

Was muss der Hausarzt wissen?

Elektrolytstörungen

Dieser Artikel soll eine kurze Übersicht vermitteln, wann nach Elektrolytstörungen gefahndet werden sollte, wie auffällige Befunde abgeklärt werden sollten, welche therapeutischen Massnahmen in der hausärztlichen Praxis möglich sind und wann eine Zuweisung zum Spezialisten oder ins Spital notwendig ist.

Da Patienten selten richtungsweisende Symptome präsentieren, Elektrolytstörungen jedoch lebensbedrohliche Konsequenzen haben können und auch bei weniger gravierendem Verlauf mit Langzeitfolgen einhergehen, empfehlen wir bei allen Patienten mit kognitiven oder psychiatrischen Auffälligkeiten, mit Gangunsicherheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Knochenschmerzen, Niereninsuffizienz sowie Hypo- oder Hypervolämie Na, K und Calcium zu bestimmen. Bei Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz oder Diabetes und bei Medikation mit Diuretika oder ins RAAS eingreifenden Medikamenten sollte das Kalium alle 3 bis 6 Monate sowie nach Medikamentenumstellung und bei akuten Erkrankungen gemessen werden. Bei Patienten unter Psychopharmaka empfehlen wir eine halbjährliche Natriumkontrolle.

Natrium und Kalium werden in der Hausarztpraxis häufig routinemässig bestimmt, Calcium weniger. Aufgrund der Langzeitfolgen insbesondere der unerkannten Hypercalciämie möchten wir hier eine Lanze brechen für die etwas grosszügigere Calciumbestimmung.

Natrium

Eine Natriumserumkonzentration zwischen 135 und 145 mmol/l wird als normal beurteilt. Die Natriämie darf nicht ohne Einbezug der Volämie beurteilt werden. Der Natriumserumspiegel gibt die molare Konzentration von Natrium pro Liter Serum wieder, Abweichungen dieses Parameters können einen Mangel beziehungsweise einen Überschuss an Natrium als Ursache haben. Häufiger sind jedoch ein Mangel an freiem Wasser für die Hypernatriämie und ein Überschuss an freiem Wasser für die Hyponatriämie verantwortlich.

Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung in der Hausarztpraxis. Symptomatisch werden Hyponatriämien meist erst bei Na < 125 mmol/l, wobei die Symptome umso stärker sind, je plötzlicher sich die Hyponatriämie entwickelt hat, je hypervolämischer und je jünger die Patienten sind. Ursache ist die Entwicklung eines Hirnödems durch Aufnahme von freiem Wasser ins Gehirn. Das Hirnödem führt zu Übelkeit, Kopfschmerzen, Verwirrtheit sowie Müdigkeit bis zu Somnolenz und Koma je nach Schweregrad. Medikamentenliste und Volumenstatus geben erste Hinweise auf mögliche Ursachen.

Eine Hyponatriämie kann grundsätzlich in 3 Situationen eingeteilt werden: intra- oder extrarenaler Natriumverlust, gestörte Wasserausscheidung oder exzessive Zufuhr von freiem Wasser (Tab. 1).



Dr. med. Carina Hüsler
St. Gallen



Dr. med. Isabelle Binet
St. Gallen

Diagnostik bei Hyponatriämie

- ▶ Medikamente
- ▶ Volumenstatus
- ▶ Blutzucker
- ▶ Serum- und Urinosmolalität (falls Urinosmolalität höher als Serumsmolalität muss an inadäquate ADH-Sekretion gedacht werden)
- ▶ Natrium im Urin (<25 mmol/l ist hinweisend und <10 mmol/l beweisend für einen zugrundeliegenden intravasalen Volumenmangel, der via ADH-Sekretion zur Wasserretention geführt hat)

TAB. 1 Hyponatriämie	
Häufige Ursachen der Hyponatriämie	Therapie
Natriumverlust a) Renale Natriumverluste <ul style="list-style-type: none"> • Diuretika (meist Thiazide) • osmotische Diurese (Hyperglykämie) • Nebenniereninsuffizienz b) Extrarenale Natriumverluste <ul style="list-style-type: none"> • gastrointestinal: Erbrechen, Diarrhoe, Ileostoma • über die Haut: Schwitzen, Verbrennungen 	Ursache beheben ggf. Na substituieren (langsam!!)
Gestörte Wasserausscheidung a) durch adäquate ADH-Sekretion bei intravasalem Volumenmangel <ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Leberzirrhose • nephrotisches Syndrom b) durch inadäquate ADH-Sekretion SIADH <ul style="list-style-type: none"> • paraneoplastisch • Lungenerkrankungen • zerebrale Prozesse • schwere Hypothyreose • Medikamente: SSRI, Antiepileptika, Antipsychotika, Zytostatika, Bactrim® 	Wasserrestriktion Ggf. Diuretika
Exzessive Zufuhr von freiem Wasser (die Verdünnungskapazität der Nieren übersteigend) <ul style="list-style-type: none"> • psychogene Polydipsie • inadäquate Trinkanweisungen 	Wasserrestriktion

Ein intravasaler Volumenmangel zieht eine ADH-Sekretion und RAAS-Aktivierung nach sich, deshalb folgt meist ein extravasaler Volumenüberschuss. Da diese extravasale Hypervolämie die klinische Beurteilung erschwert, kann ein Urin-Na, welches bei zugrundeliegender intravasaler Hypovolämie niedrig ist, die Diagnostik erleichtern. Bei exzessiver Wasserzufuhr reicht die Wasserrestriktion. Bei Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose müssen zusätzlich Diuretika eingesetzt werden. Bei Herzinsuffizienz erleichtert es die Therapiesteuerung, wenn der Patient eine Gewichtstabelle führt.

Therapeutisch sollte bei echtem Natriumverlust zunächst dieser vermindert werden, ist dies nicht möglich, Kochsalz langsam substituiert werden. Aufgrund gravierender Nebenwirkungen bei zu schneller Korrektur sollte dies bei Na < 125 mmol/l stationär erfolgen. Bei SIADH sollte eine Trinkmengenrestriktion konsequent durchgeführt und engmaschig überwacht (Volämie, Natriämie) werden.

Hypernatriämie

Die Hypernatriämie ist deutlich seltener in der Hausarztpraxis, da sie nicht auftritt, solange das Durstgefühl intakt ist und der Mensch Zugang zu freiem Wasser hat. Meist liegen unspezifische Symptome wie Schwäche, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen vor, die umso schwerer sind, je akuter die Störung auftrat. Es liegt in der Regel ein Mangel an freiem Wasser zugrunde, ein Zuviel an Natrium ist äusserst selten. Die Ursache wird mittels Anamnese und Beobachtung meistens geklärt: Warum trinkt der Mensch nicht mehr? Kann er schlucken? Hat er Zugang zu Wasser? Ist sein Durstgefühl aufgrund des Alters eingeschränkt? Wird er im Pflegeheim zum Trinken angehalten?

Der unersetzte Verlust von freiem Wasser erfolgt hauptsächlich renal z. B. bei Schleifendiuretika, Postobstruktionspolyurie, Nierenmarkerkrankung. Bei Hypernatriämie trotz exzessiver Trinkmenge liegt der Verdacht auf einen renalen oder zentralen Diabetes insipidus (z. B. unter Lithium oder ADH Blocker) vor.

Diagnostik bei Hypernatriämie

- Medikamente
- Volumenstatus, Trinkverhalten
- Unbemernte Wasserverluste (Schwitzen, Fieber)
- Serumosmolalität
- Natrium im Urin (< 25 ist hinweisend und < 10 mmol/l ist beweisend für intravasale Hypovolämie)

Die Therapie jeder Hypernatriämie erfolgt grundsätzlich durch Ursachenbehebung. Anzumerken ist, dass ein Volumendefizit zunächst isoton substituiert werden sollte (Bouillon). Falls nach Volumenkorrektur die Hypernatriämie persistiert und somit ein Defizit an freiem Wasser vorliegt, sollte auch freies Wasser substituiert werden (Tee). Je nach Schweregrad und Chronizität ist eine engmaschige Überwachung des Serumnatriumspiegels notwendig – insbesondere, wenn Symptome vorliegen, sollte die Korrektur stationär erfolgen.

Kalium

Da mehr als 98% des Körperkaliums intrazellulär vorliegt (Konzentration intrazellulär um 150 mmol/l, im Serum 3.5–4.5 mmol/l), ist die Verteilung des Kaliums entscheidend für die Serumkaliumkonzentration. Azidose führt zur Kaliumfreisetzung aus den Zellen und erhöht somit den Serumkaliumspiegel. Insulin und Betaadrener-

TAB. 2 Hyperkaliämie	
Ursachen der Hyperkaliämie	Therapie
Freisetzung aus Zellen Ausserhalb des Körpers: Hämolyse bei der Blutentnahme, langes Stehen der Blutprobe Im Körper: Zell-Lyse z.B. Tumorlyse, Rhabdomyolyse, Hämolyse, Katabolismus, Transfusionen	Therapie der Ursache Unterstützend Kaliumzufuhrreduktion und Kaliumchelation (Austauscherharze)
Kaliumshift aus Zellen <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente (Betablocker, Somatostatin, Digitalis) • Insulinmangel • metabolische Azidose • Training (nur kurzfristig) 	Medikamentenanpassung Diabetes einstellen Azidosekorrektur Keine
Verminderte renale Exkretion <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente RAAS Blockade insb. in Kombination (ACEH, Sartan, Reninantagonisten, Aldosteronrezeptorblocker NSAR und COXI (insb. in Kombination mit RAAS Blockade) Betablocker Antibiotika (Bactrim®, Pentamidin) • Nebenniereninsuffizienz • Volumendepletion • Niereninsuffizienz 	Reevaluation der Medikation Stopp Endokrinologische Abklärung Volumengabe Nephrologische Abklärung

gika pumpen Kalium in die Zellen – dementsprechend erhöhen Insulinmangel und Betablocker den Serumkaliumspiegel. Weiterhin wird die Kaliämie durch die renale Kaliumexkretion bestimmt. Selbst extreme Ernährungsgewohnheiten führen nur dann zu einer Hyperkaliämie, wenn die renale Exkretion gestört ist und nur dann zu einer Hypokaliämie wenn die renale Rückresorption gestört ist.

Hyperkaliämie

Die Hyperkaliämie ist ein in der Hausarztpraxis häufiger zufälliger Laborbefund, der meist asymptomatisch ist. Zuerst gilt es hier zu sichern, dass die Hyperkaliämie echt ist und nicht durch Zell-Lyse infolge zu langer Stauung, Aspiration durch eine enge Kanüle oder Lagerung der Blutprobe bedingt. Anschliessend findet sich ein Grossteil der Ursachen für die Hyperkaliämie in der Hausarztpraxis auf der Medikamentenliste (Tab.2), weiterhin muss aber auch an Fehlfunktionen von Herz, Niere, Nebenniere, Insulinsekretion sowie intravasale Hypovolämie gedacht werden. Bei unklarer Ursache sollte nach NSAR, Naturheilmitteln und Ernährungsgewohnheiten gefragt werden.

Bei schwerer Hyperkaliämie kann eine Muskelschwäche und verminderte Leistungsfähigkeit auftreten. Die Hyperkaliämie ist umso gefährlicher, je akuter. Ein Mass für die Gefährlichkeit der Hyperkaliämie sind die bekannten EKG-Veränderungen (spitze T-Wellen). Jede Hyperkaliämie über 6 mmol/l oder mit EKG-Veränderungen gehört in stationäre Behandlung. Ist die Hyperkaliämie über 5 mmol/l und die Ursache nicht plausibel und beherrbar, empfehlen wir die Spezialisten-Abklärung. Ansonsten kann mittels Besei-

tigung der Ursache (Medikamentenprüfung, ggf. Stopp, Euvolämie herstellen, entgleisten Diabetes mellitus einstellen, Herzinsuffizienz rekompensieren) häufig ein guter Erfolg erzielt werden.

Diagnostik bei Hyperkaliämie

- Medikamente
- Ernährungsgewohnheiten (kaliumhaltige Ersatzsalze, Stärkungsdrinks, Kaliumsupplemente)
- Volumenstatus
- Nierenretentionsparameter
- je nach vermuteter Ursache: Laktatdehydrogenase, Blutzucker, Haptoglobin, Creatinkinase, Bikarbonat

Hypokaliämie

Eine milde Hypokaliämie (Kalium nicht unter 3 mmol/l) ist meist asymptomatisch, ausser bei plötzlichem Beginn oder bei Prädisposition zu Herzrhythmusstörungen. Patienten unter Digitalistherapie sind besonders vulnerabel für Herzrhythmusstörungen unter Hypokaliämie. Bei Hypokaliämie <2.5 mmol/l kommt es zusätzlich zu in den Beinen beginnender und sich auf Atemmuskulatur und intestinal ausbreitende Muskelschwäche bis Lähmung sowie zur Rhabdomyolyse.

Chronisch unbehandelte Hypokaliämie kann renale Schädigungen nach sich ziehen. Unklare Kaliumverluste sind meist durch mangelnde renale Rückresorption bedingt, häufig aufgrund Diuretika, selten aufgrund verstärkter Aldosteronwirkung (Tab. 3). Auch Magnesiummangel behindert die renale Kaliumrückresorption. Bei gastrointestinalen Verlusten ist die Anamnese ergiebig. Selten ist ein Kaliumshift nach intrazellulär für die Hypokaliämie ursächlich. Verminderte Kaliumzufuhr alleine sollte keine Hypokaliämie verursachen.

Diagnostik bei Hypokaliämie

- Medikamente
- Stuhlanamnese (Diarrhoe, Laxantienabusus)

Ist die Ursache plausibel und behebbar, kann bei einem Kaliumserumspiegel über 3 mmol/l und ohne Hinweis auf Herzerkrankung die Korrektur der Hypokaliämie mittels Beheben der Ursache und ggf. Substitution von Kalium erfolgen. Primär können kaliumreiche Lebensmittel (Dörraprikosen, Bananen) in grosser Menge und Magnesiumeinnahme empfohlen werden. Muss medikamentös unterstützt werden, ist es wichtig, für die Kaliumsubstitution ein Präparat mit rückresorbierbarem Anion (KCL Dragees) zu wählen, keinesfalls Kaliumcitrat (z.B. Kaliumcitrat Effervetten®), da sonst das aufgenommene Kalium grösstenteils wieder renal verloren geht. Kaliumcitrat ist zur Urinalkalinisierung gedacht, nicht zur Kaliumsubstitution! Bei schwerer Hypokaliämie <3.0 mmol/l, Symptomatik oder vorliegender Herzerkrankung muss die Therapie stationär erfolgen.

Calcium

Normales Calcium ionisiert 1.15–1.3 mmol/l

Hypercalciämie:

Die häufigsten Ursachen einer schweren Hypercalciämie in der Hausarztpraxis sind Tumoren und Leichtketten-/Myelomkrankheit, intoxicierende Kalzium- und Vitamin D/Vitamin A-

TAB. 3 Hypokaliämie	
Ursachen der Hypokaliämie	Therapie
Kaliumshift in Zellen <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente z.B. Betaadrenergika • Hormone: primärer Hyperaldosteronismus, Insulinausschüttung bei Refee • Hyperventilation (respiratorische Alkalose) • metabolische Alkalose (z.B. Diuretika) 	
Kaliumverbrauch durch Zellaufbau <ul style="list-style-type: none"> • Verstärkte Blutbildung 	substituieren
Renaler Verlust <ul style="list-style-type: none"> • Medikamente: Thiazide, Schleifendiuretika, Penicillin, Amphotericin, Aminoglycoside, Cisplatin, Toluene, Kräuter, Diamox® (z.B. zur Glaukombehandlung) • Magnesiummangel verstärkt renalen Kaliumverlust • Hormone (z.B. Aldosteron) • Polyurie • renal tubuläre Azidose • Crash-Diäten, Anorexie • angeborene renale Kaliumtransportstörungen: Bartter-, Gitelman, Liddle-Syndrom 	Medikamente reevaluieren, ggf. Kalium-Chlorid und Magnesium substituieren
Gastrointestinaler Verlust <ul style="list-style-type: none"> • Erbrechen (bei protrahiertem Erbrechen und mangelnder Zufuhr) • Diarrhoe 	substituieren

Einnahme, primärer Hyperparathyreoidismus, granulomatöse Krankheiten, seltener Thiazideinnahme.

Diagnostik bei Hypercalciämie

- Nahrungsergänzungsmittel
- Medikamente
- PTH (sollte supprimiert sein)
- 1,25-OH-Vitamin D-Spiegel
- Leichtketten-, Paraproteinsuche

Schwere Hypercalciämien werden häufig durch Dehydratation, kognitive Dysfunktion bis zum Koma, psychiatrische Auffälligkeit oder Übelkeit symptomatisch. Patienten mit Hypercalciämien über 2 mmol/l (ionisiert) müssen stationär behandelt werden. Bei milder Hypercalciämie und klarer exogener Ursache wie Calcium- oder Vitamin-D-Supplementation ohne Niereninsuffizienz kann ggf. die Calciumausscheidung ambulant mittels Volumenexpansion mit natriumhaltiger Flüssigkeit erhöht werden, eventuell mit Schleifendiuretika zur Vermeidung einer Hypervolämie.

Bei noch unbekannter Ursache oder bei Herz- oder Niereninsuffizienz ist die rasche Zuweisung zu einem Spezialisten, bzw. ins Spital indiziert. Eher im stationären Setting und nach diagnostischen Abklärungen wird die Calciumfreisetzung aus dem Knochen durch RANK-Ligand-Inhibitor- oder Bisphosphonatgabe blockiert.

Hypocalciämie

Je schwerer und akuter eine Hypocalciämie auftritt, umso gravierender sind die Symptome, die dem Hausarzt gut von hyperventilierenden Patienten bekannt sind: periorale Parästhesien, Krämpfe in den Fin-

TAB. 4 Hypocalciämie	
Ursachen der Hypocalciämie	Therapie
Erhöhte Calcium-Eiweissbindung bei Hyperventilation (resp. Alkalose)	Behandlung ggf. mit Rückatmung
Hypoparathyreoidismus <ul style="list-style-type: none"> durch chirurgische Nebenschilddrüsenzerstörung, nach Bestrahlung primär autoimmun 	Substitution von Calcium und ggf. Calcitriol
Vitamin D Mangel <ul style="list-style-type: none"> wenig Sonnenlicht Niereninsuffizienz Rachitis 	Vitamin D Substitution
Calciumbindung <ul style="list-style-type: none"> durch Hyperphosphatämie (i.d.R. bei Niereninsuffizienz) durch Kalkseifenbildung bei Pankreatitis 	Behandlung der Hyperphosphatämie (Zuweisung zum Nephrologen) Stationäre Zuweisung, symptomatische Substitution
Calciumbindung <ul style="list-style-type: none"> Calciumchelatoren in Blutprodukten Bisphosphonate, Denosumab Cisplatin (via Hypomagnesiämie) Foscarnet Cinacalcet Thiosulfat 	Keine Vitamin-D-Repletion Magnesiumgabe
Calciumeinbau in osteoblastische Metastasen	

gern bis zur Tetanie. Letztlich kann es auch zu epileptischen Anfällen, Laryngospasmus und Herzversagen kommen. Längerdauernde Hypocalciämien werden gelegentlich durch psychiatrische Auffälligkeiten symptomatisch. Zur Standortbestimmung gehört ein EKG (QT-Verlängerung?). Die häufigsten Ursachen sind in Tabelle 4 gelistet. Liegt eine Niereninsuffizienz vor, erfolgt die Zuweisung zum Spezialisten. Bei schwerer oder symptomatischer Hypocalciämie muss die Korrektur intravenös im Spital erfolgen. Bei milder Hypocalciämie muss evaluiert werden, ob eine Substitution überhaupt sinnvoll ist. Meist ist eine calciumreiche Ernährung (jede Milchprodukt-Portion enthält etwa 200-400 mg Calcium, Ziel sind 4 Portionen Milchprodukt pro Tag) und die Substitution von Vitamin D, welches zu verstärkter kontinuierlicher enteraler Calciumresorption führt, ausreichend. Gemäss Metaanalysen erhöht die Substitution von 1g reinem Calcium pro Tag, häufig angepriesen zur Prävention der Osteoporose, das Risiko für Myokardinfarkt (1) sowie die Mortalität bei Niereninsuffizienten (2). Es wurde jedoch auch gezeigt, dass Calciumsupplemente bereits ab 500mg den Serumcalciumspiegel stärker ansteigen lassen als Nahrungsmittel mit derselben Menge Calcium (3). Weiterhin ist bekannt, dass ein Anstieg des Serumcalciums um 0,1 mmol/l mit einer HR von 1.13 für Tod assoziiert ist (4). Solange eine Substitution von geringer dosierten Calciumsupplementen nicht prospektiv hinsichtlich kardiovaskulärer Endpunkte untersucht wurde, halten wir es für sicherer, den Pa-

tienten primär die calciumreichere Ernährung zu empfehlen. Nur falls dies nicht erreichbar ist, würden wir eine medikamentöse Calciumsupplementation von 500 mg/d initiieren. Insbesondere bei asymptomatischen Patienten mit milder Hypocalciämie würden wir die Indikation für eine medikamentöse Calciumsupplementation sehr zurückhaltend stellen. Weiterhin mehrten sich Hinweise, dass allzu grosse Dosen (z.B. jährlich) von Vitamin D das Risiko für Stürze und Frakturen erhöhen – wenn die regelmässige Einnahme durch den Patienten möglich ist, ist diese sicherer (5).

Diagnostik bei Hypocalciämie

- ▶ Anamnese (Halschirurgie oder-bestrahlung, Sonnenexposition, bedeckte Haut, Ernährung)
- ▶ Medikamente
- ▶ PTH, Phosphat, Nierenfunktion, 1,25-OH Vitamin D-Spiegel
- ▶ Suche nach osteoblastischen Knochenmetastasen bei Tumorleiden

Take-Home Message

- ◆ Die Ursache der Hyperkaliämie, Hypokaliämie und der Hyponatriämie findet sich häufig auf der Medikamentenliste.
- ◆ Natriumprobleme sind meistens Wasserprobleme.
- ◆ Bei kardial und renal kompromittierten Patienten beugen kurzfristige Kaliumkontrolle und eine Anpassung der Medikation im Fall von Entgleisungen schwerwiegenden Hyperkaliämien vor.
- ◆ Kaliumcitrat (z.B. Effervetten®) ist zur Erhöhung des Serumkaliumspiegels nicht geeignet.
- ◆ Hohes Serumcalcium verkalkt die Gefässe.
- ◆ Vitamin D-Substitution und calciumreiche Ernährung sind der Calciumsubstitution mit Supplementen vorzuziehen.
- ◆ Bei Wesensänderung ist eine Kontrolle der Natriämie und der Calciumämie sinnvoll.

Dr. med. Carina Hüsler

Dr. med. Isabelle Binet

Klinik für Nephrologie und Transplantationsmedizin
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen
carina.huesler@kssg.ch

☒ **Interessenskonflikt:** Frau Dr. Binet hat an einem Advisory Board der Firma Vifor zu einem neuen Kaliumbinder (Patiromer, Veltassa®) teilgenommen. Ansonsten haben die Autorinnen in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

Literatur:

1. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011;342:d2040.
2. Reid IR, Birstow SM, Bolland MJ. Calcium and Cardiovascular Disease. *Endocrinol. Metab.* 2017;32(3):339.
3. Bristow SM, Gamble GD, Stewart A, Kalluru R, Horne AM, Reid IR. Acute effects of calcium citrate with or without a meal, calcium-fortified juice and a dairy product meal on serum calcium and phosphate: a randomised cross-over trial. *Br. J. Nutr.* 2015;113(10):1585-94.
4. Reid IR, Gamble GD, Bolland MJ. Circulating calcium concentrations, vascular disease and mortality: a systematic review. *J. Intern. Med.* 2016;279(6):524-40.
5. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, et al. Annual High-Dose Oral Vitamin D and Falls and Fractures in Older Women. *JAMA* 2010;303(18):1815.