

Med Klin Intensivmed Notfmed 2023 · 118:
505–517
<https://doi.org/10.1007/s00063-023-01049-0>
Eingegangen: 7. November 2021
Überarbeitet: 9. Mai 2023
Angenommen: 15. Mai 2023
Online publiziert: 30. August 2023
© The Author(s) 2023, korrigierte Publikation 2023

CME

Zertifizierte Fortbildung

Hyponatriämie

Ätiologie, Diagnostik und Akuttherapie

Wissenschaftliche Leitung
Uwe Janssens, Eschweiler
Michael Joannidis, Innsbruck
Konstantin Mayer, Karlsruhe
Guido Michels, Trier



Fabian Perschinka¹  · Paul Köglberger^{1,2} · Sebastian J. Klein¹ ·
Michael Joannidis¹ 

¹ Gemeinsame Einrichtung Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

² Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels, Wels, Österreich

Zusammenfassung

Die Hyponatriämie ist eine der häufigsten Elektrolytstörungen in Notaufnahmen und bei hospitalisierten Patient*innen. Die Serum-Natriumkonzentration wird über die Osmoregulation sowie die Volumenregulation kontrolliert. Beides erfolgt über die Freisetzung von antidiuretischem Hormon (ADH). Die inadäquate ADH-Freisetzung (SIADH) kann durch Tumore, Pneumonien, Medikamenteneinnahme oder Drogenkonsum getriggert werden. Auch übermäßige Flüssigkeitsaufnahme kann zur Abnahme der Serum-Natriumkonzentration führen. Rasche Veränderungen in der Serum-Natriumkonzentration führen zu Zellschwellung bzw. Zellschrumpfung, was sich vor allem in neurologischen Symptomen widerspiegelt. Entscheidend ist hierbei die Geschwindigkeit, mit welcher die Hyponatriämie eintritt, und wie lange die Hyponatriämie schon besteht. In der Diagnostik der Hyponatriämie sind neben der laborchemischen Bestimmung auch eine klinische Untersuchung sowie Harnanalysen von zentraler Bedeutung.

Schlüsselwörter

Wasser-Elektrolyt-Ungleichgewicht · Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion · Wasservergiftung · Demyelinisierungssyndrom · Workflow

Online teilnehmen unter:
www.springermedizin.de/cme

Für diese Fortbildungseinheit werden 3 Punkte vergeben.

Kontakt

Springer Medizin Kundenservice
Tel. 0800 77 80 777
(kostenfrei in Deutschland)
E-Mail:
kundenservice@springermedizin.de

Informationen

zur Teilnahme und Zertifizierung finden Sie im CME-Fragebogen am Ende des Beitrags.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die beiden Autoren Fabian Perschinka und Paul Köglberger haben im gleichen Ausmaß zur Erstellung des Manuskripts beigetragen.

Eine 27-jährige Patientin wird in die Notaufnahme eingeliefert. Einweisungsgrund ist ein **synkopales Ereignis** mit anschließendem Krampfgeschehen. Die Patientin hatte fremdanamnestisch am Vorabend und frühmorgens MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin, Ecstasy) gemeinsam mit Alkohol konsumiert. In der Notaufnahme präsentiert sich die Patientin (Körpergewicht, KG: 56 kg) kreislaufstabil, normofrequent, nicht mehr kontaktfähig, jedoch noch mit intakten Schutzreflexen. Sie wird auf die Intensivstation aufgenommen. Aufgrund der Symptomatik und der Befunde des Aufnahmelabors wurden initial 100 ml einer 3%igen NaCl-Lösung verabreicht.

Aufnahmelabor

- Serum-Natrium: 122 mmol/l
- Serum-Osmolalität: 257 mosmol/kg
- Harn-Osmolalität: 346 mosmol/kg
- Harn-Natrium: 54 mmol/l
- Serum-Ethanol: 0,13 g/l
- Amphetamine im Harn: > 3000

Aufgrund persistierender Symptomatik des zentralen Nervensystems (ZNS) mit **neuerlichem Krampfgeschehen** trotz Anstieg der Serum-Natriumkonzentration auf 124 mmol/l erfolgte konsekutiv die Gabe von weiteren 200 ml 3 % NaCl, mit welchen ein Anstieg auf 128 mmol/l erzielt wurde. Bei deutlich gebesserter Symptomatik erfolgte nun keine weitere Natriumsubstitution. Dann wird 4 h später ein Serum-Natrium von 132 mmol/l gemessen. Auffällig ist eine spontane Diurese von 200 ml/h mit wasserklarem Harn.

Was ist die zugrunde liegende Ätiologie dieser schweren Hyponatriämie? Wie erklärt sich der rapide Natriumanstieg ohne Substitution? Welche Gegenmaßnahmen sind zu ergreifen, um einen unkontrollierten Anstieg des Serum-Natriums zu verhindern?

Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrags ...

- verstehen Sie die Grundlagen der Pathogenese und die Ätiologie der Hyponatriämie,
- kennen Sie die therapeutische Bedeutung der Differenzierung in akute und chronische Hyponatriämie gemäß der europäischen Leitlinie,
- sind Sie mit der diagnostischen und differenzialdiagnostischen Herangehensweise bei akuter Hyponatriämie vertraut,
- wissen Sie, wie man im Notfall eine akute Hyponatriämie erkennt und behandelt,
- haben Sie Kenntnis über die weiterführende Therapie nach Linderung der akuten Symptomatik,
- kennen Sie die klinisch relevanten Fallstricke bei der Interpretation der Laborergebnisse und der nachfolgenden Therapie,
- wissen Sie, welche Maßnahmen bei einer Überkorrektur zu ergreifen sind.

Häufigkeit

Die Hyponatriämie stellt eine in allen Fachbereichen vorkommende **Elektrolytstörung** dar, welche häufig als Zufallsbefund festgestellt wird, doch in manchen Fällen auch für ausgeprägte Symptome verantwortlich ist. Während eine Hyponatriämie in den Notaufnahmen in 10% der Laborbefunde von notfallmäßigen Krankenhausaufnahmen aufscheint [1], liegt sie bei beinahe 20% der Patient*innen auf einer Intensivstation [2] und bei 30–40% der Hospitalisierten vor [3, 4, 5].

Hyponatremia. Etiology, diagnosis and acute therapy

Hyponatremia is one of the most common electrolyte disorders in emergency departments and hospitalized patients. Serum sodium concentration is controlled by osmoregulation and volume regulation. Both pathways are regulated via the release of antidiuretic hormone (ADH). Syndrome of inappropriate release of ADH (SIADH) may be caused by neoplasms or pneumonia but may also be triggered by drug use or drug abuse. Excessive fluid intake may also result in a decrease in serum sodium concentration. Rapid alteration in serum sodium concentration leads to cell swelling or cell shrinkage, which primarily causes neurological symptoms. The dynamics of development of hyponatremia and its duration are crucial. In addition to blood testing, a clinical examination and urine analysis are essential in the differential diagnosis of hyponatremia.

Keywords

Water-electrolyte imbalance · Inappropriate ADH syndrome · Water intoxication · Osmotic demyelination syndrome · Workflow

► Merke

Hyponatriämie tritt in den Notaufnahmen in 10%, auf Intensivstation in fast 20% und bei 30–40% der Hospitalisierten auf.

Definition

Im Allgemeinen hat man sich darauf geeinigt, Natriumwerte im Serum < 135 mmol/l als pathologisch anzusehen. Die europäischen Leitlinien unterteilen auf Basis der **Laborwerte** in leichte (135–130 mmol/l), moderate (129–125 mmol/l) und profunde (< 125 mmol/l) Hyponatriämie. Der Begriff „schwer“ wird in der Definition bewusst nicht verwendet und der Einteilung der **klinischen Symptomatik** vorbehalten. Diese wird nach Ausprägungsformen in „schwer“, „mittelschwer“ und „leicht“ eingeteilt (Tab. 1; [6]).

Diagnostik

In der Labordiagnostik der Serum-Natriumkonzentration kommen **ionenselektive Elektroden** zum Einsatz. Beim Verwenden der indirekten Potentiometrie (Standardlabor) als Messmethode kommt es bei Vorliegen hoher Konzentration von Proteinen (multiples Myelom, M. Waldenström) [7, 8] oder Lipiden (Hypertriglyceridämie) im Blut aufgrund der Probenaufbereitung (Verdünnung) zu falschen Ergebnissen. Zum Ausschluss dieser sog. **Pseudohyponatriämie** kann die Osmolalität im Serum bestimmt werden, wobei eine iso-

Tab. 1 Einteilung der Hyponatriämie nach Schweregrad der Symptome [6]

Schweregrad	Symptom
Mittelschwer	Übelkeit ohne Erbrechen
	Leichte bis mittelschwere Bewusstseinsstörung
	Kopfschmerzen
Schwer	Erbrechen
	Kardiorespiratorische Dekompensation
	Abnormale und tiefe Schläfrigkeit
	Tonisch-klonische Krampfanfälle
	Koma (Glasgow Coma Scale ≤ 8)

oder hypertone Osmolalität bei stark erniedrigter Serum-Natriumkonzentration auf eine Pseudohyponatriämie hinweist. Alternativ kann die Messung mittels Blutgasanalyse-Geräten direkt aus dem Blut erfolgen. Die darin zur Anwendung kommende direkte Potentiometrie misst das Serum-Natrium auch bei Hypertriglyzeridämie oder Hyperproteinämie korrekt [9].

► **Merke**

Durch die Probenaufbereitung im Labor kann es bei erhöhten Proteinen und Lipiden zur Messung falsch-niedriger Serum-Natriumkonzentrationen kommen.

Physiologie und Pathophysiologie

Physiologische Aspekte

Grundlegend gilt es bei der Interpretation vom Serum-Natrium zu verstehen, dass es sich dabei stets um das Verhältnis zwischen der absolut gelösten Menge an Natrium und dem **extrazellulären Wasser** handelt. Dieselbe absolute Menge an Natrium kann bei Zunahme des extrazellulären Volumens zu einer Hypo- und bei Abnahme desselben zu einer Hypernatriämie führen (Abb. 1). Aufgrund des **dominierenden Einflusses** von Natrium im Extrazellulärraum haben Schwankungen in der Natriumkonzentration Auswirkungen auf die Serum-Osmolalität [10]. Die Serum-Osmolalität lässt sich anhand der Gl. 1 abschätzen (Harnstoff und Glukose sind unter Normalbedingungen zu vernachlässigen).

Formel 1. Berechnung der Serum-Osmolalität [mosmol/kg]

$$\begin{aligned} \text{Serum-Osmolalität [mosmol/kg]} \\ = 2 \cdot \text{Serumnatrium [mmol/l]} + \text{Blutzucker [mg/dl]} / 18 \\ + \text{Serum-Harnstoff [mg/dl]} / 6 \end{aligned}$$

Veränderungen in der Serum-Osmolalität führen zu Wasserverschiebungen. Bei einer **hypotonen Hyponatriämie** bewirkt die höhere Osmolalität in den Zellen gegenüber dem extrazellulären Raum eine Flüssigkeitsumverteilung in die Zelle zum Ausgleich des osmotischen Gradienten und führt auf diese Weise zur **Zellschwellung**.

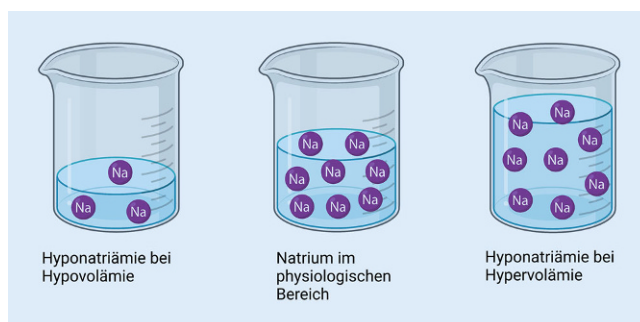


Abb. 1 ▲ Veränderung der Natriumkonzentration im Verhältnis von Gesamtmenge zu Verteilungsvolumen

Eine pathologische Serum-Natriumkonzentration ist entweder Ausdruck einer Störung der Osmoregulation oder des Volumenhaushalts.

► **Merke**

Eine Änderung der Natriumkonzentration ist stets als Änderung der Natriummenge im Verhältnis zum Lösungsvolumen zu interpretieren.

Osmoregulation

Die Messung der Osmolalität findet im **Hypophysenhinterlappen** statt und regelt über die Ausschüttung von ADH, welches mehrere unabhängige Wirkungsorte aufweist, die Aufrechterhaltung der Homöostase. Bei verminderter Wasserzufuhr wird aufgrund steigender Serum-Osmolalität vermehrt ADH freigesetzt. In der Niere führt das freigesetzte ADH über die Aktivierung von V2-Rezeptoren nicht nur zum Einbau von **Aquaporinen** im Sammelrohr, sondern auch zur Aktivierung bereits bestehender Kanäle, um eine schnelle Regulation zu ermöglichen [11]. Diese unter ADH gesteigerte Wasserrückresorption führt in der Folge zu einer Antidiurese und erhöhter Harn-Osmolalität. Bei vermehrter Wasseraufnahme wird die ADH-Sekretion unterdrückt, was in der Ausscheidung mehr „freien“ Wassers resultiert, gekennzeichnet durch geringe Osmolalität des Urins.

► **Merke**

Die Serum-Natriumkonzentration ist ein relativer Wert und reflektiert nicht die absolute Natriummenge im Körper.

Kreislaufregulation

Für die Kreislaufregulation (Volumenregulation) gilt: Neben der Osmolalität ist das effektiv zirkulierende Volumen ein entscheidender Faktor für die Ausschüttung von ADH. Mit Abnahme des zirkulierenden Blutvolumens und damit verbunden der Gefäßwandspannung im linken Vorhof, im Karotissinus und im Aortenbogen steigt die ADH-Sekretion, um über eine vermehrte Wasserrückresorption in der Niere das fehlende Volumen zu kompensieren [12]. Von den **Barorezeptoren** wahrgenommen werden kann jedoch nur das im **Gefäßsystem** zirkulierende Volumen, nicht das Gesamtlösungsvolumen im Körper. Im Zustand der Eu- oder Hypervolämie wird die ADH-Sekretion ausschließlich anhand der Osmolalität reguliert, während bei Hypovolämie zusätzlich eine Stimulation der Sekretion durch Barorezeptoren vorliegt. Osmo- und Barorezeptoren regulieren unabhängig voneinander. Eine durch Hypovolämie getriggerte ADH-Freisetzung führt meist zu einem Abfall der Serum-Natriumkonzentration [11, 13].

► **Merke**

Bei intravasaler Hypovolämie dominiert die Volumenregulation gegenüber der Osmoregulation selbst zum Preis einer sich dabei entwickelnden Hyponatriämie.

Pathophysiologische Gesichtspunkte

Zellschwellung und Gegenregulation

Auf zellulärer Ebene führen Schwankungen in der Serum-Natriumkonzentration zu **Flüssigkeitsverschiebungen** zwischen den

Zellen und dem **interzellulären Raum**. Von dieser Zellschwellung sind alle Zellen im Körper betroffen, jedoch reagieren die Zellen im Gehirn empfindlicher auf Schwankungen des Zellvolumens, da eine Ausdehnung des Gehirns durch die Schädelknochen räumlich begrenzt ist. Die **zelluläre Volumenregulation** versucht, dieser osmotisch bedingten Schwellung entgegenzuwirken, indem sie osmotisch wirksame Teilchen aus der Zelle transportiert. Eine schnelle Adaptation tritt innerhalb von Stunden ein und transportiert Elektrolyte aus der Zelle, jedoch reicht diese nicht, um das ursprüngliche Volumen wiederherzustellen. Im weiteren Verlauf kommt es zur langsamen Adaptation, bei welcher **organische Osmolyte** aus der Zelle transportiert werden. Die **Transportkapazität** hierfür ist allerdings deutlich geringer ausgeprägt und benötigt zwischen 24 und 48 h [6, 14]. Eine schwere Symptomatik ist somit Hinweis auf eine unvollständige zelluläre Volumenregulation und damit auf ein akutes Geschehen.

► Merke

Die Volumenregulation der Hirnzellen führt zur Freisetzung von Osmolyten, um die Osmolalitätserniedrigung im Serum auszugleichen, und benötigt etwa 48 h.

Klinische Symptomatik

Generelle Symptome einer Hyponatriämie sind meist unspezifisch und umfassen **Gangunsicherheit**, **Schwindel** oder leichte **Kopfschmerzen** [4, 15]. Eine **akute Hyponatriämie** manifestiert sich vordergründig mit neurologischen Symptomen als Resultat der hyponatriämischen **Enzephalopathie**. Zum Spektrum der Symptome gehören kognitive Beeinträchtigungen wie Konzentrationsdefizite oder Somnolenz bis hin zu Erbrechen, **Krampfanfällen** und schweren **Bewusstseinsstörungen** [6]. Der Schweregrad der Symptomatik korreliert mit der Geschwindigkeit der Entstehung der Hyponatriämie und ist somit mehr ein Ausdruck der Dynamik (Geschwindigkeit, mit der das Natrium fällt) als des absoluten Unterschieds. Eine schwere Symptomatik bei nur moderat gesenkten Serum-Natriumkonzentrationen spricht eher für eine akute Hyponatriämie (<48 h), während bei einer tiefen Hyponatriämie kombiniert mit geringen Symptomen von einem chronischen Geschehen (>48 h/unbekannt) auszugehen ist. Bei einer **Hypervolämie** können (zusätzlich) kardiorespiratorische Symptome wie akute **kardiale Dekompensation** oder **hypertensive Entgleisung** auftreten.

► Merke

Faustregel:

Schwere Symptomatik und moderate Hyponatriämie spricht meist für eine akute Hyponatriämie.

Leichte Symptomatik und tiefe Hyponatriämie spricht meist für eine chronische Hyponatriämie.

Ätiologie der Hyponatriämie im akutmedizinischen Setting

Häufige Ursachen

Inadäquate Antidiurese (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH). Bei einer pathologisch **erhöhten ADH-Kon-**

Tab. 2 Diagnosekriterien für das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Essenzielle Kriterien	Unterstützende Kriterien
Wirksame Serum-Osmolalität < 275 mosmol/kg	Serum-Harnsäure < 0,24 mmol/l (< 4 mg/dl)
Klinische Euvolämie	Serum-Harnstoff < 3,6 mmol/l (< 21,6 mg/dl)
Urin-Osmolalität > 100 mosmol/kg bei etwas verringerter wirksamer Osmolalität	Korrektur der Hyponatriämie durch Flüssigkeitsrestriktion
Urin-Natriumkonzentration > 30 mmol/l bei normaler Salz- und Wasseraufnahme	Erfolgreiche Korrektur der Hyponatriämie nach Infusion mit 0,9%iger Kochsalzlösung
Keine Nebennieren-, Schilddrüsen-, Hypophysen- oder Niereninsuffizienz	Fraktionelle Harnsäureexkretion > 12 %
Keine kürzliche Diuretika-einnahme	Fraktionelle Natriumexkretion > 0,5 %
–	Fraktionelle Harnstoffexkretion > 55 %

zentration kommt es zu verminderter Wasserausscheidung bei erhöhter Harn-Osmolalität, also dem Syndrom der inadäquaten Antidiurese (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH). Die übermäßige Ausschüttung von ADH erfolgt hierbei unabhängig von einem osmotischen Stimulus. Eine pathologisch **gesteigerte Freisetzung** kann in der Hypophyse (Medikamente, zentrale Stimuli wie Übelkeit oder Schmerz) oder ektopisch, an anderer Stelle, wie in der Lunge (z.B. kleinzelliges Bronchuskarzinom, schwere Pneumonie [16]) stattfinden [6]. Notfallmedizinisch sind v. a. medikamentös induzierte SIADH durch **Drogenkonsum** (Ecstasy, Opiate usw.) von Bedeutung. Zur Diagnosestellung einer inadäquaten Ausschüttung von ADH (SIADH) wurden essenzielle und unterstützende Kriterien erarbeitet ([17]; Tab. 2).

Intravasale Hypovolämie. Wie bereits bei der Volumenregulation beschrieben, wird die Ausschüttung von ADH auch über das effektiv zirkulierende Volumen reguliert. Eine auf diese Weise entstehende Hyponatriämie kann mit dem Bild einer **manifesten Hypovolämie** (z.B. Dehydrierung, diuretikavermittelte Volumendepletion, Nebennierenrindeninsuffizienz, Hypothyreose) oder **peripheren Hypovolämie** (z.B.: Herzinsuffizienz, Leberinsuffizienz, nephrotisches Syndrom), welche sich im Auftreten von Ödemen zeigt, assoziiert sein [6, 18]. Dieser auf den ersten Blick paradox erscheinende Konstellation liegt der Umstand zugrunde, dass all diese Erkrankungen durch ein erniedrigtes zirkulierendes Volumen gekennzeichnet sind. Trotz der klinischen Interpretation einer Hypovolämie besteht aufgrund der zugrunde liegenden Erkrankung, oftmals verstärkt durch den Einsatz von Diuretika, eine intravasale Hypovolämie. Folglich nehmen die Barorezeptoren ein zu geringes intravasales Volumen wahr, und die **ADH-bedingte Flüssigkeitsrückresorption** verdünnt das im Serum verbliebene Natrium. Die Aktivierung der Barorezeptoren bewirkt auch eine **vermehrte Natriumretention** der Nieren, wodurch die Natriumkonzentration im Harn typischerweise erniedrigt ist, es sei denn, es besteht eine zeitgleiche Diuretikatherapie mit daraus resultierender Natriure-

Tab. 3 Häufige Ursachen von Hyponatriämie als Folge einer übermäßigen Zufuhr freien Wassers/hypotoner Flüssigkeit
Tea-and-Toast-Syndrom
Primäre Polydipsie
Beer Potomania
Koloskopievorbereitung
Belastungsassoziierte Hyponatriämie
TURP(transurethrale Prostataresektion)-Syndrom

se. **Spezielle Formen** einer Hypovolämie stellen die endokrinen Störungen der (akuten) Nebennierenrindeninsuffizienz oder der schweren Hypothyreose dar.

► **Merke**

Eine intravasale Hypovolämie kann trotz des klinischen Eindrucks einer Hypervolämie (Ödeme) bestehen.

Übermäßige Flüssigkeitszufuhr/Polydipsie. Eine Zufuhr von hypotoner Flüssigkeit reduziert die Serum-Osmolalität und aktiviert damit die Wasserdiurese [19]. Die zugeführte Flüssigkeit muss aufgrund der Funktionsweise der Niere mit einem Mindestgehalt an Elektrolyten ausgeschieden werden (Molenlast; 10 mosmol/kgKG/Tag bei ausgewogener Ernährung). Bei gesunden Nieren liegt die Grenze der maximalen Verdünnung des Urins im Bereich von 50 mosmol/l. Eine 70 kg schwere Person wäre somit in der Lage, 14 l Urin im Tag auszuschcheiden, ohne Wasser zu retinieren. Ernährt sich die Person im Extremfall nur von Tee und Toast („Tea-and-Toast-Syndrom“) oder Bier („beer-drinking potomania“), so sinkt die Molenlast und das Volumen, welches ausgeschieden werden kann [20, 21, 22]. Jeder Liter über dieser Grenze kann, selbst bei absolut unterdrückter ADH-Sekretion, nicht mehr ausgeschieden werden und wird retiniert. Jenes zusätzlich im Körper verbliebene Volumen verdünnt die absolute Natriummenge im Körper und resultiert in einer niedrigeren Serum-Natriumkonzentration. Die Grenze der möglichen Ausscheidung kann jedoch auch bei regulärer Elektrolytzufuhr überschritten werden, wenn die Patient*innen (z. B. aufgrund einer psychischen Erkrankung oder übereifriger Befolgung von Hydratationsprotokollen im Rahmen einer Koloskopievorbereitung) enorme Mengen (mehrere Liter) an Wasser in kurzer Zeit zu sich nehmen. Intraoperativ kann eine **Volumenüberladung** im Rahmen eines **TURP-Syndroms** zustande kommen. Dieses zunehmend an Bedeutung verlierende Syndrom entsteht bei transurethralen Prostataresektionen (TURP) durch die Irrigation mit hypotonen Spüllösungen. Üblicherweise wird eine 1,5%ige

Glycin-Lösung mit einer Gesamtosmolalität von 200 mosmol/kg verwendet. Bei längerer Operationsdauer (> 1 h) werden größere Mengen absorbiert (10–30 ml/min Resektionszeit), wodurch es zu einer akuten Hyponatriämie mit Volumenüberladung kommt (Tab. 3).

► **Merke**

Die Niere benötigt Osmolyte, um Wasser auszuschcheiden. Stehen diese nicht ausreichend zur Verfügung, verbleibt Wasser im Körper und verdünnt das Natrium.

Seltenerer Ätiologien

Belastungsassoziierte Hyponatriämie („exercise-associated hyponatremia“, EAH). Bei **Extremsportlern** (z. B. Marathonlauf) kann die Kombination aus einer übermäßigen Wasserzufuhr und dem Verlust von Natrium über den Schweiß zum Krankheitsbild einer belastungsassoziierten Hyponatriämie (EAH) mit Lungen- und **Hirnödem** führen [23, 24, 25, 26]. Das Risiko, dieses Krankheitsbild zu entwickeln, ist hierbei auch von der **individuellen Schweißproduktion** abhängig (Schweißosmolalität, -natriumgehalt, -volumen) [27, 28, 29]. Zudem ist auch hier eine inadäquate, nicht vollständig unterdrückte ADH-Sekretion selbst bei normaler Serum-Osmolalität durch intensive sportliche Belastung von Relevanz [30]. Die Inzidenz der EAH hängt von der Dauer der Belastung ab. In Marathon- und Triathlonläufen wird eine Inzidenz bis zu 18% beschrieben, während diese bei Läufen mit einer Distanz von 161 km auf bis zu 51% ansteigen kann [31]. Insgesamt treten Symptome aufgrund einer EAH jedoch selten auf (1% der Fälle) [32].

► **Merke**

Ungünstige Kombinationen aus Osmolalität, Natriumgehalt und Schweißvolumen können bei nichtunterdrückter ADH-Sekretion bei Extremsportlern zur EAH führen.

Zerebrales Salzverlustsyndrom. Pathologische Veränderungen im ZNS können die **zentrale Steuerung** der Natriumhomöostase beeinträchtigen. Patient*innen mit einer lokalen Schädigung des ZNS wie einer **Subarachnoidalblutung** [33], einem Schädel-Hirn-Trauma [34] oder einem Schlaganfall [35] sowie **hirntote Patient*innen** können ein zerebrales Salzverlustsyndrom mit Folgen für den Natriumhaushalt entwickeln. Kennzeichen für das Vorliegen ist eine erhöhte Serum-Harnstoffkonzentration bei gleichzeitig erniedrigter Serum-Harnsäurekonzentration sowie Zeichen einer Hypovolämie wie erniedrigter zentralvenöser Druck oder ortho-

Tab. 4 Akutmedizinisch relevante Ätiologien und Befundkonstellationen einer Hyponatriämie		
Krankheitsbild	Diagnostik	
	Hyponatriämie + Harn-Osmolalität	Zusätzliches Diagnosekriterium
SIADH (Syndrom der inadäquaten Antidiurese)	> 100	Harn-Natrium \geq 30
Intravasale Hypovolämie	> 100	Harn-Natrium < 30 (nicht unter Diuretikawirkung!)
Übermäßige Flüssigkeitszufuhr	< 100	Harn-Natrium variabel
Zerebrales Salzverlustsyndrom	> 300	Harn-Natrium \geq 30 (24 h Natriumausscheidung erhöht)
Belastungsassoziierte Hyponatriämie	variabel	Extreme körperliche Belastung

statische Hypotension [6]. Zusätzlich liegt eine erhöhte Natriumausscheidung über 24 h vor, welche sich durch eine Urin-Natriumkonzentration $\gg 30$ mmol/l und erhöhtes Harnvolumen ergibt (Tab. 4). Vordergründig scheint eine vermehrte Freisetzung von B-Typ-natriuretischem Peptid verantwortlich zu sein, jedoch sind die pathophysiologischen Mechanismen nicht vollständig geklärt [36, 37, 38].

► **Merke**

Pathologische Veränderungen im ZNS können Auswirkungen auf den Natriumhaushalt haben.

Handlungsalgorithmus bei Hyponatriämie

Zentrale Aspekte der Behandlung einer Hyponatriämie sind die Interpretation der Laborwerte sowie die Einschätzung der klinischen Symptomatik. Auf die einzelnen Schritte wird im Folgenden eingegangen.

Schritt 1: Hypoosmolalität verifizieren

Zu Beginn des Handlungsalgorithmus gilt es, den abnormen Laborbefund einer hypotonen Hyponatriämie zu verifizieren und eine Pseudohyponatriämie auszuschließen (Gl. 1). Falls das Natrium mittels **Blutgasanalyse** bestimmt wurde, entfällt dieser Schritt. Auszuschließen wäre zudem das Vorliegen **exogener Osmolyte** (z. B. Hyperglykämie). Eine durch eine **Hyperglykämie** entstehende Umverteilung von freier Flüssigkeit führt zwar ebenso zu einer Hyponatriämie, jedoch aufgrund der osmotisch wirksamen Glukose zu keiner Hypoosmolalität [39]. Die resultierende isotope/**hypertone Hyponatriämie** bedarf keiner Therapie. Die korrigierte Serum-Natriumkonzentration kann mithilfe der Gl. 2 errechnet werden, um eine durch Hyperglykämie entstandene Hyponatriämie auszuschließen. Liegt eine **hypotone Hyponatriämie** vor, folgt Schritt 2.

Formel 2. Korrigierte Serum-Natriumkonzentration bei Hyperglykämie

$$\begin{aligned} \text{Korr. Serum Na}^+ &= \text{gemessenes Na}^+ + 2,4 \cdot \frac{\text{Glukose (mg/dl)} - 100 \text{ (mg/dl)}}{100 \text{ (mg/dl)}} \\ \text{Korr. Serum Na}^+ &= \text{gemessenes Na}^+ + 2,4 \cdot \frac{\text{Glukose (mmol/l)} - 5,5 \text{ (mmol/l)}}{5,5 \text{ (mmol/l)}} \end{aligned}$$

Schritt 2: Einschätzung der Klinik und Therapieinitiierung

Beim Vorliegen einer **mittelschweren oder schweren Symptomatik** (Tab. 1) steht die rasche Therapieinitiierung im Vordergrund. Andernfalls kann direkt mit Schritt 3 (weiterführende Diagnostik) weitergemacht werden. Für die weiterführende Diagnostik sollte auch bei mittelschwerer oder schwerer Symptomatik vor Therapieinitiierung eine Harnprobe gewonnen werden (Abb. 2).

Bei **Hyper- und Euvolämie** können 150 ml einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 min ohne Bedenken verabreicht werden. Dies kann im 20-min-Intervall mit bis zu insgesamt 4 Infusionen wiederholt werden, um eine Steigerung von 6 mmol/l in 6 h zu erreichen: **6-by-6-Regel**. Bei Übergewichtigen oder schlanken Personen empfiehlt sich anstatt der 150 ml eine **gewichtsbezogene Verabreichung** von 2 ml/kgKG, da bei fixen Dosierungen in Abhängigkeit vom Körpergewicht sowohl Über- als auch Unterkorrekturen beschrieben sind [40].

► **Merke**

Als Faustregel kann Folgendes angenommen werden:

1 ml/kgKG einer 3%igen NaCl-Lösung hebt die Serum-Natriumkonzentration etwa um 1 mmol/l.

Kommt es nach der Initialtherapie zur **Besserung** der Symptome, sollte die Therapie mit 3% NaCl gestoppt und die Serum-Natriumkonzentration nach 6 h, 12 h und ab **Stabilisierung** täglich gemessen werden.

Ist keine Besserung zu beobachten, sollte die Therapie mit 3% NaCl fortgeführt werden bis entweder 130 mmol/l Serum-Natriumkonzentration *oder* eine Steigerung von insgesamt 10 mmol/l in 24 h erreicht worden ist *oder* sich die **Symptome gebessert** haben [6]. Die empfohlene Zunahme der Serum-Natriumkonzentration beträgt 1 mmol/l pro Stunde. Der hierfür benötigte Natriumbedarf kann mithilfe der Adrogue-Madias-Formel abgeschätzt werden. Bei ausbleibender Besserung der Symptome sollte zudem eine andere Ursache mittels einer **bildgebenden Diagnostik** ausgeschlossen werden.

Formel 3. Adrogue-Madias-Formel

Na⁺ Korrektur pro Liter

$$= \frac{\text{Na}^+ \text{ Konzentration in Infusion (mmol/l)} - \text{Na}^+ \text{ Konzentration im Serum (mmol/l)}}{\text{Gesamtkörperwasser}^* + 1}$$

$$\frac{\text{gewünschte Korrektur des Na}^+}{\text{Na}^+ \text{ Korrektur pro Liter}} = \text{Liter der Infusionslösung}$$

* Gesamtkörperwasser = KG × Faktor.

Der Faktor entspricht je nach Alter und Körperzusammensetzung:

- 0,6 bei Kindern und bei Männern < 70 Jahren
- 0,5 bei Frauen < 70 Jahren und bei Männern ≥ 70 Jahren,
- 0,45 bei Frauen ≥ 70 Jahren

1000 ml **0,9%** NaCl beinhalten 9 g entsprechend **154 mmol Na** (308 mosmol/kg)

1000 ml **3%** NaCl beinhalten 30 g entsprechend **513 mmol Na** (1026 mosmol/kg)

1000 ml **5%** NaCl beinhalten 50 g entsprechend **855 mmol Na** (1710 mosmol/kg)

Der reale Anstieg des Serum-Natrium hängt neben dem Körpergewicht von verschiedenen Faktoren wie Harn-Osmolalität und Diurese ab. Liegt die Harn-Osmolalität über der Osmolalität der

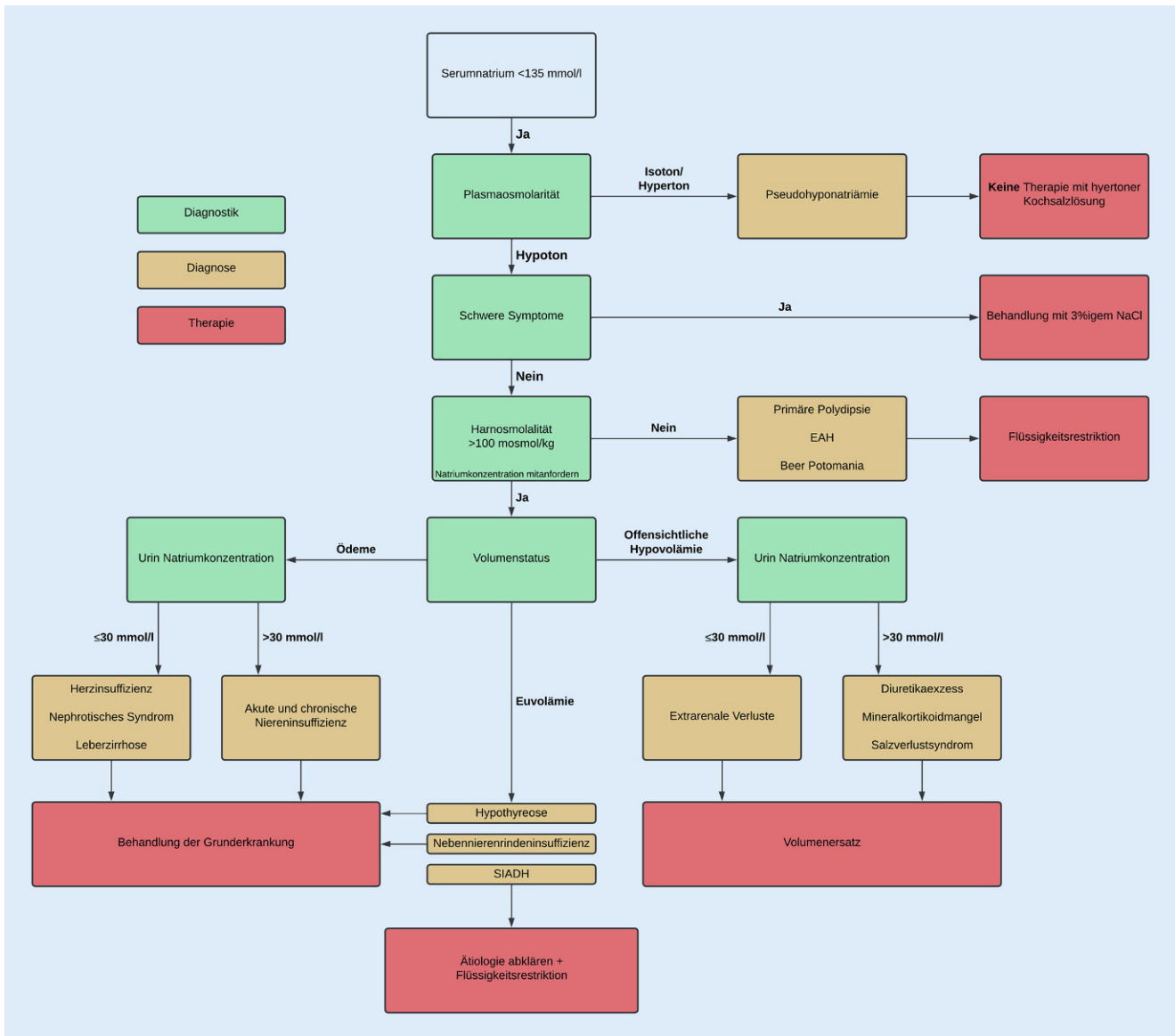


Abb. 2 ▲ Diagnose + Handlungsalgorithmus bei Hyponatriämie. EAH belastungsassoziierte Hyponatriämie, „exercise-associated hyponatremia“; SIADH Syndrom der inadäquaten Antidiurese

verabreichten Flüssigkeit, kommt es zu einer Wasserretention und damit zu einem weiteren Absinken der Serum-Natriumkonzentration. Während bei einer 3%igen NaCl-Lösung die Osmolalität praktisch immer über der Harn-Osmolalität liegt, kann die Osmolalität einer 0,9%igen NaCl-Lösung darunterliegen. Besondere Beachtung kommt dem Auftreten von **Polyurie** unter Behandlung zu. Hier kann es zu einem unerwartet raschen Anstieg des Serum-Natriums kommen.

Klinisch manifest hypovolämie Patient*innen stellen in der Behandlung der hypotonen Hyponatriämie eine Sonderform dar. Hier gilt es, die Hypovolämie (zusätzlich) mittels **isotonen Kristalloiden**, bevorzugt 0,9% NaCl (0,5–1 ml/kg/h), und somit gleichzeitig die übermäßige ADH-Ausschüttung und die daraus resultierende Hyponatriämie zu behandeln.

► Merke

Liegt die Harn-Osmolalität über der Osmolalität der verabreichten Flüssigkeit, kommt es zu einer Wasserretention.

Schritt 3: Weiterführende Diagnostik und Therapie

Im Fall einer fehlenden klinischen Manifestation oder bei leichten Symptomen sollten alle Infusionen und die Gabe potenziell SIADH auslösender Medikamente (Tab. 5), falls möglich, beendet und parallel mit der Diagnostik fortgeführt werden.

Urindiagnostik. Die Harnanalytik erfolgt idealerweise vor Einleitung der Therapiemaßnahmen (am besten zeitgleich mit der Blutprobe). In der Harnprobe sollten sowohl die **Harn-Osmolalität** als auch die **Natriumkonzentration** (falls möglich, idealerweise auch die Harnsäure und das Kreatinin im Harn) bestimmt werden. Ist die

Tab. 5 Antidiuretisches Hormon (ADH) freisetzende/verstärkende Medikamente [·]	
Zentral wirksam	Peripher wirksam
Antidepressiva	ADH-Analoga
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI)	Desmopressin
Trizyklische Antidepressiva	Oxytozin
Monoaminoxidasehemmer (MAOI)	Terlipressin
Venlafaxin	Vasopressin
Antiepileptika	Thiaziddiuretika
Carbamazepin	Hydrochlorothiazid
Oxcarbazepin	Amiodaron
Valproinsäure	Protonenpumpenhemmer (PPI)
Lamotrigin	Monoklonale Antikörper
Antipsychotika	Clofibrat
Phenothiazine	Levamisol
Butyrophenon	Interferon
Drogen	Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)
Opiate	
MDMA (3,4-Methylendioxyamphetamin, Ecstasy)	
Nikotin	
Chemotherapeutika	
Vincaalkaloide	
Platine	
Ifosfamid	
Melphalan	
Cyclophosphamid	
Methothrexat	
Pentostatin	

Harn-Osmolalität sehr niedrig (< 100 mosmol/kg – absolute ADH-Unterdrückung), ist eine zu große absolute/relative Flüssigkeitsaufnahme (z. B. Polydipsie) die Ursache der Hyponatriämie.

Volumenstatus. Als weiterer diagnostischer Aspekt ist nach der Urindiagnostik der Volumenstatus der Patient*innen zu beurteilen (Blutdruck, Puls, **Orthostasereaktion**, Halsvenen). Sowohl die Sensitivität als auch die Spezifität der klinischen Untersuchung in Hinblick auf den Volumenstatus ist jedoch gering [41, 42]. Eine periphere Hypervolämie kann durch Volumenüberladung entstehen (primär) oder sich sekundär als Folge von Krankheiten manifestieren. Liegt eine sekundäre Hypervolämie vor, ist dennoch an eine mögliche intravasale Hypovolämie zu denken. Sowohl bei den peripher **hypervolämen** als auch bei den **hypovolämen** Patient*innen ist die zuvor bereits veranlasste Messung der Natriumkonzentration im Urin zur weiteren Differenzierung hilfreich. Ein Natrium < 30 mmol/l lässt auf eine renale Minderperfusion und damit eine effektive Hypovolämie schließen. Bei nicht verwertbaren Natriumkonzentrationen im Urin aufgrund von Diuretikaeneinnahme sollte die fraktionelle **Harnsäureexkretionsrate** (< oder > 12%) mithilfe des Kreatinins bestimmt und zur Unterscheidung genutzt werden. Eine Harnsäureexkretionsrate von < 12% spricht für ein erniedrigtes effektiv zirkulierendes Blutvolumen.

► Merke

Die Harnanalytik erfolgt idealerweise vor Einleitung der Therapiemaßnahmen (am besten zeitgleich mit der Blutprobe).

Formel 4. Formel zur Berechnung der fraktionellen Harnsäureexkretion in Prozent

$$\begin{aligned} \text{Fraktionelle Exkretion (Harnsäure)} \\ = \frac{\text{Harnsäure (Urin)} \cdot \text{Kreatinin (Serum)}}{\text{Kreatinin (Urin)} \cdot \text{Harnsäure (Serum)}} \times 100 \end{aligned}$$

Behandlung zugrunde liegender Krankheitsbilder

SIADH. Primäres Ziel sind Identifizierung und Behebung der auslösenden Ursache (z. B. Absetzen psychotroper Substanzen), verbunden mit einer **Flüssigkeitsrestriktion**. Nach Beheben der Ursache kommt es meist innerhalb von 24–48 h zu einer Normalisierung der ADH-Freisetzung, wobei auf eine zu schnelle Korrektur geachtet werden sollte (s. Fallbeispiel). Erst wenn diese Maßnahme nicht erfolgreich ist, sollte auf eine **tägliche Gabe** von **Harnstoff** 0,25–0,50 g/kg oder die Verabreichung von **Schleifendiuretika** in Kombination mit **oralem NaCl** umgestiegen werden. Nur bei gesicherter Diagnose eines SIADH und unter engmaschiger Serum-Natriumkontrolle (6-h-Intervall in den ersten 48 h) kann als letzter Schritt die Verabreichung eines Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten, z. B. **Tolvaptan**, erfolgen. Cave: Nach Gabe eines Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten sind rasche und hohe Anstiege der Serum-Natriumkonzentration beschrieben [43, 44]. Eine Dosis von 7,5 mg statt der empfohlenen 15 mg hat sich als effektiv und sicher erwiesen [45, 46].

Intravasale Hypovolämie. Manifeste Hypovolämie bedarf zusätzlich eines Volumenersatzes mit 0,5–1 ml/kg/h von 0,9% NaCl (oder **balancierten Kristalloiden**) [6], um die erhöhte ADH-Sekretion zu reduzieren. Bei ödematösen Zustandsbildern (d. h. Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) besteht die Behandlung in der Therapie der Grunderkrankung.

Übermäßige Zufuhr von hypotoner Flüssigkeit. Therapeutisch sollte hier primär eine Flüssigkeitsrestriktion angestrebt und die Grunderkrankung therapiert werden.

Belastungsassoziierte Hyponatriämie. Die belastungsassoziierte Hyponatriämie ist **selbstlimitierend**, und nur beim Auftreten von Symptomen sollte die Verabreichung einer hypertonen Lösung erwogen werden.

Zerebrales Salzverlustsyndrom. Die ausgeprägte Natriuresis führt zu einem extrazellulären Flüssigkeitsverlust und zur Hypovolämie. Es wird empfohlen, das zerebrale Salzverlustsyndrom mit 0,9% NaCl oder einer balancierten kristalloiden Lösung (je nach Harn-Osmolalität) zu behandeln. Bei einer Harn-Osmolalität > 300 mosmol/kg ist **hypertone Kochsalzlösung** kontinuierlich bis zur Normalisierung des Serum-Natriums zu verabreichen.

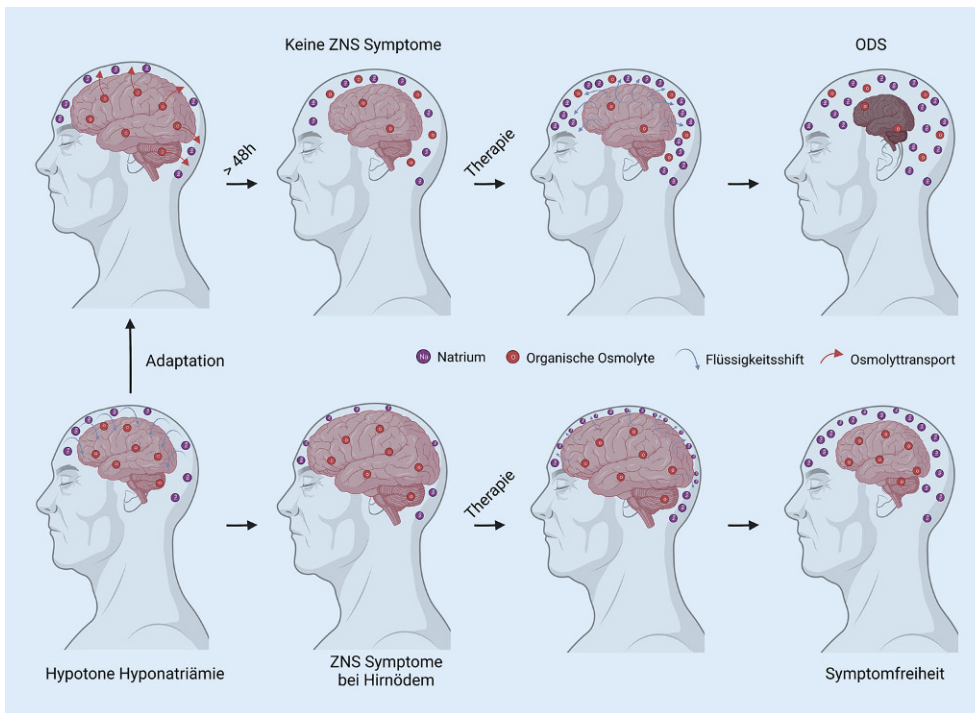


Abb. 3 ▲ Schematische Darstellung von intrazerebralen Flüssigkeitsverschiebungen durch Hyponatriämie mit bzw. ohne Adaptation und Konsequenzen einer Therapie mit 3%igem NaCl. ODS osmotisches Demyelinisierungssyndrom, ZNS zentrales Nervensystem

Schritt 4: engmaschiges Monitoring des Natriumverlaufs und Vermeidung von Komplikationen

Unter engmaschigen Kontrollen ist die Messung der Serum-Natriumkonzentration nach 6 und 12 h bei Besserung der Symptome nach einem initialen Anstieg um 6 mmol/l zu verstehen. Solange mit einer 3%igen hypertonen NaCl-Lösung therapiert wird, ist eine Messung alle 4 h empfohlen. Um einen zu raschen Anstieg der Serum-Natriumkonzentration durch Wiedereinsetzen der Diurese nicht zu übersehen, sollte die **Harnausscheidung quantitativ** erfasst werden (Cave: Polyurie).

Osmotisches Demyelinisierungssyndrom. Eine zu schnelle Korrektur der Serum-Natriumkonzentration ist Ursache des osmotischen Demyelinisierungssyndroms (Abb. 3), welches bei 0,28–0,5% der Hyponatriämien auftritt [47, 48, 49]. Entscheidend ist beim Demyelinisierungssyndrom der zeitliche Zusammenhang bei der Entstehung der Hyponatriämie. Je langsamer die Serum-Natriumkonzentration fällt, desto mehr Zeit haben die Zellen, sich zu adaptieren. Im Rahmen der Adaptation wird die **intrazelluläre Osmolalität** gesenkt und hypoton gegenüber dem Normzustand vor Adaptation. Haben die **Hirnzellen** in der Therapie nicht genug Zeit zu einer Umkehr der Adaptation, kommt es zum Demyelinisierungssyndrom. Die Symptome des Demyelinisierungssyndroms [50, 51] reichen von einer Schwäche in den Extremitäten bis zum **Atemstillstand** [49, 52]. Risikofaktoren für ein osmotisches Demyelinisierungssyndrom sind in der Tab. 6 angeführt.

Befinden sich die Zellen bereits im adaptierten Zustand, muss die notwendige Korrektur des Serum-Natriums langsam erfolgen,

während bei Auftreten innerhalb von 48 h, also bei akuter Hyponatriämie, nötigenfalls ein schnellerer Anstieg akzeptiert werden kann. Bei **geringer Symptomatik** und Unklarheit über den Beginn oder > 48 h sollte den **Korrekturgrenzen** besondere Beachtung geschenkt werden. Ein Demyelinisierungssyndrom tritt im Großteil der Fälle auf, wenn die Korrekturgrenzen nicht eingehalten werden, ist jedoch auch bei deren Einhaltung möglich [54, 55, 56].

► Merke

Als Grenze ist ein maximaler Anstieg um 10 mmol/l innerhalb der ersten 24 h und 8 mmol/l in den darauffolgenden 24 h (bis eine Serum-Natriumkonzentration von 130 mmol/l erreicht wird) zu beachten. Um die Grenzen einzuhalten, empfiehlt sich eine Messung nach jeder Infusion.

Maßnahmen bei Überkorrektur. Eine Überkorrektur liegt vor, wenn die Korrekturgrenzen nicht eingehalten wurden. Im ersten Schritt muss die Behandlung, welche zur Überkorrektur geführt hat, beendet und eine **elektrolytfreie Infusion** begonnen werden. Empfohlen werden hierbei 10 ml/kgKG einer 5%igen **Glukoselösung** über eine Stunde. Reicht dies nicht aus, kann man 2 µg **Desmopressin** alle 8 h verabreichen [6].

Tab. 6 Risikofaktoren für ein Demyelinisierungssyndrom [53]

Alkoholerkrankung
Lebererkrankung
Hypokaliämie
Mangelernährung
Profunde Hyponatriämie

Maßnahmen bei Auftreten einer Polyurie. Als Folge der Flüssigkeitsgabe bei hypovolämen Patient*innen oder nach Absetzen der Medikamente kann die durch ADH-Stimulation vermittelte Antidiurese sistieren. Daher ist auf die Urinproduktion (> 100 ml/h) zu achten. Mit der **wiedereinsetzenden Diurese** geht ein schnellerer Anstieg der Serum-Natriumkonzentration einher. In diesem Fall ist eine Kontrolle alle 2 h zu empfehlen und ggf. die beschriebenen Maßnahmen bei Überkorrektur zu ergreifen.

Korrektur einer gleichzeitig bestehenden Hypokaliämie. Störungen der Elektrolyte treten häufig gemeinsam auf. Ist neben der Korrektur von Natrium auch eine Substitution von Kalium notwendig, so bedarf dies besonderer Aufmerksamkeit. Der Hypokaliämie ist bei der **Elektrolytsubstitution** der Vorrang zu geben, und diese steigert bereits die Serum-Natriumkonzentration. Bei gleichzeitiger Verabreichung kommt es zu einem schnelleren Anstieg der Serum-Natriumkonzentration mit der Gefahr einer Überkorrektur.

Formel 5. Vereinfachte Edelman Formel

$$\Delta \text{Serum} (\text{Na}^+) = \frac{(\text{Na}^+) + (\text{K}^+)}{\text{Gesamtkörperwasser}^*}$$

* Gesamtkörperwasser = KG × Faktor.

Der Faktor entspricht je nach Alter und Körperzusammensetzung:

- 0,6 bei Kindern und bei Männern < 70 Jahren
- 0,5 bei Frauen < 70 Jahren und bei Männern ≥ 70 Jahren,
- 0,45 bei Frauen ≥ 70 Jahren

Formel 6. Osmolalität einer Lösung mit Kaliumchloridzusatz

Osmolalität einer 0,9%igen NaCl-Lösung mit dem Zusatz von 40 mEq (40 mmol) Kaliumchlorid:

$$0,9\% \text{ NaCl } 1000 \text{ ml} + 40 \text{ mEq KCl} = 308 \text{ mosmol} + 80 \text{ mosmol} \\ = 388 \text{ mosmol}$$

► Merke

Der Hypokaliämie ist bei der Elektrolytsubstitution der Vorrang zu geben, und diese steigert bereits die Serum-Natriumkonzentration.

Fazit für die Praxis

- Natrium ist als Hauptdeterminante entscheidend für die Osmolalität im Extrazellulärraum verantwortlich.
- Die hypoosmotische Hyponatriämie ist ein häufiges Krankheitsbild, welches im Akutfall einer raschen Therapieinitiierung bedarf.
- Für die akute, hypotone Hyponatriämie gilt die Infusion mit 2 ml/kgKG einer 3%igen NaCl-Lösung über 20 min als Therapie der Wahl.
- Dies kann unter Einhaltung bestimmter Grenzen bis zur Besserung der Symptomatik mehrfach wiederholt werden.
- Die engmaschige Überwachung des Serum-Natriums unter Beobachtung von klinischen Veränderungen zur Vermeidung von Überkorrektur ist dabei essenziell.

- Die Pathophysiologie ist vielschichtig und bedarf einer strukturierter Diagnostik zur Ursachenermittlung.
- Um der Gefahr des Demyelinisierungssyndroms vorzubeugen, ist die Einhaltung von Korrekturgrenzen angeraten.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Michael Joannidis

Gemeinsame Einrichtung Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Department für Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck Anichstraße 35, 6020 Innsbruck, Österreich michael.joannidis@i-med.ac.at

Funding. Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Gemäß den Richtlinien des Springer Medizin Verlags werden Autorinnen und Autoren sowie die Wissenschaftliche Leitung im Rahmen der Manuskripterstellung und Manuskriptfreigabe aufgefordert, eine vollständige Erklärung zu ihren finanziellen und nichtfinanziellen Interessen abzugeben.

Autoren. **M. Joannidis:** A. Finanzielle Interessen: Forschungsförderung von Fa. Baxter und Fa. Fresenius. – Gelegentliche Vortragshonorare von Baxter, Fresenius, Braun, CLS Behring, bioMérieux, AOP. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Direktor der Gemeinsamen Einrichtung für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Department Innere Medizin, Medizinische Universität Innsbruck, Österreich; Vizepräsident der Österreichischen Gesellschaft für Internistische und Allgemeine Intensiv- und Notfallmedizin (ÖGIAIN). | Mitgliedschaften: Section AKI der ESICM, Sektion Niere der DIVI und DGIIN. **F. Perschinka:** A. Finanzielle Interessen: F. Perschinka gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Department Innere Medizin I, Division für Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Medizinische Universität Innsbruck. **S. Klein:** A. Finanzielle Interessen: Fresenius (Aktien). – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Arzt: Abteilung für Innere Medizin 2, Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsklinikum St. Pölten, St. Pölten, Österreich. **P. Köglberger:** A. Finanzielle Interessen: P. Köglberger gibt an, dass kein finanzieller Interessenkonflikt besteht. – B. Nichtfinanzielle Interessen: Angestellter Anästhesist, Institut für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinikum Wels-Grieskirchen GmbH, Österreich, und angestellter wissenschaftlicher Mitarbeiter, Internistische Intensiv- und Notfallmedizin, Universitätsklinik für Innere Medizin, Innsbruck, Österreich.

Wissenschaftliche Leitung. Die vollständige Erklärung zum Interessenkonflikt der Wissenschaftlichen Leitung finden Sie am Kurs der zertifizierten Fortbildung auf www.springermedizin.de/cme.

Der Verlag erklärt, dass für die Publikation dieser CME-Fortbildung keine Sponsorengelder an den Verlag fließen.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzli-

chen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C et al (2012) Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med* 125(11):1125.e1–e7
2. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P et al (2010) Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med* 36(2):304–311
3. Sedlacek M, Schoolwerth AC, Remillard BD (2006) Electrolyte disturbances in the intensive care unit. *Semin Dial* 19(6):496–501
4. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE (2022) Diagnosis and management of hyponatremia: a review. *JAMA* 328(3):280–291
5. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE (2006) Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 119(7):S30–5
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D et al (2014) Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 29(2):i1–i39
7. Vaswani SK, Sprague R (1993) Pseudohyponatremia in multiple myeloma. *South Med J* 86(2):251–252
8. Turchin A, Seifert JL, Seely EW (2003) Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 349(15):1465–1469
9. Katrangi W, Baumann NA, Nett RC, Karon BS, Block DR (2019) Prevalence of clinically significant differences in sodium measurements due to abnormal protein concentrations using an indirect ion-selective electrode method. *J Appl Lab Med* 4(3):427–432
10. Oster JR, Singer I (1999) Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med* 159(4):333–336
11. Bankir L, Bichet DG, Morgenthaler NG (2017) Vasopressin: physiology, assessment and osmosensation. *J Intern Med* 282(4):284–297
12. Boone M, Deen PM (2008) Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch* 456(6):1005–1024
13. Robertson GL (1983) Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. *J Lab Clin Med* 101(3):351–371
14. Adrogué HJ, Madias NE (2000) Hyponatremia. *N Engl J Med* 342(21):1581–1589
15. Lindner G, Schwarz C, Haidinger M, Ravioli S (2022) Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 60:1–8
16. Burton R, Theodore P (2001) Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders, 5. Aufl. McGraw-Hill/Medical, New York
17. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC (1957) A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23(4):529–542
18. Xu DL, Martin PY, Ohara M, St John J, Pattison T, Meng X et al (1997) Upregulation of aquaporin-2 water channel expression in chronic heart failure rat. *J Clin Invest* 99(7):1500–1505
19. Jose CJ, Perez-Cruet J (1979) Incidence and morbidity of self-induced water intoxication in state mental hospital patients. *Am J Psychiatry* 136(2):221–222
20. Hilden T, Svendsen TL (1975) Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific “hypo-osmolality syndrome”. *Lancet* 2(7928):245–246
21. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T (1998) “Beer potomania” in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 31(6):1028–1031
22. Fox BD (2002) Crash diet potomania. *Lancet* 359(9310):942
23. Ayus JC, Varon J, Arief AI (2000) Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 132(9):711–714
24. Young M, Sciarba F, Rinaldo J (1987) Delirium and pulmonary edema after completing a marathon. *Am Rev Respir Dis* 136(3):737–739
25. Buono MJ, Ball KD, Kolkhorst FW (2007) Sodium ion concentration vs. sweat rate relationship in humans. *J Appl Physiol* 103(3):990–994
26. Shibasaki M, Wilson TE, Crandall CG (2006) Neural control and mechanisms of eccrine sweating during heat stress and exercise. *J Appl Physiol* 100(5):1692–1701
27. Yamazaki F, Fujii N, Sone R, Ikegami H (1994) Mechanisms of potentiation in sweating induced by long-term physical training. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 69(3):228–232
28. Buono MJ, Sjöholm NT (1988) Effect of physical training on peripheral sweat production. *J Appl Physiol* 65(2):811–814
29. Nadel ER, Pandolf KB, Roberts MF, Stolwijk JA (1974) Mechanisms of thermal acclimation to exercise and heat. *J Appl Physiol* 37(4):515–520
30. Siegel AJ, Verbalis JG, Clement S, Mendelson JH, Mello NK, Adner M et al (2007) Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med* 120(5):461.e11–461.e17
31. Lebus DK, Casazza GA, Hoffman MD, Van Loan MD (2010) Can changes in body mass and total body water accurately predict hyponatremia after a 161-km running race? *Clin J Sport Med* 20(3):193–199
32. Hew-Butler T (2019) Exercise-associated hyponatremia. *Front Horm Res* 52:178–189
33. Sherlock M, O’Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P et al (2006) The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol* 64(3):250–254
34. Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM et al (2015) Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 23:98
35. Kalita J, Singh RK, Misra UK (2017) Cerebral salt wasting is the most common cause of hyponatremia in stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 26(5):1026–1032
36. Berger TM, Kistler W, Berendes E, Raufhake C, Walter M (2002) Hyponatremia in a pediatric stroke patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting? *Crit Care Med* 30(4):792–795
37. Levin ER, Gardner DG, Samson WK (1998) Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 339(5):321–328
38. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J et al (1997) Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349(9047):245–249
39. Halberthal M, Halperin ML, 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(7289):780–782
40. Pelouto A, Refardt JC, Christ-Crain M, Zandbergen AAM, Hoorn EJ (2023) Overcorrection and undercorrection with fixed dosing of bolus hypertonic saline for symptomatic hyponatremia. *Eur J Endocrinol* 188(3):322–330
41. Musch W, Thimpoint J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G (1995) Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 99(4):348–355
42. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ (1987) Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 83(5):905–908
43. Jaber BL, Almarzouqi L, Borgi L, Seabra VF, Balk EM, Madias NE (2011) Short-term efficacy and safety of vasopressin receptor antagonists for treatment of hyponatremia. *Am J Med* 124(10):977.e1–977.e9
44. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gaftor U (2010) Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 56(2):325–337
45. Sterns RH (2018) Tolvaptan for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: is the dose too high? *Am J Kidney Dis* 71(6):763–765
46. Hanna RM, Velez JC, Rastogi A, Nguyen MK, Kamgar MK, Moe K et al (2020) Equivalent efficacy and decreased rate of overcorrection in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone given very low-dose tolvaptan. *Kidney Med* 2(1):20–28
47. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, Piehl F, Sveinsson O (2019) Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: a nationwide study. *Acta Neurol Scand* 140(5):342–349
48. MacMillan TE, Cavalcanti RB (2018) Outcomes in severe hyponatremia treated with and without desmopressin. *Am J Med* 131(3):317.e1–e10
49. George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR (2018) Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 13(7):984–992
50. Alleman AM (2014) Osmotic demyelination syndrome: central pontine myelinolysis and extrapontine myelinolysis. *Semin Ultrasound CT MR* 35(2):153–159
51. Popescu BF, Bunyan RF, Guo Y, Parisi JE, Lennon VA, Lucchinetti CF (2013) Evidence of aquaporin involvement in human central pontine myelinolysis. *Acta Neuropathol Commun* 1:40
52. Sterns RH, Cappuccino JD, Silver SM, Cohen EP (1994) Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4(8):1522–1530
53. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH et al (2013) Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126(10):S1–42
54. Tandukar S, Sterns RH, Rondon-Berrios H (2021) Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia by ≤ 10 mEq/L per day. *Kidney* 2(9):1415–1423
55. Koul PA, Khan UH, Jan RA, Shah S, Qadri AB, Wani B et al (2013) Osmotic demyelination syndrome following slow correction of hyponatremia: possible role of hypokalemia. *Indian J Crit Care Med* 17(4):231–233
56. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI (1987) Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 317(19):1190–1195



Hyponatriämie

Zu den Kursen dieser Zeitschrift: Scannen Sie den QR-Code oder gehen Sie auf www.springermedizin.de/kurse-mk-im

? Ein Patient klagt in der Notaufnahme über Kopfschmerzen seit 4 Tagen. Die neurologische Untersuchung durch den Facharzt ergibt einen dem Alter entsprechenden Normbefund des Patienten. Eine bei Aufnahme durchgeführte Routinelaboruntersuchung weist eine Natriumkonzentration von 131 mmol/l aus. Welche Aussage stimmt am ehesten mit der Definition der europäischen Leitlinie zur Hyponatriämie überein?

- Leichte Hyponatriämie mit therapeutisch optionaler Serumnatrium Normalisierung mit hypertoner Kochsalzlösung
- Leichte Hyponatriämie ohne akute Behandlungsbedürftigkeit mit hypertoner Kochsalzlösung
- Moderate Hyponatriämie ohne akute Behandlungsbedürftigkeit mit hypertoner Kochsalzlösung
- Profunde Hyponatriämie ohne akute Behandlungsbedürftigkeit mit hypertoner Kochsalzlösung
- Leichte Hyponatriämie ohne akute Behandlungsbedürftigkeit mit hypoosmotischer Kochsalzlösung

? Die chronische Hyponatriämie ist definiert durch die Entwicklung über eine Dauer von?

- > 12 h
- ≥ 48 h/unbekannt
- < 48 h

- > 24 h
- > 72 h

? Welches ist ein essenzielles Diagnosekriterium des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)?

- Serum-Harnsäure $< 0,24$ mmol/l (< 4 mg/dl)
- Erfolgreiche Korrektur der Hyponatriämie nach 0,9%iger Kochsalzinfusion
- Fraktionelle Harnsäureexkretion $> 12\%$
- Wirksame Serum-Osmolalität < 275 mosmol/kg
- Korrektur der Hyponatriämie durch Flüssigkeitsrestriktion

? Welcher Parameter spielt in der Adrogue-Madias-Formel eine Rolle?

- Gesamtkörperwasser
- Körpergröße
- Body Mass Index (BMI)
- Körperfettanteil
- Hautfarbe

? Welches Krankheitsbild ist nicht ursächlich für Laborartefakte bei Hyponatriämie?

- Hyperglykämie
- M. Waldenström
- Hypertriglyzeridämie
- Multiples Myelom
- Urämie

? Sie werden am Nachmittag zu einem stationären Patienten (75 kg Körpergewicht) gerufen. Die Pflege berichtet, dass der Patient am Vormittag mehrmals erbrochen hat und nun eine tiefe Schläfrigkeit aufweist. Die stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund einer komplexen Fraktur der Hand, sonst sei er gesund und nimmt keine Dauermedikation ein. Das Natrium im Serum war bei Aufnahme (Vortag) im Normbereich, auf ein Labor am Morgen wurde verzichtet. Sie führen eine arterielle Punktion mit anschließender Blutgasanalyse durch. Hierbei zeigt sich ein Natriumwert von 124 mmol/l sowie die Glukose im Normbereich. Wie gehen Sie in dieser Situation weiter vor, um die Hyponatriämie initial zu therapieren?

- Sie infundieren 75 ml (1 ml/kgKG) einer 5,85%igen Natrium-Chlorid(NaCl)-Lösung über 20 min.
- Sie infundieren 500 ml (6–7 ml/kgKG) einer 3%igen Natrium-Chlorid(NaCl)-Lösung über 20 min.
- Sie infundieren 150 ml (2 ml/kgKG) einer 3%igen Natrium-Chlorid(NaCl)-Lösung über 20 min.
- Sie entscheiden sich gegen eine Na-Substitution und ordnen eine Laborkontrolle für den Folgetag an.
- Sie infundieren 150 ml (2 ml/kgKG) einer 0,9%igen Natrium-Chlorid(NaCl)-Lösung über 24 h.

Informationen zur zertifizierten Fortbildung

Diese Fortbildung wurde von der Ärztekammer Nordrhein für das „Fortbildungszertifikat der Ärztekammer“ gemäß § 5 ihrer Fortbildungsordnung mit **3 Punkten** (Kategorie D) anerkannt und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Anerkennung in Österreich: Für das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) werden die von deutschen Landesärztekammern anerkannten Fortbildungspunkte aufgrund der Gleichwertigkeit im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt (§ 14, Abschnitt 1, Verordnung über ärztliche Fortbildung, Österreichische Ärztekammer (ÖÄK) 2013).

Hinweise zur Teilnahme:

- Die Teilnahme an dem zertifizierten Kurs ist nur online auf www.springermedizin.de/cme möglich.
- Der Teilnahmezeitraum beträgt 12 Monate. Den Teilnahmeschluss finden Sie online beim Kurs.
- Die Fragen und ihre zugehörigen Antwortmöglichkeiten werden online in zufälliger Reihenfolge zusammengestellt.

- Pro Frage ist jeweils nur eine Antwort zutreffend.
- Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden.
- Teilnehmen können Abonnenten dieser Fachzeitschrift und e.Med-Abonnenten.

? Welche Diagnose sollte mit Volumenersatz behandelt werden?

- Primäre Polydipsie
- Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)
- Beer Potomania
- Salzverlustsyndrom
- Nebennierenrindeninsuffizienz

? Eine 80-jährige Patientin (104 kg) wird aus einem peripheren Krankenhaus ohne Neurologie an das Zentrum überstellt. Die primäre stationäre Aufnahme erfolgte aufgrund der operativen Versorgung einer Schenkelhalsfraktur. Grund für die Transferierung ist eine zunehmende neurologische Verschlechterung seit der Operation vor 2 Wochen. Im Labor zeigt sich neben einem ansonsten altersentsprechenden Befund eine profunde Hyponatriämie (124 mmol/l). Die Patientin ist schläfriger, aber ansprechbar und antwortet auf Fragen. Ein akut neurologisches Geschehen wird mittels Bildgebung ausgeschlossen. Klinisch präsentiert sich die Patientin stark exsikkiert. Wie gehen Sie vor?

- Sie stellen die Diagnose einer Exsikkose und verabreichen 0,5–1 ml/kg/h einer elektrolytfreien 5%igen Glukoselösung.
- Sie stellen die Diagnose einer Hyponatriämie und verabreichen 0,5–1 ml/kg/h von 3%igem NaCl, um die Hyponatriämie zu behandeln.
- Sie stellen die Diagnose einer Exsikkose und verabreichen 0,5–1 ml/kg/h einer 0,9%igen NaCl-Lösung und kontrollieren die Urinausscheidung sowie -osmolalität.
- Sie stellen die Diagnose eines postoperativen Delirs und konsultieren einen Neurologen.
- Sie stellen die Diagnose einer Exsikkose und verabreichen 10–15 ml/kg/h einer 0,9%igen NaCl-Lösung und kontrollieren die Urinausscheidung sowie Osmolalität.

? Eine 93-jährige Patientin (73 kg) wird vom Notarzt bei Verwirrtheit seit 3 Tagen zugewiesen. Laut Ehemann kam es in den vergangenen Tagen zu einer zunehmenden Verwirrtheit, Schläfrigkeit und Übelkeit. Vor 14 Tagen wurde ihr vom Hausarzt wegen Schlafstörung ein neues Medikament verabreicht. In der Notaufnahme präsentiert sich die Patientin durchgehend ansprechbar, jedoch sehr müde. Laborchemisch zeigt sich eine ausgeprägte hyposmolare Hyponatriämie (Na^+ 107 mmol/l). Die übrigen Laborbefunde sind unauffällig und dem Alter der Patientin entsprechend. Die Harn-Osmolalität beträgt 350 mosmol/kg. Die Vitalparameter sind mit RR 145/85 und Herzfrequenz 75/min im Normbereich. Sie möchten die Serum-Natriumkonzentration um 6 mmol in 6 h steigern. Wie gehen Sie weiter vor?

- Sie verabreichen einen errechneten Bedarf von gerundet 500 ml 3%iger NaCl-Lösung, um die Serum-Natriumkonzentration um 6 mmol über 6 h zu steigern.
- Sie verabreichen einen errechneten Bedarf von gerundet 900 ml 3%iger NaCl-Lösung, um die Serum-Natriumkonzentration um 6 mmol/l über 6 h zu steigern.
- Sie verabreichen einen errechneten Bedarf von gerundet 4900 ml 0,9%iger NaCl-Lösung, um die Serum-Natriumkonzentration um 6 mmol/l über 6 h zu steigern.
- Sie verabreichen einen errechneten Bedarf von gerundet 500 ml 0,9%iger NaCl-Lösung, um die Serum-Natriumkonzentration um 6 mmol/l über 6 h zu steigern.
- Sie verordnen 7,5 mg Tolvaptan und kontrollieren das Serum-Natrium 6 h später.

? Sie bemerken bei der Therapie einer akuten Hyponatriämie einen Anstieg des Serumnatriums um 18 mmol/l in den ersten 24 h. Sie wollen sofortige Maßnahmen zu Senkung der Serum-Natriumkonzentration einleiten. Welches Vorgehen ist dazu empfohlen?

- Verabreichen eines Schleifendiuretikums
- Verabreichen balancierter Lösungen
- Verabreichen von 10 ml/kgKG einer 5%igen Glukoselösung über 1 h
- Verabreichen kolloider Lösungen
- Verabreichen isotoner Kochsalzlösungen



Welches Thema interessiert Sie?

Liebe Leserinnen, liebe Leser,

welche Inhalte wünschen Sie sich in der Rubrik „CME Zertifizierte Fortbildung“ in *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin*?

Senden Sie uns Ihren Themenwunsch per E-Mail an:

annette.gasser@springer.com