



DFP Literaturstudium
Labor und Niere aus nephrologischer Sicht
(ID: 1000659)

labors.at
fortbildungs-
akademie

Labor und Niere aus nephrologischer Sicht

Autoren:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Marcus Säemann

Leiter der 6. Medizinischen Abteilung mit Nephrologie & Dialyse an der Klinik Ottakring,
Wien

Univ.-Doz. Dr. Georg Endler

Facharzt für medizinisch-chemische Labordiagnostik, Gruppenpraxis labors.at

Lecture Board:

Univ.-Doz. Dr. Markus Exner, Dr. Bernhard Mühl, Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer

Alle: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Rindsuppe, Gulasch und erhöhte Muskelmasse können Kreatininwerte verfälschen; genauso wie alte, unzentrifugierte Proben die Kaliumwerte. Die Hyponatriämie ist kein Salzproblem und große Mengen Vitamin D sind nicht die beste Therapie bei sHPT. Warum? Das erklären Prim. Prof. Dr. Marcus Säemann und Univ.-Doz. Dr. Georg Endler im vorliegenden Artikel. Dieser teilt sich in einen labormedizinischen Teil (Endler) und einen klinischen Teil (Säemann, ab Punkt 2).

labors.at Fortbildungsakademie, Kürschnergasse 6B, 1210 Wien

e-Mail DFP@labors.at, Telefon (01) 260 53-606 oder Fax (01) 260 53-5606

1. Die wichtigsten Nierenparameter aus Sicht der Labormedizin

1.1. Kreatinin

Der menschliche Körper enthält 120 bis 150 g Kreatin; davon werden ein bis zwei Prozent als Kreatinin ausgeschieden. Kreatinin wird im Körper mehr oder weniger konstant produziert und in der Niere (fast nur) glomerulär filtriert, aber kaum tubulär sezerniert oder rückresorbiert. Die Bestimmung des Kreatinin-Wertes ist einfach und kostengünstig. All das macht Kreatinin zum idealen Marker der Nierenfunktion. Dies sind die bekannten Fakten.

Eher unbekannt ist, dass der Kreatininwert schwanken kann: Rindsuppe und Gulasch zum Beispiel erhöhen ihn kurzfristig deutlich, ohne dass die Nierenfunktion eingeschränkt wäre. Auch Patienten mit höherer Muskelmasse haben häufig erhöhte Kreatininwerte und nehmen zusätzlich große Mengen Kreatin ein. Erhöhte Kreatininwerte müssen daher immer im Kontext mit den Lebensumständen des Patienten betrachtet werden. Auch Medikamente wie Betalactam-Antibiotika verursachen aufgrund einer Kreuzreaktion falsch hohe Werte, wenn unmittelbar nach der Einnahme gemessen wurde. Und zu guter Letzt erhöht auch Taurin aus Energiedrinks den Kreatininwert.

Daher ist es wichtig, Kreatinin immer in Zusammenschau mit dem BUN zu betrachten. Ist dieser normal und lediglich das Kreatinin erhöht, besteht in der Regel kein Grund zur Sorge. Wichtig ist weiters, im Auge zu behalten, dass auch Patienten mit normalem Kreatinin eine eingeschränkte Nierenfunktion haben können.

Sinnvoll ist die Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn: Sie ist ein wichtiger Marker für die Mikroalbuminurie und wird auch für die Hochrisikopopulation von allen Fachgesellschaften vorgeschrieben; also für Menschen mit Diabetes und Prädiabetes, Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen in der Familienanamnese und solche mit Herzinsuffizienz. Bei diesen ist es notwendig, die Albumin-Kreatinin-Ratio jedes Jahr zu bestimmen.

Der kreatininblinde Bereich

Bei einer GFR zwischen 60 und 100 spricht man vom kreatininblinden Bereich, in dem sich die verminderte GFR nicht in erhöhten Kreatininwerten bemerkbar macht. Das Kreatinin ist dann oft noch hochnormal. Cave: Bei jüngeren Patienten muss auch ein leicht erhöhter Kreatininspiegel ernst genommen werden, da es sich um eine beträchtliche Einschränkung der Nierenfunktion handeln kann. Abhilfe im kreatininblinden Bereich kann die Bestimmung von Cystatin C schaffen.

1.2. Cystatin C

Cystatin C ist ein kleinmolekulares Protein (120 AS), das in allen kernhaltigen Zellen in konstanter Menge produziert wird. Es ist weder von der Muskulatur noch von der Ernährung abhängig, sondern allein von der glomerulären Filtration. Es gibt auch keine Interferenzen mit Medikamenten, wie etwa beim Kreatinin. Ein weiterer Vorteil ist, dass es auch den kreatininblinden Bereich gut abdeckt. Daher wäre es der ideale Marker – allerdings ist die Bestimmung von Cystatin C derzeit kein Kassenparameter und weltweit sind nach wie vor das Kreatinin und die CKD-EPI GFR als Standard etabliert. Daher wird Cystatin C relativ selten bestimmt. Sinnvoll ist es in Graubereichen; wenn etwa nicht klar ist, ob der Kreatininwert aufgrund großer Muskelmasse erhöht ist oder ob tatsächlich eine eingeschränkte Nierenfunktion vorliegt.

1.3. GFR-Formel CKD EPI

Standardmäßig wird derzeit aus Kreatinin, Alter und Geschlecht die glomeruläre Filtrationsrate abgeschätzt. Seit 2021 empfehlen die Guidelines die „Racefree“ CKD-EPI-Formel zur Abschätzung der GFR, die im Vergleich zur bisherigen MDRD-Formel eine verbesserte Sensitivität im kreatininblinden Bereich von 60 bis 90 ml/min/1.73 m² aufweist.

Ihre Limitationen:

- Die Schwankungen im Kreatin wirken sich auf die GFR aus. Daher sollte die Formel mit Augenmaß betrachtet werden
- Alter über 18 Jahre, bei Kindern empfiehlt sich aufgrund der geringeren Körpergröße eine Formel mit Einbeziehung der Körpergröße wie z.B. die GFR Formel nach Cockcroft Gould

- Bei Patienten mit sehr großer oder sehr geringer Muskelmasse (z.B. kachektische Patienten) sollte in Grenzfällen entweder auf einen Muskelunabhängigen Marker wie Cystatin C oder die Kreatininclearance ausgewichen werden.
- Tendenziell sinkt die GFR im Alter auch bei niedrigem Kreatininspiegel. Im hohen Alter kann es sein, dass die Nierenfunktion unterschätzt wird.

Wichtig ist, zu wissen, dass es sich dabei um eine Schätzung handelt. Auch den Patienten muss dies kommuniziert werden. Beachten Sie stets auch BUN, Kreatinin, Phosphat, Kalium und Parathormon. In Spezialfällen kann zusätzlich die Kreatinin-Clearance mittels 24-Stunden-Harn bestimmt werden. Diese ist jedoch aufwendig, da ein 24 Stundenharn gesammelt werden muss und fehleranfällig.

GFR Schätzungsformeln (eGFR)

Cockcroft-Gault-Formel

Kreatinin-Clearance [ml/min]=

$$\frac{(140 - \text{Alter}) * \text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Serum-Kreatinin [mg/dl]} * 72} * (0,85)_{\text{falls weiblich}}$$

Die standardisierte 4-Variablen-MDRD-Formel

GFR [ml/min/1,73m²]=

$$175 * \text{Serum-Kreatinin [mg/dl]}^{-1,154} * \text{Alter}^{0,203} * (0,85)_{\text{falls weiblich}}$$

Die rein Kreatinin-basierte CKD-EPI-Formel

Geschlecht	Serum-Kreatinin S _{Cr} [mg/dl]	GFR-Berechnung [ml/min/1,73m ²]
weiblich	≤ 0,7	144 * (S _{Cr} /0,7) ^{-0,229} * (0,993) ^{Alter}
	> 0,7	144 * (S _{Cr} /0,7) ^{-1,209} * (0,993) ^{Alter}
männlich	≤ 0,9	144 * (S _{Cr} /0,9) ^{-0,411} * (0,993) ^{Alter}
	> 0,9	144 * (S _{Cr} /0,9) ^{-1,209} * (0,993) ^{Lebensalter}

Abb. 2: GFR-Schätzungsformeln. Unten die rein Kreatinin-basierte CKD-EPI-Formel.

1.4. Präanalytische Fehler bei Serumelektrolyten

Ein Thema, das immer wieder für Unwohlsein in den Ordinationen führt, sind Elektrolytverschiebungen. Sie sind meistens ein präanalytisches Problem und haben für die Patienten keine Bedeutung.

Ein Klassiker ist die Hyperkaliämie. Sie ist zu 90 bis 95% präanalytisch bedingt. Die Hauptursache sind unvollständig gefüllte Röhrchen. Als weitere Ursachen gelten:

- Zu geringes Füllvolumen
- Hämolyse
- (sehr) langes Stauen
- Alte Proben
- Unzentrifugierte Proben

Eine klinisch relevante Hyperkaliämie tritt nahezu immer nur bei niereninsuffizienten Patienten auf, wenn Kreatinin und Kalium erhöht sind. Liegt das Kreatinin im Normbereich und hat der Patient eine Hyperkaliämie, ist die Wahrscheinlichkeit hoch, dass die Ursache in der Präanalytik liegt. Wichtig ist daher, das Ka-

lium immer in Zusammenhang mit dem Kreatinin zu beurteilen. Im Zweifelsfall sollte daher die Kaliumbestimmung immer wiederholt werden, bevor mit einer Therapie begonnen wird. Eine Hyperkaliämie bei normalen Kreatininwerten kommt extrem selten vor, zum Beispiel bei der Crush-Niere, beim Kompartmentsyndrom oder der hämolytischen Krise.

Vermeiden falsch positiver Werte:

- Röhrchen, wenn möglich vollständig füllen
- Innerhalb von vier Stunden zentrifugieren
- Bei hämolytischen Proben ist Kalium NICHT auswertbar
- Immer im Kontext mit Kreatinin interpretieren

1.5. Hyponatriämie

Einstufung Hyponatriämie

Milde Hyponatriämie:	130 - 134 mmol/l
Moderate Hyponatriämie:	125 - 129 mmol/l
Profunde Hyponatriämie:	< 125 mmol/l

Die Basisabklärung erfolgt über die Serum- und Harnosmolalität, die auch errechnet werden kann, was im Vergleich zur gemessenen Osmolalität rascher, einfacher, präziser und kostengünstiger ist. Die errechnete Osmolalität ist mit der Kasse verrechenbar. In die Berechnung einbezogen werden die osmotisch aktiven Substanzen Natrium, Kalium, Glukose und Harnstoff. Indikationen für die errechnete Osmolalität sind die Abklärung von Hyponatriämie, Polyurie und Ausschluss eines Diabetes Insipidus. Die direkte Bestimmung ist lediglich in manchen Fällen notwendig, etwa bei schwerer metabolischer Azidose und Intoxikationen mit niedermolekularen Substanzen.

Formel für errechnete Osmolalität

$$1,86 \times (\text{Na}+\text{K}) + 1,15 \times \text{Glukose (mmol/l)} + \text{Harnstoff (mmol/l)} + 14$$

Der Beurteilung des Harns kommt eine große Rolle zu. Eine niedrige Osmolalität deutet auf

keine ADH-Wirkung hin, eine hohe Osmolalität von über 800 zeigt eine maximale ADH-Wirkung. Die Harnosmolalität ist daher ein guter Screeningmarker, um Diabetes Insipidus auszuschließen. Das ADH direkt zu bestimmen, ist meist sehr wenig aussagekräftig, da es erst nach einem Durstversuch aussagekräftig bestimmt werden kann, der Blick auf die Harnosmolalität erleichtert die Diagnose.

1.6. Häufige Fallen bei Harnstreifentests

Harnstreifentests sind Screeningtests, bei denen Leukozyten und Erythrozyten chemisch charakterisiert werden und nicht morphologisch. Jeder chemische Test basiert auf einer Farbreaktion, die relativ unspezifisch ist. Auch hier gibt es falsch positive Befunde, die häufig zu Verwirrung führen. Daher folgt bei positivem Screening immer ein Harnsediment. Erst dieses gilt als Nachweis von Hämaturie oder Leukozyturie.

Leukozyten am Teststreifen

Die Leukozyten im Harn werden chemisch über die Granulozytenesterase gemessen. Die Sensitivitätsgrenze liegt bei 10 bis 20 Leukozyten/ μl . Der Test ist also relativ sensitiv. Das große Problem ist jedoch, dass Verunreinigungen mit Genitalsekreten falsch positive Ergebnisse bringen können. Auch Antibiotika wie Clavulansäure können zu falsch positiven Werten führen.

Hämoglobin am Teststreifen

Hier wird die Peroxidaseaktivität von Hämoglobin und Myoglobin gemessen. Das freigesetzte H_2O_2 färbt einen Indikatorfarbstoff. Der Test ist relativ häufig falsch positiv, da viele andere Substanzen ebenso eine solche Peroxidaseaktivität auslösen. Die Nachweisgrenze liegt bei 10 Erythrozyten/ μl .

Die Ursachen für falsch positive Befunde sind:

- Stark konzentrierter Harn (starke Eigenfarbe)
- NSAR (Ibuprofen)
- Menses
- Massive Bakteriurie, sehr alter Harn
- hohe Dosen Ascorbinsäure

CAVE: Bei 9 bis 15 Prozent der positiven Teststreifenbefunde ist das Hämoglobin am Teststreifen positiv. Dies zeigt jedoch keine Hämaturie an, da meistens keine Erythrozyten nachweisbar sind. Das bedeutet: Ist der Test

positiv, ist ein Harnsediment notwendig, um das positive Ergebnis zu bestätigen. Das Harnsediment kann entfallen, wenn der Befund zur Klinik passt.

Fazit Harnstreifen

- Harnstreifen sind sensitive Screening-tools
- Ein sauber abgenommener Mittelstrahlharn verbessert die Diagnostik leicht (9% weniger falsch positive Ergebnisse)
- Falsch positive Resultate durch Interferenzen sind bei Hämoglobin und Leukozyten möglich
 - ➔ Wenn positiv: Harnsediment
 - ➔ Immer den Harnbefund in Kontext mit der Klinik sehen

2. Die Niere aus klinischer Sicht

Auch wenn sehr häufig von „der Nierenfunktion“ gesprochen wird: Die eine Nierenfunktion gibt es nicht. Die beiden Organe übernehmen im Körper mindestens ein Dutzend Aufgaben, die voneinander unabhängig homöostatisch gesteuert werden: darunter die Wasserregulation, die Blutdruckregulation, die Elektrolytregulation, die getrennt ist von der Wasserregulation, die klassische Entgiftung, Regulation des Knochenstoffwechsels mit einem enormen Impact auf den Kalzium-Phosphat-Haushalt, dann die Blutregulation über die Erythropoetinproduktion und der Säure-Basen-Haushalt.

2.1. CKD – Chronic Kidney Disease

Die chronische Niereninsuffizienz oder Chronic Kindey Disease (CKD) ist jede Form von struktureller und vor allem funktioneller Abnormalität, die mindestens drei Monate andauert. Kürzere Episoden von Nierenschwäche werden als Acute Kidney Injury (AKI) bezeichnet. Etwa 10 bis 15 Prozent der Bevölkerung sind von CKD betroffen.

Definition der CKD

• Länger als drei Monate
• Nierenschaden <ul style="list-style-type: none"> ○ Auffälligkeiten in bildgebenden Untersuchungen ○ Auffälligkeiten im Harn- oder Blutbefund
oder
• GFR < 60 ml/min

Die CKD ist ein klinisches Syndrom, das im Rahmen verschiedenster Grundkrankheiten auftritt. Die Einschränkung der Nierenfunktion verläuft progredient exkretorisch, metabolisch und endokrin. Es gibt keine typische und einheitliche klinische Symptomatik.

Klar ist, welche Auswirkungen eine GFR unter 60 ml/min auf die Gesundheit der Patienten hat: Die Gesamtmortalität steigt, ebenso das Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit, AKI und progressive CKD. (Abb. 3)

Does reduced GFR equate to CKD?

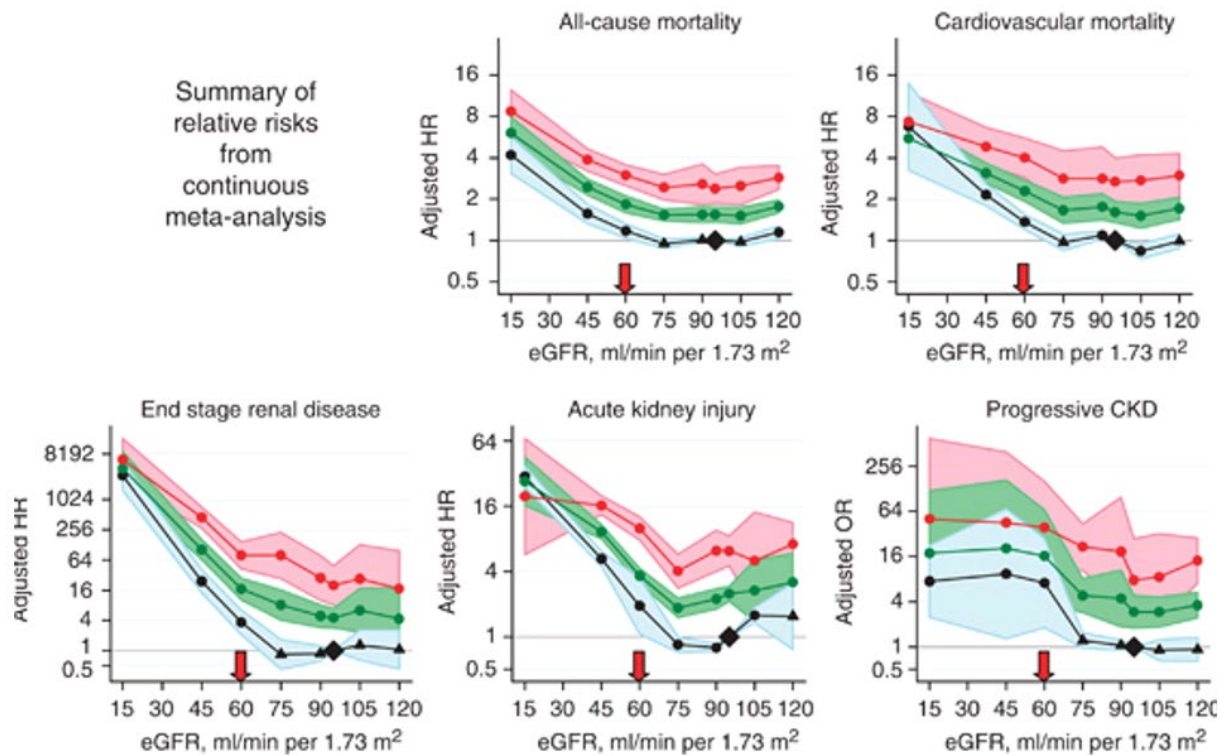


Abb. 3: Zusammenhang der GFR <60 ml/min mit Mortalität und renalen Erkrankungen.

Ursachen des chronischen Nierenversagens

- Hypertensive Nephropathie
- Diabetische Nierenerkrankung (Typ-I- und Typ-II Diabetes)
- Glomeruläre Erkrankungen (Glomerulonephritis)
- chronische Pyelonephritis
- interstitielle Erkrankungen (z. B. Analgetika-Nephropathie)
- Angeborene Nierenerkrankungen
- Schrumpfnieren

Die Hauptursachen (Diabetes und Hypertonie) sind für etwa 2/3 aller Fälle verantwortlich.

Nierenerkrankung: Wer ist betroffen?

Patienten mit folgenden Grunderkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für renale Probleme:

- | |
|---|
| • (Prä-)Diabetes |
| • Adipositas |
| • Arterielle Hypertonie |
| • Kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. Myokardinfarkt) |
| • Familiäre Vorgeschichte |

Bestimmung der Nierenfunktion

Als internationaler Standard gilt die Berechnung mittels CKD EPI. (s. Punkt 1.3)

Im Gegensatz zu anderen Formeln erlaubt diese Formel eine bessere Abschätzung der GFR auch bei leichter Einschränkung (GFR 60-90 ml/min/1.73 m²)

Die nephrologische Urin-Diagnostik

Sie eignet sich für Detektion und Verlaufskontrolle der Proteinurie. Die Harnausscheidung von Kreatinin liegt konstant bei ca. 1 g, das ACR bleibt von Schwankungen der Harnkonzentration unbeeinflusst. Bevorzugt wird der erste Morgenharn verwendet, aber auch Spontanharn zu jedem anderen Zeitpunkt ist möglich.

Normal	< 30 mg/g Krea
Mikroalbuminurie	30 - 300 mg/g Krea
Makroalbuminurie	300 - 3000 mg/g Krea
Große Proteinurie	> 3000 mg/g Krea

(Die Angabe in mg/g Krea entspricht in etwa der Albuminausscheidung)

Die Bestimmung der GFR ist der erste Teil der Abklärung der Niereninsuffizienz; geeignet als Screeningmethode und als dynamischer Verlaufsparemeter. Des Weiteren ist es wichtig, die Albuminurie im Auge zu behalten. Sie gibt Aufschluss über das Maß eines Leakages, vor allem bei Diabetes. Die Untersuchung kostet nur einige Euro und gibt einen guten Hinweis auf den Zustand des Endothelsystems im Körper des Patienten.

Die Albuminurie ist ein kontinuierlicher Risikomarker für vaskuläre Dysfunktion. Selbst im supranormalen Bereich, bei 29 mg, haben die Patienten ein drastisch erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. (Abb. 4)

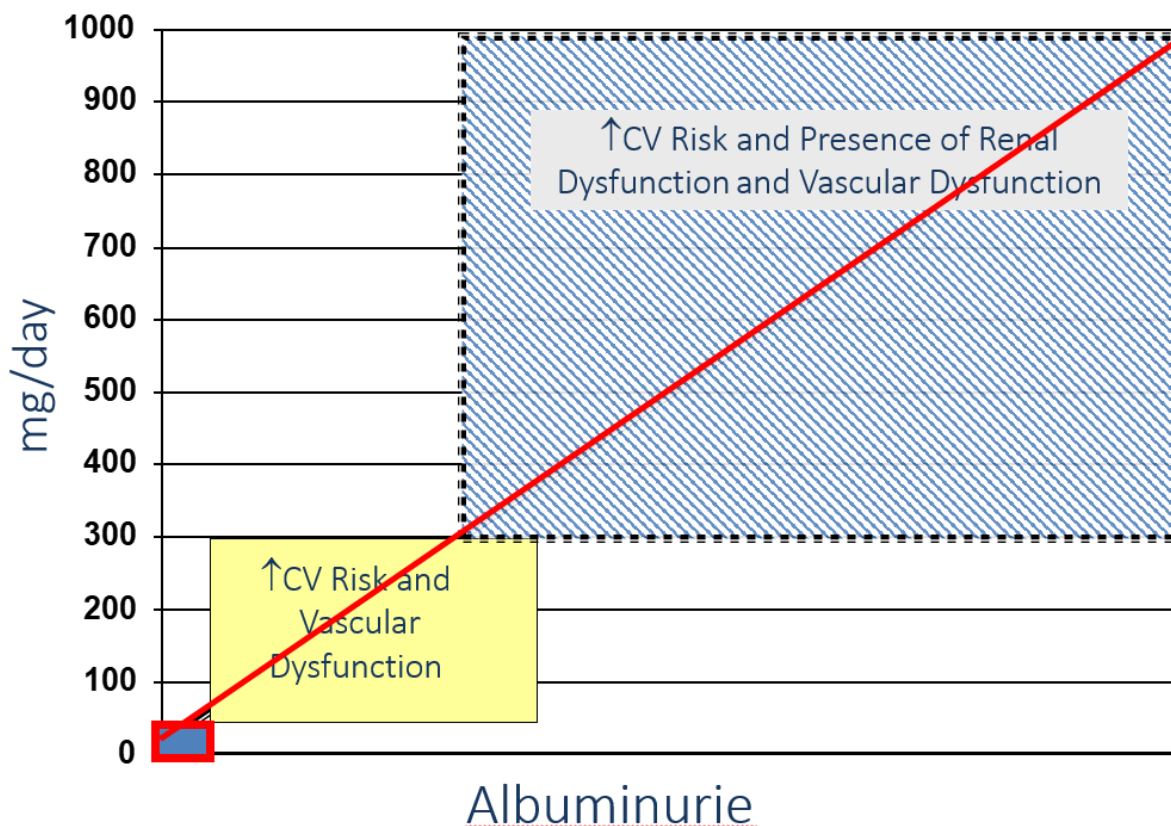


Abb. 4: Kardiovaskuläres Risiko bei Albuminurie.

DKD: a progressive disease

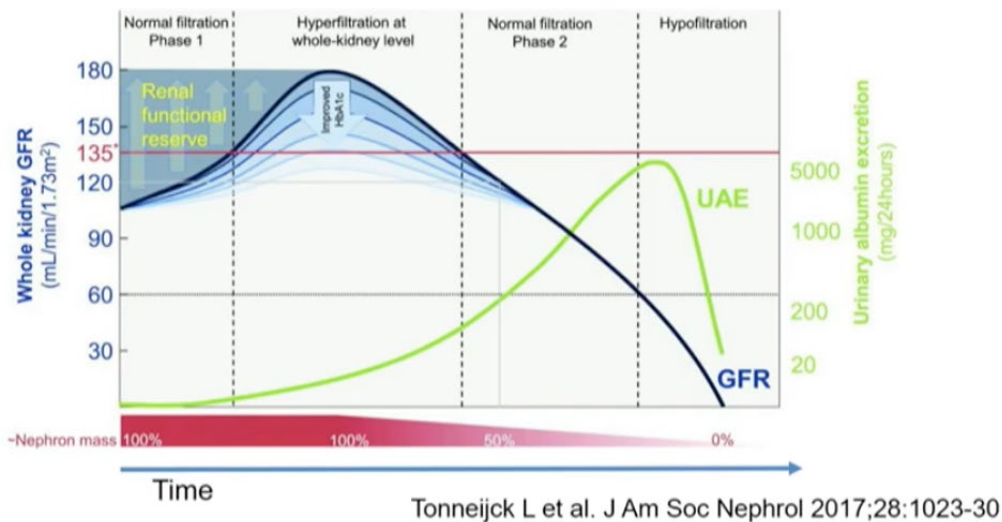


Abb. 5: Die klassische DKD zeigt sich zu Beginn mit einer Superleistung, ohne Therapie rasanter Abfall der GFR.

Der typische chronische Niereninsuffizienzverlauf (DKD – Diabetik Kidney Disease) zeigt sich zu Beginn mit einer scheinbaren Superleistung. Ohne Therapie entwickelt sich ein schicksalhafter Verlauf mit einem Abfall der GFR um zehn bis zwölf ml/Minute/Jahr, bei

gleichzeitigem Anstieg der Albuminurie. Genau hier wollen wir die Patienten herausfischen. (Abb. 5)

CAVE: Nur etwa jeder zweite Patient mit Typ-2-Diabetes entwickelt eine Albuminurie. Mit normaler Albuminurie allein lässt sich eine Nierenerkrankung nicht ausschließen. Es muss stets die GFR dazu ermittelt werden.

Benigne Ursachen für Albuminurie/Proteinurie

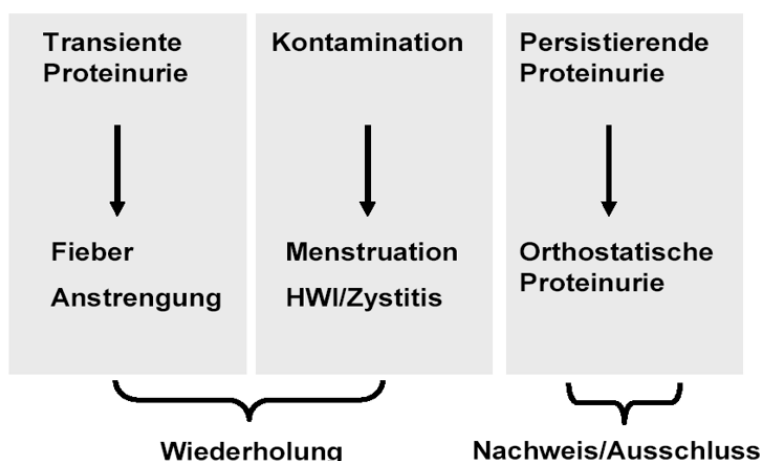


Abb. 6: Benigne Ursachen für Albuminurie

Internationale Einteilung Albuminurie

Bei der Vorgehensweise in Sachen Albuminurie hilft das internationale Schema. Aus nephrologischer Sicht ist es sinnvoll und notwendig, es in jeder Praxis an der Wand zu platzie-

ren. So lassen sich behandlungswürdige Patienten leicht entdecken; erst recht, wenn die GFR schon im Fallen ist. Im Fall von „Treat and refer“ ist an Spezialzentren zu verweisen. (Abb. 7)

				Albuminuria categories		
				Description and range		
CKD is classified based on: • Cause (C) • GFR (G) • Albuminuria (A)				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased <30 mg/g <3 mg/mmol	Moderately increased 30–299 mg/g 3–29 mg/mmol	Severely increased ≥300 mg/g ≥30 mg/mmol
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat and refer* 3	Treat and refer* 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) ■ High risk
■ Moderately increased risk ■ Very high risk

Abb. 7: Vorgehen auf Basis von GFR und Albuminurie. Aus nephrologischer Sicht eine absolute Handlungsanweisung, internationaler Standard.

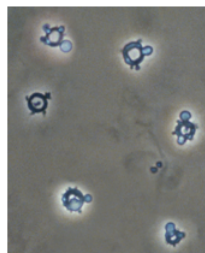
Harnstix - Nephritis erkennen

Wenn sich am Harnstix Erythrozyten zeigen, kann es sich auch um eine Nephritis handeln. Das Harnsediment gibt Aufschluss darüber, ob sich der Verdacht bestätigt. Im Fall der Nephritis zeigen sich die Erythrozyten deformiert, da sie sich durch den Glomerulusapparat drücken

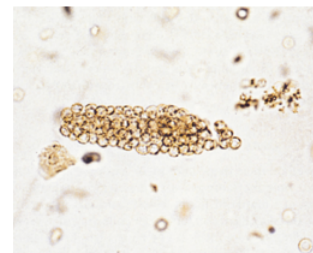
mussten (Micky-Maus-Zellen oder Erythrozytenzylinder). (Abb. 8 und 9) Im nephritischen Fall ist es notwendig, sofort ans Spital zu verweisen. Hier ist Zeit der Schlüssel: Wird der Patient nicht rechtzeitig therapiert, verliert er Lebensjahre.

GN Diagnostik: Harnsediment

- Harnstreifen/-sediment
 - „nephritisch“:
 - Hämaturie - Sediment: dysmorphe Ery, Akanthozyten, Ery-Zylinder
 - Proteinurie
 - „nephrotisch“:
 - große Proteinurie



Akanthozyten



Erythrozyten-Zylinder

dysmorphe Erythrozyten

Abb. 8: Diagnostik der Glomerulonephritis.

Nephritic

- Oliguria
- Hematuria
- Non selective Proteinuria.
- $GFR \downarrow$, $Cr \uparrow$, $BUN \uparrow$
- Edema (salt and water retention)
- Hypertension
- RBC & Protein casts.



Nephrotic

- Proteinuria ("nephrotic range" $>3.5g/24h$)
- Edema (retention+Hypoalbuminemia)
- Hyperlipidemia
- Lipiduria
- Protein casts.

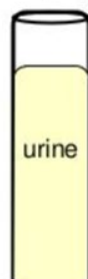


Abb. 9: Symptome nephritisches versus nephrotisches Syndrom.

Fact Box nephrologische Basisdiagnostik

- Sollte bei jedem Risikopatienten jährlich durchgeführt werden
- Besteht aus
 - Kreatinin und der errechneten GFR
 - Albumin/Kreatinin Ratio im Spontanharn
 - Einer Harnstreifen Untersuchung (gegebenenfalls mit Harnsediment)

2.2. Hyperkaliämie

Stellen Sie sich vor, Sie trinken einen Bananen-Smoothie mit jeder Menge Kalium. Eigentlich müssten Sie tot sein. Warum ist das nicht so? Kalium ist fast ausschließlich intrazellulär gespeichert. Ein 70-Kilo-Mann, der 4.000 mmol Kalium konsumiert, trägt extrazellulär lediglich 56 mmol mit sich. (Abb. 10) Überschüssiges Kalium wird großteils über die Nieren ausgeschieden. (Abb. 11). Können diese ihre Funktion nicht erfüllen, steigt der Kaliumspiegel im Blut. Liegt eine Hyperkaliämie vor, ist in erster Linie also an die Nieren zu denken.

The most common electrolyte in the body . . .

mmol/l	Intravasal~interstitiell	intrazellulär
Kationen (+)		
Na	140	10
K	4 → ~40x	155
Ca	2.5	0.01
Mg	1	15
Anionen (-)		
	Anion Gap	
Cl	103	8
HCO ₃	25	10
HPO ₄	1	130
Proteins	16	30

A typical 70 kg man: 4000 mmol of K⁺.
Of those 4,000 mmols, only 56 are extracellular !

Humans have only 2000 mmol of Na⁺.

Abb. 10: Das meiste Kalium ist intrazellulär gebunden.

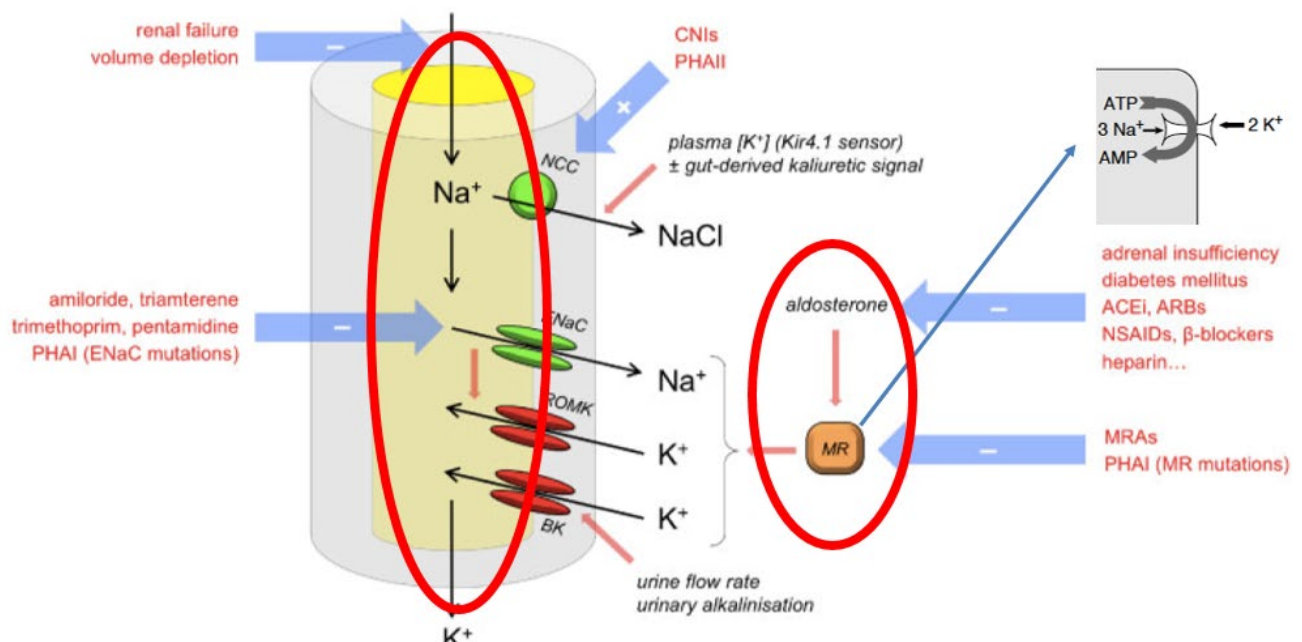


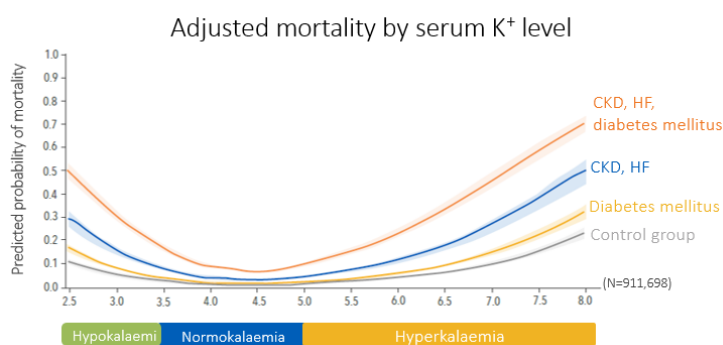
Abb. 11: Kaliumexkretion benötigt Harnfluss.

Die Hyperkaliämie verursacht (ebenso wie die Hypokaliämie) Schäden an den peripheren Nerven, was unter anderem zu Stürzen und Arrhythmien führen kann. Als schwere Hyperkaliämie gilt alles ab einem Serumwert von 6,5 mmol/l.

Die Ursache der Hyperkaliämie ist in den allermeisten Fällen nicht eine erhöhte Kaliumaufnahme oder ein unfallbedingter Zellverfall,

sondern eine chronische Niereninsuffizienz. Hyperkaliämie hat eine Prävalenz von zwei bis drei Prozent in der Normalbevölkerung und ist somit eine der häufigsten Elektrolytstörungen. Bei CKD-Patienten liegt die Inzidenz zwischen 40 und 50 Prozent. Hyperkaliämie geht mit einer deutlich erhöhten Mortalität einher, vor allem bei Patienten mit CKD, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. (Abb. 12)

Serumkalium und Mortalität



1. Collins AJ, et al. Am J Nephrol 2017
2. Rastegar A, et al. Postgrad Med J 2001
3. Kovesdy CP. Am J Med 2015

Abb. 12: Hyperkaliämie: Erhöhte Mortalität bei Patienten mit CKD, Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz.

Zu den Symptomen gehören

- Atemnot
- Übelkeit und Erbrechen
- Müdigkeit und Schwäche
- Brustschmerzen
- Muskelschwäche
- Muskellähmung
- Parästhesie
- Herzrasen
- Keine oder verminderte Sehnenreflexe

Es gibt internationale Einteilungen in Schweregrade anhand der Serumkonzentration und eines EKG-Befundes. (Abb. 13)

Serumkalium (mmol/l)	5 - 5.9	6.0 - 6.5	> 6.5
mit EKG Veränderungen	moderat	schwer	schwer
ohne EKG Veränderungen	mild	moderat	schwer

Abb. 13: Internationale Einteilung des Schweregrads mit EKG. Die Untersuchung ist wenig sensitiv, daher reicht der Serumwert für Diagnose und Therapie.

Pseudo-Hyperkaliämie

Sie wird durch alle hämatologischen Erkrankungen verursacht, wie etwa chronische Leukämie oder chronische lymphatische Leukämie; generell also überall dort, wo eine erhöhte Zellfragilität auftritt, Zellen leichter platzen können und es dadurch zu einer enormen Kaliumfreisetzung kommt.

Therapie

Die Akuttherapie umfasst unter anderem Insulin, Beta-Antagonisten, Bicarbonat und Schleifendiuretika (bei Niereninsuffizienz in

Diese heranzuziehen empfehle ich nicht, denn die Spezifität der T-Wellen-Änderungen beim EKG liegt zwar bei über 95 Prozent, die Sensitivität jedoch erreicht kaum 40 Prozent. Unsere Erfahrung zeigt, dass Patienten mit einem Kaliumwert von 7 mmol/l mit EKG-Veränderungen ebenso einen Herzinfarkt erleiden können wie Menschen mit gleich hohem Wert ohne EKG-Veränderungen.

Für Diagnose und Therapie ist daher der Serumwert ausreichend.

ausreichend hoher Dosis). Wichtig ist es, in das System einzugreifen, den Harnfluss in Gang zu setzen und das Kalium auszuleiten. Bei der chronischen Therapie gilt als sinnvolle Diät mediterrane Kost und Verzicht auf prozessierte Waren wie etwa Ketchup.

Auch moderne Kaliumbinder stehen zur Verfügung. Resonium hat aufgrund seiner Nebenwirkungen und des grauenhaften Geschmacks ausgedient. Gute Alternativen sind Partiromer und Zirkonium Cyclosilikat. (Abb. 14 und 15)

K⁺-Binder im Vergleich

	Natrium Zirkoniumcyclosilikat	Natrium Polystyrenulfonat	Patiomer Sorbitex Calcium
Wirkmechanismus	bindet selektiv K ⁺ im Austausch gegen Na ⁺ /H ⁺	bindet Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺	bindet Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺ wirkt als K/CA Austauscher
Wirkort	Gesamter GI-Trakt	v. a. Kolon	v. a. Kolon
Wirkbeginn	1 Stunde	Unklar/ variabel	7 Stunden
Max. Studiendauer	52 Wochen	7 Tage	52 Wochen
Hypomagnesiämie	Keine Fälle berichtet	Berichtet	5,3%
Ödeme	5,7% (dosisabhängig)	nicht bekannt	nicht berichtet
GI Nebenwirkungen	Obstipation 2,9%, Diarrhö 0,9% Abdominalschmerzen 0,5%	variabel, fallweise schwer	Obstipation 6,2%, Diarrhö 3%, Abdominalschmerzen 2,9%
Interaktionen	Medikamente mit pH-Wert abhängigen Bioverfügbarkeit – 2 Stunden Abstand	mind. 3 (-6) Stunden Abstand zu anderen Medikamenten	3 Stunden Abstand zu anderen Medikamenten

2014;
Lepage L, et al; Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015
Pitt B, et al; Eur. Heart J 2011

Abb. 14: Kaliumbinder im Vergleich.

Therapy: a multistep process

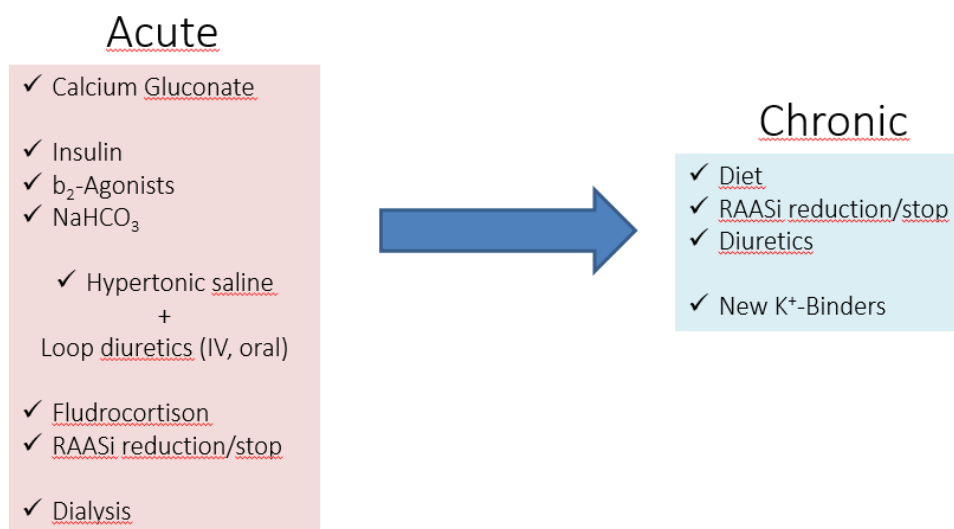


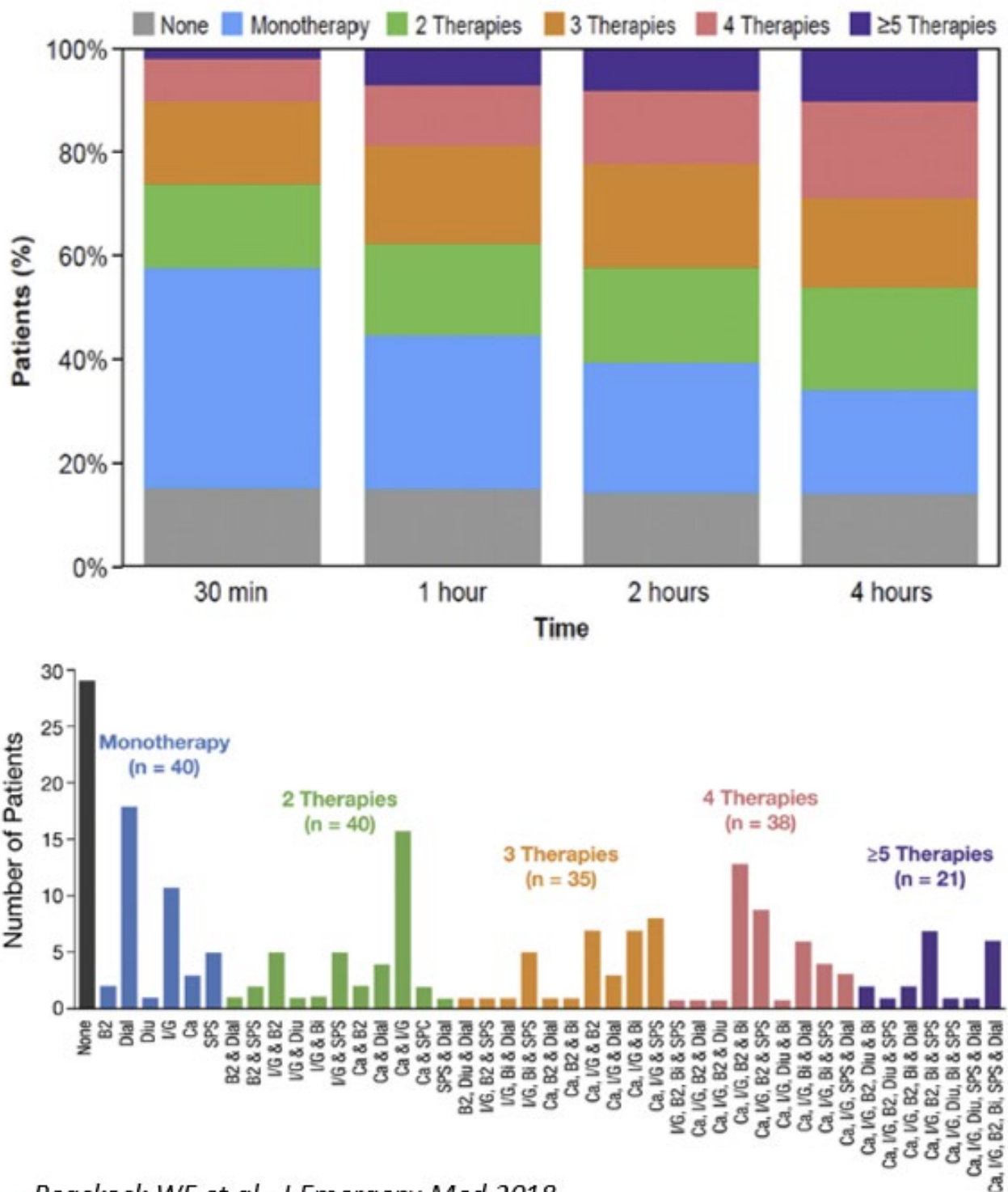
Abb. 15: Therapie der Hyperkaliämie.

Peakock et al. Haben 2018 veröffentlicht, wie viele Therapien Patienten mit Hyperkaliämie in Emergency Units in den USA erhalten: Schon nach einer Stunde wird die zweite Therapie begonnen, nach zwei Stunden sind über

fünf Therapien im Spiel. (Abb. 16) Dabei bräuchte es viele Maßnahmen nicht. Nach Insulingabe bei einem Blutzucker von 90 etwa ist der Kaliumwert nach ein bis zwei Stunden

wieder am Ausgangswert. Bei einem Blutzuckerwert von 900 mg/dl und Kaliumwert von neun mM ist Insulin zwar sinnvoll, doch auch hier steigt der Kaliumwert rasch wieder. (Abb. 17) Auch Beta-Antagonisten bei einem Patienten

ten mit Herzinsuffizienz senken den Kaliumwert nur um 0,5 mmol. (Abb. 18) Ebenfalls oft fälschlicherweise gegeben wird Bicarbonat, denn es wirkt nur bei der metabolen Azidose, nicht bei der Laktat-Azidose. (Abb. 19)



Peacock WF et al., J Emergency Med 2018

Abb. 16: Nach zwei Stunden erhalten die meisten Patienten bereits die fünfte Therapie.

Insulin

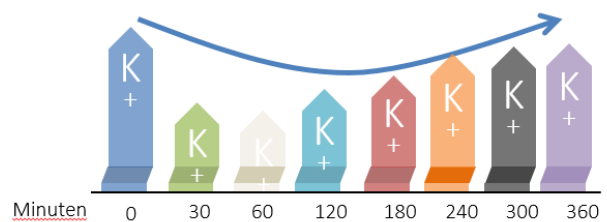


- Nur IZ Kalium-Shift ! Ca. 1-1.5 mM K⁺-Shift
- 10 IE Normal-Insulin in 100 ml 33% Glukose
- > 250 mg/dL: nur Insulin !

K⁺ 9.1 mM
BZ 941 mg/dL

R/L
Insulin iv

K⁺ 5.2 mM
BZ 244 mg/dL



- Hypoglykämie-Risiko (< 60 mg/dL): > 15 – 20% (CKD !)
- Jede ½ Stunde BZ-Messung für 6h

1. Weisberg L. Crit Care Med. 2008
2. Elliot M et al. CMAJ. 2010
3. Long B et al. J Emerg Med. 2018
4. Dunn J et al. Am J Manag Care. 2015

Abb. 17: Bei 900 Blutzucker ist Insulin nicht falsch, der Kaliumwert jedoch steigt nach einiger Zeit wieder.

β₂-Agonisten



Albuterol 10 - 20 mg !
Ventolin®, Salbutamol

- Wirkt innerhalb von 30 min
- Pro-arrhythmogen
- Nur ca. 0.5 mM K⁺-Senkung

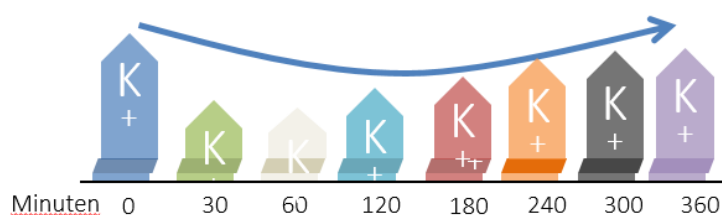
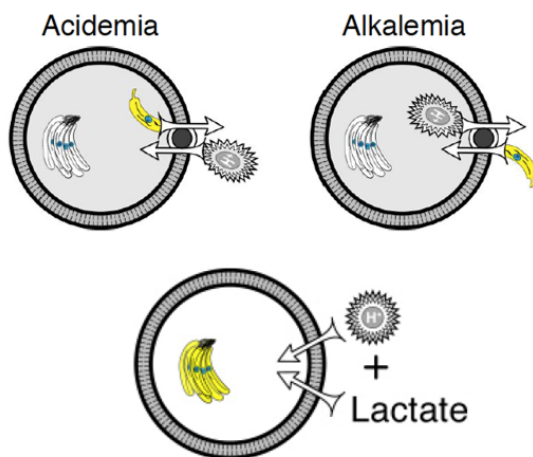


Abb. 18: Beta-Antagonisten senken den Kaliumwert bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz nur um 0,5 mmol.



HCO₃⁻



- IZ Shift
- In den Studien nur moderate Evidenz
- Nur bei metaboler Azidose sinnvoll
- pH niedriger: mehr freies Ca²⁺
- pH höher: höhere Ca²⁺-Albuminbindung
- Neutralisierung von Serum-Ca²⁺ bei Arrhythmie?
- HCO₃⁻ < 15 mM bis < 19 mM

Abb. 19: Bicarbonat wirkt nur bei der metabolen, nicht bei der Laktat-Azidose.

Fact Box Hyperkaliämie

- > 90 % der Hyperkaliämien sind Pseudohyperkaliämien
- Echte Hyperkaliämien sind meistens ein Anzeichen einer Nierenschädigung
 - Ein normales Kreatinin macht eine echte Hyperkaliämie extrem unwahrscheinlich
 - Vor einer Therapie sollte die Bestimmung sicherheitshalber wiederholt werden

ist mit der Kasse verrechenbar. In die Berechnung einbezogen werden die osmotisch aktiven Substanzen Natrium, Kalium, Glukose und Harnstoff. Indikationen für die errechnete Osmolalität sind die Abklärung von Hyponatriämie, Polyurie und Ausschluss eines Diabetes Insipidus. Die direkte Bestimmung ist lediglich in manchen Fällen notwendig, etwa bei schwerer metabolischer Azidose und Intoxikationen mit niedermolekularen Substanzen.

Formel für errechnete Osmolalität

$$1,86 \times (\text{Na}+\text{K}) + 1,15 \times \text{Glukose (mmol/l)} + \text{Harnstoff (mmol/l)} + 14$$

2.3. Hyponatriämie

Die Hyponatriämie kommt häufig vor: Im ambulanten Bereich sind 2,5 bis 7 Prozent aller Patienten betroffen, im stationären Bereich sind es 15 bis 30 Prozent. Bei Patienten über 70 Jahre tritt sie fast doppelt so häufig auf wie bei jüngeren Personen. Die gute Nachricht: Die Basisabklärung in der Ordination ist einfach möglich. Im Herbst 2023 erscheinen die aktuellen Guidelines der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie*.

Die Basisabklärung erfolgt über die Serum- und Harnosmolalität, die auch errechnet werden kann, was im Vergleich zur gemessenen Osmolalität rascher, einfacher, präziser und kostengünstiger ist. Die errechnete Osmolalität

Der Beurteilung des Harns kommt eine große Rolle zu. Eine niedrige Osmolalität deutet auf keine ADH-Wirkung hin, eine hohe Osmolalität von über 800 zeigt eine maximale ADH-Wirkung. Die Harnosmolalität ist daher ein guter Screeningmarker, um Diabetes Insipidus auszuschließen. Das ADH direkt zu bestimmen, ist sehr schwierig, der Blick auf die Harnosmolalität erleichtert die Diagnose.

Referenzwerte Serum- und Harnosmolalität

Referenzwert Serum:	280 - 295 mosmol/kg	
Referenzwert Harn:	50 - 1200 mosmol/kg	
	< 100 mosmol/kg	keine ADH-Wirkung
	> 800 mosmol/kg	maximale ADH-Wirkung

Hyponatriämie entsteht in verschiedenen Kontexten, zum Beispiel beim Patienten mit Herzinsuffizienz oder dem Kind mit Diarrhö. Egal, wo sie auftritt: Sie ist immer ernst zu nehmen. Schon ein Patient mit leichter Hyponatriämie von 132 mmol/l hat eine massive Einschränkung der Wasserverdünnungskapazität der Niere.

Durch die erhöhte Natriummenge erscheint das Zustandsbild eines Hirnödems, da mehr Wasser in das zentrale Nervensystem eindringt. Daher rühren auch die typischen Symptome wie Sturzneigung, kognitive Einschränkungen oder Bewusstlosigkeit. Zu rasches Ausgleichen birgt die Gefahr der zentralen pontinen Myelinolyse. Dies ist kein Urban Myth: Es wurden bereits Reparationszahlungen von Spitälern an Patienten geleistet, da das zu rasche Ausgleichen zu Tetraplegie geführt hatte.

Ein weiterer Mythos ist, dass die Hyponatriämie asymptomatisch sei. Mit spezifischen neurokognitiven Tests finden Sie immer ein Problem. Zum Beispiel:

- Odds ratio für Stürze von 67
- Aufmerksamkeitsdefizit
- Instabiler Gang, Fallneigung
- Veränderung > milder Alkoholkonsum
- Osteoporose

Bekannt ist, dass Thiazide Hyponatriämien auslösen. Für Patienten, die auf ein Thiazid entsprechend reagiert haben, ist dieses Medikament zeitlebens tabu.

Einteilung

Die Hyponatriämie wird einerseits in die Stadien mild, moderat oder profund eingeteilt, andererseits in akut oder chronisch. Im Zweifelsfall wird immer von einer chronischen Manifestation ausgegangen.

Einteilung der Hyponatriämie

Mild:	Na ⁺ 130 - 134 mmol/l
Moderat:	Na ⁺ 125 - 129 mmol/l
Profund:	Na ⁺ < 125 mmol/l
Akut:	< 48 h
Chronisch:	≥ 48 h

Deskriptiv sollte auf das Bestimmen des Volumenstatus verzichtet werden, da er häufig nur unzuverlässig erhoben werden kann. Des Weiteren könnte es zur Verwechslung zwischen dem EZV und dem pathophysiologisch wichtigeren EABV kommen.

Wir an der Abteilung verfahren folgenderweise:

Einteilung in

- biochemisch
- zeitliche Manifestation
- klinische Symptomatik
- dann vermutete Ätiologie ansprechen

Fallbeispiel eins: „Der Patient hat eine profunde chronische Hyponatriämie mit einem S-Na⁺ von 122 mmol/l mit moderat schwerer Symptomatik. Ursächlich ist vermutlich eine Therapie mit Hydrochlorothiazid.“ Hier finden Sie bereits einen Ausgangspunkt für die Therapie.

Fallbeispiel zwei: „Der Patient hat eine milde akute Hyponatriämie mit einem S-Na⁺ von 131 mmol/l ohne klinisch fassbare Symptomatik. Ursächlich ist vermutlich ein Salzverlust und vermindertes EABV bei Diarrhö und Erbrechen.“ Besteht keine Symptomatik, empfiehlt es sich, zuzuwarten, um eine Überkorrektur zu vermeiden. Ist die Ursache beseitigt, erfolgt die Autokorrektur des Körpers. Eine Kochsalzgabe könnte hier kontraproduktiv sein.

Kein Salzproblem

Die Hyponatriämie ist nur in Ausnahmefällen eine Salzstörung durch mangelnde Natriumaufnahme. Es handelt sich um ein Problem der

freien Wasserregulation. Und hier spielt das ADH (Vasopressin) eine zentrale Rolle. (Abb. 20)

Regulation von Natrium und Osmo über Wasser NICHT Natrium

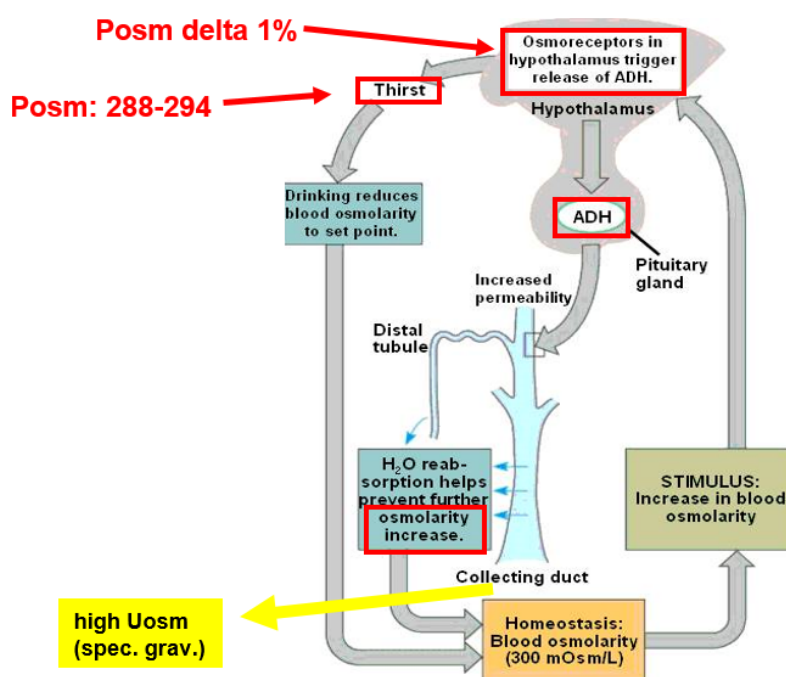


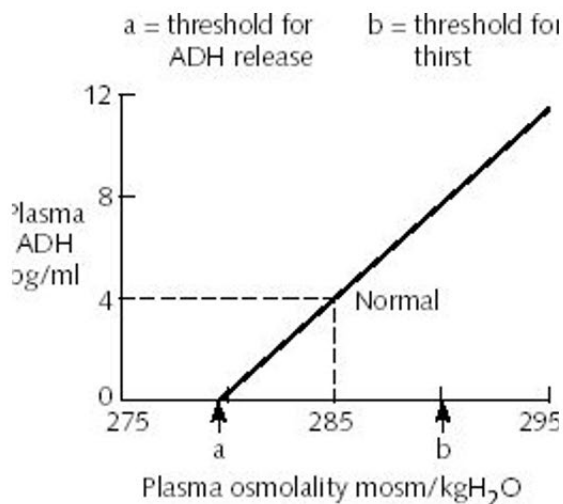
Abb. 20: ADH (Vasopressin) reguliert die Wasserausscheidung.

Die wichtigste Frage bei der Hyponatriämie lautet: Ist die Hyponatriämie durch ADH bedingt oder gibt es andere Mechanismen. Nicht beteiligt ist das ADH zum Beispiel bei Wasserintoxikationen, wo Menschen, etwa wegen einer Wette oder einer psychiatrischen Störung, übermäßig viel Wasser zu sich nehmen. Auch dann nicht, wenn zu wenig Osmolyte zugeführt wurden. In jedem anderen Fall ist ADH ursächlich beteiligt.

ADH selbst ist im Serum nicht adäquat zu bestimmen, weil der Großteil des ADH sofort an

einen Rezeptor gebunden wird. Eine direkte ADH-Bestimmung ist daher aussichtslos. Indirekt lässt sich der Wert jedoch einfach über die Harn-Osmolarität bestimmen. Dazu reicht Spontanharn. Eine gesunde Niere kann bis zu 18 Liter Harn pro Tag ausscheiden, ohne dass dies den Natriumwert verändern würde. Daher muss der Wert immer im klinischen Kontext betrachtet werden. Ein Wert über 800 mosmol/kg spricht für maximale ADH-Wirkung, während bei Werten unter 100 mosmol/kg keine ADH-Wirkung nachweisbar ist. (Abb. 21)

ADH-Wirkung: Über die Niere → Harnosmolalität



$U_{osm} < 100 \text{ mosmol/kg}$
= keine ADH Wirkung

$U_{osm} > 800 \text{ mosmol/kg}$
= maximale ADH Wirkung

$U_{osm}: 50 \text{ mosmol/kg}$
Max. 18L Harn/Tag

Abb. 21: ADH-Wirkung und Harnosmolalität.

SIADH – Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

Die SIADH tritt häufig bei Patienten mit Lungen- oder Gehirnerkrankungen auf. Dazu gehören auch seltene Autoimmunerkrankungen des Hirnes. Ebenso auslösend können SSRI sein, Suchtmittel, Sulfonylharnstoffe, Desmopressin oder Anti-Psychotika. Die SIADH stellt eine Ausschlussdiagnose dar.

Diagnosekriterien für SIADH sind:

- Niedrige Serum-Osmolarität
- Euvolämie
- Harnosmolarität $> 400 \text{ mOsm}$
- Harnnatrium $> 20 - 40 \text{ mMol/l}$
- Hypourikämie (Hypo-BUN, Hypo-Krea)

Chronische Therapie des SIADH

- Elimination des ADH-Stimulus: Medikamente, Schmerz, Infekt, etc.
- Flüssigkeitsrestriktion, da die Harnmenge fixiert ist
- Hohe NaCl- (und Proteinzufuhr) zur Erhöhung der täglich zugeführten osmotischen Substanzen (Urea)
- Furosemid: Zerstörung des Konzentrationsgradienten
- Erhöhung der freien Wasserausscheidung: Vaptane

- In der Regel haben Natriuminfusionen kaum Wirkung – im Gegenteil können sie sogar das Serumlevel weiter senken (Verwendung als diagnostischer Test)

NaCl-Korrektur

Die größte Gefahr der Na⁺-Überkorrektur bei Hyponatriämie besteht nach Einsetzen der sogenannten Autokorrektur, etwa nach Volumenersatz, nach Absetzen von auslösenden Medikamenten, bei Therapie von Schmerzen oder eines Cortisol-Mangels. Auf die Überkorrektur ist auch bei Patienten mit einer niedrigen diätetischen Zufuhr von Osmolyten zu achten (Tee-und-Toast-Diät, Bier-Potomanie).

Daher sollten vor der Korrektur Ziel und Limit festgelegt werden. Ziel bedeutet: Dieser S-Na⁺ Anstieg sollte erreicht werden. Limit bedeutet: Der S-Na⁺-Anstieg pro Zeit darf diesen Wert nicht überschreiten. Als Faustregel gilt: Was schnell entstanden ist, wird schnell ausgeglichen, was langsam entstanden ist, wird langsam ausgeglichen (nicht mehr als 6 - 8 mM/Tag). Bei symptomatischer Hyponatriämie muss immer ausgeglichen werden.

Fact-Box Hyponatriämie

<ul style="list-style-type: none"> • Na⁺ messen (< 134 mmol/L = Hyponatriämie)
<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Osmo < 285 mmol/L (eine verminderte Serumosmolarität spricht für ADH Wirkung)
<ul style="list-style-type: none"> • Harnosmolarität und Na⁺ im Harn bestimmen <ul style="list-style-type: none"> ▪ > 100 mosm/kg = ADH-bedingte Hyponatriämie ▪ < 100 mosm/kg = Nicht-ADH bedingte Hyponatriämie

Anamnese: wahrscheinlichste Ursache bestimmen
Korrektur- und Zielbereich sowie Limit <ul style="list-style-type: none"> • Serum-Na⁺-Korrekturbereich (bei chronischer Hyponatriämie): 4 - 8 mmol/l pro 24 h bei schwerer oder moderat schwerer Symptomatik • Bei hohem Risiko für die Entwicklung eines ODS: 4 - 6 mmol/l pro 24h • Limit: nicht mehr als 8 mmol/l pro 24-h-Periode

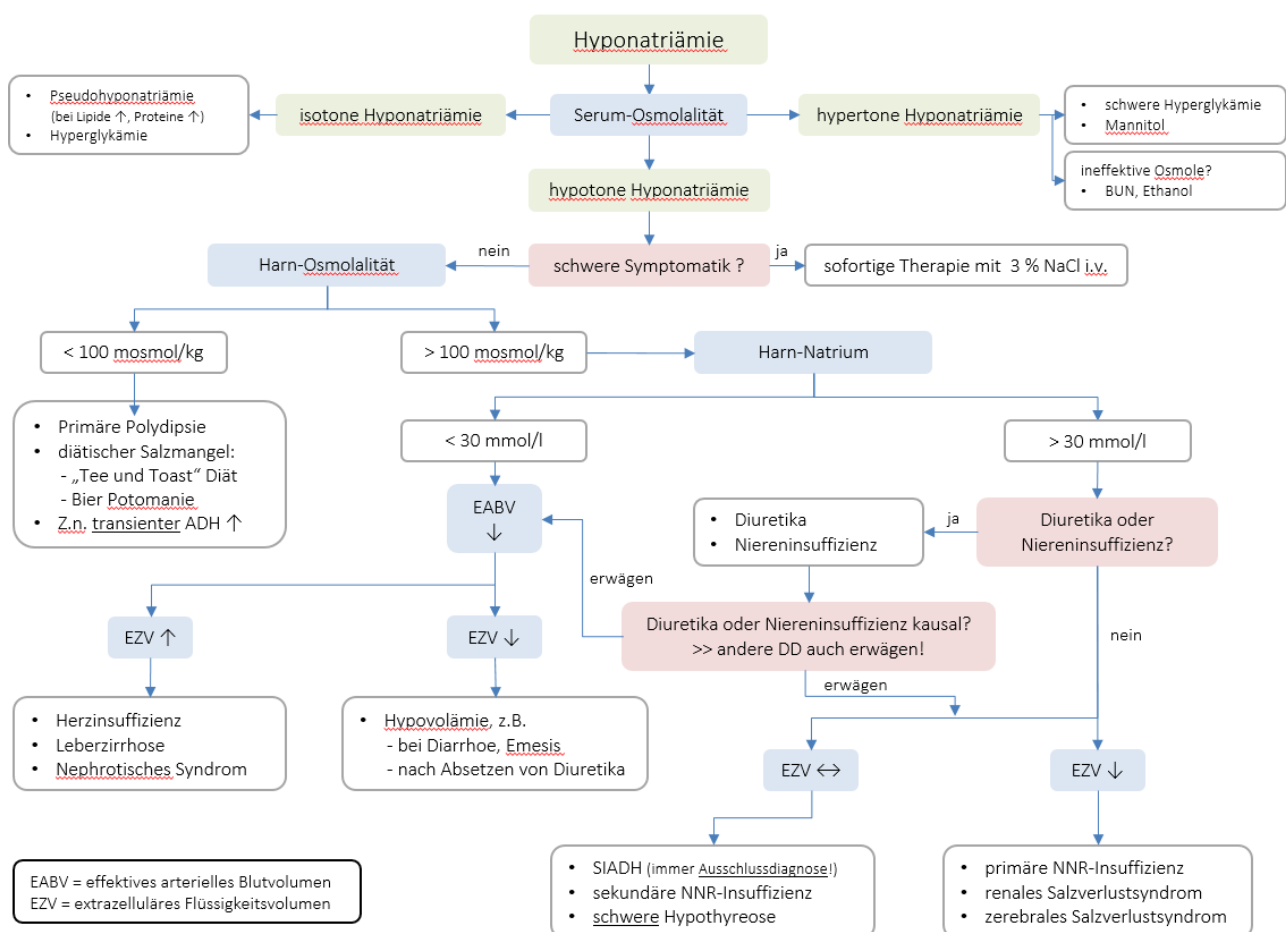


Abb. 22: Flowchart Hyponatriämie.

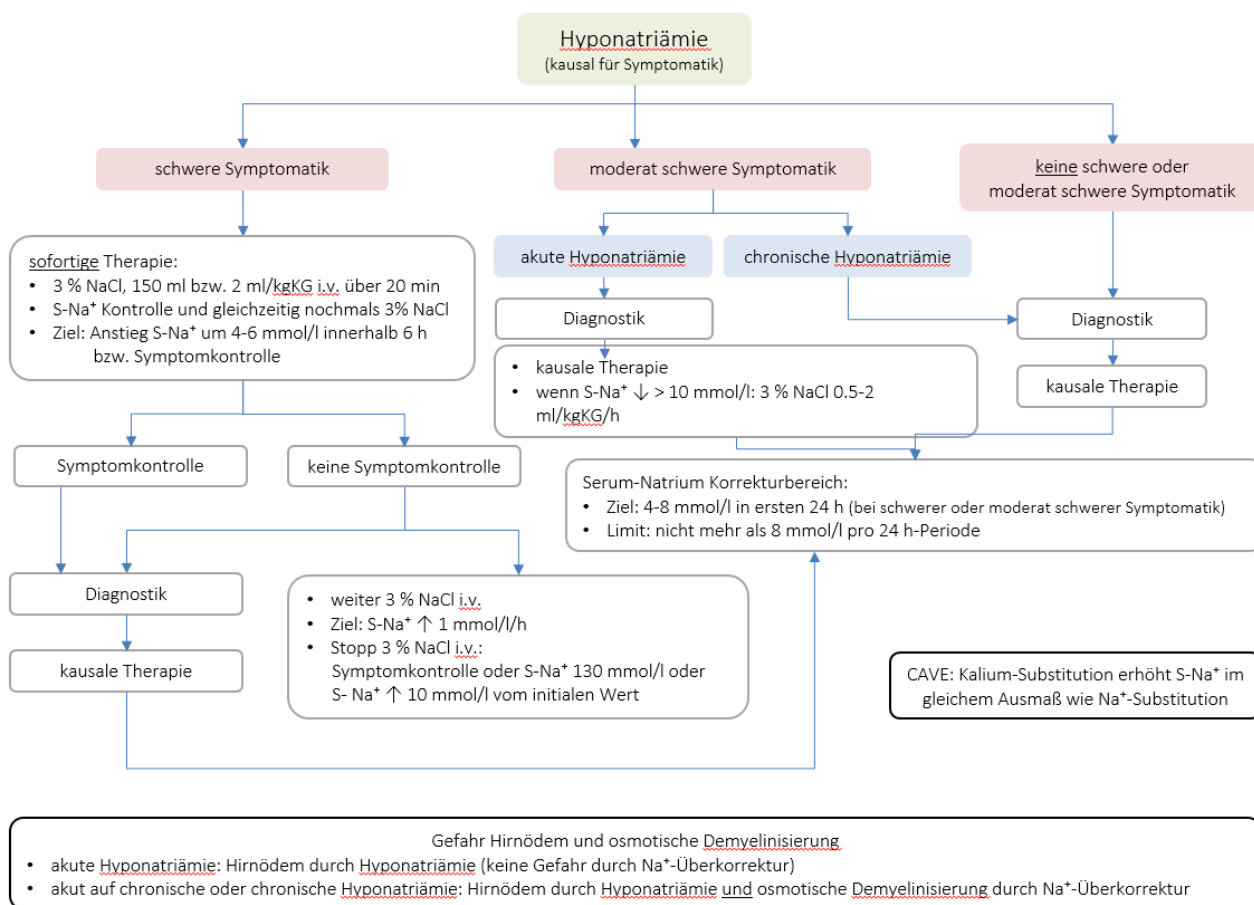


Abb. 23: Flowchart Hyponatriämie (kausal für Symptomatik).

Fact Box Hyponatriämie

- Jede Hyponatriämie ist symptomatisch
- Hyponatriämien sind kein Salz- sondern ein Volumsproblem
- Basisabklärung
 - Osmolalität im Spontanharn
 - Natriumkonzentration im Spontanharn
 - Serumosmolalität

2.4. CKD-MBD - Chronic kidney disease-Mineral and bone disorder (sHPT)

Für uns an der Klinik ist der Begriff Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT) nicht mehr gebräuchlich, denn wir sehen, dass das Problem des derangierten Kalzium-Phosphat-Knochenstoffwechsels etwas ist, das viele Or-

gane betrifft. Es kommt zu Störungen im Knochenstoffwechsel und zur vaskulären Verkalkung.

Im Rahmen der chronischen Insuffizienz der Nebenniere entsteht eine Hyperplasie der Nebenschilddrüsen und es wird vermehrt Parathormon gebildet. Im Studium wurde uns noch beigebracht: Die Niere wird schlapper, sie produziert weniger Vitamin D, darum der erniedrigte Kalziumspiegel im Blut, also benötigen die Patienten Vitamin D. Nichts konnte falscher sein: Denn durch Vitamin D erfolgt eine erhöhte Kalzium- und Phosphatresorption – und genau das versuchen wir zu vermeiden.

In Abb. 24 sehen Sie den Mechanismus: Das Parathormon steigt früh, Vitamin D wird früh herunterreguliert als Kompensationsmechanismus des Körpers. Erst am Ende, wenn die GFR gegen 25 geht, steigt das Phosphat an. Hier schrillen bereits alle Alarmglocken und es ist Zeit für Dialyse oder Transplantation.

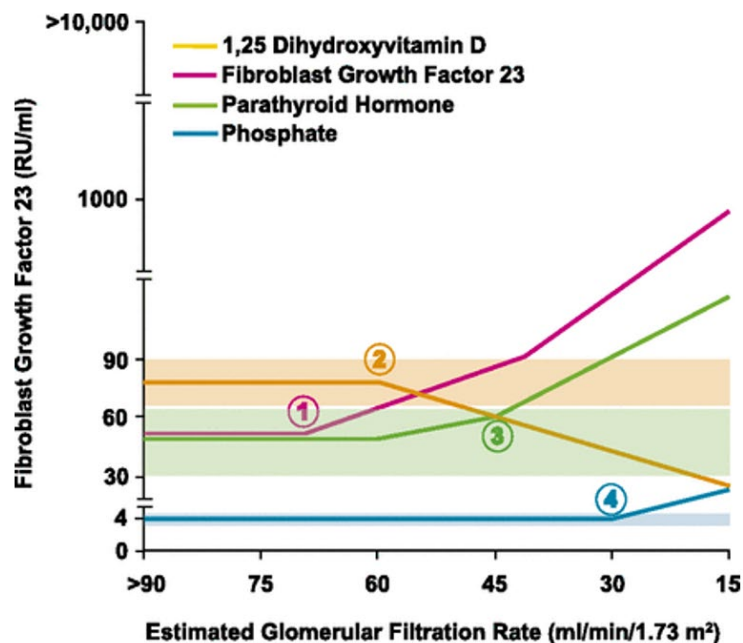


Abb. 24: Das Parathormon steigt früh, Vitamin D wird früh herunterreguliert. Erst bei GFR von etwa 25 steigt das Phosphat.

Labor und Therapie

Das Serumphosphat ist ein Parameter, der im Labor unbedingt berücksichtigt werden muss. Die Therapieempfehlung lautet: so viel Vitamin D wie notwendig und so wenig wie möglich. Das Ziel ist die Normophosphatämie.

Gerät das PTH über den Zielbereich, erfolgt die Gabe von 1,25-OH₂ und/oder Calcimimetika. In Abb. 25 erhalten Sie einen Überblick über die Differentialdiagnostik des Hyperparathyreoidismus.

Differentialdiagnostik Hyperparathyreoidismus

Erkrankung	PTH	Serum Calcium	Serum Phosphat	Harn Calcium (mg/24h)	Vit D (25OHD)
pHPT	↑ / ⊥↑	↑	↔ / ↓	↔ / ↑	↔ / ⊥↓ / ↓
pHPT + Vit D Mangel	↑ / leicht ↑	↔ / leicht ↑	↔ / ↓	↓	↓
Normokalzämer pHPT	↑	↔	↔ / ↓	↔	↔
FHH	↔	↑	↔	↓	↔
sHPT (Vit D Mangel)	↑	↔	↔	↓	↓
sHPT (CKD)	↑	↔ / ↓	↑	↑	↓
tHPT	↑	↑	↑	↑	↓

Abb. 25: Differentialdiagnostik Hyperparathyreoidismus

***Hyponatriämie-Guideline**

Im Herbst erscheint die aktuelle Guideline der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie zur Hyponatriämie-Abklärung. Wer das Paper erhalten möchte, kann es vorab gerne online anfordern unter office@nephrologie.at.

DFP Punkte

Die Fragen können Sie direkt über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung über diesen Link [DFP Portal](#) oder mit folgendem QR Code

