

**Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)
in the Helmholtz Association**

<https://edoc.mdc-berlin.de/24046/>

**Dysnatriämien - Konzepte und klinische Aufarbeitung [Dysnatremias -
concepts and clinical work-up]**

Kettritz R.

This is the final version of the accepted manuscript. The original article has been published in final edited form in:

Deutsche Medizinische Wochenschrift
2024 FEB ; 149(3): 86-92
doi: [10.1055/a-2055-3486](https://doi.org/10.1055/a-2055-3486)

Publisher: [Georg Thieme Verlag KG](#)

Copyright © 2024. Thieme. All rights reserved.

Dysnatriämien – Konzepte und klinische Aufarbeitung

Dysnatremias – concepts and clinical work-up

Ralph Kettritz

Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charité-Universitätsmedizin Berlin und
Experimental and Clinical Research Center a joint cooperation between the Charité
Medical Faculty and the Max-Delbrück Center for Molecular Medicine Berlin-Buch,
13125 Berlin, Lindenberger Weg 80

Abstract

Osmotic gradients over cell membranes lead to water movement into or out of cells. An intact osmoregulation prevents osmotic gradients, thereby protecting cells from swelling or shrinking. Na^+ is the major cation in the extracellular fluid (ECF) and the major determinant of the osmolarity in the ECF, including plasma. Therefore, the plasma- Na^+ concentration needs to be tightly regulated. An excess of electrolyte-free water decreases the concentration of osmolytes leading to hyponatremia. In contrast, a free water deficit increases the osmolyte concentration leading to hypernatremia. Pathophysiology-oriented approaches to dysnatremic patients help both clinicians and patients. Therapeutic interventions depend on the differentiation between acute and chronic, asymptomatic and symptomatic dysnatremia, and on the patient's extracellular volume status. The therapeutic armamentarium for hyponatremia consists of water restriction, hypertonic infusions, urea, V_2 receptor-blockers, and sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors. Patients with hypernatremia are treated with electrolyte-free water or hypotonic sodium-

containing solutions depending on their volume status. Basic concepts in the management of dysnatremic patients are discussed.

Key words: dysnatremia, hyponatremia, hypernatremia, osmolarity, clinical Management

Schlüsselwörter: Dysnatriämie, Hyponatriämie, Hypernatriämie, Osmolarität, klinisches Management

1. Einleitung

Ein gestörter Salz- und/oder Wasserhaushalt zählt zu den häufigsten klinischen Problemen. Eine wichtige Aufgabe besteht darin, Störungen des Volumenhaushaltes von denen des Wasserhaushaltes zu unterscheiden, da beiden Problematiken unterschiedliche Konzepte zu Grunde liegen. Natürlich kommen Abweichungen des Salz- und Wasserhaushaltes auch kombiniert vor. Aus didaktischen Gründen werden beide Themen jedoch getrennt diskutiert. Wichtig ist zu erkennen, dass die Salzmenge die Größe des Extrazellulär-Raumes (EZR) - und damit den Blutkreislauf - reguliert, während die Wassermenge die Salzkonzentration und damit die Osmolarität bestimmt. Um diesen Zusammenhang besser zu verstehen, lohnt es sich, die Verteilungsräume von Salz und Wasser unter physiologischen und pathophysiologischen Gesichtspunkten zu rekapitulieren.

Merke: Kliniker sollten primäre Salzmengen- (Volumenhaushalt) von Wassermengen-Problemen (Osmolarität) trennen.

2. Die Konzepte von Osmolaritäts- und Volumenregulation

2.1. Verteilungsräume von Salz und Wasser

Die Wassermenge im menschlichen Körper beträgt etwa 50-60 % des Körpergewichts. Dieser Anteil ist bei Säuglingen höher und nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab.

Frauen haben einen etwas geringeren Wasseranteil als Männer [1]. Bleiben wir der Einfachheit halber bei den 60%, so beträgt das Gesamtkörper-Wasser (GKW) eines 70 kg Menschen 42 L. Von diesem GKW befinden sich $\frac{1}{3}$ der Menge im EZR und $\frac{2}{3}$ im Intrazellulärraum (IZR). Im GKW sind verschiedene Teilchen (Solute) gelöst. Die Zusammensetzung dieser Solute unterscheidet sich zwischen EZR und IZR signifikant. Hierfür sind verschiedene Transporter verantwortlich, insbesondere die Na-K-ATPase. Sie sorgt dafür, dass Natrium ständig aus der Zelle heraus und Kalium in die Zelle hinein transportiert wird. Das führt dazu, dass Natrium (Salzbestandteil) im EZR mit hoher Konzentration akkumuliert (140 mmol/l). Dasselbe trifft für Kalium im IZR zu. Egal welche Konzentration einzelne Solute im jeweiligen Kompartiment erreichen, die Gesamtkonzentration aller Solute muss auf beiden Seiten der Zellmembran gleich sein, da ansonsten ein osmotischer Gradient entsteht (Abb. 1). Diese osmotische Kraft würde dazu führen, dass sich Wasser in die Zellen hinein (Zellschwellung) oder aus den Zellen heraus (Zellschrumpfung) bewegt.

2.2 Volumenhaushalt und Salzmenge

Die Regulation des extrazellulären Volumens (EZV) hat eine zentrale Bedeutung. Das EZV besteht hauptsächlich aus der interstitiellen Flüssigkeit und dem intravasalen Blutvolumen. Daraus wird offensichtlich, dass das EZV streng reguliert werden muss, um den Blutkreislauf und damit die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen aufrecht zu halten. Ziel ist es, sowohl Volumenkontraktion (Schock), als auch Volumenexpansion (interstitielle Ödeme, inklusive Lungenödem) zu vermeiden.

Für einen kontrollierten Volumenhaushalt braucht es wie für jeden Regelkreis Sensoren und Effektoren. Die Volumensensoren sind strategisch im Karotissinus, den Herzvorhöfen, sowie den Nieren platziert. Die Effektor-Mechanismen regeln die Salzmenge (NaCl) im Körper über die renale (glomeruläre) Filtration und Rückresorption. Dabei ist die Salzmenge der primär regulierte Parameter. Durch die Wirkung der Na-K-ATPase verbleibt (fast) alles Natrium extrazellulär und führt sekundär zur Anpassung des Wassergehaltes im EZR. Im Ergebnis ändert sich die Größe des EZR - aber bei intakter Osmo-Regulation nicht die Osmolarität. Ein Zugewinn von Salz (primäre Störung) und Wasser (sekundär) führt somit zur Expansion und eine Abnahme zur Kontraktion des EZR (Abb. 2).

Merke: Die Salzmenge bestimmt die Größe des EZR. Somit spielen sich reine Volumenhaushaltstörungen ausschließlich im EZR ab und betreffen nicht den IZR.

2.3 Wasserhaushalt und Salzkonzentration

Während sich Salz im EZR verteilt, verteilt sich das (osmolenfreie) GKW zu 1/3 im EZR und zu 2/3 im IZR. Die Konzentration der darin gelösten Teilchen bestimmt die Osmolarität. Der Ausdruck *Osmolarität* bezieht sich auf die Anzahl der gelösten Osmole (Teilchen) pro Liter, der Ausdruck *Osmolalität* auf die Anzahl der gelösten Osmole pro Kilogramm Wasser. Nimmt die osmolenfreie Wassermenge ab, kommt es zum Anstieg, und nimmt sie zu, zum Abfall der Osmolarität. Die normale Plasma-Osmolarität beträgt 290 mosm/l. Die Plasma-Osmolarität lässt sich mit folgender Formel berechnen:

Plasma-Osmolarität = $2 \times \text{Serum-Na} + \text{Blutzucker} + \text{Harnstoff}$ (alle in mosm/l)

oder

Plasma-Osmolarität = $2 \times \text{Serum-Na (mmol/l)} + \text{Blutzucker (mg/dl)}/18 + \text{Harnstoff mg/dl}/6$

Da Natrium das Hauptkation im Plasma ist und mit jedem Kation ein Anion vergesellschaftet ist, multiplizieren wir die Plasma-Natrium Konzentration x2. Plasma-Natrium stellt auch die hauptsächliche Determinante der effektiven Osmolarität (Tonizität) dar, da es Zellmembranen nicht ohne weiteres überqueren kann. Plasma-Na ist somit effektiv für den Aufbau eines osmotischen Gradienten über Zellmembranen. Deshalb kommt der Regulation der Plasma-Natrium Konzentration eine zentrale Bedeutung zu. Blutzucker und Harnstoff (jeweils etwa 5 mmol/l) spielen beim Gesunden mengenmäßig eine untergeordnete Rolle. Eine Hyperglykämie bei Diabetikern lässt hingegen die Plasma-Osmolarität steigen, da der Blutzucker ansteigt und bei Insulinmangel Zucker nicht in die Zellen aufgenommen werden kann. Somit kommt es zu einem erhöhten osmotischen Gradienten. Als Folge bewegt sich Wasser von intra- nach extrazellulär – es entsteht eine sogenannte translokationelle Hyponatriämie. Harnstoff verteilt sich auf beiden Seiten der Zellmembran, trägt zur Osmolarität bei, kann aber keinen osmotischen Gradienten aufbauen.

Um osmotische Gradienten über Zellmembranen zu vermeiden und damit das Schwellen oder Schrumpfen von Zellen zu verhindern, brauchen wir Sensoren und Effektoren. Die Osmolaritätssensoren finden sich in spezialisierten Gehirnabschnitten im Hypothalamus. Die Effektoren sind auf die Regulation der osmolenfreien Wassermenge ausgerichtet. Ein intaktes Durstempfinden kontrolliert die Wasseraufnahme, während das Zusammenspiel

von antidiuretischem Hormon (ADH oder Vasopressin), Vasopressin 2 (V2)-Rezeptoren und Aquaporin 2 (AQP2) die Wasserausscheidung im Sammelrohr der Nieren regeln [2]. Ist dieser Regelkreis intakt, stellt sich eine normale Plasma-Osmolarität von 290 mosm/l mit einer Plasma-Natrium Konzentration von 140 mmol/l ein. Bei einer Osmolaritätsstörung, also einer primären (osmolenfreien) Wasserhaushaltstörung, kommt es bei einem Wasserüberschuss zu einem Abfall der Plasma-Osmolarität. Dieser lässt sich meist an einer Hyponatriämie erkennen. Umgekehrt folgt aus einem Wasserdefizit ein Anstieg der Plasma-Osmolarität, der sich meist an einer Hypernatriämie erkennen lässt. Beide Zustände sind in Abb. 3 illustriert.

Merke: Die osmolenfreie Wassermenge ist der primäre Regulator der Osmolarität. Aufgrund der Verteilung von Wasser spielen sich Osmolaritätsstörungen im EZR und IZR ab.

3. Hyponatriämie

Hyponatriämie, Plasma-Na <135 mmol/l, ist (fast) immer in einer Störung des Wasserhaushaltes begründet. Dabei findet sich (freies) Wasser im relativen Überschuss zur Salzmenge des Körpers. Hyponatriämie ist mit einer Prävalenz bei Krankenhaus-Patienten von bis zu 30 % die häufigste Elektrolytstörung [3]. Sie stellt ein erhebliches klinisches Problem dar und ist mit erhöhter Mortalität und Kosten vergesellschaftet.

3.1 Klinische Aufarbeitung der Hyponatriämie

Nach Ausschluss einer Pseudohyponatriämie sollte bei Hyponatriämie die Plasma-Osmolarität bestimmt werden. Bei den meisten Patienten liegt eine hypotone Hyponatriämie mit einer Plasma-Osmolarität $<280 \text{ mosm/l}$ vor. Ist das Plasma bei hyponatriämischen Patienten iso- oder sogar hyperten, muss nach dem Osmol gefahndet werden, das den Osmolaritäts-Abfall verhindert hat. Blutzucker, aber auch andere osmotisch aktive Teilchen (z.B. Sorbitol, Mannitol, Röntgenkontrastmittel), die über eine erhöhte Plasma-Osmolarität zu einer sog. translokationellen Hyponatriämie führen, kommen infrage.

Meist liegt eine hypotone Hyponatriämie vor und man sollte folgende Fragen beantworten, um eine adäquate Therapie einleiten zu können:

- Wie ist der aktuelle Volumenstatus (EZR Größe)?
- Ist der Patient klinisch asymptomatisch oder symptomatisch?
- Ist die Hyponatriämie akut oder chronisch (Grenzwert 48h)?
- Besteht eine positive oder negative (osmolenfreie) Wasser-Clearance?

Merke: Eine Hyponatriämie (verminderte Plasma-Natriumkonzentration) entwickelt sich, wenn das osmolenfreie Wasser im relativen Überschuss zur Natrium-Menge im EZR vorliegt. Dabei ist es egal, ob die Natriummenge normal, reduziert, oder erhöht ist – ob also eine Eu-, Hypo- oder Hypervolämie besteht.

Eine entscheidende Rolle für Diagnose und Therapie spielt die Einschätzung des Volumenstatus bei Patienten mit Hyponatriämie. Insbesondere eine Volumendepletion ist klinisch manchmal schwierig von einer Euvolämie zu unterscheiden [4].

Hyponatriämie bei Volumenexpansion (Ödeme, Halsveneneinflussstauung, Ascites etc.)

findet sich beispielsweise bei Patienten mit Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder nephrotischem Syndrom. Durch eine Verminderung des effektiven zirkulierenden Blutvolumens kommt es zu einer nichtosmotischen ADH-Ausschüttung und damit zur Konservierung von freiem Wasser in den Nieren. Die Patienten haben somit zu viel Salz und zu viel Wasser, wobei der Wasserüberschuss grösser als der Salzüberschuss ist.

Hyponatriämie bei Volumendepletion (niedriger Blutdruck, Orthostase, trockene Schleimhäute etc.) kommt bei Patienten mit Erbrechen, Diarrhö, Diuretikatherapie (Thiazide), renalen Tubulopathien und bei Nebenniereninsuffizienz vor. Checkpoint-Inhibitoren werden zunehmend als Auslöser einer Hyponatriämie beschrieben, wobei Hypophysen- und Nebenniereninsuffizienz ursächlich sind [5]. Eine erhebliche Volumendepletion stellt den Trigger für die nichtosmotischen ADH-Ausschüttung dar und führt damit zur Konservierung von freiem Wasser in den Nieren. Die Patienten haben somit zu wenig Salz und zu wenig Wasser, wobei das Wasserdefizit geringer als das Salzdefizit ist.

Hyponatriämie bei Euvolämie weist auf das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) hin. Der Begriff „inadäquat“ bezieht sich hier auf die nichtosmotisch getriggerte ADH-Freisetzung. SIADH-Auslöser sind vielfältig, inklusive Übelkeit, Schmerz, Malignom, Pneumonie und verschiedene Medikamente (Neuroleptika), um nur einige zu nennen [6]. Da sich der Wasserüberschuss nur zu 1/3 im EZR befindet (siehe auch Abb. 3), führt dies in der Regel nicht zu peripheren Ödemen, und die Patienten werden deshalb klinisch als euvoläm eingeschätzt.

Neben der Evaluation des Volumenstatus empfehlen sich ergänzende Hormon- und Urinuntersuchungen. Dazu zählen morgendliches Cortisol zum Ausschluss einer

Nebenniereninsuffizienz, TSH sowie Urin-Na als Ergänzung zur klinischen Einschätzung des Volumenstatus. Ein Urin-Na <20 mmol/l findet sich bei volumendepletierten Patienten, während euvoläme Patienten meistens ein Urin-Na >30 mmol/l aufweisen. Die gleichzeitige Einnahme von Diuretika steigert die Urin-Na Konzentration und muss bedacht werden.

2.2 Therapie und therapieentscheidende Faktoren bei Hyponatriämie

Die Therapiestrategien richten sich auf die zu Grunde liegende Ursache der Hyponatriämie (z.B. salzhaltige Infusionen bei Volumendepletion, Optimierung der Herzinsuffizienz-Therapie, Schmerzbehandlung, Absetzen auslösender Medikamente, etc.). Ob zusätzlich ein kontrolliertes Anheben der Serum-Natriumkonzentration erfolgen sollte, entscheidet sich daran, ob die Hyponatriämie klinisch symptomatisch oder asymptomatisch, akut oder chronisch ist und, ob aktuell eine positive oder negative (osmolenfreien) Wasser-Clearance vorliegt. Geringe Unterschiede bestehen dabei in den Empfehlungen der europäischen bzw. nordamerikanischen Experten [7].

Klinik der Hyponatriämie – symptomatisch versus asymptomatisch

Das klinische Spektrum von Hyponatriämie-Symptomen reicht von Schwäche, Gangstörungen, rezidivierenden Stürzen, Kopfschmerzen, Gedächtnisstörungen bis zu Desorientiertheit und zerebralen Krampfanfällen [8]. Insbesondere bei der akuten Hyponatriämie können schwere neurologische Symptome auftreten, die auf eine Hirnschwellung (Hirnödem) hinweisen.

Korrekturgeschwindigkeit bei Hyponatriämie

Der Grenzwert zwischen akuter und chronischer Hyponatriämie ist auf 48 Stunden festgelegt worden. Zu diesem Zeitpunkt sind die zellulären Hyponatriämie-Adaptationsmechanismen weitestgehend abgeschlossen, und die Hirnzellen haben Elektrolyte und organische Osmole ausgeschleust. Die daraus resultierende Senkung der intrazellulären Osmolarität wirkt einem Wassereinstrom in die Zellen und somit einem Hirnödem entgegen.

Eine akute Hyponatriämie mit moderaten oder schweren Symptomen ist Ausdruck eines Hirnödems. Hier ist eine schnelle therapeutische Intervention angezeigt, um eine tentoriale Hirneinklemmung mit tödlichem Ausgang zu verhindern. Ziel ist es, die Plasma-Natriumkonzentration um 3-5 mmol/l anzuheben, wodurch der Wassereinstrom in die Zellen gestoppt wird. Im Gegensatz dazu darf bei chronischer Hyponatriämie ein Plasma-Natriumanstieg von 8-10 mmol/l in 24h nicht überschritten werden. Grund hierfür ist, dass die Hirnzellen bei der chronischen Hyponatriämie bereits ihre intrazelluläre Osmolarität gesenkt haben. Ein therapeutisches Anheben der extrazellulären Osmolarität würde einen erneuten osmotischen Gradienten aufbauen und somit einen zusätzlichen Zellstress darstellen. Hierdurch kann es zu der gefürchteten osmotischen pontinen oder extrapontinen Demyelinisierungen kommen [9]. Trotz dieses Wissens wird jedoch häufig ein zu schneller Anstieg der Serum-Natriumkonzentration erreicht. Eine Untersuchung bei Patienten mit Serum- $\text{Na}^+ < 120$ mmol/l zeigte bei 41% der Fälle eine Überkorrektur nach 24h und bei 12% nach 48h [10].

Merke: während bei akuter symptomatischer Hyponatriämie ein schneller Serum-Natriumanstieg erfolgen muss, darf die Korrekturgeschwindigkeit bei chronischer Hyponatriämie 8-10 mmol/l in den ersten 24h nicht übersteigen.

Therapeutische Maßnahmen bei Hyponatriämie

Die kausale Therapie der hypotonen Hyponatriämie besteht in der Elimination des überschüssigen osmolenfreien Wassers. Hierfür stehen folgende therapeutische Interventionen zur Verfügung:

- Trinkmengenrestriktion
- Therapie der Ursachen (Volumentherapie bei schwerer Volumendepletion, Absetzen auslösender Medikamente, Schmerztherapie etc)
- Induktion einer osmotischen Diurese (Harnstoff, SGLT2 Hemmer [11])
- Reduktion des kortikomedullären Gradienten in den Nieren (Schleifendiuretika)
- V2-Rezeptor Antagonisten (sog. Vaptane)

Die Plasma-Natrium Konzentration sollte zunächst engmaschig (z.B. aller 4 Stunden) überwacht werden, um Überkorrekturen gegensteuern zu können. Es ist klinisch hilfreich, die aktuelle renale (osmolenfreie) Wasser-Clearance zu bestimmen. Häufig ist diese schon bei Aufnahme in die Rettungsstelle positiv, und man kann die spontane Korrektur abwarten. Hierzu ein paar Bemerkungen:

An der Urin-Osmolarität erkennen wir die ADH-Wirkung. Ist ADH ausgeschaltet, produzieren wir einen dünnen Urin mit einer Osmolarität von 50-70 mmol/l und scheiden viel Wasser aus. Bei maximaler ADH-Wirkung konzentrieren wir den Urin auf >1000

mosm/l und konservieren Wasser. Bei Hyponatriämie sollte ADH supprimiert und der Urin dünn sein. Wenn dies nicht der Fall ist, wissen wir, dass ADH – und zwar aus nicht-osmotischen Gründen – ausgeschüttet wurde. Als nächstes bestimmen wir die (osmolenfrei) Wasser-Clearance. Ist das Ergebnis positiv, wird Wasser vom Körper eliminiert; ist sie negativ, wird Wasser zurückbehalten. Das Urinvolumen ist V in ml und die Elektrolyte werden in mmol/l angegeben. Da sowohl Natrium als auch Kalium effektive Osmole sind – nur eben in unterschiedlichen Kompartimenten angereichert – gehen beide in die Clearance-Formel ein.

$$Cl_{\text{Wasser(e)}} = V \times \frac{(1 - \frac{\text{Urin-Na} + \text{Urin-K}}{\text{Serum-Na}})}$$

In der Akutsituation können wir natürlich keine Urinsammlung abwarten. Aber auch der Spontan-Urin gibt uns wichtige Informationen:

- Urin-Natrium + Urin-Kalium > Serum-Natrium bedeutet, dass der Bruch >1 ist. 1 minus einem Wert >1 ergibt ein negatives Ergebnis. Hieraus folgt, dass die Wasser-Clearance negativ ist und die Serum-Natrium Konzentration weiter abfallen wird.
- Urin-Natrium + Urin-Kalium < Serum-Natrium bedeutet, dass der Bruch <1 ist. 1 minus einem Wert <1 ergibt ein positives Ergebnis. Hieraus folgt, dass die Wasser-Clearance positiv ist und die Serum-Natrium Konzentration ansteigen wird.

Bei akuter und bei symptomatischer Hyponatriämie mit schweren oder moderaten neurologischen Symptomen ist eine zusätzliche Therapie zur Anhebung der Osmolarität im EZR notwendig, um den Wassereinstrom in die Hirnzellen zu stoppen. Die angebrachten

Korrekturgeschwindigkeiten für die akute versus der chronischen Hyponatriämie haben wir bereits diskutiert. Angewendet werden hyperosmolare NaCl Boli (z.B. 150 ml 3% Kochsalz iv. über 20 Minuten), um die Serum Natrium Konzentration wenige (2-3) mmol/l anzuheben. 3%ige NaCl-Lösungen kann die Krankenhausapotheke herstellen oder man mischt sie sich selbst zusammen (z.B. 45 ml 10% NaCl + 105 ml Aqua dest. ergibt 150 ml einer 3% NaCl Lösung).

Cave: Da sowohl Na^+ als auch K^+ effektive Osmole sind, führt auch eine Kaliumsubstitution zu einem Serum-Natrium Anstieg!

Kommt es dennoch zu einer Überkorrektur der Hyponatriämie, droht die Gefahr eines osmotischen Demyelinisierungs-Syndroms mit schweren, teils irreversiblen, neurologischen Schäden. In diesem Fall muss die Serum-Natrium Konzentration sofort wieder abgesenkt werden. Dazu stehen uns 5% Glukoselösungen und ADH (z.B. 2 µg Desmopressin iv) zur Verfügung [12].

Abschließend bleibt zu konstatieren, dass viele der hier aufgeführten Therapiestrategien empirisch sind und nicht aus einer robusten Studienlage resultieren. So bleiben Patienten mit Hyponatriämie eine klinische Herausforderung.

3. Hybernatriämie

Eine Hybernatriämie (Plasma-Na >145 mmol/l) tritt seltener als eine Hyponatriämie auf. Es liegt eine verminderte Wassermenge in Relation zur Salzmenge vor. Ursachen sind zumeist eine verminderte Zufuhr oder erhöhte renale oder extrarenale Verluste an (osmolenfreiem)

Wasser. Seltener ist die Zufuhr größerer Salzmengen – entweder ohne oder mit nur wenig Wasserzufuhr. Klinische Szenarien mit einem besonders hohen Hypernatriämie-Risiko sind:

- ältere Patienten mit gestörtem Durstempfinden
- Patienten mit CKD oder akuter Nierenschädigung
- kritisch Kranke auf Intensivstationen
- Exzessiver Verlust hypotoner Flüssigkeit ohne adäquate Wasserzufuhr (Schweiß bei Ausdauersportlern, hypotoner Urin bei Diabetes insipidus, Hyperkalzämie oder Hypokaliämie mit renalem Wasserverlust)
- Salzintoxikationen (versehentliche oder absichtlicher Gabe von Salz ohne Wasser, Trinken von Meereswasser mit hoher Salzkonzentration)

3.1 Klinische Aufarbeitung der Hypernatriämie

Bei der Aufarbeitung einer Hypernatriämie sind folgende Fragen für die Diagnosestellung und adäquate Therapieeinleitung zu beantworten:

1) ist die Wasserzufuhr reduziert?

Entweder ist das Durstempfinden vermindert - bis hin zur Adipsie - oder der Zugang zu Trinkwasser ist kompromittiert.

2) Wie hoch sind Urin-Osmolarität (und Urinfluss)?

Eine hohe Urin-Osmolarität (bei geringer Urinmenge) weist auf *extrarenale Verluste* hypotoner Flüssigkeiten hin. Ursachen sind unter anderem eine hohe Schweißproduktion (Ausdauersport) oder osmotische Diarrhoe, die sich anamnestisch meistens leicht eruieren

lassen. Als kompensatorische renale Antwort wird die Urinmenge reduziert und dabei der Urin auf $>600 \text{ mosm/l}$ konzentriert, um (osmolenfreies) Wasser zu konservieren.

Renale Verluste von Wasser treten bei einer Wasser-Diurese oder einer osmotischen Diurese auf. Wasser-Diuresen finden sich bei Patienten mit DI, wobei die Urin-Osmolarität $<300 \text{ mosm/l}$ liegt. Osmotische Diuresen werden durch osmotisch aktive Teilchen im Urin bewirkt. Hierzu zählen Glukose bei Hyperglykämie, Mannitol oder Harnstoff. Die Urin-Osmolarität liegt meistens zwischen 400 und 600 mosm/l [13].

3) Wie ist der Volumenstatus?

Die Einschätzung des Volumenstatus ist auch bei der Aufarbeitung der Hypernatriämie hilfreich. So gehen reduzierte Wasserzufuhr und extrarenale oder renale Wasserverluste mit einer Hypo- oder Euvolämie einher, während Salzintoxikation und hypertone Infusionslösungen (z.B. Natriumbikarbonat) zu Volumenexpansion führen.

Auf den Stellenwert der Copeptin-Messung bei der Aufarbeitung von Patienten mit DI als Hypernatriämie-Ursache sei an dieser Stelle hingewiesen. Die DI-Diagnostik war in der Vergangenheit mit einem hohen Aufwand verbunden, da man einen Durstversuch durchführen und die ADH-Antwort dokumentieren musste. Dabei waren vielfache Bestimmungen von Serum-Natrium, Gewicht, Urin-Menge sowie -Osmolarität notwendig. Deutlich einfacher ist die Bestimmung von Copeptin, einem ADH-Vorläufer, dessen Messmethode zuverlässiger als die von ADH ist. DI entsteht entweder als Folge einer verminderten ADH-Produktion im Hypothalamus bzw. einer Freisetzung aus der Hypophyse (zentraler DI), einem verminderten Ansprechen der Nieren auf ADH (nephrogener DI) oder durch eine exzessive Freisetzung von Vasopressinase aus der

Plazenta (Gestations-DI). Bei der Unterscheidung zwischen zentralem und nephrogenem DI hilft das Copeptin. Ein Wert $>21,4$ pmol/l identifiziert Patienten mit nephrogenem DI [14]. Aufwendige Wasserrestriktion und ADH-Exposition sind für diese Fragestellung überflüssig geworden.

3.2 Therapie und therapieentscheidende Faktoren bei Hyponatriämie

Bei Patienten mit Hypernatriämie gibt es wenig belastbare Studien, um Kliniker bei der Therapie zu leiten.

Hypernatriämiedauer - akut versus chronisch

Wie bei der Hyponatriämie wird auch für die Hypernatriämie die Grenze zwischen akut und chronisch bei 48 Stunden gesetzt. Bei chronischer Hypernatriämie kommt es innerhalb von 48 Stunden zu einer Akkumulation organischer Osmole in den Hirnzellen. Dieser Prozess reduziert den osmotischen Gradienten zum hypertonen EZR. Da die Ausschleusung der akkumulierten Osmole ebenfalls Zeit benötigt, nimmt man an, dass ein schnelles therapeutisches Senken der Serum-Osmolarität bei chronischer Hypernatriämie einen Wassereinstrom in die Zellen und damit ein Hirnödem fördern würde.

Korrekturgeschwindigkeit bei Hyponatriämie

Abgeleitet aus der Pathophysiologie der chronischen Hypernatriämie und einer nicht-randomisierten pädiatrischen Studie, wird empfohlen, das Serum-Natrium nicht mehr als 8 bis 10 mmol/l in 24 Stunden mit einer Korrekturgeschwindigkeit von $\leq 0,5$ mmol/L/h zu senken [15]. Die Datenlage hierzu ist allerdings schwach. In der zitierten Studie zeigte sich,

dass Kinder, bei denen die Korrekturgeschwindigkeit von 0,5 mmol/L/h überschritten wurde, mehr neurologische Krampfanfälle erlitten. Eine kürzlich publizierte retrospektive pädiatrische Kohorten-Studie [16] und eine Studie mit hypernatriämen Erwachsenen [17] konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen Korrekturgeschwindigkeit >0,5 mmol/L/h und neurologischer Hirnödem-Symptomatik nachweisen. Eine restriktive Korrekturgeschwindigkeit, insbesondere für Erwachsene mit chronischer Hypernatriämie wird deshalb zunehmend angezweifelt [18].

Therapeutische Maßnahmen bei Hypernatriämie

Die beste Therapie ist immer die Ursachenbeseitigung! Beispiele hierfür sind Behandlung einer Sarkoidose mit hypophysärer Manifestation, ADH-Substitution bei zentralem DI, Absetzen einer bestehenden Lithium-Therapie bei nephrogenem DI, Beseitigung von Elektrolytstörungen wie Hyperkalziämie und Hypokaliämie, die die Urinkonzentrierung inhibieren.

Darüber hinaus muss das Wasserdefizit substituiert werden. Dies sollte bevorzugt durch Trinken erfolgen, alternativ durch Infusionen. Je nach Volumenstatus geschieht dies mittels elektrolytfreier Lösungen, z.B. 5% Glukose bei Hypernatriämie mit klinischer Euvolämie. Die Glucose wird verstoffwechselt und übrig bleibt osmolenfreies Wasser. Bei Hypernatriämie mit ausgeprägtem Volumendefizit sollten hypotone salzhaltige Infusionslösungen verwendet werden. So werden gleichzeitig Volumendepletion (reduzierte Salzmenge) und Hypernatriämie (reduzierte Wassermenge mit stärkerem Wasserdefizit relativ zum Salzdefizit) adressiert. Besteht eine Hypernatriämie bei Volumenexpansion, helfen Diuretika, um die Salzmenge im Körper zu reduzieren. Parallel

dazu wird die produzierte Urinmenge durch elektrolytfreies Wasser (z.B. 5% Glukose) ersetzt.

KERNAUSSAGEN

- Die Salzmenge im Körper bestimmt das Volumen des EZR, inklusive des Blutkreislaufes.
- Die Wassermenge im Körper bestimmt die Osmolarität, wobei osmotische Gradienten die Wasserbewegung in und aus Zellen kontrollieren
- Natrium ist das bestimmende Osmol im EZR, und Dysnatriämien zeigen eine gestörte Wassermenge relativ zur Natriummenge an. Dies gilt unabhängig davon, ob der Patient eu-, hypo- oder hypervoläm ist.
- Bei der Hyponatriämie leiten sich die therapeutischen Maßnahmen aus der klinischen Symptomatik, der Dauer des Bestehens und der freien Wasser-Clearance ab.

Literatur

1. Yamada Y, Zhang X, Henderson MET et al. Variation in human water turnover associated with environmental and lifestyle factors. Science 2022; 378: 909-915. doi:10.1126/science.abm8668
2. Knepper MA, Kwon TH, Nielsen S. Molecular physiology of water balance. N Engl J Med 2015; 372: 1349-1358. doi:10.1056/NEJMr1404726
3. Lu H, Vollenweider P, Kissling S et al. Prevalence and Description of Hyponatremia in a Swiss Tertiary Care Hospital: An Observational Retrospective Study. Front Med (Lausanne) 2020; 7: 512. doi:10.3389/fmed.2020.00512

4. Kalantari K, Chang JN, Ronco C et al. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney Int* 2013; 83: 1017-1028. doi:10.1038/ki.2012.424
5. Seethapathy H, Rusibamayila N, Chute DF et al. Hyponatremia and other electrolyte abnormalities in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36: 2241-2247. doi:10.1093/ndt/gfaa272
6. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2064-2072. doi:10.1056/NEJMcp066837
7. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1340-1349. doi:10.1681/ASN.2016101139
8. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I et al. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 470-475. doi:10.1111/jgs.13325
9. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM et al. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1522-1530. doi:10.1681/ASN.V481522
10. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID et al. Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13: 984-992. doi:10.2215/CJN.13061117
11. Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R et al. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34: 322-332. doi:10.1681/ASN.2022050623
12. Rondon-Berrios H. Therapeutic Relowering of Plasma Sodium after Overly Rapid Correction of Hyponatremia: What Is the Evidence? *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 282-284. doi:10.2215/CJN.04880419
13. Kamel KS, Schreiber M, Harel Z. Hyponatremia. *JAMA* 2022; 327: 774-775. doi:10.1001/jama.2022.1376
14. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 91: 22-32. doi:10.1111/cen.13991
15. Kahn A, Brachet E, Blum D. Controlled fall in natremia and risk of seizures in hypertonic dehydration. *Intensive Care Med* 1979; 5: 27-31. doi:10.1007/BF01738999
16. Didsbury M, See EJ, Cheng DR et al. Correcting Hyponatremia in Children. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023; 18: 306-314. doi:10.2215/CJN.00000000000000077
17. Chauhan K, Pattharanitima P, Patel N et al. Rate of Correction of Hyponatremia and Health Outcomes in Critically Ill Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 656-663. doi:10.2215/CJN.10640918
18. Sterns RH. Evidence for Managing Hyponatremia: Is It Just Hyponatremia in Reverse? *Clin J Am Soc Nephrol* 2019; 14: 645-647. doi:10.2215/CJN.02950319

Legenden

Abb. 1. Bei einem 70 kg Menschen mit einem GKW von 60% des KG (42L) finden sich 1/3 des Wassers im EZR (14L) und 2/3 im EZR (28L). Die Zusammensetzung der darin gelösten

Solute ist unterschiedlich, deren Konzentration jedoch auf beiden Seiten der Zellmembran identisch.

Abb. 2. Nimmt der Na^+ des Körpers zu, verbleibt dieses durch die Aktion der Na-K-ATPase im EZR. Sekundär kommt es bei einer intakten Osmo-Regulation zur Retention von Wasser im EZR, so dass sich die Solutkonzentration (Osmolarität) nicht verändert. Die Konsequenz ist eine isolierte Expansion des EZR. Entsprechend führt ein Salzverlust zu einer Kontraktion des EZR.

Abb. 3. Nimmt der (osmolenfreie) Wassergehalt des Körpers zu, akkumulieren 1/3 des Überschusses im EZR und 2/3 im IZR - die Solutkonzentration (Osmolarität) fällt. Entsprechend führt ein Wasserverlust zu einem Anstieg der Osmolarität.