

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/225806459>

Dysnatriämien bei Intensivpatienten

Article in *Der Anaesthesist* · May 2009

DOI: 10.1007/s00101-009-1559-3

CITATIONS

7

READS

1,128

3 authors, including:



Michael Lichtwarck-Aschoff

Uppsala University

99 PUBLICATIONS 2,427 CITATIONS

SEE PROFILE

Dysnatriämien bei Intensivpatienten

M. LICHTWARCK-ASCHOFF

„Die Konstanz des milieu intérieur ist erste Voraussetzung jeder freien und unabhängigen Existenz“ (Claude Bernard)¹

"Everything about sodium imbalance is complex except its definition.." (T.R.Harrison)

Inhalt

Dysnatriämien sind krankhafte Veränderungen der Natrium-Konzentration. In ihnen spiegeln sich Störungen des *Wasserhaushalts* wider. Beim Intensivpatienten ist in der Regel gleichzeitig der *Natriumbestand* verändert. Dysnatriämien signalisieren Änderungen der osmotischen Umwelt der Zellen und des Zellvolumens. Sie sind die häufigste Elektrolytstörung bei Intensivpatienten und bei stationären Patienten. Obwohl der Organismus, wohl wegen der Bedeutung des Zellvolumens für Struktur und Funktion der Organe, über erstaunlich robuste Verteidigungssysteme gegen osmotische Störungen verfügt, erhöhen Dysnatriämien die Mortalität von Intensivpatienten. Im Folgenden finden Sie Anmerkungen zu den folgenden Bereichen:

- 1) Die Häufigkeit von Dysnatriämien
- 2) Die Bedeutung der Natriumkonzentration für das Zellvolumen
- 3) Grundsätze für die Behandlung der Dysnatriämie
- 4) Anisoosmotische Volumenveränderungen und die Hirn-Nierenachse
- 5) medulläre Tonizität und ADH-Wirkung, osmotische und nicht-osmotische Stimuli der ADH-Sekretion
- 6) Natriumkonzentration und Natriumbestand
- 7) Hyponatriämie
- 8) Hypernatriämie

1) Wie häufig sind Dysnatriämien? Haben sie überhaupt klinische Bedeutung?

Hyponatriämie (=Natriumkonzentration[Na⁺]<136 mmol/l)

[Na⁺]<136 mmol/l impliziert, dass es mehr H₂O als Na⁺ gibt, in allererster Linie ist der Wasserhaushalt gestört (obwohl es zahlreiche Interaktionen zwischen Na⁺ und H₂O-Haushalt gibt). Eine Untersuchung von Gill et al. [4] zeigt wie häufig eine Hyponatriämie ist und welche klinischen Folgen sie hat: Es wurden prospektiv 104 Patienten deren Serum-Na⁺-Konzentration (S_{Na}) < 125 mmol/L mit Patienten verglichen, deren S_{Na} normal war. Hyponatriämische Patienten waren länger in der Klinik (16±12 vs. 13±11 Tage); ihre Sterblichkeit war deutlich höher (28% vs. 9%); sie hatten häufiger Pneumonien, waren alkoholkrank und litten unter neurologischen Erkrankungen und Nierenschäden; sie erhielten häufiger Thiazide, Schleifendiuretika und Serotonin-Reuptake-Hemmer (SSRI). In der Hälfte dieser Patienten sank S_{Na} in der Klinik noch weiter ab, was die Sterblichkeit auf 34% gegenüber den hyponatriämischen Patienten erhöhte, die keinen weiteren S_{Na} Abfall erlitten. Andere Studien kommen zu ähnlich ernsten Resultaten. Da eine Hypona-

¹ Claude Bernard: Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux. Paris, France, J B Balliere et fils, 1885. Zit. in [23].

triämie bei Hypovolämie, Normovolämie und/oder Hypervolämie auftreten kann (vgl. Abb 1-4), woraus jeweils ganz unterschiedliche Konsequenzen folgen, muss in jedem Fall gründlich nach der Ursache der Hyponatriämie gesucht werden. Hyponatriämie ist (praktisch regelmäßig) gleichbedeutend mit extrazellulärer Hypoosmolalität und einer Tendenz zum Wassereinstrom in die Zellen. Im Bereich der Hirnzellen entwickelt sich daraus ein Hirnödem, wenn S_{Na} rasch fällt. Wenn dagegen S_{Na} zu schnell korrigiert wird, kann sich ein osmotisches Demyelinisations-Syndrom (ODS) entwickeln. In 1% aller Patienten fällt S_{Na} postoperativ unter 135 mmol/l, wiederum 20% dieser Patienten entwickeln (vorwiegend neurologische) klinische Symptome.

Hypernatriämie (=Natriumkonzentration[Na⁺]>144mmol/l)

Als ein Beispiel aus zahlreichen Studien mit sehr ähnlichen Ergebnissen soll hier eine Untersuchung von Hoorn et al. ([16]) dienen. Untersucht wurden die Daten von 12838 Patienten die im Jahr 2005 in der Universitätsklinik von Rotterdam stationär aufgenommen wurden, 1843 (14,4%) wurden auf eine medizinische, chirurgische oder neurologische Intensivstation aufgenommen. Von diesen entwickelten 130 (7%) eine Hypernatriämie (hier definiert als $S_{Na} > 150$ mmol/l) auf der ICU. Fünffmal soviel Patienten (62, entsprechend 48%) mit auf der ICU erworbenen Hypernatriämie verstarben im Vergleich zu einer Gruppe 260 normonatriämischer Patienten „matched by ICU-type and exposure“ (27 Patienten, entsprechend 10%). Die Patienten mit Hypernatriämie waren schwerer krank, es bestand eine Assoziation zur Grundkrankheit (Sepsis, Trauma), begleitenden Stoffwechselentgleisungen (Hypokaliämie, Hypercalciämie, Hyperglykämie) und renaler Dysfunktion, aber auch unabhängig von Grund,- und Begleiterkrankung erhöhte die Hypernatriämie das Risiko zu sterben. Entgegen der üblichen Annahme, Hypernatriämien seien immer auf einen relativen Wassermangel zurückzuführen fand sich, dass zwar 2/3 der hypernatriämischen Patienten (80 entsprechend 62%) eine negative Flüssigkeitsbilanz von ca. - 30 mL/kg/d hatten, dass aber immerhin 1/3 (50 entsprechend 38%) eine positive Flüssigkeitsbilanz hatten (ca. 72 ml/kg/d). In ungefähr einem Drittel der Patienten ging der Hypernatriämie eine Periode der Hyponatriämie voraus bzw. folgte ihr.

Dysnatriämien sind ein häufiges Symptom bei Intensivpatienten und ein unabhängiger Prädiktor deutlich erhöhter Sterblichkeit. Warum allerdings Dysnatriämien die Sterblichkeit erhöhen ist derzeit unklar.

2) Natrium - das Strukturion unseres Organismus

Das Zellvolumen wird in erster Linie vom Wassergehalt der Zelle bestimmt. Da die Zellwand der Säugetiere (wie vieler anderer Lebewesen) für Wasser durchlässig ist, ist es nicht die Stabilität der Zellwand, die das Wasser innerhalb der Zelle festhält und damit für die Konstanz des Zellvolumens sorgt. Dafür sind andere Mechanismen verantwortlich, die auch dafür zuständig sind, dass Wasser aus dem Intrazellulärraum (IZR) der Zelle in den Extrazellulärraum (EZR) gelangt, und umgekehrt. Der wichtigste Mechanismus für die Konstanz des Zellvolumens ist die Aufrechterhaltung eines osmotischen Gleichgewichts zwischen IZR und EZR, sowie, falls notwendig, dessen gezielte Veränderung, um den Transport von H₂O über die Aquaporin-Kanäle zu induzieren. Der hydrostatische Druck der aufgewendet werden muss, um die Bewegung des Wassers in den Raum mit der höheren Teilchenkonzentration zum Stillstand zu bringen wird osmotischer Druck genannt und nach van't Hoff berechnet:

$$\Delta\pi = RT\Delta C_i$$

wobei $\Delta\pi$ die osmotische Druckdifferenz, R die Gaskonstante, T die absolute Temperatur und ΔC_i die Konzentrationsdifferenz der gelösten Teilchen über die semipermeable Membran hinweg ist. Die durch osmotische Konzentrationsdifferenzen erreichbaren

Drücke, die für den Stofftransport in die Zelle und aus ihr heraus zur Verfügung stehen, sind eindrucksvoll: Eine Osmolalität² von 280 mosm/kg (das entspricht der normalen Osmolalität im Plasma) übt einen Druck von ca. 5409 mmHg aus! Da der Stofftransport auf der zellulären Endstrecke somit von osmotischen Druckgradienten übernommen wird, sind die energetischen und „konstruktiven“ Anforderungen an das Herzkreislaufsystem deutlich geringer.

Das osmotische Gleichgewicht zwischen IZR und EZR und damit das Zellvolumen ist durch zweierlei Prozesse bedroht:

- 1) **Isoosmotische** Volumenveränderungen: Die Anhäufung von Produkten des Stoffwechsels führt intrazellulär ständig zu einem Anstieg der Osmolalität. Osmotisch wirksame Teilchen müssen durch zahlreiche Mechanismen aus der Zelle transportiert werden; seltener ist der Fall, dass sich die intrazelluläre Osmolalität vermindert. Ein Beispiel für isoosmotische Volumenveränderung ist die posttraumatische Schwellung von Hirnzellen durch intrazelluläre Akkumulation von Na⁺, Cl⁻ und anderen osmotisch wirksamen Teilchen.
- 2) **Anisoosmotische** Volumenveränderungen: Extrazelluläre Veränderungen der Osmolalität bedrohen die Homöostase des Zellvolumens von außen. Eine der Hauptaufgaben der Niere besteht darin, das „innere Milieu“ (die Größe des EZR und seine Osmolalität) konstant zu halten. Während die meisten Körperzellen durch eine funktionierende Nierentätigkeit vor anisoosmotischen Volumenveränderungen geschützt sind, gibt es einige wichtige Ausnahmen, bei denen Zellen in der Verteidigung ihres Volumens auf sich selber gestellt sind: Zellen des Gastrointestinaltrakts haben ständigen Kontakt mit Nahrung, die eine andere Osmolalität als ihr Zellinneres und das Plasma besitzt; die Zellen des Nierenmarks sind einer extrazellulären Osmolalität von bis zu 1400 mosmol/kg ausgesetzt.

Da Natrium das entscheidende Ion des EZR ist, übernimmt es praktisch die Rolle des „Strukturions“ unseres Organismus. In erster Linie ist es die Natriumkonzentration, die das Zellvolumen determiniert. So bedeutet eine niedrige Plasma-Na⁺-Konzentration (P_{Na}) nicht nur relativ mehr extrazelluläres H₂O als Na⁺ sondern zugleich eine Tendenz zum Zellödem, während eine hohe P_{Na} nicht nur verhältnismäßig weniger H₂O als Na⁺ im Extrazellulärraum signalisiert sondern zugleich die Tendenz zur Zellschrumpfung.

Jede Veränderung des osmotischen Gradienten zwischen EZR und IZR bedroht das Zellvolumen – die Zelle reagiert darauf mit

² „Osmolarität“ bezieht die Anzahl osmotisch wirksamer Partikel auf das Volumen (mosm/Liter), „Osmolalität“ auf die Masse (mosm/Kilogramm H₂O). Das Volumen einer Flüssigkeit ändert sich mit der Temperatur, die Masse nicht, die Osmolalität ist daher temperaturunabhängig.

Weitere Begriffe:

Osmolyte (oder Osmole), die auf ein spezielles Kompartiment beschränkt sind, bestimmen dessen Volumen: Na⁺ das des EZR, K⁺ das des IZR = „effektive Osmole“. Osmolyte, deren Konzentration auf beiden Seiten der Zellmembran gleich sind (wie etwa Harnstoff) beeinflussen die Wasserbewegung EZR ↔ IZR nicht = „ineffektive“ Osmole.

Effektive Osmolarität = „Tonizität“.

Die Osmolalität des Plasmas (in mosm pro kg H₂O): $Posm \approx 2 \times P_{Na} + 2 \times P_K + [Blutzucker]/18 + \text{Harnstoff}/6$

(die Faktoren /6 bei Harnstoff und /18 bei Glukose entstehen durch Umrechnung von mg/dl in die Einheit mmol): Normalwert : 280 - 290 mosm/kg

Da Harnstoff osmotisch (praktisch) nicht wirksam ist, ergibt sich die effektive $P_{osm} \approx 2 \times P_{Na} + 2 \times P_K + \text{Glukose}/18$.

Da sich P_{osm} nur um etwa 1 mmol/l pro 62 mg/dl Glukose ändert, und der Beitrag des Kaliums sehr klein ist, gilt bei Normoglykämie

effektive $P_{osm} \approx 2 \times P_{Na}$

Tägliche Ausscheidung von Osmolen: $U_{osm} \times \text{Urinvolumen}/24 \text{ h}$

- a) einer Art **Sofortreaktion**, die innerhalb von Sekunden einsetzt, wenn sich der osmotische Gradient ändert (z.B.: droht durch ein Absinken der extrazellulären P_{Na} ein Zellödem, schleust die Zelle K^+ und Cl^- aus. Droht durch Anstieg der extrazellulären P_{Na} eine Zellschrumpfung schleust sie K^+Cl^- und Na^+Cl^- ein). Da eine starke Veränderung der intrazellulären $[Na^+]$ und $[K^+]$ die Zellfunktionen stört oder unmöglich macht, setzt zusätzlich eine
- b) **Langzeitreaktion** ein. Diese nimmt 2-3 Tage bis zu ihrer vollen Ausbildung in Anspruch und besteht darin, die Konzentration intrazellulärer organischer „Osmolyte“ entsprechend anzupassen. In Säugetierzellen finden sich drei Klassen von Osmolyten: Polyole (Sorbitol und Myo-Inositol); einfache Aminosäuren und ihre Derivate (Taurin, Alanin und Prolin), sowie Methylamine (Betain und Glycerylphosphorylcholin). Je nachdem, ob die extrazelluläre P_{Na} hoch oder niedrig ist, werden zur Aufrechterhaltung des physiologischen Osmolalitätsgradienten Osmolyte freigesetzt und gebildet oder ausgeschleust und gebunden. Organische Osmolyte haben eine zentrale Rolle bei der Verteidigung des Zellvolumens und funktionieren unter anderem deswegen als allgemeine Zytoprotektiva.³

Schematisch kommt es also zu folgenden Abläufen:

Hypernatriämie: $P_{Na} \uparrow \approx$ Tendenz zur Zellschrumpfung \approx Ausstrom von $H_2O \rightarrow$ Mobilisierung der intrazellulären Volumenverteidigung durch Einschleusen von Na^+Cl^- und K^+Cl^- sowie \rightarrow Bildung von Osmolyten (Taurin etc)

Hyponatriämie: $P_{Na} \downarrow \approx$ Tendenz zum Zellödem \approx Einstrom von $H_2O \rightarrow$ Mobilisierung der intrazellulären Volumenverteidigung durch Ausschleusen von K^+Cl^- sowie \rightarrow Reduktion der Osmolyte

Auf die Bildung von Osmolyten bzw. die Verringerung ihrer Konzentration haben wir keinen unmittelbaren therapeutischen Zugriff. Diese Verteidigungslinie der Zelle gegenüber Dysnatriämien ist aber deshalb von größter Bedeutung, weil wir uns immer dann, wenn wir vor der Frage stehen, ob wir eine Dysnatriämie behandeln müssen, auch darüber Rechenschaft abgeben müssen, ob die Zellen schon genügend Zeit hatten, ihr „Osmolytprogramm“ anzuwerfen, und ob wir und wie wir ggf. die zelleigenen Kompensationsmechanismen stören.

³ Eine (derzeit noch ganz spekulative) Möglichkeit wie die Störung der Volumenhomöostase durch Dysnatriämien die Sterblichkeit erhöht, könnte in folgendem Weg bestehen: Zellschwellung hemmt die Glykolyse und erhöht den Stoffdurchsatz durch den Pentosephosphat-Weg. Das wiederum erhöht die NADPH-Produktion und schließlich auch die Glutathion-Produktion, einem wichtigen Antioxidans der Zelle. Umgekehrt reduziert eine Schrumpfung der Zelle die Menge des antioxidativ wirkenden Glutathions. Das bedeutet: Eine *Schwellung* der Zelle *erhöht*, eine *Schrumpfung* der Zelle *erniedrigt* die Resistenz gegenüber oxidativem Stress. Da eine Zellschrumpfung zugleich die Aktivität der NADPH-Oxidase und deswegen die Bildung intrazellulären O_2^- verringert, sinkt auch die antibakterielle Aktivität der Leukozyten. Gewebsverbände, die sich in einem relativ hypertonen Milieu behaupten müssen – dazu gehören die Zellen der renalen Medulla, s.u. – sind deshalb für Infektionen leichter zugänglich. Aber nicht nur die Rekrutierung und Funktion der Leukozyten, die Phagozytose sind Mechanismen deren Funktionieren vom Zellvolumen abhängt. Ebenso ist die Fähigkeit zum programmierten Zelltod infizierter Zellen vom Volumen dieser Zellen abhängig. Diese Apoptose führt aber nicht nur zum Zelltod sondern ist zugleich eine notwendige Methode, sich intrazellulärer Erreger zu entledigen. Über die Veränderung des Zellvolumens könnten Dysnatriämien also die Abwehrlage verändern – was beitragen könnte zu erklären, warum sie die Sterblichkeit erhöhen. 20.Lang F (2007) Mechanisms and significance of cell volume regulation. J Am Coll Nutr 26:613S-623S

3) Grundsätze für die Behandlung der Dysnatriämie

Normabweichungen von P_{Na} sind meistens deutlich harmloser als die therapeutischen Anstrengungen, P_{Na} in den Normbereich zurückzuführen. Dies gilt vor allem für die Hyponatriämie ($P_{Na} < 136$ mmol/l).

Bevor man eine Dysnatriämie behandelt, sollte man sich über folgende Fragen klar werden:

- 1) wie ist sie entstanden?
- 2) warum besteht sie fort?

Von der Antwort auf diese beiden Fragen hängt das mittelfristige therapeutische Vorgehen ab.

- 3) wie schnell hat die Dysnatriämie sich entwickelt?

Von der Antwort auf diese Frage hängt die nächste Frage ab:

- 4) muss die Dysnatriämie überhaupt therapiert werden?
- 5) wenn ja: wie rasch und wie eingreifend?

Die kurzzeitige (Sofort-)Therapie der Hyponatriämie

Hier sind die drei wichtigsten Fragen:

- 1) Ist die Hyponatriämie akut (<48 h)?
- 2) Ist $P_{Na} < 125$ mmol/l?
- 3) und/oder bestehen neurologische Symptome?

Jede akute $P_{Na} < 125$ mmol/l und jede Hyponatriämie, die neurologische Symptome verursacht, muss behandelt werden. Besteht die Hyponatriämie dagegen länger als 48 h, ist eine schnelle Normalisierung lebensgefährlich, weil man die Hirnzellen, die sich durch Ausschleusen von Osmolyten der extrazellulären Hypotonie schon angepasst hatten, einem neuen osmotischen Stress aussetzt. Dieser kann bis zum „Osmotic Demyelination Syndrome“ (ODS) führen, das vor allem basale Zellen der Pons betrifft.

Angesichts der Tatsache, dass die Hyponatriämie die häufigste Elektrolytstörung überhaupt ist, ist es zum Mindesten bedauerlich, dass es bisher keine einzige umfassende, randomisierte, prospektive, kontrollierte klinische Studie gibt, die die Behandlung der Hyponatriämie zum Thema hat. Anhaltspunkte dafür, in welchem Zeitraum wie viel Natrium substituiert werden soll, beruhen auf physiologischen Experimenten, die in teilweise sehr komplexen Formeln resultieren, deren Richtigkeit dann retrospektiv an einer kleinen Patientenfallzahl überprüft wurde. Am praktikabelsten erscheint uns folgendes Vorgehen [2]:

Behandlungsvorschlag für die symptomatische HYPOnatriämie

- Sofort: 0,5–1 mmol Na⁺/kg KG/h (hypertone Lösung) Ziel: ΔP_{Na} ↑ 1-2 mmol/L/h
- komatöse oder krampfende Patienten: maximal 2 mmol Na/kg/h
- in den darauf folgenden Stunden: ΔP_{Na} maximal 1-2 mmol/L/h ↑
- über 24 Stunden : maximal ΔP_{Na} 8 – 10 mmol/L ↑
- Wichtiger als jede Formel ist eine engmaschige klinische und laborchemische Überwachung von P_{Na} , U_{Na} , U_{osm} , und Na⁺-Bilanz. Bei Behandlungsbeginn stündliche Kontrolle von P_{Na} .

Nur die symptomatische Hyponatriämie, die sich rasch entwickelt hat (deswegen ist sie ja symptomatisch) und/oder die Hyponatriämie < 125 mval/L muss auch sofort therapiert werden. Ansonsten gilt: behutsamer Ausgleich wobei der Zeitraum, in dem die Normalisierung angestrebt wird ungefähr dem Zeitraum entsprechen soll, in dem die Hyponatriämie entstanden ist.

Die kurzzeitige (Sofort-)Therapie der Hypernatriämie

Für die Akut-Behandlung der Hypernatriämie gelten dieselben Überlegungen wie bei der Hyponatriämie, vor allem die Frage: In welchem Zeitraum hat die Hypernatriämie sich entwickelt? Hatten die Zellen Zeit genug, sich gegen die Tendenz zum Schrumpfen durch Einschleusen von Ionen und Bildung von Osmolyten zu wehren und ist deshalb schon ein neues osmotisches Gleichgewicht entstanden, das nicht durch eine Akuttherapie gestört werden soll?

[Hinweis: Bei $P_{Na} \geq 160$ mval/L innerhalb kurzer Zeit, ist die einzige sinnvolle Therapieoption ein (kontinuierliches) Nierenersatzverfahren].

Für eine erste Abschätzung des intrazellulären Wasserdefizits stehen wiederum unterschiedliche Formeln zur Verfügung, relativ einfach und praktikabel ist:

$$\text{Die Veränderung von } P_{Na} \text{ durch 1 Liter Na-haltige Infusionslösung} = \\ ([Na^+] \text{ der zu infundierenden Lösung} - \text{aktuelle } P_{Na}) / (\text{Liter GesamtkörperH}_2\text{O} + 1) [1]$$

Dabei ist das Gesamtkörperwasser mit <50% des Körpergewichts anzusetzen. In aller Regel soll $P_{Na} > 144$ mmol/l behutsam (d. h. um nicht mehr als 8 mmol/l pro 24 h) gesenkt werden. Geeignet sind halbisotone Lösungen oder elektrolytfreie Lösungen (5% Glukose). Bei hypervolämischen und normovolämischen Patienten kommt zusätzlich die Gabe von Diuretika und Ersatz des Verlustes durch hypotone Lösungen in Betracht. Beispiel: Ein 60 kg schwerer Patient mit $P_{Na} = 160$ mmol/l. Wie verändert sich P_{Na} durch Zufuhr von 1 Liter 5%-Glukoselösung? Änderung: $(0-160)/(30+1) \approx -5$ mmol/l.

Jede Therapie der Dysnatriämie muss die körpereigenen zellulären Verteidigungsmechanismen zur Wiederherstellung des osmotischen Gleichgewichts berücksichtigen. Diese Mechanismen brauchen zu ihrer vollen Ausbildung Zeit.

4) Anisoosmotische Volumenveränderungen und die Hirn-Nierenachse

Geht es nicht um isoosmotische Volumenveränderungen, die im Zellinneren (IZR) ihren Ursprung nehmen, sondern um anisoosmotische Volumenveränderungen, also Veränderungen des Zellvolumens durch eine Änderung der Osmolalität im **EZR** kommt die Niere und die Hirn-Nieren-Achse ins Spiel.

Die Niere reguliert das extrazelluläre Volumen und unterliegt dabei selber vielfältigen und komplexen Kontrollsystemen.

Volumenrezeptoren befinden sich im kardiozirkulatorischen System (Barorezeptoren der großen Arterien, Rezeptoren für die Dehnung von Vorhöfen und Kammern), im ZNS und der Leber. In der Niere finden sich Volumenrezeptoren im juxtaglomerulären Apparat der afferenten Arteriole. Signale von diesen renalen Rezeptoren wirken auf die Volumenhomeostase in erster Linie über die Renin-Angiotensin-Aldosteron-Achse (RAAS) ein, zusätzlich werden innerhalb der Niere (parakrine) Signale weitergegeben, die die Na^+ und H_2O -Resorption modulieren (tubuloglomerulärer Feedbackmechanismus). Die Volumensignale von den kardiopulmonalen und neuralen Rezeptoren werden vor allem über Sympathikusefferenzen und natriuretische Peptide weitergegeben.

Die **RAAS** spielt die Hauptrolle in der Regulierung des EZR-Volumens. Ein hämorrhagischer Schock oder eine Unterfüllung des arteriellen Systems (Herzinsuffizienz, Leberzirrhose) induzieren eine verstärkte Reninsekretion aus der Niere, die ihrerseits die Freisetzung von Angiotensin II erhöht. Es kommt zur systemischen arteriellen Vasokonstriktion,

zur Konstriktion der afferenten Arteriolen der renalen Glomerula, zur Steigerung der proximalen Na^+ und H_2O -Resorption und zur Freisetzung von Aldosteron, das seinerseits die Na^+ -Resorption im distalen Tubulus erhöht.

Ebenso ist der *Sympathikotonus* im absoluten oder relativen Volumenmangel erhöht. Neben Vasokonstriktion und kardialer Kontraktilitätssteigerung führt das zu einer direkten Stimulation der proximalen und, über die sympathische RAAS-Aktivierung der distalen Na^+ -Resorption.

Natriuretische Peptide beinhalten eine ganze Familie von Peptiden von denen das atriale (ANP) und das brain (BNP) Peptid am besten untersucht sind. Volumenüberladung führt zur Dehnung von Vorhöfen (und Kammern), das stimuliert die ANP-Ausschüttung. ANP erhöht den glomerulären Filtrationsdruck (durch Senkung des Widerstands der afferenten und Erhöhung des Widerstands der efferenten Arteriole), steigert dadurch die glomeruläre Filtration und die filtrierte Na^+ -Last. Es antagonisiert die Angiotensin II-vermittelte Na^+ -Resorption.

Hauptsächlich zuständig für die Dilution/Konzentration des Urins und damit die Höhe von P_{Na} ist **ADH**. Für die Freisetzung von ADH gibt es osmotische Stimuli (die extrazelluläre P_{Na} steigt, das Zellvolumen ist durch Schrumpfung bedroht) und nicht-osmotische Stimuli (ADH wird, ohne Rücksicht auf die Osmolalität, zur Rückgewinnung von Wasser im Volumenmangel eingesetzt). ADH vermittelt die Wasserresorption im Sammelrohr (s.u.). Darüber hinaus ist ADH ein wirkungsvoller Vasokonstriktor.

Täglich werden 180 Liter Ultrafiltrat produziert das rd. 27 000 mmol Na^+ enthält. Davon werden resorbiert

- im proximalen Tubus 65% des filtrierten Na^+ (rund 18 000 mmol) zusammen mit 2/3 des filtrierten H_2O (rund 120 Liter)
- in der Henle'schen Schleife 25% des Na^+ (rund 6000 mmol)
- im distalen Tubulus 8% des Na^+ (= 2000 mmol)
- im kortikalen und medullären Sammelrohr dann noch 2% (= 700 bzw 150 mmol)
- Am Ende werden 1 Liter Urin mit 150 mmol Na^+ ausgeschieden.

5) Die medulläre Tonizität – Triebkraft für die Rückgewinnung des Wassers

Die australische Wüstenspringmaus kommt mit den wenigen Tropfen Flüssigkeit aus, die in Blättern oder Wurzeln enthalten sind, sie muss nichts trinken. Um zu verstehen, wie sie das schafft, ist es nützlich, sich renale Regelmechanismen ins Gedächtnis zu rufen. Im dicken Teil der aufsteigenden Henle-Schleife werden Na^+ und Cl^- mit Hilfe des $\text{Na}^+\text{K}^+\text{2Cl}^-$ -Co-transporters (NKCC) aktiv ins Interstitium des Nierenmarks zurückgewonnen. Da dieser Abschnitt der Henle-Schleife für H_2O undurchlässig ist, ist das Ergebnis ein hypertones medulläres Interstitium. Der anatomisch vorgeschaltete, absteigende dünne Teil der Henle-Schleife, dagegen, ist für H_2O durchlässig, für Na^+ und gelöste Teilchen dagegen undurchlässig. Da der NKCC die Osmolalität des Interstitiums steigert, wird H_2O dem osmotischen Gradienten folgend aus dem dünnen, absteigenden Teil der Henle-Schleife ins Interstitium transportiert. Damit verbleibt im unteren Teil der absteigenden Schleife eine hyperosmolare Lösung, die jetzt wieder dem NKCC präsentiert wird. Mit steigender Osmolarität wird der NKCC vermehrt aktiviert, so dass mehr NaCl ins Interstitium transportiert wird. Damit steigt die „Sogwirkung“ für H_2O aus dem absteigenden Teil der Henle-Schleife.

Dieses Gegenstromprinzip bewirkt, dass

- 1) sich in der Medulla ein osmotischer Gradient aufbaut und
- 2) hypotoner Urin ($U_{\text{osm}} = 100 \text{ mosmol/kg}$) aus dem aufsteigenden Teil der Henle-Schleife in das Sammelrohr fließt.

Parallel zu den Henle-Schleifen verlaufen die Vasa recta. Deren niedriger hydrostatischer Druck sorgt zusammen mit ihrem kolloid-osmotischen Druck dafür, dass H_2O aus dem Interstitium abgepumpt und abtransportiert wird – sonst käme der Vorgang ja nach wenigen Schritten zum Erliegen.

Nach Passage der Henle-Schleife kommt im Sammelrohr eine Flüssigkeit an, die wenig Na^+ (aber immer noch viel Harnstoff) enthält. Das Sammelrohr wird durch antidiuretisches Hormon (ADH) für H_2O permeabel. Wegen der hohen osmotischen Konzentration der Medulla, die durch das Gegenstromprinzip aufgebaut wurde, kann H_2O , dem Tonizitätsgradienten zwischen Sammelrohr und Interstitium folgend, das Sammelrohr verlassen. (Die medulläre Tonizität wird darüber hinaus durch Harnstoff erhöht, der über ADH-aktivierte Transporter in die Medulla gelangt).

Die medulläre Tonizität ist also die Triebkraft für den H_2O -Transport vom Sammelrohlumen ins Interstitium, und der Urin kann höchstens dieselbe osmotische Konzentration wie das medulläre Interstitium annehmen. Ist die Tonizität im Sammelrohr genau so hoch wie in der Medulla, kommt der H_2O -Transport aus dem Sammelrohr ins Interstitium zum Erliegen, das heißt: Über die maximale Tonizität der Medulla hinaus kann der Urin nicht konzentriert werden. Beim Menschen liegt die maximale Tonizität der Medulla bei 1200 - 1400 mosm/kg. Höher können wir den Urin nicht konzentrieren.

Im Vergleich dazu kann die Wüstenspringmaus in ihrem Nierenmark einen Gradienten von 10.000 mosm/kg aufbauen, so dass sie mit dem wenigen Wasser auskommt, das ihre feste Nahrung enthält.

Zur Ausscheidung eines konzentrierten Urins gehören:

- 1) eine treibende Kraft (osmotischer Gradient zwischen einer niedrigen Tonizität im Sammelrohr und einer hohen medullären Tonizität) und
- 2) eine (regulierbare) Durchlässigkeit für H_2O , das diesem osmotischen Gradienten folgend aus dem Sammelrohr transportiert wird.

Die maximale medulläre Tonizität von 1200-1400 mosm/kg beim Menschen begrenzt die maximale Urinkonzentration auf eben diesen Wert. Beim Intensivpatienten wird die maximale Urinkonzentration kaum je erreicht. Mit einer U_{osm} von 700–800 mosm/kg ist in der Regel die Grenze seiner renalen Leistungsfähigkeit erreicht.

Die minimale Urinosmolalität (bei völliger Abwesenheit von ADH) ergibt sich aus der Osmolarität, mit der der Urin die Henle-Schleife verlässt und ins Sammelrohr fließt. Sie liegt in der Größenordnung von $<100 \text{ mosm/kg}$.

5.1. ADH-Wirkungen am Sammelrohr

ADH vermittelt die Bereitstellung und Produktion von Aquaporinen (gegenwärtig sind 13 Aquaporine) bekannt, das sind Kanäle in der Zellmembran durch die für Wasser entsprechend dem Tonizitätsgradienten fließt. Solche Aquaporin-Kanäle gibt es in allen Zellen, z.B. auch in den Hirnzellen wo sie entscheidene Bedeutung für das Hirnödem haben. In der Niere scheint dabei das Aquaporin 1 (AQP1) im proximalen Tubulus und das AQP2 im Sammelrohr von besonderer Bedeutung [22]. Die Aktivität des AQP2 wird durch das ADH kontrolliert [24], das am V2-Rezeptor andockt. Steigt P_{Na} auch nur um 1% (was einem Anstieg der Gesamtosmolalität von 280 auf 283 mosm/kg entspricht), stimuliert

das die Freisetzung von ADH. Vorausgesetzt die Signalkette ist intakt, werden AQP2-Kanäle in die Membran eingebaut und ihre Neuproduktion angeregt. Ist die medulläre Tonizität hoch genug, kann jetzt H_2O aus dem Sammelrohr zurückgewonnen werden, die U_{osm} steigt über den Wert hinaus, mit dem sie von der Henle-Schleife ins Sammelrohr eingetreten ist, (also auf >100 mosm/kg). Als Ergebnis der H_2O -Resorption wird P_{Na} in den Normbereich zurückgeführt. Vom ADH unabhängig regulieren AQP1-Kanäle im proximalen Tubulus, dem absteigenden dünnen Teil der Henle-Schleife und den Vasa recta, die H_2O -Aufnahme ins Interstitium, ohne die das Gegenstromprinzip nicht funktioniert. Die Signalkette vom Hirn zur Niere kann an unterschiedlichen Stellen unterbrochen oder gestört sein:

- 1) Es wird zu wenig ADH gebildet (ZNS-Erkrankungen, zentraler Diabetes insipidus)
- 2) Bei ungestörter zentraler ADH-Freisetzung wird zirkulierendes ADH durch Vasopressinase teilweise inaktiviert (Schwangerschaft, ausgeprägtes Gewebstrauma)
- 3) Bei ausreichend zirkulierendem ADH kann seine Wirkung an der Niere herabgesetzt sein (durch Erkrankungen der Niere, häufig aber auch medikamentös, etwa durch **Lithium**)
- 4) schließlich kann zwar die ADH-Signalkette vom Hirn zur Niere fehlerfrei funktionieren – wenn aber die Tonizität der Medulla gering und damit der osmotische Gradient Sammelrohr-Medulla klein ist, wird trotz offener AQP2-Kanäle entsprechend dem kleinen Tonizitätsgradienten zwischen Sammelrohr und Medulla nur wenig H_2O ins Interstitium und von dort zurück ins Gefäßsystem gesaugt.

Drei Hauptfaktoren beeinflussen die H_2O -Ausscheidung und damit die P_{Na} :

- 1) • Wie viel Na^+ und H_2O kommen im Sammelrohr an? (Das wird durch Diuretika verändert). Das Sammelrohr kann zwar hohe Tonizitätsgradienten zur Medulla aufrechterhalten, es kann aber diese Unterschiede selber nicht effektiv erzeugen, das geschieht in den davor liegenden Abschnitten der Henle-Schleife
- 2) • Wie groß ist die treibende Kraft, die dafür sorgt, dass H_2O aus dem Sammelrohr gesaugt wird – d. h. wie hoch ist die medulläre Tonizität im Verhältnis zu der Tonizität im Sammelrohr (der Tonizitätsgradient)?
- 3) • Wie hoch ist – unter ADH-Einfluss – die H_2O -Durchlässigkeit des Sammelrohrs?

5.2. Osmotische und nichtosmotische Stimuli zur Freisetzung von ADH

Sobald $P_{Na} < 140$ mmol/l, entfällt der osmotische Stimulus zur ADH-Freisetzung. Eine Hyponatriämie sollte deshalb „eigentlich“ die ADH-Sekretion völlig unterdrücken. Nun gibt es eine Reihe ganz unterschiedlicher Zustände, bei denen trotz Hyponatriämie weiterhin ADH sezerniert und H_2O retiniert wird. R. Schrier hat auf einen möglichen gemeinsamen Nenner so unterschiedlicher Zustände wie Sepsis, Leberzirrhose, große arteriovenöse (AV-)Fisteln, Herzinsuffizienz oder Schwangerschaft hingewiesen: die (relative) arterielle Hypovolämie, die auch dann bestehen kann, wenn das venöse Gefäßbett überfüllt ist [23]. Sie wird entweder durch ein vermindertes Herzzeitvolumen (Herzinsuffizienz) oder durch eine arterielle Vasodilatation (Leberzirrhose) hervorgerufen und ist diesen Zuständen gemeinsam. Die schlechte Füllung des arteriellen Gefäßbettes – es umfasst nur etwa 15% des gesamten Blutvolumens – wird von den Druck- und Volumenrezeptoren in den Herzkammern, in den Karotiden, im Aortenbogen und den afferenten Arteriolen der Niere wahrgenommen. Es kommt zur Aktivierung des Sympathikus, Stimulierung des RAAS und eben auch in der Folge zur „nichtosmotischen“ Freisetzung von ADH. Der Organismus gibt das Ziel der Erhaltung einer normalen Tonizität zugunsten der Sicherung eines adäquaten arteriellen Volumens auf.

Eine $P_{Na} < 136$ mmol/l weist darauf hin, dass ADH (aufgrund nicht-osmotischer Stimuli) ausgeschüttet wird. Die (kostspielige) Bestimmung von ADH-Spiegeln erfasst nur Momentaufnahmen. Einfacher und kostengünstiger informiert die Bestimmung von U_{osm} und P_{osm} und das Verhältnis zwischen beiden über die mittlere ADH-Aktivität.

In der Regel gilt:

- | | | |
|--------------------------------------|----------------|------------------------------------|
| 1) $U_{osm} < 100$ mosm/kg | | \Rightarrow kein ADH wirksam |
| 2) $U_{osm} = 100$ bis 300 mosm/kg | $\leq P_{osm}$ | \Rightarrow schwache ADH-Wirkung |
| 3) $U_{osm} > 300$ mosm/kg | $> P_{osm}$ | \Rightarrow wirksames ADH |

6) Natriumbilanz und Natriumkonzentration

Dysnatriämien bei Intensivpatienten sind Ausdruck einer Störung des Verhältnisses von Wasser zu Natrium. Sie weisen immer daraufhin, dass entweder zu wenig oder zuviel ADH zur Verfügung steht, um das Natrium/Wasserverhältnis und damit die Osmolalität im Normbereich zu halten. In aller Regel ist aber nicht nur das *Verhältnis* zwischen Wasser und Natrium (= die Konzentration) gestört, sondern weicht auch der absolute *Bestand* von Wasser und Natrium, durch Fehlbilanzierung, von der Norm ab. Im Vordergrund steht bei Hyponatriämien ($[Na^+] < 136$ mval/L) häufig ein ADH-Problem, während bei Hypernatriämien ($[Na^+] > 144$ mval/L) Bilanzprobleme überwiegen, etwa eine nachdrücklich durchgeführte Negativbilanzierung, bei der mehr Wasser als Natrium verloren geht. Die klinisch bedeutsamste ADH-Störung die mit Hypernatriämie einhergeht ist der Diabetes insipidus.

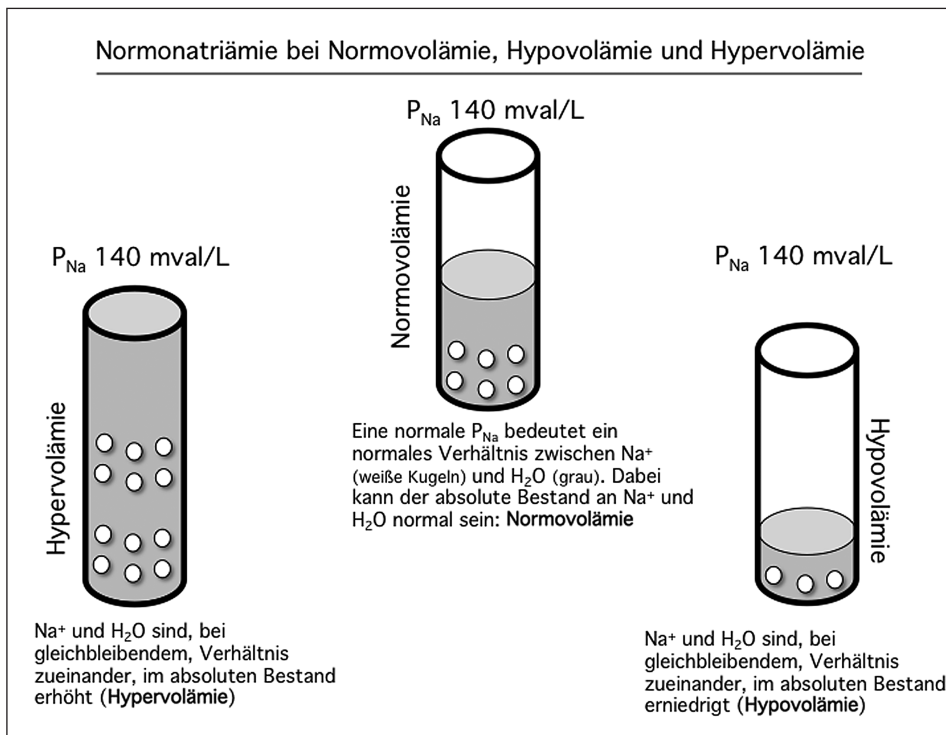


Abbildung 1: Prinzipielle Möglichkeiten der Veränderung des absoluten Na^+ und H_2O -Bestandes bei unveränderter P_{Na} . (Tatsächlich würde der Organismus auf eine Hypovolämie mit dem Versuch reagieren, Wasser und Natrium zurückzugewinnen, wobei relativ mehr Wasser als Natrium zurückresorbiert wird)

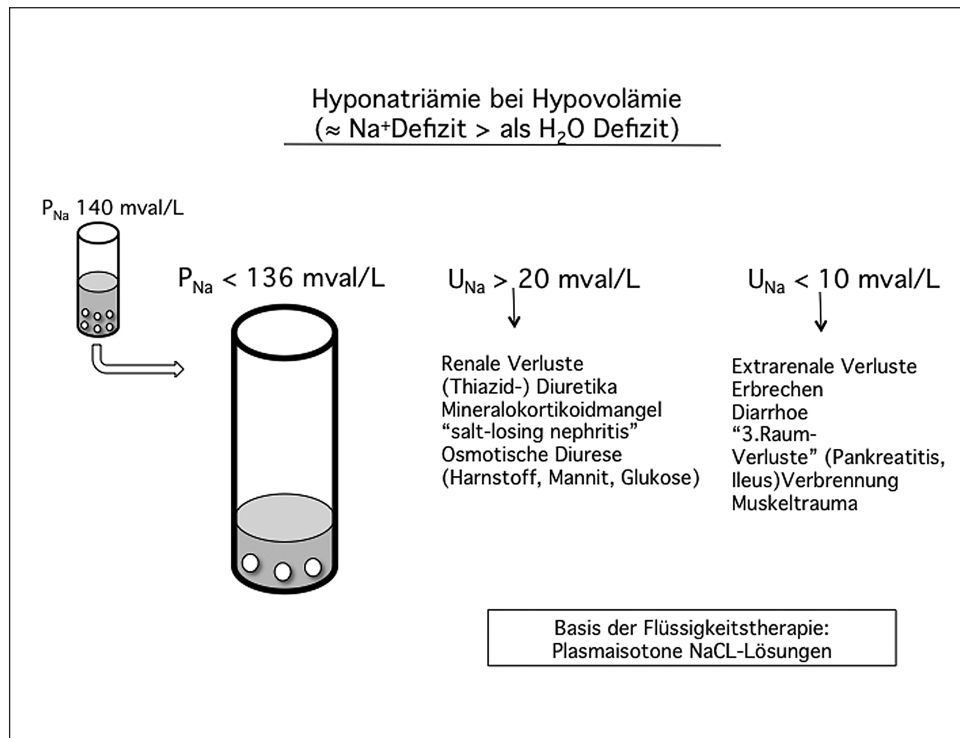


Abbildung 2: Hyponatriämie bei Hypovolämie und DD durch Bestimmung der Natrium-Ausscheidung im Urin.

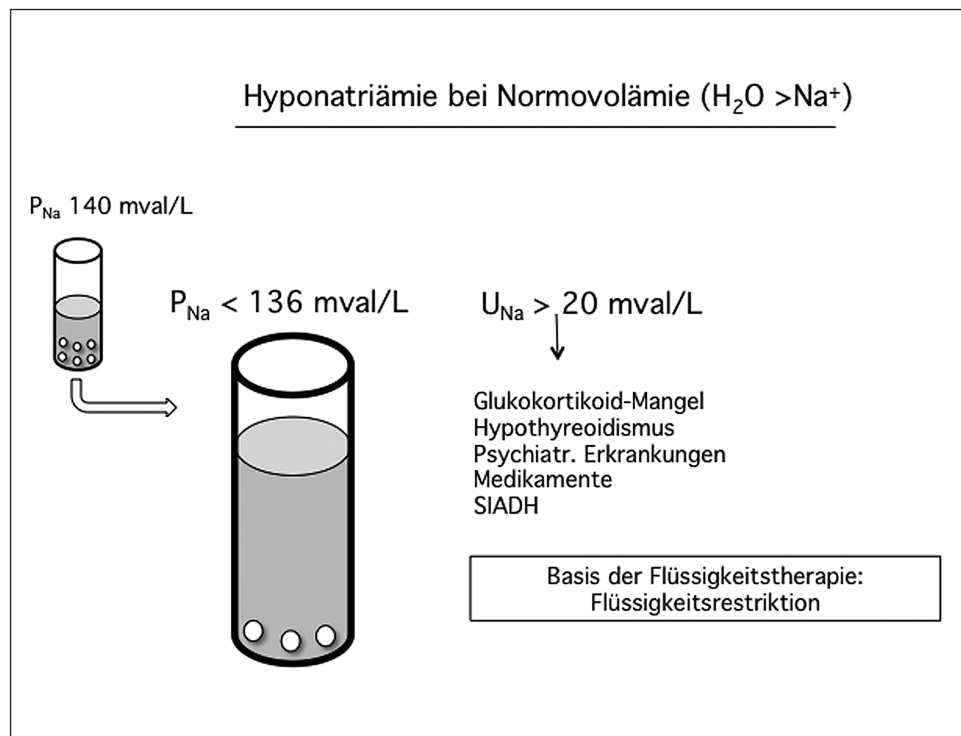


Abbildung 3: Hyponatriämie bei Normovolämie (für die Normovolämie spricht $U_{\text{Na}} > 20$)

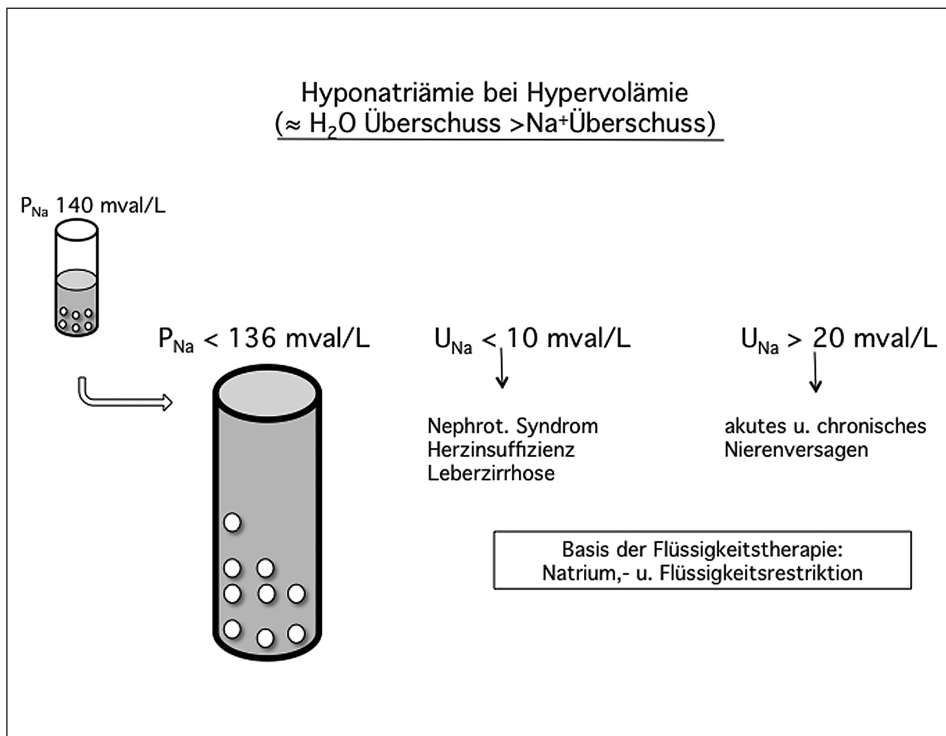


Abbildung 4: Hyponatriämie bei Hypervolämie. Hier ist der Unterschied zwischen Na-Konzentration und Natrium-Bestand besonders augenfällig und therapeutisch wichtig – ein Patient mit Herzinsuffizienz wird, trotz Hyponatriämie, mit Natrium,- und Wasser restriktion behandelt.

6.1 Diagnostische Hilfsmittel bei Dysnatriämien

Beim Intensivpatienten mit einer Dysnatriämie sind immer 2 Fragen zu klären:

- 1) Wie sind die H_2O -Bilanz und die Na^+ -Bilanz? Hierfür sind die Kontrolle der Ein- und Ausfuhr von Flüssigkeit, von Na^+ - und anderen Elektrolyten sowie das Wiegen des Patienten und die klinische Untersuchung (Volumenstatus? Ödeme?) wichtige Instrumente.
- 2) Besteht – unter Berücksichtigung der Bilanz – eine Störung des H_2O -Haushalts (ablesbar an der Dysnatriämie)? Sind Gründe erkennbar, warum der Organismus nicht imstande ist, die Na^+ -Konzentration zu normalisieren? Hier helfen Abweichungen der Na^+ -Konzentration im Plasma und im Urin (P_{Na} bzw. U_{Na}) bzw. der Osmolalität im Plasma und Urin (P_{osm} bzw. U_{osm}) diagnostisch weiter.

Die wichtigsten diagnostischen Instrumente sind also:

- Anamnese
- Na^+ und H_2O – Bilanz
- P_{osm}
- U_{osm} und Vergleich $P_{\text{osm}}/U_{\text{osm}}$
- Na^+ und K^+ -Ausscheidung im Urin
- Kreatinin-Clearance (da alle Mechanismen der Urinverdünnung/-konzentration letztlich an der Niere ansetzen ist eine ungestörte Nierenfunktion Voraussetzung der adäquaten Übersetzung endokriner und parakriner Signale.)
- Fraktionelle Harnsäure-Ausscheidung

7) Hyponatriämie

Vorgehen bei Hyponatriämie ($P_{Na} < 136 \text{ mmol/l}$)

Problem: Bei fortbestehender echter hypotoner Hyponatriämie wird ADH aus offensichtlich nicht-osmotischen Gründen ausgeschüttet. Es besteht eine Tendenz zum Zellödem.

Schritt 1: P_{osm} **bestimmen** \Rightarrow entspricht der erniedrigten P_{Na} eine entsprechend erniedrigte P_{osm} ? Das hilft folgende Fragen zu beantworten:

1. **Hyponatriämie bei normaler P_{osm}** . Wenn auch intensivmedizinisch selten kann eine solche Hyponatriämie vorkommen bei Hyperlipämie und Paraproteinämie. Es kann aber auch eine echte, normotone Hyponatriämie vorliegen, wenn etwa ein hoher Harnstoff (oder eine hohe Alkoholkonzentration) die Osmolalität erhöhen.
2. **Hyponatriämie bei erhöhter P_{osm}** . Diese Kombination kann sich ergeben, wenn Substanzen wie Glukose oder Mannitol vorhanden sind, deren Verteilungsraum sich, zum Mindesten zeitweise, im Wesentlichen auf den EZR beschränkt. Glukose etwa ist ein effektiver Osmolyt. Eine Hyperglykämie zieht H_2O aus dem IZR in den EZR, während bei allen anderen Formen der hypotonen Hyponatriämie H_2O ins Zellinnere gesogen wird und ein Zellödem entsteht, besteht einzig bei dieser Form der Hyponatriämie eine Tendenz zum Schrumpfen der Zellen.
3. **Hyponatriämie bei normaler (oder leicht erniedrigter) P_{osm}** . Im perioperativen Bereich ist das vor allem der Fall beim „TUR-Syndrom“. Die klinische Folgen dieses Einschwemmungssyndroms hängen von der Zusammensetzung der Spüllösung ab – ist die Lösung z. B. mit Mannitol auf die halbe Plasmaosmolalität eingestellt, führt der Anteil an freiem H_2O zur Vergrößerung des IZR, während das Mannitol, das zunächst im EZR bleibt, die P_{Na} senkt. Wie groß die Gefahr des Hirnödems ist, ergibt sich erst aus der Bestimmung der P_{osm} , die hier durch Mannitol erhöht ist. In der Regel gefährdet nicht das Hirnödem, sondern die akute Volumenüberladung den Patienten.

Schritt 2: Handelt es sich, nach Ausschluss der o.a. Möglichkeiten 1-3 also um eine hypotone Hyponatriämie (bei Weitem das Häufigste), ist der nächste Schritt:

U_{osm} **bestimmen** und das **Verhältnis von P_{osm} zu U_{osm} ansehen**.

Damit sind folgende Fragen zu beantworten:

1. Ist die Hyponatriämie ausschließlich auf einen exzessiven H_2O -Überschuss zurückzuführen? (**dann: $U_{osm} \ll P_{osm}$**). Das ist fast nie der Fall. In Zeiten von Wellness-Trinkkuren und anderen hypotonen Abenteuern begegnen aber auch dem Intensivmediziner zunehmend Patienten die an enorme Trinkmengen adaptiert sind. Auf der Intensivstation selber kann ein erheblicher H_2O -Überschuss auch iatrogen verursacht sein. Als allgemeine Regel gilt: Für eine stark ausgeprägte Hyponatriämie müssen die beiden Faktoren a) inadäquat hohe Wasserzufuhr oder geringe Zufuhr osmotisch wirksamer Substanzen und b) hohe ADH-Sekretion zusammenkommen.
2. Ist die Hyponatriämie durch hohe ADH-Spiegel verursacht? (**dann: $U_{osm} > P_{osm}$**). Das ist die Regel. Bei der chronischen Hyponatriämie kommt es nun vor allem darauf an, dass man versucht herauszufinden, warum ADH erhöht ist. Die drei wichtigsten Gründe hierfür sind

⁴ 1 Liter Plasma besteht zu 0,93 l aus H_2O , die 7% restlichen Volumens bilden Proteine und Fette. 1 l H_2O enthält also 154 mmol Na^+ , 1 l Plasma nur 140 mmol. Steigt der Fett- bzw. Proteinanteil dann erscheint Na^+ noch weiter verdünnt. Mit geeigneten Labormethoden (direkte Potentiometrie aus der unverdünnten Blutprobe) sollte dieses Problem vermeidbar sein.

- a. Verringerung des „effektiven zirkulierenden“ Volumens – also: ist Na^+ verlorengangenen? Die Beantwortung der Frage: wie ist der „Volumenstatus“ des Patienten? gehört zu den Fragen, die wir uns am häufigsten stellen müssen, und die wir am häufigsten falsch beantworten. Hier kommen dann alle Methoden der Volumenbestimmung zum Einsatz – vom all zu oft unterschätzten Wiegen des Patienten, über die Bestimmung von Drücken und Volumina im großen und kleinen Kreislauf, TEE, systolische Druckvariation usw. usf.
- b. Verringerung des „arteriellen Volumens“ bei gleichzeitig vergrößertem venösen Volumen (und Ödemen) wobei die arteriellen Volumenrezeptoren das Fortbestehen einer Hypovolämie melden und fortwährend ADH aus nicht-osmotischen Gründen ausgeschüttet wird – Beispiel: Herzinsuffizienz \Rightarrow das arterielle Volumen ist wegen des niedrigen HZV verringert, es besteht eine Hyponatriämie bei $\text{Na}^+ \uparrow$ und $\text{H}_2\text{O} \uparrow \uparrow$ Überschuss. Oder Leberzirrhose \Rightarrow die Vasodilatation im Splanchnikusbereich verringert das arterielle Volumen.
- c. Primärer H_2O -„Zugewinn“ (und ggf. sekundärer Na^+ -Verlust)
Hier wird ADH ausgeschüttet ohne dass es dafür einen osmotischen Grund und auch keinen Grund gibt, der auf die Verringerung des effektiven zirkulierenden (arteriellen) Volumens zurückzuführen wäre. In Frage kommen
 - i. Medikamente; andere nicht-osmotische Stimuli wie akute Schmerzzustände, Erbrechen, Erregung, Angst, psychiatrische Erkrankungen, Vagus-Stimulation – hierbei kommt es zu erhöhter ADH-Sekretion
 - j. ZNS-Erkrankungen mit erhöhter ADH-Sekretion
 - k. ADH-Sekretion ausserhalb des ZNS (Malignome, exogene Zufuhr)
 - l. Medikamente die die ADH-Wirkung erhöhen
- d. (Thiazid-)Diuretika

Differentialdiagnostisch kann weiter helfen:

Na^+ -Ausscheidung im Urin (U_{Na}):

$U_{\text{Na}} \downarrow \rightarrow$ Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, Polydipsie, nicht-renale Na^+ -Verluste, insgesamt: alle Formen des absoluten und relativen (das arterielle Gefäßbett betreffenden) Volumenmangels

$U_{\text{Na}} \uparrow$: Diuretika, zerebraler und renaler Salzverlust, SIADH, primäre NNR-Insuffizienz, Hypophyseninsuffizienz

$[\text{K}^+]$ im Serum (P_{K})

$P_{\text{K}} \downarrow \rightarrow$ Diuretika; Erbrechen, Durchfall

$P_{\text{K}} \uparrow \rightarrow$ primäre NNR-Insuffizienz, akute/chronische Nierenschädigung

Metabolische Alkalose \rightarrow Diuretika

Metabolische Azidose \rightarrow Hypophyseninsuffizienz, Diarrhoe, Nierenschädigung

Fraktionelle Harnsäureausscheidung

Da viele Intensivpatienten Diuretika bekommen, kann die Aufklärung der Ursache einer Hyponatriämie gelegentlich schwierig sein. U_{osm} und U_{Na} sind unter Diuretika „falsch hoch“. Dies gilt vor allem wenn man ein SIADH (syndrom of inappropriate antidiuresis oder syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH) zur Debatte steht, zu dessen Diagnose gehört:

- $P_{\text{osm}} \downarrow$,
- verdünnter Urin ($U_{\text{osm}} < 100 \text{ mosmol/kg}$),
- $U_{\text{Na}} > 30 \text{ mmol/l}$,
- sowie klinisch: Normovolämie.

Wenn solche Patienten Diuretika erhalten, ist die Diagnose SIADH nicht mehr sicher zu stellen. Hier hilft die fraktionelle Harnsäureausscheidung weiter. Harnsäure, ein Produkt des Purin-Metabolismus, wird überwiegend renal ausgeschieden. Die Resorption/Aus-

scheidung wird, – anders als die von Na⁺ und Harnstoff –, ausschließlich im proximalen Tubulusabschnitt kontrolliert. Deshalb ist eine Wirkung von Thiazid-, oder Schleifendiuretika auf die fraktionelle Harnsäureausscheidung nicht zu erwarten, da diese Diuretika nicht im proximalen sondern im distalen Tubulusabschnitt wirken. Vermutlich ist die Resorption der Harnsäure im proximalen Tubulus über einen Anionen-Austauscher an den Na⁺-Transport dort gebunden. Versucht die Niere zum Beispiel beim absoluten oder relativen Volumenmangel viel Na⁺ (und H₂O) zurückzugewinnen, so gewinnt sie damit zugleich auch viel Harnsäure zurück (d.h. die fraktionelle Harnsäureausscheidung ist niedrig). Während Diuretika im distalen Tubulusabschnitt das Bild dann wieder „verfälschen“, weil unter Diuretika-Wirkung Na⁺ ausgeschieden und nicht eingespart wird, ändert sich an der fraktionellen Harnsäureausscheidung durch Vorgänge im distalen Tubulus nichts. Sie zeigt, [3] also auch unter Diuretika einen Volumenmangel/DD: SIADH zuverlässig an.

Die fraktionelle Harnsäure-Ausscheidung ($FE_{\text{Harnsäure}}$) wird nach der Formel berechnet:

$$FE_{\text{Harnsäure}} = \frac{[(\text{Harnsäurekonzentration im Urin} \times \text{Plasmakreatinin}) / (\text{Kreatinin im Urin} \times \text{Plasmaharnsäure})] \times 100}$$

für $FE_{\text{Harnsäure}} > 12\%$ ist ein SIADH sehr wahrscheinlich

für $FE_{\text{Harnsäure}} < 8\%$ ist ein SIADH ausgeschlossen und ein relativer oder absoluter Volumenmangel anzunehmen.

Bei gesunden normovolämischen Probanden ist $FE_{\text{Harnsäure}} = 10\%$.

Beim, eher seltenen, echten zerebralen Salzverlustsyndrom gehen Na⁺ und Harnsäure auch schon im proximalen Tubulus verloren und $FE_{\text{Harnsäure}} > 12\%$. Zur Differentialdiagnose gegenüber dem SIADH gehören vor allem der Volumenmangel beim zerebralen Salzverlust (Patienten mit SIADH sind normovoläm bis hypervoläm) und die hohe Na⁺-Ausscheidung in 24/h beim zerebralen Salzverlust.

Berücksichtigt werden müssen natürlich Medikamente die, unabhängig vom Volumenstatus, die Harnsäureausscheidung erhöhen, darunter, als wichtigste, Probenecid und Losartan.

-
- 1) Pseudohyponatriämie ($P_{\text{Na}} \downarrow P_{\text{osm}}$ normal)
 - a. Hyperlipidämie, Hyperproteinämie
 - b. Echte Hyponatriämie, dabei aber P_{osm} normal z.B. durch hohen Harnstoff oder Alkohol
-
- 2) $P_{\text{Na}} \downarrow P_{\text{osm}} \uparrow$ (=Substanzen, die sich, zumindest zeitweise, auf den Extrazellulärraum beschränken)
 - a. Hyperglykämie
 - b. Mannit
-
- 3) absoluter Volumenmangel (Blutung, Verluste in den 3. Raum etc.)
-
- 4) „relativer“ Volumenmangel (= vermindertes „effektives zirkulierendes“ Volumen)
 - a. arterielle Unterfüllung durch geringes Herzzeitvolumen (Herzinsuffizienz, zugleich Ödeme!)
 - b. arterielle Vasodilatation (z.B.: Leberzirrhose)
-
- 5) Primär positive Wasserbilanz (und sekundärer Na⁺-Verlust)
 - Nicht-osmotische ADH-Freisetzung (vgl. nächste Tabelle)
-
- 6) Primär negative Na⁺-Bilanz
 - a. i.d.R. iatrogen (z.B. Zufuhr von Flüssigkeit ohne oder mit wenig Na⁺ und Nichtberücksichtigung renaler und nicht-renaler Na⁺-Verluste)
 - b. primäre Polydipsie
-

Tabelle: Übersicht über Ursachen für eine Hyponatriämie

Syndrom der appropriaten Antidiurese (SaADH) = ADH↑↑ aus nicht-osmotischen (aber „physiologischen“)

Gründen = $U_{osm} > P_{osm}$

- (intravasaler) Volumenmangel
- venöse Stauung und arterielles Volumen ↓ (Herzinsuffizienz)
- arterielle Vasodilatation (Leberzirrhose)
- starke Schmerzen
- Angst, Übelkeit, Erbrechen

Syndrom der inappropriaten Antidiurese (SiADH) = ADH↑↑ ohne „sinnvolle“ physiologische Stimuli =

$U_{osm} > P_{osm}$

- ZNS-Verletzungen
- Neoplasien, TBC
- ADH-Analoga: Desmopressin, Oxytocin
- Medikamente, die die Freisetzung von ADH ↑ bzw. seine renale Wirkung verstärken
- Carbamazepin
- Chlorpropramid
- Cyclophosphami
- Nikotin
- Ecstasy
- Morphium
- Clofibrat
- Tryzyklische Antidepressiva
- Serotonin-Reuptake-Hemmer
- Mirtazapin
- Omeprazol
- Phenothiazine
- Orale Antidiabetika
- Methylxanthine (Theophyllin)
- Medikamente, die die renale Prostaglandinsynthese ↓ → ADH-Wirkung ↑
- NSAID
- ASS
- Interferon
- Antineoplastische Therapien – möglicherweise über Übelkeit und Erbrechen

Tabelle: Hohe ADH-Spiegel bei Hyponatriämie (= ohne osmotischen Stimulus für eine ADH-Freisetzung)

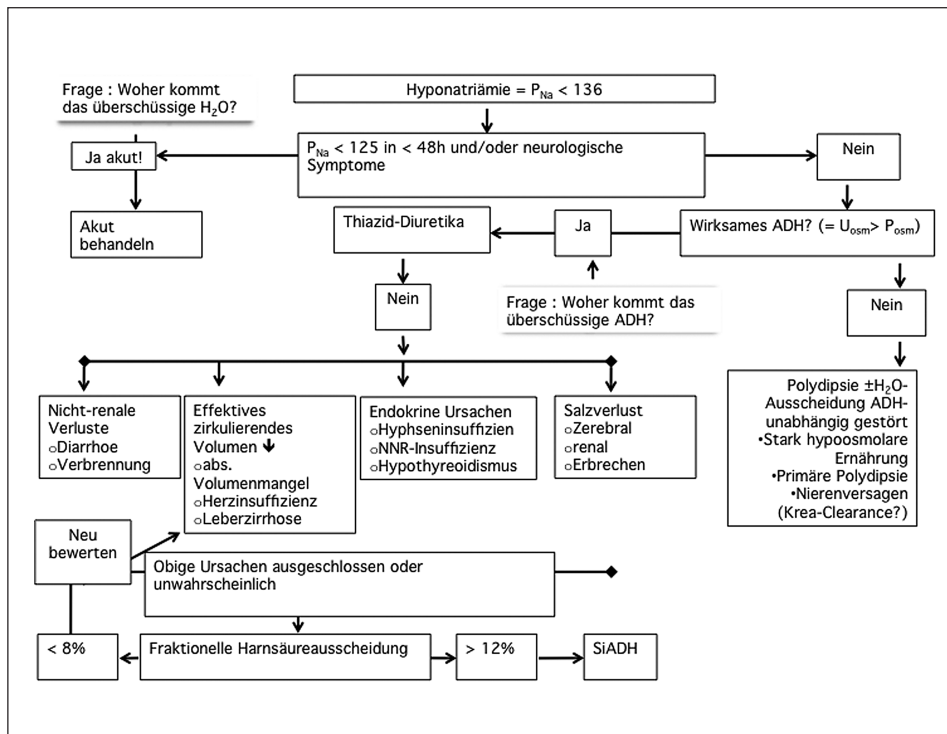


Abbildung 5: Diagnostischer Algorithmus bei Hyponatriämie

Behandlungsoptionen der Hyponatriämie

$P_{Na} < 136$ mmol/L	Therapeutische Option	Bemerkung /Mechanismus
Akute Hyponatriämie		
Akute (<48h) symptomatische Hyponatriämie	Ursachenunabhängig: Hypertone NaCl-Lösung ($\uparrow 2$ (max. 4) mmol/l in der 1. Stunde max. 8 mmol/l/24h begrenzen)	Formeln zur Na-Substitution weniger wichtig als engmaschige klinische u. laborchemische Kontrollen (zu Beginn: stündlich!)
Chronische Hyponatriämie		
Thiazid-induziert	Isotone Na ⁺ -Lsg, Thiazid-Stop	
Nichtrenaler Na ⁺ -Verlust (GI, Haut...)	Isotone Na ⁺ -Lsg	
Herzinsuffizienz	Na ⁺ u. Flüssigkeitsrestriktion	In Erprobung: ADH-Rezeptor-Antagonisten („Vaptane“), Wert für Intensivpatienten derzeit unklar (siehe Anmerkung)
NNR-Insuffizienz	Isotone Na ⁺ -Lsg, Hydrokortison	
Hypothyreose	Isotone Na ⁺ -Lsg, Substitution SD-Hormon	
Salzverlust (zerebral)	Präzise Na ⁺ -Bilanz, quantitativer Na ⁺ -Ersatz;	Prüfe zusätzliche Faktoren wie: Druckdiurese?
	Furosemid	(medulläre Tonizität \downarrow \rightarrow H ₂ O-Verlust \gg Na ⁺ Verlust)
	Osmodiuretika	(Tonizitätsgradient Sammelrohr-Medulla \downarrow)
SIADH	Flüssigkeitsrestriktion (erwäge: Furosemid, Fludrokortison (0.1-0.4 mg/d))	

Anmerkung: Seit kurzem existieren Vasopressin-V2-Rezeptor-Antagonisten, sog. Vaptane als therapeutische Option bei „euvolämischen“ Hyponatriämien (vom SIADH-Typ), also etwa der mit Ödemen einhergehenden Herzinsuffizienz oder bei der Leberzirrhose. Vaptane sind kontraindiziert bei „hypovolämischen, hyponatriämischen“ Zuständen (renale und nicht-renale Na⁺-Verluste, Thiazidtherapie z.B.). Wie weit sie für Intensivpatienten therapeutische Bedeutung haben, kann derzeit noch nicht gesagt werden.

Literatur: Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlando C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006 Nov 16;355(20):2099-112.

Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol.* 2006 May;26(3):234-43

Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med.* 2008;47(10):885-91.

8) Hypernatriämie

Vorgehen bei Hypernatriämie $P_{Na} > 144$ mmol/L

Während hinter der Hyponatriämie des Intensivpatienten meistens ein ADH-Problem steckt, ist die Hypernatriämie meistens durch ein Bilanzproblem (zuviel H₂O im Verhältnis zum Na⁺ verloren, und/oder zuviel Na⁺ zugeführt) hervorgerufen. (Die wichtigste Ausnahme von dieser Faustregel ist der Diabetes insipidus, DI). Zur Erinnerung: $P_{Na} > 144$ mmol/l bedeutet: Der IZR ist kontrahiert, die Zellen haben eine Tendenz zum Schrumpfen, die Erhöhung des Na⁺-Bestandes gegenüber dem H₂O im EZR ist in der Regel auf einen renalen H₂O-Verlust zurückzuführen, oft besteht eine Polyurie.

Ursachen für $P_{Na} > 144$ mmol/l

Faustregel: Zu einer Hyponatriämie gehört immer auch ein Problem der H_2O -Aufnahme oder der (übermäßigen) H_2O -Ausscheidung.

1. Netto- H_2O -Verlust

a. Verminderte H_2O -Aufnahme

- Durstmechanismus gestört (*jeder einigermaßen bewußtseinsklare Patient, der bei $P_{Na} > 144$ nicht über Durst klagt hat ein ZNS-Problem!*), bei älteren Patienten sind die Osmorezeptoren allerdings auch ohne ZNS o. psychiatrische Erkrankung schon weniger empfindlich
- Kein freier Zugang zu H_2O

b. erhöhter H_2O -Verlust

- renal: zentraler DI, nephrogener DI, osmotische Diurese (durch Harnstoff oder Glukose), Vasopressinase
 - gastrointestinal: Erbrechen (*GI-Verluste sind meistens hypoton!*)
 - Verluste über die Haut: Schwitzen, hohes Fieber
- c. H_2O - Shift in den intrazellulär-Raum (Netto „Zugewinn“ intrazellulärer Partikel, die Wasser aus dem EZR-Raum ziehen: z.B. bei Rhabdomyolyse und bei Krämpfen. *Dies ist die einzige Situation, in der $P_{Na} > 144$ keine Tendenz zum Schrumpfen der Zelle sondern zum Zellödem signalisiert*)

2. Netto- „Zugewinn“ an Na^+

- Lösungen die in Bezug auf Na^+ hyperton sind
- Lösungen, deren $[Na^+]$ höher ist als U_{Na} , wenn gleichzeitig eine osmotische (Harnstoff, Glukose) oder eine Wasserdiurese besteht

Klinisch wichtige Schritte

- Schritt: Wie schnell und wie drastisch hat sich der Netto-Zugewinn an Na^+ und/oder der H_2O -Verlust ereignet? (Bei chronischer P_{Na} -Erhöhung haben die Zellen ihre Osmolyt-konzentration schon erhöht, die P_{Na} darf dann nur noch behutsam gesenkt werden und jedenfalls um nicht mehr als 10 mmol/l/24h)⁵
- Schritt: Hat der Patient eine ZNS-Pathologie?
- Schritt: Ist die renale Antwort auf die Hyponatriämie adäquat.

⁵ Für den Korrekturbedarf an elektrolytfreiem H_2O und der Geschwindigkeit der Korrektur gelten analoge Überlegungen wie bei der **Hyponatriämie**. Für eine erste Abschätzung des intrazellulären H_2O -Defizits stehen unterschiedliche Formeln zur Verfügung, relativ einfach und praktikabel ist folgende:

Die Veränderung von P_{Na} durch 1 Liter Na-haltige Infusionslösung = $\{[Na^+]\}$ der zu infundierenden Lösung – aktuelle P_{Na} / $\{ \text{Liter Gesamtkörper-}H_2O + 1 \}$ 1. Adrogé H, Madias N (2000) Hyponatremia. N Engl J Med 342:1493-1499. Dabei ist das Gesamtkörper- H_2O mit <50% des Körpergewichts anzusetzen. Geeignet sind halbisotone Lösungen oder elektrolytfreie Lösungen (5% Glukose). Bei hypervolämen und euvolämen Patienten kommt zusätzlich die Applikation von Diuretika und Ersatz des Verlustes durch hypotone Lösungen in Betracht. Beispiel: Ein 60 kg schwerer Patient mit $P_{Na}=160$ mmol/l. Wie verändert sich P_{Na} durch Zufuhr von 1 l 5%-Glukoselösung? Änderung: $(0-160)/(30+1)=-5$ mmol/l.

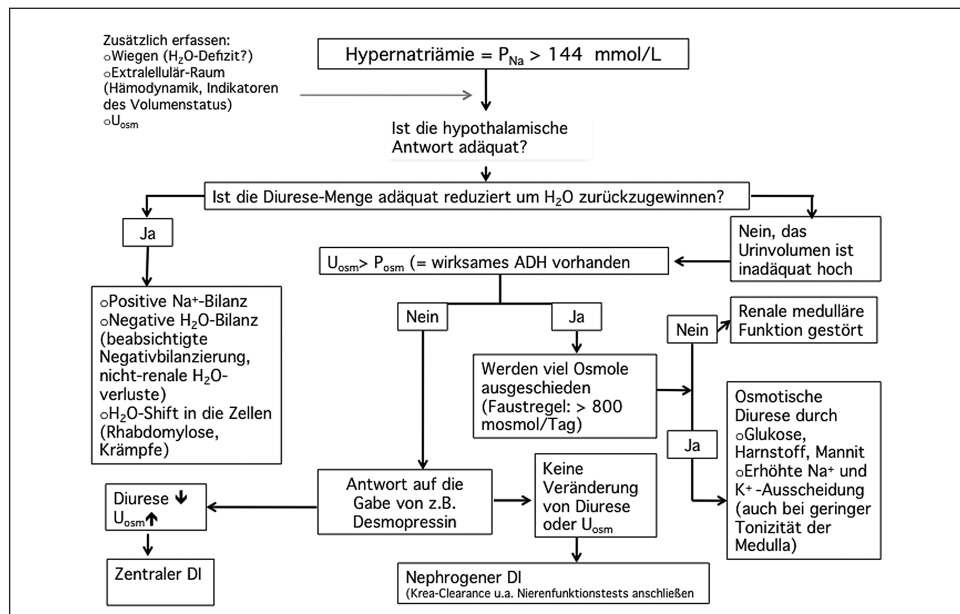


Abbildung 6: Schema der wichtigsten diagnostischen Schritte bei der Hypernaträmie.

Dazu noch einige Hinweise: Auf $P_{Na} \uparrow$ scheidet die Niere unter ADH-Einfluss maximal konzentrierten Urin aus. Zum Beispiel: Sollen die 900 mosm der „typical Western diet“ mit der maximalen U_{osm} von 1200 mosm/kg ausgeschieden werden, ist das adäquate (minimale) Urinvolumen: $900/1200=0,75$ l/Tag. (Mit dem Alter sinkt allerdings die maximal erreichbare medulläre Tonizität und damit die maximale U_{osm} und das minimale Urinvolumen zur Ausscheidung des täglichen osmolaren loads steigt.) Scheidet der Patient sein minimales Urinvolumen aus? Oder mehr als das? Dann muss die Ursache in der medullären Tonizität oder der ADH-Signalkette gesucht werden.

Die führenden Ursachen für $P_{Na} > 144$ mmol/l sind:

- zentraler oder (selten) nephrogener Diabetes insipidus
- osmotische Diurese (ausgelöst durch Schleifendiuretika)
- therapeutische Fehler in der Na^+ - H_2O -Bilanz (häufig ist dieser „Fehler“ schwer vermeidbar – wenn Patienten die zu Beginn der Therapie, etwa der einer Sepsis, viel Volumen erhalten haben und jetzt durch Schleifendiuretika eine negative Volumenbilanz angestrebt wird (werden muss), kommt es in der Regel zur Hypernaträmie
- Kortison⁶
- Rhabdomyolyse, Krämpfe

⁶ Das Gen, das für die ADH-Herstellung kodiert, besitzt eine Region, die auf Glukokortikoide reagiert: Glukokortikoide erniedrigen die Expression von ADH-mRNA. 24.Sheridan A (2005) The clinical application of recent advances in salt and water physiology. In: Nephrology Rounds at: <http://www.nephrologyrounds.org/cgi-bin/templates/body/archives.cfm?displaySectionID=335>. Abgesehen von einer möglichen mineralokortikoiden Wirkung (abhängig vom Präparat) kann deshalb unter Kortisongabe eine Hypernaträmie entstehen, die durch einen relativen ADH-Mangel mit bedingt ist. Zu unterscheiden ist zwischen primärer und der sekundärer Nebennierenrinden- (NRR-) Insuffizienz. Die primäre NRR-Insuffizienz (ausgeprägter Glukokortikoid- und Mineralokortikoidmangel) führt zum Salzverlust und zur Hypovolämie. Diese Hypovolämie stellt einen nichtosmotischen Stimulus zur ADH- Sekretion dar, es resultiert eine Hyponaträmie. Zusätzlich besteht in etwa 2/3 der Fälle eine Hyperkaliämie. Bei Patienten mit sekundärer NRR-Insuffizienz (isolierter Glukokortikoidmangel) besteht in der Regel eine Euvoämie, damit entfällt der nichtosmotische ADH-Stimulus. Dass dennoch vermehrt ADH ausgeschüttet und eine Hyponaträmie induziert wird, liegt möglicherweise am Wegfall der oben erwähnten inhibitorischen Wirkung der Glukokortikoide auf die ADH-Freisetzung. Eine Hypernaträmie unter Kortison wäre die Umkehrung dieses Mechanismus.

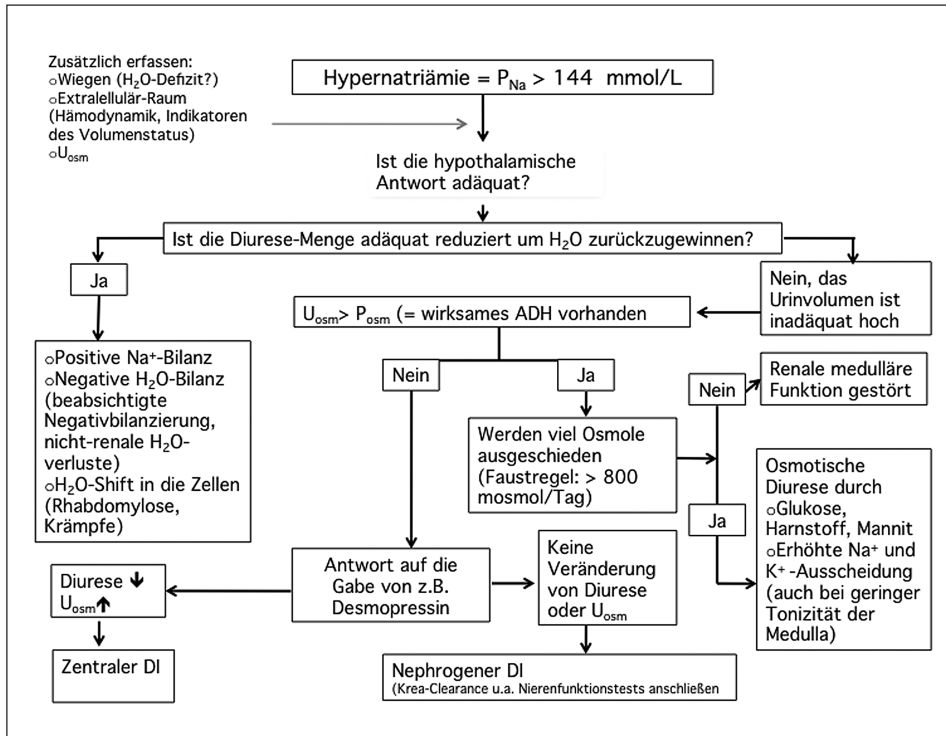
Daraus ergeben sich zugleich die Behandlungsoptionen:

- 1) Erfassung der Na⁺-Bilanz und, soweit das jeweils überhaupt möglich ist, Ersatz der Na⁺-haltigen Urinverluste durch Na⁺ freie (z.B. Glukose 5%-Lösung) oder Na⁺-arme („Halbelektrolytlösung“) Flüssigkeit
- 3) Vasopressin beim zentralen Diabetes insipidus
- 4) Wenn möglich: Behandlung der Niereninsuffizienz, wenn das konservativ nicht möglich ist, muss gelegentlich auch zur Behandlung schwerster Hyponatriämien beim Intensivpatienten ein (zeitweises) Nierenersatz-Verfahren in Erwägung gezogen werden
- 5) Behandlung der zugrundeliegenden Ursache (Krämpfe, Rhabdomyolyse etc)

Klinische Tips

- Entgegen der allgemeinen Annahme führen Schleifendiuretika bei Intensivpatienten in der Regel eher zur Hyponatriämie als zur Hyponatriämie.
- Entwickelt sich beim Versuch eine negative Flüssigkeitsbilanz mit Schleifendiuretika zu erreichen eine u.U. gefährliche Hyponatriämie ($P_{Na} > 160$) ist ein Nierenersatzverfahren, bei dem, anders als mit Schleifendiuretika, P_{Na} und H_2O getrennt verändert werden können, eine bedenkenswerte Alternative.
- Zum Ausgleich eines akuten Volumenmangels (etwa im hämorrhagischen Schock) kommen Lösungen mit mindestens plasmaitonem Na⁺-Gehalt in Frage (Blut, Frischplasma balanzierte und nicht-balanzierte Na-Lösungen). Patienten mit einem Volumenmangel, der sich über längere Zeit entwickelt hat, sind oft, wegen der volumenmangelbedingten, nicht-osmotischen ADH-Sekretion, hyponatriäm (Beispiel: Ileus). Auch in dieser Situation stehen nur Lösungen mit mindestens plasmaitonem Na⁺-Gehalt als therapeutische Option zur Verfügung. Ist der Volumenmangel rasch und erfolgreich behoben, dann entfällt auch der Stimulus zur ADH-Ausschüttung. Deswegen (und wegen der unvermeidlichen Zufuhr großer Mengen von Na⁺) kann P_{Na} gefährlich schnell ansteigen. Die Zufuhr kleiner Dosen von ADH-Analoga (2 -4 µg Desmopressin kontinuierlich iv über 8 h) kann da hilfreich sein. Eine ähnliche Situation kann entstehen wenn andere nicht-osmotische ADH-Stimuli (anhaltendes Erbrechen, Angst, starke Schmerzen, Stress) plötzlich wegfallen.
- Während bei der akuten symptomatischen Hyponatriämie die Behandlung des „Symptoms Hyponatriämie“ ganz im Vordergrund steht, kommt es bei der Hyponatriämie, die sich über > 48 h entwickelt und die kein neurologische Symptome zeigt, vor allem darauf an, die zugrunde liegende Ursache herauszufinden und wenn möglich zu behandeln.
- Während und durch einen Krampfanfall kann P_{Na} wegen Wasserverschiebung in die Zelle akut um ≈15 mmol/L steigen. Man darf deshalb eine vorangegangene Hyponatriämie als Ursache des Krampfanfalls noch nicht deswegen ausschließen, weil P_{Na} normal zu sein scheint.
- Junge Patienten werden bei Hyponatriämie rascher symptomatisch, weil sie (noch) mehr Hirnzellen haben als ältere Patienten.
- Patienten mit NNR-Insuffizienz haben meistens eine Hyperkaliämie und eine niedrige UK. 1/3 der Patienten mit NNR-Insuffizienz haben keine Hyperkaliämie!
- Bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie kann auch zusätzlich eine akute Komponente bestehen
- Die Angaben, wie schnell eine Hyponatriämie korrigiert werden soll, dürfen nicht so verstanden werden, als muss die Korrektur so schnell gehen sondern: es darf nicht schneller korrigiert werden. Bei Patienten mit Hyponatriämie und Hypokaliämie oder schlechtem Ernährungszustand, Katabolie soll eine Korrekturrate von $P_{Na} + 4$ mmol/Tag nicht überschritten werden.

2. Hypernatriämie



Hauptursachen: • zentraler DI; • osmotische Diurese (Schleifendiuretika) • (therapeutische) Na⁺-↑H₂O↓-Bilanz • Kortison • Rhabdomyolyse, Krämpfe

Weiterführende Literatur

1. Adrogué H, Madias N (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342:1493-1499
2. Ellison Dh, Berl T (2007) Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064-2072
3. Fenske W, Stork S, Koschker Ac et al. (2008) Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2991-2997
4. Gill G, Huda B, Boyd A et al. (2006) Characteristics and mortality of severe hyponatraemia--a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:246-249
5. Gowrishankar M, Lenga I, Cheung Ry et al. (1998) Minimum urine flow rate during water deprivation: importance of the permeability of urea in the inner medulla. *Kidney Int* 53:159-166
6. Gowrishankar M, Lin Sh, Mallie Jp et al. (1998) Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 50:352-360
7. Gowrishankar M, Sapir D, Pace K et al. (1997) Profound natriuresis, extracellular fluid volume contraction, and hyponatremia with hypertonic losses following trauma. *Geriatr Nephrol Urol* 7:95-100
8. Groeneveld Jh, Sijpkens Yw, Lin Sh et al. (2005) An approach to the patient with severe hypokalaemia: the potassium quiz. *Qjm* 98:305-316
9. Halberthal M, Halperin MI, Bohn D (2001) Lesson of the week: Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *Bmj* 322:780-782
10. Halperin M (2004) The ACID truth and BASIC facts with a sweet touch, an enLYTEment RossMark Medical Publishers, Toronto, Canada
11. Halperin M, Goldstein M (1999) Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach. W.B. Saunders Company, Philadelphia
12. Halperin MI (1997) Postoperative hyponatremia. *Neurology* 48:548
13. Halperin MI, Bichet Dg, Oh Ms (2001) Integrative physiology of basal water permeability in the distal nephron: implications for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Nephrol* 56:339-345
14. Halperin MI, Bohn D (2002) Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin* 18:249-272
15. Halperin MI, Cherney Dz (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 343:817
16. Hoorn Ej, Betjes Mg, Weigel J et al. (2008) Hyponatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant* 23:1562-1568
17. Kamel Ks, Magner Po, Ethier Jh et al. (1989) Urine electrolytes in the assessment of extracellular fluid volume contraction. *Am J Nephrol* 9:344-347
18. Kamel Ks, Oh Ms, Halperin MI (2002) Bartter's, Gitelman's, and Gordon's syndromes. From physiology to molecular biology and back, yet still some unanswered questions. *Nephron* 92 Suppl 1:18-27
19. Kamel Ks, Quaggin S, Scheich A et al. (1994) Disorders of potassium homeostasis: an approach based on pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 24:597-613
20. Lang F (2007) Mechanisms and significance of cell volume regulation. *J Am Coll Nutr* 26:613S-623S
21. Lichtwarck-Aschoff M, Dietrich B, Breitschaft D (2009) [Disorders of water and sodium balance in intensive care patients]. *Anaesthesist* 58:543-560
22. Schrier R, Chen Y, Cadnapaphornchai M (2008) Vasopressin and aquaporin 2 in clinical disorders of water homeostasis. *Semin Nephrol*. 28:289-296
23. Schrier Rw, Niederberger M (1994) Paradoxes of body fluid volume regulation in health and disease. A unifying hypothesis. *West J Med*. 161:393-408
24. Sheridan A (2005) The clinical application of recent advances in salt and water physiology. In: *Nephrology Rounds* at: <http://www.nephrologyrounds.org/cgi-bin/templates/body/archives.cfm?displaySectionID=335>.

