonzentration hierdurch nicht ansteigt. Durst, Gewichtsabnahme und Zeichen der Exsikkose können auf einen überschießenden Natriumanstieg hinweisen. Zum Ausgleich sollte die Gabe von freiem Wasser, z. B. in Form von einen

Liter Tee oder bei Intensivpatienten in Form von einem Liter Glukose 5 %, erfolgen [22]. Bei passagerem SIADH genügt häufig eine Behandlung mit Vasopressin-Antagonisten über wenige Tage bis zur Normalisierung des Serumnatriums. Nur in Ausnahmefällen (z. B. bei paraneoplastischer ADH-Produktion) ist eine chronische Behandlung erforderlich.

**Behandlungsbeschränkungen/Kosten.** In Europa ist Tolvaptan nur zur Behandlung des SIADH zugelassen. Der Einsatz sollte nicht bei einem Volumenmangel erfolgen, da ein solcher durch die Behandlung mit Tolvaptan aggraviert werden kann. Daten, die einen langfristig positiven Einfluss auf Morbidität oder Mortalität zeigen, stehen noch aus [23]. Die Behandlung mit Vaptanen ist derzeit weiterhin durch die hohen Kosten der Therapie limitiert. Abhängig von der Tagesdosierung liegen die Tagestherapiekosten aktuell zwischen ca. 100 € (15 mg) und >300 € (60 mg)/d.

nahmen die Natriumkonzentration in einer voraussichtbaren Weise.

Die Gabe hypertonen NaCl-Lösung ist allerdings nur bei akuter Gefährdung des Patienten, z. B. bei Auftreten von zerebralen Symptomen, indiziert. Das Risiko eines zu schnellen Anstiegs der Serumnatriumkonzentration ist sehr hoch.

**Daher muss man streng darauf achten und mit 2-stündlichen Kontrollen überprüfen, dass die maximal zulässige Anstiegsgeschwindigkeit von 8–10 mmol/l/d nicht überschritten wird.**

Sobald eine Serumnatriumkonzentration von 130 mmol/l erreicht ist, beendet man die Gabe hyperosmolarer NaCl-Lösung, da der therapeutische Nutzen durch das Risiko einer zentralen pontinen Myelinolyse mehr als aufgewogen wird.

**Cave: Eine Natriumsubstitution mit hypertoner NaCl-Lösung gefährdet bei einem Serumnatrium von >130 mmol/l den Patienten.**

Grundsätzlich wird durch die alleinige Gabe von NaCl alleine das Kernproblem des SIADH – der Überschuss an freiem Wasser – nicht behandelt. Zusätzlich zur NaCl-Lösung gibt man daher immer ein Schleifendiuretikum.

**Langfristige Behandlung.** Meist ist ein SIADH vorübergehender Natur und bessert sich mit Abklingen der zugrunde liegenden Erkrankung. Ein **chronisches** SIADH kann bei ektopter ADH-Produktion auftreten (z. B. kleinzelliges Bronchialkarzinom). Neben der Basismaßnahme der Trinkmengenbeschränkung und der Gabe von 20–40 mg Furosemid zusammen mit Kochsalztabletten können weitere ergänzende Maßnahmen notwendig sein, z. B. die Gabe von Vasopressin-Antagonisten. Die selektiven V2-Vasopressin-Rezeptorantagonisten (Vaptane) entwickeln sich zu einer neuen Therapieoption für die Behandlung eines SIADH (Infobox

5). Sie führen zu einer Reduktion der Wasserreabsorption in den distalen Tubuli und den Sammelrohren und erhöhen dadurch die Ausscheidung von freiem Wasser, was sich in einer verminderten Urinosmolalität und einem Ansteigen des Serumnatriums zeigt. Eine Tachyphylaxie wird unter der Behandlung nicht beobachtet. Der Einsatz kann jedoch von einem vermehrten Durstgefühl begleitet sein. Generelle Prinzipien wie die Überwachung der Wasserbilanz bleiben daher weiter notwendig [7].

**Behandlung eines SIADH bei Subarachnoidalblutung.** Aufgrund des Risikos von vasospastischen Infarkten wird bei einer Subarachnoidalblutung (SAB) eine Hypervolämie oder zumindest eine Euvolämie angestrebt. Dies steht der Standardbehandlung des SIADH – der Flüssigkeitsrestriktion – entgegen. Nur wenn die Urinosmolalität unter 300 mosmol/kg liegt, führt eine Natriumsubstitution mit isotoner NaCl-Lösung zu einem Anstieg des Serumnatriums. Dies wird jedoch nur selten zutreffen, sodass in diesen Fällen die Gabe einer hypertonen NaCl-Lösung notwendig wird. Bei diesen Patienten ist eine genaue Bilanzierung des Wasserhaushalts besonders wichtig.

Eine Studie an 91 Patienten konnte darüber hinaus zeigen, dass die Gabe eines Mineralokortikoids den Salzverlust bei SAB-Patienten vermindert. Unter der Behandlung mit Fludrokortison war das Risiko für ein verzögertes ischämisches Defizit reduziert (22% vs. 31%) [24].

#### ■ Zerebrales Salzverlustsyndrom

Beim zerebralen Salzverlustsyndrom kommt es über einen zerebralen Stimulus (z. B. bei einer SAB) zu einem renalen Verlust von Natrium und Wasser, sodass ein Volumenmangel entsteht, der in dieser Situation zu einer adäquaten ADH-Ausschüttung führt. Das zerebrale Salzverlustsyndrom ist somit durch eine Hypovolämie bei gleichzeitig erhöhter Natriumausscheidung im Urin gekennzeichnet.

Im Gegensatz zum SIADH fällt beim zerebralen Salzverlustsyndrom nach Ausgleich des Volumenmangels der Stimulus für eine ADH-Freisetzung weg und die Hyponatriämie wird durch die Ausscheidung von freiem Wasser korrigiert.

**Aus therapeutischen Gründen ist die Unterscheidung zwischen zerebralem Salzverlustsyndrom und SIADH sehr wichtig, da beim zerebralen Salzverlustsyndrom eine Exsikkose vorliegt, die im Gegen-**

**satz zum SIADH primär mit isotoner NaCl-Lösung behandelt werden sollte.**

Eine Wasserrestriktion ist ebenso wie die Gabe hypertonen NaCl-Lösung beim zerebralen Salzverlustsyndrom nicht indiziert.

Man sollte jedoch sorgfältig prüfen, ob tatsächlich ein Volumenmangel und somit ein zerebrales Salzverlustsyndrom vorliegt oder nicht doch ein SIADH. Bei Letzterem kann die Gabe isotoner NaCl-Lösung zu einem Abfall des extrazellulären Natriums führen. Dies kann einen neurologischen Schaden sekundär verstärken, indem durch Einstrom von freiem Wasser in die Zelle ein Hirnödem entsteht. Einige Autoren empfehlen daher eine Hyponatriämie bei zerebralen Erkrankungen – unabhängig vom Volumenstatus des Patienten – mit hypertonen NaCl-Lösung zu behandeln und einen eventuellen Volumenmangel sekundär auszugleichen [12].

#### ■ Hypotone Hyponatriämie mit Hypervolämie

Erkrankungen wie die Herzinsuffizienz oder die Leberzirrhose gehen mit einer Verminderung des effektiven zirkulierenden Volumens einher. Die hohe zirkulierende ADH-Konzentration führt bei diesen Patienten einerseits zu einer Wasserretention und andererseits zu einem verstärkten Durstgefühl. Das extrazelluläre Volumen ist erhöht und die Patienten zeigen ausgeprägte Ödeme. Es ist wichtig, sich zu vergegenwärtigen, dass diese Patienten sowohl einen Wasser- als auch einen absoluten Natriumüberschuss haben. Soweit die Patienten nicht eine schwere Hyponatriämie (< 115 mmol/l) haben und gleichzeitig akute neurologische Symptome (Krampfanfälle, Koma) aufweisen, ist daher eine Natriumgabe nicht indiziert.

**Ohne schwere neurologische Symptome keine Natriumsubstitution bei Patienten mit Ödemen.**

Im Vordergrund steht die Behandlung der Grunderkrankung, da die Hyponatriämie unterhalten wird von der Hypotonie, die zu einer vermehrten ADH-Ausschüttung führt und damit die Wasserretention verstärkt.

**Herzinsuffizienz.** Grundprinzip der Behandlung hypotoner Hyponatriämien mit erhöhtem extrazellulärem Volumen ist die Wasserrestriktion. Die Wirksamkeit wurde bei der Herzinsuffizienz deutlich gezeigt [25].

Darüber hinaus bessert sich die Hyponatriämie mit der Behandlung der Grunderkrankung. ACE-Hemmer vermindern einerseits die Konversion von Angiotensin I in Angiotensin II und reduzieren dadurch die systemische und renale Vasokonstriktion. So kommt es trotz verminderten Blutdrucks zu einer Erhöhung des Herzzeitvolumens [26]. Andererseits antagonisieren ACE-Hemmer die Wirkung von ADH über Prostaglandine lokal in den Sammelrohren [27]. Letzteres führt zu einer verbesserten Wasserausscheidung durch gleichzeitig verabreichte Schleifendiuretika, da durch die verminderte ADH-Wirkung weniger Wasser aus den Sammelrohren zurück resorbiert werden kann.

Die EVEREST-Studie, in der Tolvaptan an 4133 herzinsuffizienten Patienten untersucht wurde, konnte keinen klinisch relevanten Vorteil in Bezug auf das Überleben oder auf den Verlauf zeigen [28]. Die Entwicklung einer Hyponatriämie konnte zwar umgekehrt werden, die Gewebepfusion wurde jedoch nicht verbessert. Es kam zu keiner Senkung der Mortalität oder der herzinsuffizienzbedingten Morbidität. In Europa hat Tolvaptan daher nur eine Zulassung zur Behandlung des SIADH.

**Leberversagen.** Eine Hyponatriämie kennzeichnet das fortgeschrittene Stadium einer Leberzirrhose. Die notwendige Flüssigkeitsrestriktion ist nur schwierig zu erreichen. Diuretika sind zur Erhöhung der Wasserausscheidung indiziert. Ein Mobilisieren und Ausschwemmen der Ödeme ist jedoch häufig durch den intravasalen Volumenmangel eingeschränkt. Spironolacton, ein Aldosteronantagonist, ist in Kombination mit Furosemid meist wirksamer als Furosemid alleine.

## Isotone und hypertone Hyponatriämie

**Hyperproteinämie, Hyperlipidämie.** Eine durch eine Hyperproteinämie oder Hyperlipidämie bedingte Pseudohyponatriämie wird auch als isotone Hyponatriämie bezeichnet und ist nicht behandlungsbedürftig.

**Hyperglykämie, Osmodiuretika-Überdosierung.** Bei der hypertonen Hyponatriämie steht die Behandlung der hyperosmolaren Ursache im Vordergrund. Dies ist in der Regel die Behandlung der Hyperglykämie oder das Absetzen von iatrogen verabreichten hypertonen Lösungen (Mannitol). Aufgrund der diuretischen Wirkung der osmotisch wirksamen Substanzen besteht häufig eine begleitende Hypovolämie, die man durch die Gabe isotoner Elektrolytlösungen (Ringer-Lösung oder NaCl 0,9%) ausgleichen sollte. Eine Natriumsubstitution ist kontraindiziert, da diese die Serumosmolarität weiter erhöhen würde.

**Überdosierung von Glukose 40 %.** Gelegentlich wird die versehentliche Gabe von 500 ml 40%iger Glukoselösung beschrieben. Dies stellt einen intensivmedizinischen Notfall dar, denn es kommt zu einer massiven Verschiebung von Wasser aus dem Intra- in den Extrazellularraum mit konsekutiver intrazellulärer Exsikkose. Ziel der therapeutischen Bemühungen ist die möglichst rasche Absenkung der Glukosekonzentration, *bevor* es zu diesen Volumenverschiebungen kommt. Dies geschieht einerseits durch die sofortige i. v. Gabe von 100–150 IE Insulin, das die intrazelluläre Aufnahme der Glukose beschleunigt und den osmotischen Gradienten absenkt. Der möglichst rasche Beginn einer Hämodialyse sollte erwogen werden.

Länger als 12–24 h bestehende schwere Hyperglykämien können bereits intrazelluläre Anpassungsmechanismen zur kompensatorischen Anhebung der intrazellulären Osmolarität ausgelöst haben. Wenn die erhöhte extrazelluläre Osmolarität dann zu rasch abgesenkt wird, sind die Patienten durch eine Zellschwellung mit Hirnödemen gefährdet. Als Beispiel kann die diabetische Ketoazidose genannt werden.

## Danksagung

Wir danken Herrn Dr. Matthias Janneck und Frau Frauke Kampe für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Kernaussagen

**Physiologische Regulation der Natriumkonzentration.** Die Natriumkonzentration wird nicht durch Zufuhr oder Ausscheidung von Kochsalz, sondern durch Zufuhr oder Ausscheidung von Wasser reguliert. Zielparameter der intakten körpereigenen Wasserregulation ist einerseits die Osmolarität des Extra- und Intrazellulärraumes und andererseits die ausreichende intravasale Füllung. Bei der überwältigenden Mehrzahl der Hyponatriämien ist die Serumosmolalität erniedrigt. Zur Differenzierung der Ursache werden der Volumenstatus des Patienten und die Natriumausscheidung im Urin bestimmt.

### Hypotone Hyponatriämie mit Hypovolämie (z. B. Blutung oder Diarrhoe).

Bei der Behandlung dieser Patienten gelten folgende Grundüberlegungen: Patienten mit einer Hypovolämie haben sowohl einen Natrium- als auch einen Flüssigkeitsmangel. Bei diesen ist der Ausgleich der Hyponatriämie mit isotoner NaCl-Lösung möglich. Mit dem Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits und dem Auffüllen des extrazellulären Volumens kommt es zu einer Unterdrückung der ADH-Ausschüttung, freies Wasser wird ausgeschieden und die Hyponatriämie bessert sich rasch. Die Gabe hyperosmolarer NaCl-Lösungen ist nicht indiziert.

### Hypotone Hyponatriämie mit Euvolämie (z. B. SIADH).

Hypotone Hyponatriämien mit normalem extrazellulären Volumen werden meist durch ein SIADH verursacht. Bei diesen Patienten steht der relative oder absolute Wasserüberschuss im Vordergrund. Dieser kann weder durch die Gabe von isotoner NaCl-Lösung noch durch die Gabe von hochkonzentrierter NaCl-Lösung beseitigt werden. Eine netto

negative Wasserbilanz kann nur durch eine Flüssigkeitsrestriktion, eine kombinierte Gabe von Schleifendiuretika und konzentrierter NaCl-Lösung oder durch Antagonisieren der Wirkung von ADH erreicht werden.

**Selektive V2-Vasopressin-Rezeptorantagonisten.** Hyponatriämien, die auf einer Fehlsteuerung der ADH-Sekretion (SIADH) beruhen, kann man im Verlauf mit den erst kürzlich zugelassenen Vaptanen behandeln. Vaptane hemmen die Wirkung von ADH kompetitiv an der Niere. In Deutschland ist seit August 2009 Tolvaptan als erster oraler ADH-Antagonist zur Behandlung des SIADH zugelassen.

**Hypotone Hyponatriämien mit Hypervolämie (z. B. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose).** Hypotone Hyponatriämien mit erhöhtem extrazellulärem Volumen sind in der Regel auf internistische Erkrankungen wie eine chronische Herzinsuffizienz, eine Leberzirrhose oder ein nephrotisches Syndrom zurückzuführen. Das Gesamtkörperrnatrium ist aufgrund der ausgeprägten Ödeme erhöht. Auch hier ist daher die Wasserrestriktion in Kombination mit der Behandlung der Grunderkrankung das therapeutische Grundprinzip. Eine Substitution mit hypertoner NaCl-Lösung kommt nur bei neurologischen Symptomen infrage und ist mit der Gabe eines Schleifendiuretikums zu kombinieren.

**Hypotone Hyponatriämien.** Natriumsubstitution mit hochkonzentrierter Lösung nur bei neurologischer Symptomatik! Die Substitution mit hyperosmolarer NaCl-Lösung (3% oder 20%) ist nur bei schwerer, klinisch symptomatischer Hyponatriämie (Enzephalopathie, Krampfanfälle) indiziert, wenn die Wirkung einer Wasserres-

triktion aufgrund des Vorliegens von neurologischen Störungen (Krampfanfälle, Koma) nicht abgewartet werden kann. Außerdem darf auch kein Volumenmangel vorliegen, da die Gabe hypertoner NaCl-Lösung die intrazelluläre Exsikkose weiter verstärkt.

**Geschwindigkeit des Natriumausgleichs.** Akut aufgetretene Hyponatriämien kann man zügig ausgleichen: Vertretbar ist anfangs ein rasches Anheben des Serumnatriums um 4–5 mmol/l (maximale Geschwindigkeit 1 mmol/l/h). Insgesamt sollte der Natriumspiegel in den ersten 24 h jedoch um maximal 12 mmol/l steigen. Die weitere Substitution führt man langsamer durch (maximal 8–10 mmol/l/d).

**Risiko: zentrale pontine Myelinolyse.** Chronische, länger als 48 h bestehende Hyponatriämien darf man grundsätzlich nur sehr langsam ausgleichen. Die Anstiegsgeschwindigkeit darf 8–10 mmol/l/d nicht überschreiten. Ein zu rascher Ausgleich eines Natriumdefizits kann zu schwersten neurologischen Schäden durch Demyelinisierungen im ZNS – insbesondere in der Brücke – führen (zentrale pontine Myelinolyse).

**Isotone und hypertone Hyponatriämien.** Ursache dieser Hyponatriämien ist eine Erhöhung osmotisch wirksamer Substanzen im Plasma. Sie bedürfen keiner Natriumsubstitution. Eventuell notwendige therapeutische Bemühungen richten sich auf die Behandlung der Ursache (z. B. einer Hyperglykämie, Hyperlipidämie oder Intoxikation mit Ethylenglykol) sowie das Absetzen ärztlich verabreicht, osmotisch wirksamer Substanzen wie Mannitol. Einen durch eine osmotische Diurese verursachten Volumenmangel sollte man ausgleichen.

## Über die Autoren

### Knut Kampe



Dr. med. Jahrgang 1965. Studium der Humanmedizin in Gießen und London. 1995 Approbation und Promotion. 1993 – 1998 Mitarbeiter am Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München. 1998 – 1999 Mitarbeiter der Neurologischen Klinik, Friedrich-Schiller-Universität Jena. 1999 Facharzt für Neurologie. 2000 – 2002 Clinical Research Fellow am Institute of Cognitive Neuroscience, UCL, London. 2002 – 2005 Mitarbeiter der Neurologischen Klinik, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. 2004 Weiterbildung Spezielle Neurologische Intensivmedizin und European Diploma in Intensive Care Medicine (EDIC). Seit 2005 Oberarzt der Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf.

### Stefan Kluge



Priv. Doz. Dr. med. Jahrgang 1968. Studium der Humanmedizin in Gießen und Hamburg. 1996 Approbation. 1997 Promotion. 1995 – 1999 Mitarbeiter der Medizinischen Klinik des Krankenhaus St. Joseph-Stift, Bremen. 1999 – 2004 Mitarbeiter der Medizinischen Klinik des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. 2002 Facharzt für Innere Medizin. 2004 Weiterbildung Spezielle Internistische Intensivmedizin. Seit 2005 Oberarzt der Klinik für Intensivmedizin, Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf. 2008 Schwerpunktbezeichnung Pneumologie. 2009 Habilitation. Seit 2009 Direktor der Klinik für Intensivmedizin.

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Knut Kampe  
Klinik für Intensivmedizin  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
E-mail: k.kampe@uke.de

## Literatur

- 1 Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006; 119: S30 – S35
- 2 Almond CS, Shin AY, Fortescue EB et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352: 1550 – 1556
- 3 Veitenhansl M, Reisch N, Schmauss S et al. Hyponatriämische Enzephalopathie und Rhabdomyolyse: Komplikationen nach Koloskopievorbereitung mit Mannit. *Internist (Berl)* 2007; 48: 625 – 629
- 4 Sanghvi SR, Kellerman PS, Nanovic L. Beer potomania: an unusual cause of hyponatremia at high risk of complications from rapid correction. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 673 – 680
- 5 Rose BD, Post TW. *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders.* New York: McGraw-Hill; 2001
- 6 Schmidt RF, Lang F, Heckmann F. *Physiologie des Menschen.* Berlin: Springer; 2007
- 7 Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69: 2124 – 2130
- 8 Espiner EA. Physiology of natriuretic peptides. *J Intern Med* 1994; 235: 527 – 541
- 9 Scherlock M, O'Sullivan E, Agha A et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoidal haemorrhage. *Clinical Endocrinology* 2006; 64: 250 – 254
- 10 Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Med* 2006; 119 (Suppl. 1): S36 – S42
- 11 Palmer BF. Hyponatremia in Patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2003; 14: 182 – 187
- 12 Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 194 – 196
- 13 Berendes E, Walter M, Cullen P et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997; 349: 245 – 249
- 14 Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation* 2005; 111: 2454 – 2460
- 15 Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med* 2008; 101: 583 – 588
- 16 Janssens U, Graf J. Volumenstatus und zentraler Venendruck. *Anaesthesist* 2009; 58: 513 – 519
- 17 Schummer W. Zentraler Venendruck. Validität, Aussagekraft und korrekte Messung. *Anaesthesist* 2009; 58: 499 – 505
- 18 Stubbe H, Schmidt C, Hinder F. Invasives Kreislaufmonitoring. Vier Methoden im Vergleich. *Anesthesiol Intensivmed Notfall-med Schmerzther* 2006; 41: 550 – 555
- 19 Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75 (Suppl. 3): III22 – 28
- 20 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120 (Suppl. 1): S1 – S21

- 21** Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–2112
- 22** Hensen J. Behandlung der Hyponatriämie. *Internist* 2010; 51: 1499–1509
- 23** Amin A, Meeran K. New Drugs for Hyponatraemia. *BMJ* 2010; 341: 6219
- 24** Hasan D, Lindsay KW, Wijdicks EF et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20: 1156–1161
- 25** Leier CV, DeiCas L, Metra M. Clinical relevance and management of the major electrolyte abnormalities in congestive heart failure: hyponatremia, hypokalemia, and hypomagnesemia. *Heart J* 1994; 128: 564–574
- 26** Riegger GA, Kochsiek K. Vasopressin, renin and norepinephrine levels before and after captopril administration in patients with congestive heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1986; 58: 300–303
- 27** Rouse D, Dalmeida W, Williamson FC, Suki WN. Captopril inhibits the hydroosmotic effect of ADH in the cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1987; 32: 845–850
- 28** Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1231

# CME-Fragen

## CME-Teilnahme

- ▶ Viel Erfolg bei Ihrer CME-Teilnahme unter <http://cme.thieme.de>
- ▶ Diese Fortbildungseinheit ist 12 Monate online für eine CME-Teilnahme verfügbar.
- ▶ Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, unter <http://cme.thieme.de/hilfe> finden Sie eine ausführliche Anleitung.

1

Was kommt als Ursache einer Hyponatriämie in Betracht?

- A Hypoglykämie
- B Hypokaliämie
- C Hypovolämie
- D ADH-Mangel
- E arterielle Hypertonie

2

Wie schnell darf eine chronische Hyponatriämie ausgeglichen werden?

- A maximal 12 mmol/l pro Stunde
- B maximal 10 mmol/l pro Stunde
- C maximal 8 mmol/l pro Stunde
- D maximal 3 mmol/l pro Stunde
- E maximal 1 mmol/l pro Stunde

3

Was ist die häufigste Ursache einer Hyponatriämie?

- A Leberversagen
- B SIADH
- C Hypophysen-Tumor
- D Hypokaliämie
- E nephrotisches Syndrom

4

Warum sollte eine chronische Hyponatriämie langsam ausgeglichen werden?

- A Weil die Substitutionslösung teuer ist.
- B Weil es durch einen schnellen Ausgleich rasch zu Krampfanfällen kommt.
- C Weil ein schneller Ausgleich klinisch nie notwendig ist.
- D Weil ein schneller Anstieg zum Absterben von Oligodendrozyten in der Brücke führen kann.
- E Weil hohe Salzdosen die Geschmacksempfindung der Patienten beeinträchtigen.

5

Was ist die wichtigste therapeutische Maßnahme bei der Behandlung eines SIADH?

- A Wasserrestriktion
- B Substitution mit isotoner NaCl-Lösung
- C Gabe hypertoner NaCl-Lösung
- D Gabe von Vasopressinantagonisten
- E ausreichende Flüssigkeitsgabe

6

Womit sollte eine eine Hyponatriämie mit erniedrigter Serumosmolalität und Zeichen einer Exsikkose primär behandelt werden?

- A Glukose 5%
- B Glukose 40%
- C isotone NaCl-Lösung (0,9%)
- D mäßig hypertone NaCl-Lösung (3%)
- E stark hypertone NaCl-Lösung (20%)

# CME-Fragen

Hyponatriämie

7

Welche der folgenden Maßnahmen führt beim SIADH nicht zu einer Zunahme des Serumnatriums?

- A Vasopressinantagonist
- B isotone NaCl-Lösung
- C hypertone NaCl-Lösung
- D strenge Wasserrestriktion
- E Schleifendiuretikum

8

Welche Maßnahme ist bei einer hypertonen Hyponatriämie (z. B. einer Intoxikation mit Ethylenglykol) kontraindiziert?

- A Gabe isotoner NaCl-Lösung zum Ausgleich eines Volumenmangels
- B Substitution einer Hypokaliämie
- C Gabe von Ringer-Lösung zur balancierten Substitution einer Exsikkose
- D Gabe hypertoner NaCl-Lösung (z.B. NaCl 20%) zum Anheben des Serumnatriums
- E Hämodialyse

9

Wie hoch ist die Natriumkonzentration einer 20%igen NaCl-Lösung?

- A 20 mmol/l
- B 154 mmol/l
- C 200 mmol/l
- D 513 mmol/l
- E 3422 mmol/l

10

Welche therapeutische Maßnahme ist bei einer hypotonen Hyponatriämie mit Exsikkose nicht indiziert?

- A Wasserrestriktion
- B isotone NaCl-Lösung
- C 2- bis 4-stündliche Kontrolle des Serumnatriumspiegels
- D Bestimmung der Natriumkonzentration im Urin
- E Ringer-Lösung