

OPEN ACCESS

Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)  
Berlin (Germany)  
<http://edoc.mdc-berlin.de/14841/>

## Iatrogene Elektrolytstörungen [Iatrogenic Electrolyte Disorders]

---

*Kettritz, R., Luft, F.C.*

Published in final edited form in:

*Der Internist*. 2015 July ; 56(7): 745-752

The final publication is available at Springer via <http://dx.doi.org/10.1007/s00108-015-3671-6>

Springer Verlag ►

## **Iatrogene Elektrolytstörungen**

Ralph Kettritz<sup>1,2</sup> und Friedrich C. Luft<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, Charite-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow und <sup>2</sup>Experimental and Clinical Research Center a joint cooperation between the Charité Medical Faculty and the Max-Delbrück Center for Molecular Medicine Berlin-Buch

Anschrift:

Prof. Dr. med. Ralph Kettritz

Universitätsmedizin Berlin, Nephrologie und Internistische Intensivmedizin Charité´ Virchow Klinikum und Experimental and Clinical Research Center a joint cooperation between the Charité Medical Faculty and the Max-Delbrück Center for Molecular Medicine

Lindenberger Weg 80

13125 Berlin

Tel. +4930450540002

Email: kettritz@charite.de

## **Iatrogene Elektrolytstörungen**

### **Zusammenfassung:**

Die Aufrechterhaltung des Wasser- und Elektrolythaushaltes besitzt eine enorme Bedeutung für das Funktionieren von Zellen und Geweben. Eine Reihe von Therapiemaßnahmen greift, gewollt oder ungewollt in wichtige Regulationsmechanismen dieser aufeinander abgestimmten Gleichgewichte ein. Exzessive Salzzufuhr expandiert nicht nur das Extrazellulärvolumen, sondern kann auch einen erheblichen Tonizitätsanstieg bewirken. Glukose hat, abhängig von Insulin eine duale Wirkung und kann ein effektives oder ineffektives Osmol darstellen. Dieser Umstand muss bei Patienten mit diabetischer Ketoazidose berücksichtigt werden. Diuretika reduzieren Volumenexpansion durch renale Natrium (und Wasser) Ausscheidung, können aber neben Hypokaliämie auch schwere Alkalosen verursachen. Hämodialyse ist heute ein Routineverfahren. Aber auch Routineverfahren können für unerwünschte Überraschungen sorgen. Kann Dialyse zum Kalziumanstieg führen oder entfernt das Verfahren therapeutisch verabreichtes radioaktives Jod? Wir diskutieren eine Serie von Patienten, die uns in denn letzten Jahren mit häufigen, aber auch ungewöhnlichen iatrogen verursachten Zuständen begegnet sind. Wir wollen mit der Schilderung dieser Kasuistiken die Sinne für pathophysiologische Herangehensweisen an klinische Probleme schärfen.

**Schlüsselwörter:** Wasserhaushalt, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, iatrogen Störungen

## **Iatrogenic electrolyte disorders**

### **Abstract:**

The organism's regulation of the internal environment (volume and electrolytes) has allowed higher evolution to occur. Clinical perturbations in sodium, potassium, chloride, bicarbonate, and hydrogen ions are common, although underappreciated by clinicians. The contribution to such disorders by physician- and patient-related misjudgments and misadventures is astounding. We draw on our experiences over 20 years and present the most egregious examples in the hopes that readers will profit from the lessons accordingly. The patients came from various clinical sources and specialties, including dialysis units. Most but not all the patients survived, attesting to their robustness rather than to their doctors' clinical acumen.

**key words:** Electrolyte disturbances, acid-base regulation, potassium, sodium, calcium, phosphate, bicarbonate,

### **1. Einleitung**

Die erfolgreiche Entwicklungsgeschichte des Menschen war nur möglich, weil präzise Kontrollmechanismen die Aufrechterhaltung eines internen Milieus gewährleisteten. Nur so konnte der Mensch während der Evolution das Wasser verlassen und sich in unwirtlichen Lebensräumen auf dem Festland ansiedeln. Die Zusammensetzung dieses internen Milieus wird wesentlich von Wasser und verschiedenen darin gelösten Elektrolyten bestimmt. [3] So sind Natrium und Wasser für die Aufrechterhaltung des Blutkreislaufes wichtig und bestimmen auch die Serum-Osmolarität. Kalium und Kalzium und Phosphat sind essentiell für das Funktionieren von Abläufen in Zellen und für den Knochenaufbau. Wasserstoff-Ionen sind kritisch für Proteinfunktionen. Krankheiten können dieses fein abgestimmte System erheblich kompromittieren. Allerdings greifen nicht selten auch Ärzte und Schwestern mit gutgemeinten Maßnahmen in physiologische Gleichgewichte ein. Dieser Artikel beschreibt

und analysiert solche iatrogenen Elektrolyt- und Wasserstörungen mit dem Ziel, unser Bewusstsein für diese Problematik zu schärfen.

## **2. Iatrogene Störungen des Wasserhaushaltes**

### **Einführung in den Wasserhaushalt**

Die Regulation Wasserhaushaltes dient der Aufrechterhaltung einer konstanten Serum-Osmolarität von etwa 290 mosm/l und damit der Vermeidung von Tonizitätsunterschieden zwischen dem Extra- und Intrazellulärraum. Ein erwachsener Mensch mit normalem Körperbau besteht zu etwa 60 % aus Wasser. Bei dem 70 kg Modellmenschen beträgt das Gesamtkörperwasser (GKW) somit 42 l, von denen sich 14 l (ca. 1/3) im Extrazellulärraum (EZR) und 28 l (ca. 2/3) im Intrazellulärraum (IZR) verteilen. Obwohl die Zusammensetzung von EZR und IZR bezüglich der gelösten Teilchen (Osmole) qualitativ sehr unterschiedlich ist, ist deren Konzentration in beiden Kompartimenten identisch, nämlich 290 mosm/l. (reviewed in [12]) Wir können die Serum-Osmolarität schnell abschätzen. Dabei hilft folgende Formel:

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

Aus dieser Formel folgt auch, dass ein Wasserüberschuss (gemeint ist osmolenfreies Wasser) bei gleichbleibender Osmolenmenge zu einer verminderten Osmolenkonzentration führt. Diesen Zustand erkennen wir kinderleicht an einer Hyponatriämie. Ein Wasserdefizit führt dementsprechend zu einer erhöhten Osmolenkonzentration und wir erkennen den Zustand an einer Hypernatriämie. Eine Hypernatriämie kann natürlich auch durch die Zufuhr von  $\text{Na}^+$  ohne Wasser (z.B. als Kochsalz) hervorgerufen werden. Hypo- und Hypernatriämie reflektieren den Wasserhaushalt und sagen nichts über die Natriummenge im Körper aus. Der

Zusammenhang zwischen Wasser, löslichem und proteangebundenem Natrium ist in der Abbildung dargestellt. Ist nun die Osmolarität auf beiden Seiten der Zellmembran verschieden, baut sich ein osmotischer Gradient für Wasser auf und es kommt, über Aquaporine zu einer Wasserbewegung. Dieser Gradient entsteht immer dann, wenn sog. effektive Osmole verschiedene extra- und intrazelluläre Konzentrationen aufweisen.  $\text{Na}^+$  ist ein solches effektives Osmol, während Harnstoff, wenn auch langsam, in die Zellen eindringt und in beiden Kompartimenten in gleicher Konzentration vorliegt. Zucker wird ein effektives Osmol, wenn Insulin fehlt. Wenn Zellen infolge von osmotischen Gradienten schwellen oder schrumpfen kommt es zu zellulären Dysfunktionen, die sich mit neurologischer Symptomatik wie Konzentrationsstörungen, Gangunsicherheit bis hin zu zerebralen Krampfanfällen manifestieren. Um diese Probleme zu vermeiden, haben wir evolutionäre Schutzmechanismen zur Aufrechterhaltung einer normalen Plasmatonizität entwickelt. TRPV Kanäle (*transient receptor potential cation channels*) nehmen die Osmolarität im Hypothalamus wahr und steuern die Wasseraufnahme (Durst) sowie die Wasserausscheidung (Niere). Für die renale Wasserausscheidung oder –konservierung spielen 3 wichtige Mechanismen eine zentrale Rolle:

- 1) Der erste Mechanismus betrifft die Wasserdurchlässigkeit des Sammelrohres. Unter AVP Einfluß wird das Sammelrohr wasserpermeabel oder impermeabel, wenn kein AVP vorhanden ist (oder nicht wirken kann). Dies geschieht durch das Andocken von AVP an den basolateralen V2-Rezeptor mit nachfolgender luminaler Aquaporin 2 Expression. Nun kann sich Wasser aus dem Urin in die medullären Gefäße bewegen. Dies wird natürlich nur geschehen, wenn auch ein osmotischer Gradient zwischen Urin und der, die Sammelrohre umgebende Medulla besteht.
- 2) Im aufsteigenden Teil der Henle Schleife kann dieser Konzentrationsgradient zwischen Kortex und Mark aufgebaut werden. Dies geschieht mit Hilfe des Natrium-Kalium-2Chlorid Kotransporters.

- 3) Im distalen Tubulus wird ein dünner Urin hergestellt. Dies geschieht mit Hilfe des Na-Cl Kotransporters.

Das Zusammenspiel dieser 3 Mechanismen stellt sicher, dass wir, je nach Bedarf Wasser konservieren oder klären können. Wasser wird im Körper zurückbehalten, wenn der im Konzentrationssegment aufgebaute Rinden-Mark Gradient von 1200 mosm/l im permeabilisierten Sammelrohr dem Urin Wasser entzieht. Wasser wird vom Körper geklärt wenn das Verdünnungssegment einen 50 mosm/l dünnen Urin hergestellt hat und dieser unverändert durch das wasserimpermeable Sammelrohr strömt. Was aber, wenn wir mit lebenswichtigen Systemen der Osmolaritätsregulation interferieren? Wir werden anhand von 2 Patienten veranschaulichen, wie gutgemeinte therapeutische Maßnahmen lebensgefährliche Zustände hervorrufen können.

**Kasuistik 1:** Eine 68-jährige Dame wurde abends wegen Desorientiertheit in unserer Notaufnahme vorgestellt [5]. Sie war wach und hatte keine fokalen neurologischen Symptome, konnte aber einfache Anweisungen nicht ausführen. Ihr war am morgen ein Zahn extrahiert worden. Da Sie an dem Bernard-Soulier Syndrom (BSS) litt hatte ihr Hämatologe sie mit Desmopressin präpariert, um die Blutungsgefahr zu reduzieren. Ansonsten nahm Sie seit mehreren Monaten Trimipramin wegen einer Depression ein. Bei Aufnahme lag das S-Natrium bei 118 mmol/l, Kalium 3,6 mmol/l, Kreatinin 45 µmol/l, Blutzucker 8 mmol/l und die Thrombozyten bei 38 Gpt/l. Die Patientin erschien euvoläm, RR 130/90 mmHg. Was war passiert? Die Hyponatriämie bei Euvolämie führte zur Diagnose SIADH. Auslöser hätte natürlich das Antidepressivum sein können. Wegweisend war hier allerdings der enge zeitliche Zusammenhang zur Desmopressingabe. Die Patientin mit BSS hatte anamnestisch eine Blutungsneigung, die auf ihrer GP1b Defizienz beruhte. Desmopressin wurde in der guten Absicht verordnet, vor der Zahnextraktion die Plättchenfunktion zu verbessern. Wir erinnern uns allerdings auch an die 3 Mechanismen, die die renale Wasserausscheidung

kontrollieren. Desmopressin hat das Sammelrohr permeabel gemacht und somit die Wasserrückresorption gefördert. Bei Aufnahme war die Summe aus Urin-Na und Urin-K größer als das S-Na. Somit lag eine negative Wasser-Clearance vor. Glücklicherweise hörte die Medikamentwirkung bald auf und das S-Natrium stieg wieder an.

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene Hyponatriämie nach Desmopressin*

**Kasuistik 2:** Ein 64-jähriger multimorbider Patient wurde von einer Reha-Klinik zu uns wegen Hypernatriämie überwiesen. Diese Werte lagen tatsächlich vor: Na 199 mol/L, K 2,1 mmol/L, Cl 168 mmol/L, pH 7,24, pO<sub>2</sub> 311 mm Hg (bei FiO<sub>2</sub> 1,0), pCO<sub>2</sub> 48 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 19 mmol/L, Lactate 1,9 mmol/L. Der letzte S-Natriumwert in der Reha-Klinik war 10 Tage zuvor mit 130 mmol/L bestimmt worden. Dies hat für Unruhe gesorgt und so wurde eine Hyponatriämie-Therapie mit 2 Teelöffel Kochsalz (Natrium 260 mmol) täglich angeordnet. Praktischerweise hatte der Patient eine Magensonde wegen Schluckstörungen nach Apoplex. Insgesamt bekam der Patient 330 mmol Natrium pro Tag. Diese Menge sollten von gesunden Nieren unproblematisch ausgeschieden werden aber bei Sepsis, akutem Nierenversagen, Volumendepletion, und Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems ist dies nicht möglich. Die Urinelektrolyte (bei Übernahme) lagen bei Na<sup>+</sup> 33 mmol/L und K<sup>+</sup> 86 mmol/L. Wir errechneten die freie Wasserclearance bei diesem oligurischen Patienten wie folgt:

$$Cl_{H_2O} = U_{vol} \times (1 - (Na_U + K_U) / Na_P) = 300 \text{ ml} \times (1 - (33 + 86) / 203) = + 124 \text{ ml/d.}$$

Somit würde sich der Zustand der Hypernatriämie weiter verschlechtern. Wir errechneten das gesamte Wasserdefizit wie folgt:

$$\text{GKW-Defizit} = \text{GKW} \times (\text{Plasma-Na} / 140 - 1) = 0,5 \times 63 \text{ kg} \times (203 / 140 - 1) = 14,2 \text{ L}$$



Letztendlich brauchten wir eine vorsichtige Infusion mit hypotonen Lösungen und eine CVVH, die wegen Nierenversagens bei Sepsis notwendig wurde. Die Wasserbilanzierung war unter diesen Bedingungen kein triviales Unterfangen! Fünf Tage später kamen wir auf den gewünschten Natriumwert von 145 mmol/L. Eine MRT Untersuchung ergab keine pontine Myelinolyse und der Patient konnte endlich nachhause entlassen werden. Wir erkundigten uns wegen der merkwürdigen Hyponatriämiebehandlung in der überweisenden Klinik und wurden informiert, „der Chef hätte sehr gute Erfahrung mit dieser Therapie“. Man darf sich ja nicht „rein hängen“!

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene Hypernatriämie bei hochdosierter Kochsalzgabe zur Hyponatriämiebehandlung.*

**Fazit für die Praxis:** Diese beiden Fälle veranschaulichen, welche profunden Osmolaritätsstörungen durch ärztliche und pflegerische Maßnahmen hervorgerufen werden können. Die Kenntnis und Berücksichtigung der physiologischen Kontrollmechanismen hilft klinisch relevante Probleme zu vermeiden.

### **3. Iatrogene Störungen des H-Ionen Haushaltes**

#### **Einführung in die Regulation des Säure-Basen-Haushaltes**

Mit einer durchschnittlichen Diät generieren wir etwa 70 mmol  $H^+$ -Ionen pro Tag, nehmen aber auch Basen, insbesondere durch den Konsum von Früchten und Gemüse auf. Die  $H^+$ -Ionen Konzentration im Blut muss sehr eng reguliert werden, da Abweichungen zu profunden Störungen in der Funktion von Proteinen und Zellmembranen führen. Einen Anteil an dieser Regulation hat das Kohlensäure-Bikarbonat Puffersystem. Dieses System hat darüberhinaus einen hohen Wert für die Diagnostik von Säure-Basen-Haushalt Störungen (reviewed in [1]). Man sollte sich veranschaulichen, dass ein pH Wert von 7,40 einer  $H^+$ -Ionen Konzentration von nur 40 nmol/l entspricht. Im Plasma liegt die Pufferbase  $HCO_3^-$  dagegen in weit höherer

Konzentration vor, nämlich 24 mmol/l. Zwischen nmol und mmol liegen 6 Zehnerpotenzen!

Die Niere spielt eine extrem wichtige Rolle für die pH Wert Regulation. Sie ist sowohl für die Ausscheidung von Säuren, als auch für die Reklamation, Neugeneration und Ausscheidung von Bikarbonat unerlässlich.

Bei normaler Nierenfunktion werden circa 4000 mmol Bikarbonat pro Tag filtriert. Mittels des  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  Austauschers werden 90% dieses filtrierten Bikarbonates im proximalen und 10% in distalen Nephronabschnitten rückresorbiert. Im Sammelrohr wird zusätzlich neues Bikarbonat durch die Sekretion von  $\text{H}^+$ -Ionen generiert. Da  $\text{HCO}_3^-$  durch die im Metabolismus gebildeten Säuren verbraucht wird und die Niere sehr effizient in der  $\text{HCO}_3^-$  Elimination ist, entsteht eine metabolische Alkalose nur wenn große Mengen an  $\text{HCO}_3^-$  zugeführt und/oder generiert werden und die renale  $\text{HCO}_3^-$  Exkretion gestört ist. Solch ein Zustand kann durch iatrogene Maßnahmen begünstigt werden. Die häufigste Ursache stellen Diuretika dar.

**Kasuistik 3:** Wir sahen eine 72-jährige Frau, die wegen ausgeprägter Muskelschwäche über die Notaufnahme vorgestellt wurde. Sie berichtete, dass sie in den letzten Tage nicht mehr alleine aus dem Bett kam. Wegen eines Bluthochdruckes mit hypertensiver Herz- und Nierenerkrankung erhielt sie seit mehreren Jahren ACE-Hemmer und ein Thiaziddiuretikum. Vor 2 Wochen wurden zusätzlich Schleifendiuretika (2x40 mg Furesis/d) wegen neu aufgetretenen Unterschenkelödemen verordnet. Bei Aufnahme fanden sich weder Ödeme, noch Halsvenenstauung oder Rasselgeräusche über der Lunge. Der Blutdruck war 120/80 mmHg im Liegen und fiel beim Aufstehen ab. Die Blutabnahme ergab folgende Werte: Hb 14,2 g/dl, HK 44%, Na 134, Cl 90, K 1,7 (alle mmol/l), Kreatinin 270  $\mu\text{mol/l}$ , Harnstoff 34 mmol/l. Der pH war 7,56,  $\text{p}\text{aCO}_2$  43,  $\text{p}\text{aO}_2$  63 (alle mmHg) mit einem Bikarbonat von 39 mmol/l. Klinische Untersuchung und Labor kennzeichnen diesen Zustand am besten als

Volumendepletion mit schwerer metabolischer Alkalose und Hypokaliämie. Welche pathophysiologischen Zusammenhänge bestehen und was ist bei der Therapie zu beachten?

Diese Patientin hatte eine Herzinsuffizienz, die zu einer Volumenexpansion geführt hatte. Dyspnoe und Ödeme wiesen klinisch auf diesen Zustand hin. Die Ursache ist am ehesten in einem stimulierten RAAS zu suchen, das die renale  $\text{Na}^+$ -Rückresorption angekurbelt hatte. Dieses Natrium akkumulierte wegen der  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase im EZR und bewirkte dessen Expansion. Dabei wurden pro 134 mmol Na 1L Wasser im EZR gehalten. Mit dem Ziel die Angiotensin- und Aldosteron-abhängige  $\text{Na}^+$ -Rückresorption zu blockieren wurde zusätzlich ein Schleifendiuretikum verordnet. Die Therapie tat was gewünscht war und die Patientin verlor Natrium. Im Verlauf kam es allerdings zu einer überschießenden Volumendepletion und damit zu einem prärenalen Nierenversagen und einem stark aktivierten RAAS. Die Folge war die maximale aldosteronabhängige Stimulation der  $\text{Na}^+$ -Rückresorption (ENaC) mit Kaliumelimination (ROMK) in den Hauptzellen des Sammelrohres. Die Patientin entwickelte eine Hypokaliämie. Die alpha-Schaltzellen sezernierten  $\text{H}^+$ -Ionen so viel sie konnten. Neben der Säureausscheidung wurde dabei eine große Menge an neuem Bikarbonat generiert. Es kam zur metabolischen Alkalose. Zusätzliche kompromittierte das prärenale Nierenversagen die  $\text{HCO}_3^-$  Sekretion durch die beta-Schaltzellen. Das Chloriddefizit tat ein übriges, indem auf der luminalen Seite zu wenig sezerniertes Chlorid (wahrscheinlich gar keins) zur Verfügung stand, um  $\text{HCO}_3^-$  mit Hilfe des Pendrintransporters los zu werden. Diese Mechanismen trugen sowohl zur Entstehung als auch zur Aufrechterhaltung der metabolischen Alkalose bei. Es sollte in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen werden, dass die Art Kaliumsubstitution bei der ausgeprägten Hypokaliämie ebenfalls von Bedeutung ist. Orale Kaliumsubstitutionen existieren in zwei alternativen Varianten nämlich als Kaliumchlorid (z.B Kalinor retard mit 6 mmol Kalium/Kapsel) und als Kaliumzitat (z.B. Kalium Verla mit 20 mmol Kalium/Beutel). Natürlich sollten wir im Falle dieser Patientin

Kaliumchlorid einsetzen und zwar in großen Mengen, am besten als Zusatz zu NaCl Infusionen.[13]

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene metabolische Alkalose bei Volumendepletion durch Diuretika.*

### **Fazit für die Praxis:**

Diuretika hemmen die Natriumrückresorption an verschiedenen Transportern entlang des Nephrons. Dabei beeinflussen sie auch die Sekretion von H<sup>+</sup>-Ionen und Kalium, die Generation von Bikarbonat und, im Falle von prärenalem Nierenversagen auch die Elimination von Bikarbonat. Diese Effekte sollten bei der Verordnung bedacht und entsprechende Kontrollen veranlasst werden.

**Kasuistik 4:** Eine 56-jährige Frau wird nach einer Bauchoperation mit Sepsisverdacht auf die Intensivstation gebracht. Die Elektrolyte waren wie folgt: Na 137 mmol/L, K 4,6 mmol/L, Cl 105 mmol/L; pH lag bei 7,35 und HCO<sub>3</sub> bei 20 mmol/L. Eine gezielte Volumentherapie wird durchgeführt und 4 L 0,9% „physiologische“ Kochsalzlösung wird innerhalb 6 h infundiert. Danach war der klinische Zustand unverändert, aber der pH Wert war auf 7,25 abgefallen.

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene metabolische Azidose bei Volumenexpansion durch reine NaCl Infusion.*

### **Fazit für die Praxis:**

Wie kann es sein, dass die Infusion einer Lösung, die gar keine H-Ionen enthält eine metabolische Azidose auslöst? Diese Säurebasenhaushaltsstörung ist wenig bekannt, und wird meistens ignoriert. Dennoch sollte man wissen, dass eine rasche Infusion von NaCl zu einer „Volumenexpansion“ metabolischen Azidose führt. Der Abfall im HCO<sub>3</sub> Spiegel lässt sich

durch ein vergrößertes Extrazellulärvolumen, niedrigerem HCO<sub>3</sub> Rückresorptionsschwellwert und relativer Hyperchlorämie erklären. Die klinischen Konsequenzen sind zwar nicht groß, aber Mediziner sollten wissen was ihre Infusionen bewirken. Besser balancierte Lösungen sind z.B. in Reanimationssituationen zu bevorzugen.[9] Dieses Thema wird an anderer Stelle in diesem Themenheft ausführlicher diskutiert.

**Kasuistik 5.** Ein 15-jähriger Junge mit nephrotischem Syndrom stellt sich wegen diffuser abdomineller Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen vor. Die Labordaten ergeben: Glukose 849 mg/dL, Blut-pH 7,19, pCO<sub>2</sub> 18 mm Hg, pO<sub>2</sub> 40 mm Hg, Na 125 mmol/L, K 6,2 mmol/L, Cl 81 mmol/L. Eine sofortige Therapie erfolgt mit 10 U Insulin als Bolus und danach weiter mit 10 U/h. Etwa 2 L 0,9 % NaCl Lösung wird infundiert; danach wurde die Salzkonzentration auf 0,45 % NaCl Lösung reduziert. Über die folgenden Stunden verschlechtert sich die Lage, der Patient wird zunehmend stuporös und dann komatös. Bildgebung deutet auf eine Hirnschwellung hin.

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogen induziertes zerebrales Ödem bei einer diabetischen Ketoazidose (DKA).*

Fazit für die Praxis:

Bei der DKA wird Glukose neben Natrium zu einem effektiven Osmol und trägt damit zu Tonizitätsunterschieden über Zellmembranen bei. Harnstoff gehört nicht dazu, da es über Zellmembranen diffundieren kann durch unterschiedliche Harnstofftransporter. Deshalb hier:

Serum-Tonozität in mosm/L = 2x(Serum Na<sup>+</sup>) + Blutzucker (alle in mmol/L)

Der  $\text{Na}^+$ -Wert liegt bei 125 mmol/L. Die Ursache ist am ehesten eine Wasserverschiebung (translokationelle Hyponatriämie). Die Serumosmolarität schätzen wir also mit circa 330 mosm/L ein. Ein plötzlicher Abfall sollte vermieden werden!

Eine vermehrte Hirnosmolenkonzentration hat mehrere mögliche Ursachen. Die metabolische Azidose selber, aber auch die hochdosierte Verabreichung von Insulin aktiviert den Natrium-Protonenaustauscher an der Zellmembran. Die Bolusgabe von Insulin bei einer DKA wird deshalb nicht mehr in den Therapieleitlinien aufgeführt. Zusätzlich muss eine rasche Reduktion in der Plasmaosmolarität vermieden werden. Die Serum-Osmolarität sollte in den ersten 12 Stunden am besten überhaupt nicht gesenkt werden. Dieses Thema wurde kürzlich ausführlich diskutiert. [4] Um einen Abfall der Osmolarität zu vermeiden, wird eine Infusion mit 0,9 % Kochsalzlösung mit zusätzlichem Kalium als KCL (z.B. 30-40 mmol/L) empfohlen. Falls zusätzliche Glukose notwendig ist, sollte diese in so wenig freiem Wasser wie möglich verordnet werden.

#### **4. Iatrogene Störungen des Kaliumhaushaltes**

##### **Einführung in den Kaliumhaushalt**

Kalium ist das wichtigste Elektrolyt für den Aufbau von Membranpotentialen. Die Kaliumhomöostase wird durch die täglichen Zufuhr (etwa 100 mmol/d) und die Ausscheidung bestimmt. Letztere geschieht zu 90% über die Niere und 10% über den Magendarmtrakt. Die ungleiche Verteilung über Zellmembranen durch die Na-K-ATPase bedeutet, dass eine 1% Kaliumverschiebung von intra- nach extrazellulär eine 50% Veränderung im Kaliumspiegel bewirkt. Hormonelle Mechanismen, durch Insulin,  $\beta$ -adrenerge Agonisten und Aldosteron modulieren die Kaliumverteilung. Kaliumverluste sind normalerweise klein, aber können bei Diarrhöe, Hauterkrankung oder Schweißverlust erheblich sein. Kalium wird im distalen Tubulus sezerniert. Veränderungen in der

Natriumanlieferung, Mineralokortikoideffekte, Auswirkung von Medikamenten und angeborene Fehler modulieren die renale Kaliumsekretion.

**Kasuistik 6:** Wir wurden wegen einer 50-jährigen Frau mit Attacken von Hyperkaliämie kontaktiert. [8] Sie hatte eine chronische Niereninsuffizienz, war aber bei einem Kreatinin von 2,5 mg/dL und einer eGFR etwa 30 mL/min nicht dialysepflichtig. Die Attacken kamen plötzlich, waren unberechenbar und gingen nicht mit Malzeiten einher. Die Episoden waren nicht auf Medikamentenzufuhr zurückzuführen. Die S-Kaliumspiegel stiegen >8 mmol/L, ohne S-Natriumstörungen, aber mit entsprechenden EKG Veränderungen. Die Episoden wurden häufig mit akuten Hämodialysen behandelt, da Resonium und Infusionen nur begrenzt wirksam waren. Nach begleiteten Säurebasenhaushaltsstörungen wurde gefahndet. Der pH, pCO<sub>2</sub> und HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> waren aber im Normbereich. Ionenkanäle, wie SCN4A und KCNJ2 wurden sequenziert, aber ergeben keine Mutationen. Letztendlich wurde ein Schrittmacher/Defibrillator bei der Patientin eingebaut. Sogar eine spontane „Eryptose“ ist als Erklärung in Erwägung gezogen worden. Die Hyperkaliämie-Episoden wurden schließlich häufiger und die Patientin präsentierte sich etwa alle zwei Wochen mit Schwäche und Lähmungserscheinungen. Eine chronische Hämodialysetherapie wurde begonnen, obwohl ihre Nierenfunktion dies nicht notwendig gemacht hätte. Bei einer dieser Dialysen erbrach die Patientin heftig. Wir ließen die Kaliumkonzentration im Vomit bestimmen. Die lag bei 190 mmol/L, wobei die Chloridkonzentration 114 mmol/L betrug. Wir ließen auch Zitrat bestimmen und bekamen den Wert >5 g/L. Wir glauben, dass Kalinor-Brause Tabletten dieses merkwürdige Syndrom erklären könnten. Unsere Patientin hat nie zugegeben was sie genau veranstaltet hat - lies sich aber doch in eine psychiatrische Klinik überweisen.

Unsere Diagnose lautete: *Münchhausensyndrom mit anfallsweiser Hyperkaliämie.*

### **Fazit für die Praxis:**

Häufige Ursachen sind häufig. Kalinor-Brause ist häufiger als die Eryptose oder genetisch bedingte Kanalmutationen.

## **5. Iatrogene Störungen des Kalzium- und Phosphathaushaltes**

### **Einführung in den Kalzium und Phosphatstoffwechsel**

Kalzium zirkuliert im Plasma entweder frei (45% als ionisiertes Kalzium), gebunden an Albumin (40%) oder komplexiert mit anderen Plasmabestandteilen (15%) wie Zitrat oder Phosphat. Die enterale Kalziumresorption im Dünndarm steuert aktives Vitamin D, der Knochen turnover setzt Kalzium und Phosphat mittels PTH frei und baut es mit Hilfe von Vitamin D wieder ein. Das frei filtrierte Kalzium wird in der Niere fast vollständig über parazelluläre und transzelluläre Mechanismen rückresorbiert. PTH und Vitamin D fördern die renale Kalzium Rückresorption. PTH hemmt die Phosphatrückresorption durch Internalisierung des Na-Pi Kotransporters im proximalen Tubulus. In den letzten Jahren wurden zusätzliche Regulatoren wie FGF-23 und weitere Phosphatonine beschrieben. Niereninsuffizienz führt zu profunden Störungen des Kalzium- und Phosphat Haushaltes mit Osteopenie und Verkalkungen von Gefäßen, Herzklappen und Weichteilen.[2] Im Rahmen des renalen Hyperparathyreoidismus kommt es zu FGF-23, PTH- und Phosphaterhöhungen, während die Plasma-Kalziumwerte sinken. Diese Veränderungen sind über die Niereninsuffizienzstadien langsam progredient. Allerdings sind auch iatrogene Einflüsse auf den Kalzium- und Phosphathaushalt möglich. Diese betreffen nicht nur verschiedene Medikamente wie unsere nächsten Patientenbeispiele verdeutlichen.

**Kasuistik 7:** Ein 69-jähriger Mann mit KHK, Vorhofflimmern, Hochdruck peripherer arterieller Verschlusskrankheit und fortgeschrittener Niereninsuffizienz wurde mit Desorientiertheit und Luftnot bei Volumenexpansion aufgenommen.[6] Er hatte



Halsveneneinflußstauung, pulmonale Rasselgeräusche und periphere Ödeme. Seine Medikation umfasste ACE-Hemmer,  $\beta$ -Blocker, Diuretika und Phenprocoumon. Der Hb war 11,9 g/dl, Kreatinin 700  $\mu\text{mol/l}$ , Na 138, Kalzium 1,78, Phosphat 2,1 (alle mmol/l). INR lag bei 8,1, pH war 7,13,  $\text{HCO}_3^-$  9 mmol/l,  $\text{pCO}_2$  27 mmHg. Wir fanden, dass Dialyse indiziert wäre, verabreichten Vitamin K und *fresh frozen plasma* und führten auf der Intensivstation eine 2,5-stündige Dialyse mit Volumenentzug durch. Kreatinin und Harnstoff waren erwartungsgemäß gefallen, der Volumenstatus gebessert, aber der Patient war nunmehr komatös. Sein Serum-Kalzium lag nun bei 5,1 mmol/l mit einem ionisierten Anteil von 2,2 mmol/l. Das EKG zeigte deutliche Hyperkalziämiezeichen mit verkürztem ST Intervall und abgeflachten T-Wellen. Wir hatten keine Erklärung für diese akute Hyperkalziämie. Eine wiederholte Dialyse mit einer anderen Maschine und frischen Konzentraten löste das Problem nicht. Wir vermuteten eine technische Ursache und führten Messungen an verschiedenen Stellen des extrakorporalen Kreislaufes und der transportablen Umkehrosmose durch. Der Auslöser lag weder beim Patienten noch bei der Dialysemaschine oder der Konzentratmischung. Auch die transportable Umkehrosmose, die an die Wasserleitung der Intensivstation angeschlossen war produzierte ein kalziumfreies Permeat. Es stellte sich heraus, dass die Anschlüsse auf der Rückseite des Gerätes vertauscht waren. So gelangte das mit Kalzium angereicherte Abwasserprodukt der Umkehrosmose zum Patienten. Mit diesem Wissen wurde das Problem schnell gelöst. Blutwerte, EKG und der Zustand des Patienten besserten sich rasch. Solche Vorfälle können heute mit zentralen Wasseraufbereitungsanlagen nicht mehr passieren.

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene Hyperkalziämie nach Hämodialyse bei fehlangeschlossener Umkehrosmose.*

**Kasuistik 8:** Ein 83-jähriger Patient wurde eingewiesen wegen eines vermuteten Ogilvie Syndrom. Er klagte über Obstipation und Blähungen. Eine Abdomenübersichtsaufnahme war

mit großen Mengen an Dickdarmgas mit einem Ogilvie Syndrom zu vereinbaren. Die Nierenfunktionsbestimmung erwies nur eine minimale Kreatininerhöhung bei eGFR von 45 mL/min. Mehrere Einläufe von einer Fleet Phospho-soda® (C.B. Fleet Inc.) wurden angeordnet. Am nächsten Tag fanden sich eine ausgeprägte Hypokaliämie, Hyperphosphatämie und es kam zum Herzstillstand (gibt es Blutwerte?). Es stellte sich heraus, dass das Einlaufpräparat große Mengen an Natriumphosphat enthält (10,8g/45 ml Flasche). Dies erklärt die Hyperphosphatämie. Die große Natriummenge erreichte das Sammelrohr und wurde gegen Kalium ausgetauscht – dies erklärte die Hypokaliämie. In den USA vermarktet die Firma Fleet dieses Produkt nicht mehr, obwohl es dort noch als generisches Präparat zur Verfügung steht. Auch orale Natriumphosphat-enthaltende Abführmittel sind dort zu erhalten. Die Behörde FDA erteilte eine Warnung, dass mehr als eine Dosis dieser Präparate innerhalb 24 h eine „seltene“ Ursache von Nierenversagen und plötzlichen Herztod sein könnte.[7] [10]

Unsere Diagnose lautete: *Iatrogene Hyperphosphatämie und Einlauf.*

**Fazit für die Praxis:** Kalzium und Phosphat sind mit Vorsicht zu genießen.

## 6. Varia

**Kasuistik 9:** Wir wurden gerufen um sofort radioaktives Jod von einer Dialysepatientin zu entfernen![11] Die 36-jährige Patientin war stationär um ihre Nebenschilddrüse entfernt zu bekommen. Dies geschah und dabei bemerkte der Pathologe, dass sie ein papilläres Schilddrüsenkarzinom als Nebenbefund hat. Sie wurde daraufhin zur Nuklearmedizin überwiesen und bekam an einem Freitag Morgen 2952 MBq <sup>131</sup>I mit dem Plan sie nach dem Wochenende zu entlassen. Das Material wird normalerweise innerhalb 48 h über die Niere

ausgeschieden. Die anurische Patientin wurde aber nicht entlassen und wir wurden am Sonntag gerufen, da die Frau noch „glühen“ würde. Kann radioaktives Material „abdialysiert“ werden? Entsteht eine Gefahr für das Personal? Wie steht es mit der Entsorgung? Deutsche Gesetze sind sehr detailliert in ihren Vorgaben. Die Iodverteilung ist ähnlich wie die von Chlorid. Wir sammelten das Dialysat in einem 200 L Behälter und ließen die Dialysemaschine danach untersuchen. Insgesamt wurden 3 Dialysebehandlungen im Krankenhaus durchgeführt. Die Iodmenge fiel mit der ersten Behandlung auf die Hälfte ab. Bei der zweiten blieb <10% der Iodaktivität noch meßbar. Die Bestrahlung des Personals betrug etwa 50  $\mu$ S. Das jährliche (erlaubte) Maximum liegt bei 1000  $\mu$ S. Die Tumorbehandlung erwies sich als erfolgreich.

Unsere Diagnose: *Iatrogene Iod-Akkumulation bei einer anurischen Dialysepatientin*

#### Fazit für die Praxis

- Der Volumenhaushalt wird durch die Natriummenge reguliert, während die Osmolarität durch die Wassermenge kontrolliert wird.
- Die Nieren regulieren unter dem Einfluss von Hormonen wie ADH, Angiotensin und Aldosteron die Ausscheidung von Na, K, Wasser, H-Ionen und Bikarbonat. Sie haben damit eine zentrale Rolle bei der Aufrechterhaltung des internen Milieus
- Eine einfache Formel mit den Routineparametern Natrium, Blutzucker und Harnstoff hilft die Serumosmolarität einzuschätzen und ermöglicht damit Störungen des Wasserhaushaltes im klinischen Alltag leicht zu erkennen.
- Ärztliche und pflegerische, aber auch patientenverursachte Maßnahmen können lebensgefährliche klinische Störungen des Volumen-, Wasser- und Elektrolythaushaltes herbeiführen. Die Kenntnisse pathophysiologischer Regulationsmechanismen hilft uns solche Zustände zu diagnostizieren.

Autorenerklärung:

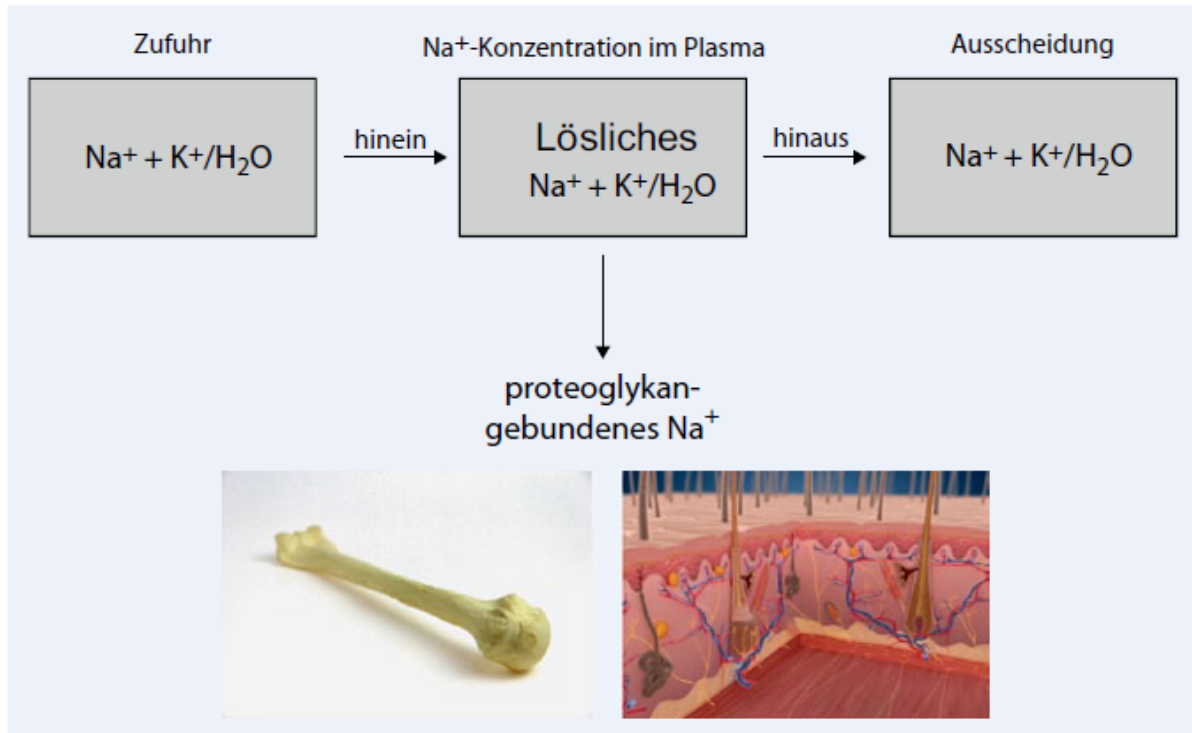
Die Autoren haben keine Interessenskonflikte.

**Literatur:**

1. Berend K, De Vries AP, Gans RO (2014) Physiological approach to assessment of acid-base disturbances. *The New England journal of medicine* 371:1434-1445
2. Block GA, Ix JH, Ketteler M et al. (2013) Phosphate homeostasis in CKD: report of a scientific symposium sponsored by the National Kidney Foundation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 62:457-473
3. Hoenig MP, Zeidel ML (2014) Homeostasis, the milieu interieur, and the wisdom of the nephron. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 9:1272-1281
4. Kamel KS, Halperin ML (2015) Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *The New England journal of medicine* 372:546-554
5. Kettritz R, Luft FC (2013) Don't just do something, stand there! *Clin Kidney J* 6:96-97
6. Kettritz R, Pilz B, Luft FC (2004) Hard times with hard water. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 19:1925-1927
7. Koseifi S, Nassour D, Byrd RP, Jr. et al. (2008) Fatal iatrogenic hyperphosphatemia. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 106:431-434
8. Morgenstern T, Kurp G, Mahmud H et al. (2009) Surreptitious hyperkalaemia and its complications. *NDTplus* 2:23-26
9. Orbegozo Cortes D, Rayo Bonor A, Vincent JL (2014) Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *British journal of anaesthesia* 112:968-981
10. Ori Y, Rozen-Zvi B, Chagnac A et al. (2012) Fatalities and severe metabolic disorders associated with the use of sodium phosphate enemas: a single center's experience. *Archives of internal medicine* 172:263-265
11. Stabroth C, Luft FC (2005) A glowing report on dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 20:1005-1006

12. Sterns RH (2015) Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. The New England journal of medicine 372:55-65
13. Unwin RJ, Luft FC, Shirley DG (2011) Pathophysiology and management of hypokalemia: a clinical perspective. Nature reviews. Nephrology 7:75-84

### Abbildung



Die Plasma-Na<sup>+</sup>-konzentration wird durch den Quotienten der Na<sup>+</sup>-und K<sup>+</sup>-Menge im Gesamtkörperwasser determiniert. Diese Konzentration wird bestimmt durch die Nettobilanzen von Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> und H<sub>2</sub>O (Zufuhr minus Elimination) und dem internen Austausch zwischen „frei gelöstem“ und an polyanionische Proteoglykane in Knochen, Knorpel und Haut gebundenem Na<sup>+</sup>.