

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Ertl

**Klassifizierung der Hyponatriämie -
Copeptin ein hilfreicher Parameter?**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Anne Miller, geb. Blechschmidt
aus Winterthur, Schweiz.

Dezember 2011

Referent: Prof. Dr. Bruno Allolio
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. Wolfgang Müllges
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:
09. November 2012

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hyponatriämie	1
1.1.1	Physiologie der Natrium- und Wasserhomöostase	1
1.1.2	Pathophysiologie der Hyponatriämie	3
1.1.3	Klinische Manifestation der Hyponatriämie	7
1.2	Standardparameter in der Diagnostik der Hyponatriämie	8
1.3	Copeptin als ergänzender Parameter in der Diagnose der Hyponatriämie	10
1.4	Zielsetzung der Studie	11
2	Patienten und Methodik	12
2.1	Patienten und Probanden	12
2.1.1	Patientenkollektiv	12
2.1.2	Probandenkollektiv	13
2.2	Studienablauf	14
2.2.1	Anamneseerhebung	14
2.2.2	Körperliche Untersuchung	14
2.2.3	Laborchemische Erhebungen	16
2.3	Diagnostische Zuordnung der Hyponatriämie	17
2.4	Statistische Auswertung und Analysemethoden	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Wertigkeit des getesteten diagnostischen Algorithmus	23
3.1.1	Studienkollektiv	23
3.1.2	Vergleich von Referenzstandard mit Algorithmus und Oberarzt	25
3.1.3	Limitationen des traditionellen Algorithmus	27
3.2	Copeptin in der Differentialdiagnose der Hyponatriämie	29
3.2.1	Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtstudienkollektiv	29
3.2.2	Laborparameter	30
3.2.3	Plasma-Copeptin-Konzentration	33
3.2.4	Der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient	34
3.2.5	Plasma-Copeptin zur Diagnose der primären Polydipsie	36
3.2.6	DNA Sequenzierung von Patienten mit "hypovasopressinerner Antidiurese" ³⁶	36

3.3	Alternative Marker für die Diagnostik der Hyponatriämie unter Diuretika- therapie	38
3.3.1	Alternativen zum diagnostischen Standard	40
4	Diskussion	46
4.1	Algorithmus	46
4.2	Copeptin als Marker zur Differentialdiagnose der Hyponatriämie	48
4.2.1	Copeptin in der SIADH Subklassifizierung	49
4.2.2	Vasopressinrezeptorantagonisten in der Therapie der Hypo-natriämie	52
4.3	FE-UA zur Diagnose eines SIADH im Diuretikakollektiv	53
4.3.1	Pathophysiologie der Harnsäure	54
4.3.2	Einschränkungen der diagnostischen Wertigkeit von FE-UA in der Diagnose eines SIADH	56
4.3.3	Wertigkeit von FE-Urea und S-UA	57
4.4	Limitierungen	58
4.5	Ausblick	59
5	Zusammenfassung	61
6	Literaturverzeichnis	63
7	Tabellenverzeichnis	71
8	Abbildungsverzeichnis	72
9	Abkürzungsverzeichnis	73

1 Einleitung

1.1 Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist definiert als ein Abfall der Natrium-Konzentration im Serum (S-Na) unter 135 mmol/l und ist mit einer Prävalenz von 15-30% die häufigste Elektrolytstörung aller hospitalisierten Patienten [Chow et al. 2003, Clayton et al. 2006, Upadhyay et al. 2006].

S-Na repräsentiert als Hauptelektrolyt des Extrazellulärtraumes (EZV) den Status des Gesamtkörperwassers und korreliert dabei direkt mit der effektiven Plasmaosmolalität [Mange 1997]. Eine Verminderung der Natriumkonzentration ist primär die Konsequenz einer veränderten Wasserhomöostase, nicht eines veränderten Natriumstatus. Die Hyponatriämie kennzeichnet folglich den Flüssigkeitsüberschuss gegenüber der Natriumkonzentration im Blut [Mange 1997].

1.1.1 Physiologie der Natrium- und Wasserhomöostase

Die Plasmaosmolalität ist die wichtigste Kenngröße zur Beurteilung der Wasserbilanz, welche durch die Flüssigkeitsaufnahme und -ausscheidung in Homöostase gehalten wird. Die Osmorezeptoren im Hypothalamus lösen bei einem Anstieg der Plasmaosmolalität zwei sich sinnvoll ergänzende Mechanismen aus: Zum Einen werden weitere Wasserverluste durch Freisetzung von 8-Arginin Vasopressin (AVP) aus dem Hypophysenhinterlappen und AVP-vermittelter Wasserrückresorption am renalen Sammelrohr vermindert [Siegenthaler et Blum 2006]. Zum Anderen kann einem Wasserdefizit durch Stimulation des Durstempfindens mit anschließender Flüssigkeitsaufnahme entgegen gewirkt werden [Knight 2004]. Entgegengesetzte Effekte verhindern unter physiologischen Bedingungen die Ausbildung einer Hypoosmolalität. Durch Supprimierung von AVP mit infolge Ausscheidung eines maximal verdünnten Harns (Urin-osmolalität (U-Osm) ≤ 100 mosm/kg) wird überschüssiges Wasser ausgeschieden und somit die S-Na normalisiert. In den wenigsten Fällen liegt einer Hyponatriämie ein reiner Elektrolytverlust zugrunde.

1.1.1.1 Das Antidiuretische Hormon Arginin Vasopressin

Arginin vasopressin (AVP) wird im Nucleus supraopticus und im magnozellularen Teil des Nucleus paraventricularis des Hypothalamus synthetisiert und über den Hypophysenstiel zum Hypophysenhinterlappen transportiert, wo es gespeichert wird. Bei Aktivierung der Osmorezeptoren sowie der Baro- und Dehnungsrezeptoren in den großen arteriellen Gefäßen und des linken Vorhofs erfolgt die Peptidfreisetzung. Vom Hypophysenhinterlappen gelangt das AVP in die Zirkulation und wirkt an den Zielorganen [Turnbull et Rivier 1999] über drei verschiedene AVP Rezeptoren [Itoi et al. 2004, Birnbaumer et al. 1992]: den V_{1a} -Rezeptoren in der glatten Gefäßmuskulatur [Morel et al. 1992], den V_{1b} -Rezeptoren im Hypophysenvorderlappen [Saito et al. 2000] und den V_2 -Rezeptoren im Sammelrohr der Nieren [Itoi et al. 2004]. V_{1a} -Rezeptoren haben einen vasokonstriktorisches Effekt, die V_{1b} -Rezeptor-Aktivierung verursacht eine Adrenokortikotropinausschüttung und die V_2 -Rezeptoren wirken antidiuretisch. Die antidiuretische Wirkung entsteht durch den Einbau von Wasserkanälen (Aquaporin 2, AQP-2) in die luminale Zellmembran [Klinke 2010]. AQP sind Transmembranproteine, welche Wassermolekülen eine bidirektionale Permeabilität zur Verfügung stellen.

1.1.1.2 Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) ist ein weiteres regulatorisches System der Wasser- und Natrium-Homöostase. Renin wird im juxtaglomerulären Apparat der Niere produziert und bei vermindertem Blutdruck, reduzierter Nierenparenchyndurchblutung sowie einer erniedrigten Natriumchloridkonzentration im Urin freigesetzt. Als Protease bewirkt es in der Leber eine Abspaltung von Angiotensin I von Angiotensinogen, welches wiederum durch das Angiotensin Converting Enzym (ACE) der Lunge in Angiotensin II umgewandelt wird [Klinke 2010]. Dieses Endprodukt der Enzymkaskade bewirkt neben einer peripheren Vasokonstriktion auch eine Aufrechterhaltung der Natrium-Protonen-Homöostase [Hiranyachattada 1996]. Letztere führt zu einer Natrium- und Wasserretention unabhängig von der Aktivierung der Aldosteron-Achse. Aldosteron selbst führt durch den Einbau von Natriumkanälen in die Verbindungstubuli und Sammelrohre zu einer vermehrten Natriumchloridretention in den Nieren und damit auch zu einer erhöhten

Retention des damit verbundenen Lösungswassers.

1.1.2 Pathophysiologie der Hyponatriämie

Die Hyponatriämie wird unterschieden in eine extrazelluläre hypervolämische, euvolämische und hypovolämische Hyponatriämie. Für eine kompakte Übersicht der verschiedenen Kliniken und Ursachen einer Hyponatriämie wird auf Tabelle 1-1 verwiesen.

1.1.2.1 Hypervolämie

Die häufigsten Ursachen der Hypervolämie-assoziierten Hyponatriämie sind die Herzinsuffizienz und die Leberzirrhose. In beiden Fällen basiert die Hyponatriämie auf einem verminderten effektiv arteriellen Blutvolumen (EABV), was zur Aktivierung der Barorezeptoren führt. Diese stimuliert die AVP-Freisetzung in den Blutkreislauf mit in Folge freier Wasserrückresorption. Zudem wird das RAAS aktiviert. Der Gesamtkörperwassergehalt steigt und es kommt zur Ödembildung. Da sich das Körperwasser nicht im zentral wirksamen Kreislaufvolumen befindet, ist bei dieser Form der Hypervolämie der zentralvenöse Druck (ZVD) erniedrigt. Die Urin-Natriumkonzentration (U-Na) ist vermindert.

1.1.2.2 Hypovolämie

Bei der hypovolämischen Hyponatriämie wird ursächlich zwischen einem extrarenalen und einem renalen Salzverlust unterschieden. Zu den häufigsten Ursachen des extrarenalen Salzverlustes gehören die Gastroenteritiden, bei denen es durch Erbrechen und Diarrhoen zu massiven Natrium- und weniger starken Wasserverlusten kommt. Diese bedingen ein reduziertes arterielles Blutvolumen mit gegenregulatorischer, nicht-osmotischer AVP-Sekretion. Die Patienten zeigen klinisch eine Hypovolämie und eine verminderte U-Na.

Die Diuretika-Therapie ist mit eine der häufigsten Ursachen einer Hyponatriämie [Gross et al. 2005]. Der hier zugrunde liegende Pathomechanismus ist noch nicht ganz verstanden. Man geht davon aus, dass die Diuretika-induzierte Natriuresis Volumenverluste bedingt (Verlustkomponente), welche in Kombination mit einer nicht-

osmotischen AVP-Stimulation, einer sekundär gestörten Freiwasserclearance und einer gesteigerten proximalen Wasserretention (Verdünnungskomponente) die Hyponatriämie bedingen. Viele Patienten wirken jedoch klinisch nicht hypo- sondern euvolämisch und weisen im Labor eine erhöhte U-Na auf.

Eine weitere Form der hypovolämen Hyponatriämie mit renalem Salzverlust ist das akute Nierenversagen (ANV). Dabei liegt der Hyponatriämie in der Regel eine gestörte tubuläre Na^+ -Rückresorption bei verminderter ATP-Verfügbarkeit zugrunde. Auf diesem Boden entwickelt sich sekundär eine Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit verminderter Freiwasserclearance. In der oligurischen Phase können die Patienten hypervoläm, in der polyurischen Phase hypovoläm sein. Die U-Na Ausscheidung ist hierbei erhöht.

1.1.2.3 Euvolämie

Die häufigste Ursache der Hyponatriämie überhaupt ist das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormon (SIADH) [Schwartz et al. 1957]. Die meisten Patienten weisen in Relation zur erniedrigten Plasma-Osmolalität eine inadäquat hohe Plasma AVP-Konzentration auf. Diese kann ektop oder endogen erfolgen. Infolge weisen Patienten mit SIADH eine erhöhte Wasserrückresorption auf. Volumenkompensatorisch resultiert diese in einer erhöhten renalen Natriumexkretion, weswegen dem SIADH ursächlich eine Kombination aus einer Verdünnungs- und einer Verlusthyponatriämie zugrunde liegt. Zu den häufigsten Ursachen des SIADH gehören Medikamente (z.B. Nichtsteroidale Antirheumatika, Nikotin, Antidepressiva), pulmonale (z.B. Pneumonie) und zentralnervöse Erkrankungen (z.B. Meningitis, subarachnoidale Blutung, Schädelhirntraumata). Weitere wichtige Auslöser sind passagere Ereignisse wie Übelkeit und Erbrechen, aber auch paraneoplastische Syndrome (z. B. Bronchialkarzinom) mit ektooper, inadäquater AVP-Produktion. Die Diagnosekriterien des SIADH sind heute dieselben wie initial von Schwartz und Bartter im Jahr 1957 definiert [Schwartz et al. 1957].

a. Obligate Kriterien

- Euvolämische Hyponatriämie mit korrespondierender Hypoosmolalität des Plasmas (Plasma-Osmolalität < 280 mosmol/kg)
- Inadäquat erhöhte Urinkonzentration bezogen auf die Serum-Osmolalität
- Gesteigerte Natriurese mit $U\text{-Na} > 30$ mmol/l
- Ausschluss weiterer Ursachen einer euvolämischen Hyponatriämie (primäre Hypothyreose, Hypokortisolismus, Medikamente mit Einfluss auf die Wasserekkretion)

b. Fakultative Kriterien

- Pathologischer Wasserbelastungstest (d.h. Wasserausscheidung innerhalb von 4 Stunden nach Volumenbelastung $< 80\%$)
- Insuffizienter Anstieg der $S\text{-Na}$ nach Volumenexpansion
- Suffizient Elektrolytkorrektur durch Wasserrestriktion
- Serum-Kreatinin (< 0.6 mg/dl), -Harnstoff (< 10 mg/dl), -Harnsäure (< 4 mg/dl)

Eine seltenere Ursache der hypovolämischen Hyponatriämie ist die primäre Polydipsie. In Folge einer übermäßigen Wasserzufuhr kommt es zum Überschreiten der Fähigkeit der Nieren hypotonen Urin zu produzieren mit Ausbildung einer hypotonen Hyperhydratation. Es besteht eine normale Beziehung zwischen Plasma-AVP und der Plasmaosmolalität. Die Polydipsie kommt vor allem psychogen induziert in der Psychiatrie gehäuft vor und ist oft als Nebenwirkung von Psychopharmaka zu finden. Etwa ein Viertel dieser Patienten entwickelt in der Folge eine ausgeprägte Hyponatriämie ($S\text{-Na} < 120$ mmol/l) [Ting 2001].

Ätiologische Gruppen	Klinische Parameter	Labor	Ursachen
Euvolämische Hyponatriämie, U-Osm < 100 mosm/kg	Fehlen klinischer Zeichen einer Hyper- oder Hypovolämie	U-Osm < 100 mosm/kg	Primäre Polydipsie, psychogene Polydipsie
Hypervolämische Hyponatriämie, U-Na < 30 mmol/l	Wassereinlagerung, Halsvenenstauung, Gewichtszunahme, erniedrigtes Durstgefühl, feuchte Schleimhäute, ZVD > 10 cm H ₂ O	U-Na < 30 mmol/l, BNP ↑	Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, Ödeme
Hypovolämische Hyponatriämie bei extrarenalen Verlusten	Trockene Schleimhäute/Zunge, stehende Hautfalten, Durstempfinden, posturaler Anstieg der Herzfrequenz >30 bpm	U-Na < 30 mmol/l, FE-Na < 0,5% und FE-Urea < 55%	Diarrhoe, Erbrechen, Peritonitis, Pankreatitis, Malnutrition
Euvolämische Hyponatriämie, U-Osm > 100 mosm/kg	Keine klinischen Zeichen einer Hyper- oder Hypovolämie	U-Na > 30 mmol/l, U-Osm > 100 mosm/kg	SIADH (Neoplasie, Übelkeit / Erbrechen, AVP-Analoga, Schmerz), sekundäre Nebenniereninsuffizienz
Hypovolämische Hyponatriämie bei renalen Verlusten	Trockene Schleimhäute/Zunge, stehende Hautfalten, Durstempfinden, posturaler Anstieg der Herzfrequenz > 30 bpm	U-Na > 30 mmol/l, Serumkalium ↓	Diuretika (v.a. Thiazide), chronische Niereninsuffizienz, Zerebrales Salzverlustsyndrom primäre Nebenniereninsuffizienz

Tabelle 1-1 Ursachen und Klinik der Hyponatriämie

1.1.3 Klinische Manifestation der Hyponatriämie

Das klinische mit einer Hyponatriämie assoziierte Bild ist unspezifisch und wird vom Ausmaß der Elektrolytverschiebung und der Geschwindigkeit mit der sie entsteht bestimmt. Bei einer sich langsam entwickelnden Hyponatriämie, kann es vorkommen, dass sich Symptome erst bei Unterschreitung von 115 mmol/l S-Na äußern. Bildet sich die Hyponatriämie jedoch akut aus, d.h. binnen weniger als 48 Stunden, so sind erste Symptome häufig bereits bei einer S-Na von 125 mmol/l zu bemerken [Laureno 1997]. Bei rascher oder sehr großer Elektrolytverschiebung kann es zur Ausbildung eines Hirnödems mit Kopfschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, allgemeiner Schwäche, Muskelkrämpfe oder Schwindel kommen. Im Rahmen schwerer Hyponatriämien (S-Na < 115 mmol/l) kann es zudem durch Einklemmung des Hirns zu lebensbedrohlichen Komplikationen wie zerebralen Anfällen, Bewusstseinsstörung sowie Atem- und Kreislaufstillstand kommen [Adroque et al. 2000, Arieff et al. 1976].

Sogar milde (125-134 mmol/l) und scheinbar zunächst asymptomatische Hyponatriämien können zu Störungen des Gangbildes, der Aufmerksamkeit [Decaux 2006] und erhöhter Sturzneigung führen [Renneboog et al. 2006]. Zudem wurde eine erniedrigte Mineralisierung des Knochens und eine gesteigerte Osteoklastenaktivität beschrieben. Beides trägt zu einer erhöhten Osteoporoseneigung und in Verbindung mit wiederholten Sturzereignissen zu einer Häufung von Frakturen bei [Kinsella et al. 2010, Ayus et al. 2010, Gankam Kengne et al. 2008, Arieff et Ayus 2001].

Entsprechend der zugrundeliegenden Grunderkrankung, welche zum Teil auf unbekanntem Pathomechanismen beruht, muss die Therapie der Hyponatriämie angepasst werden. Die diagnostische Herausforderung gestaltet sich dabei häufig komplex und fordert zum Teil wertvolle therapeutische Zeit [Verbalis 2007]. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass zuverlässige und rasch erhebbare Differentialparameter verfügbar sind, welche die Diagnose sichern, das therapeutische Vorgehen erleichtern und die Wahrscheinlichkeit von Folgeschäden einer falschen Therapie vermindern [Chung 1987].

1.2 Standardparameter in der Diagnostik der Hyponatriämie

Zur Diagnostik der Hyponatriämie existieren weder verbindliche Guidelines noch ein allgemein akzeptiertes Verfahren. Die Bestimmung folgender diagnostischer Parameter findet jedoch weite Anwendung:

1. *Serumosmolalität*

Die Bestimmung der Serumosmolalität (Normwert: 280-296 mosm/kg) als erster diagnostischer Schritt unterscheidet zwischen Pseudohyponatriämien (Iso- und Hyperosmolalitäten) und einer hypoosmolaren Hyponatriämie. Die häufigste Ursache einer hyperosmolaren Hyponatriämie ist die Hyperglykämie, mit konsekutiver Bewegung des Wassers aus dem Intra- in den Extrazellularraum. Da hier, im Gegensatz zur hypoosmolaren Hyponatriämie kein Bedarf einer Elektrolytkorrektur vorliegt, sollten diese durch Bestimmung der Serum-Osmolalität ausgeschlossen werden.

2. *Urinosmolalität*

Als zweiter Schritt wird die U-Osm mit dem Ziel der Differenzierung zwischen einer pathologischen Wasserretention bei gestörter renaler Wasserexkretion (U-Osm $>$ 100 mosm/kg) und der seltenen pathologischen Wasserretention bei exzessiver Flüssigkeitsaufnahme. Letzteres demonstriert eine physiologische Reaktion gesunder Nieren auf eine hypoosmolare Belastung und findet sich in dieser Konstellation am häufigsten bei Patienten mit einer primären oder dipsogenen Polydipsie. Dabei besteht eine physiologische AVP-Suppression (U-Osm $<$ 100 mosm/kg). Eine U-Osm $>$ 100 mosm/kg entsteht hingegen durch eine insuffiziente AVP-Suppression, was ursächlich auf ein SIADH oder eine nicht osmotische AVP-Sekretion zurückzuführen ist. Eine Unterscheidung dieser beiden Entitäten hat entscheidende therapeutische Konsequenzen.

3. *Urinnatrium*

Der nächste Schritt ist die Messung der U-Na im Spontanurin, um eine Aussage über den Gesamtkörperwasseranteil machen zu können. Es kann helfen zwischen einer hämodynamischen Genese infolge eines effektiv arteriellen Volumenverlustes (U-Na $<$ 30 mmol/l), einem renalen Salzverlust mit sekundärer AVP-Freisetzung und (U-Na $>$ 30 mmol/l) und einer Störung der

Osmoregulation (am häufigsten einem SIADH) zu unterscheiden. Ein Problem in der Bestimmung der U-Na stellt jedoch die Einnahme von Diuretika dar. Durch die medikamenteninduzierte Inhibition der tubulären Natriumresorption kommt es zu einer erhöhten renalen Natriumexkretion, welche differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muss.

4. *EZV*

Weiterhin kann die Bestimmung des EZV, welches messtechnisch an Hand klinischer Parameter (z.B. Hautturgor, Schleimhäute, Blutdruck, Herzfrequenz, Kreislaufverhalten in Orthostase) abschätzbar ist, weitere Hinweise geben. Die Kenntnis des EZV in Kombination mit dem EABV-Status ermöglicht Rückschlüsse auf die Ursache der Hyponatriämie. Die Beurteilung des EZV erweist sich klinisch, vor allem bei der Differenzierung der Hypo- und Euvolämie erschwert. Die diagnostische Wertigkeit ist deshalb häufig gering, was zu systematischen Fehleinschätzungen führen kann.

Um die Diagnostik der Hyponatriämie zu verbessern, wurden bereits mehrere Algorithmen durch Experten im Bereich der Hyponatriämie entwickelt, welche die genannten elementaren diagnostischen Schritte einschliessen. Diese Algorithmen basieren auf langjähriger Erfahrung und Urteilsfähigkeit, welche in der Diagnostik der Hyponatriämie von wichtiger Bedeutung ist und bei jungen unerfahrenen Ärzten nicht vorausgesetzt werden kann. Bisher wurde der klinische Nutzen dieser diagnostischen Algorithmen noch nicht unter realen Bedingungen getestet, wobei gerade junge und unerfahrene Ärzte diese diagnostischen Werkzeuge einsetzen. Dies führt durch Unerfahrenheit in der Klinik häufig zu Zurückhaltung im klinischen Einsatz eines solchen Algorithmus. Deshalb wurde in einer prospektiven Untersuchung das diagnostische Potenzial eines diagnostischen Algorithmus für Hyponatriämie unter realen Bedingungen getestet. Abbildung 2-1 zeigt den diagnostischen Algorithmus, welcher als Basis für die weiteren Untersuchungen diene.

1.3 Copeptin als ergänzender Parameter in der Diagnose der Hyponatriämie

Aus pathophysiologischer Sicht (siehe 1.1.2) wäre AVP ein vielversprechender Marker zur Ergänzung des diagnostischen Prozedere der Hyponatriämie. Jedoch konnte sich das Plasma-AVP in der Routinediagnostik aufgrund präanalytischer und analytischer Probleme bisher nicht bewähren [Morgenthaler et al. 2005]. Dies beruht auf einer ausgeprägten ex vivo Instabilität, einer kurzen Halbwertszeit (< 30 Minuten) und einer Bindung an Thrombozyten [Preibisz et al. 1983]. Zudem ist bisher kein zuverlässiger Assay verfügbar. Auf der Suche nach einer verlässlichen Methode zur Messung der AVP-Sekretion zeigte sich Copeptin als Alternative zur direkten AVP Bestimmung [Jochberger et al. 2006]. Copeptin ist ein 39 Aminosäuren großes Glykopeptid mit unbekannter Funktion, welches gemeinsam mit AVP als Prävasopressin-Molekül gebildet und nach Spaltung des Prärohormones gemeinsam mit AVP aus dem Hypophysenhinterlappen freigesetzt wird [Holwerda 1972]. Copeptin bietet im Vergleich zu AVP eine größere ex vivo Stabilität (kein Abfall der Serumkonzentration für 7 Tage bei Raumtemperatur und für 14 Tage bei 4°C) und ist aufgrund seiner Größe im Immunoassay gut detektierbar. In vergangenen Studien konnte bei schweren Krankheitsbildern (z.B. Sepsis) [Morgenthaler et al. 2007] eine signifikante Korrelation zwischen der AVP- und Copeptin-Plasma-Konzentration aufgezeigt werden (Korrelation für 110 Proben von $r=0,78$ ($P < 0.0001$)). Weiterhin spiegelt Copeptin Veränderungen der Volumen- und Osmoregulation bei gesunden Probanden [Szinnai 2007] wider. Entsprechend zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, dass die Plasma-Copeptin Bestimmung die technischen Nachteile der AVP-Messung umgehen kann. Somit könnte die indirekte AVP-Bestimmung zur Differenzierung zwischen AVP-abhängigen und AVP-unabhängigen Ursachen [Robertson 1994, Cadnapaphornchai et al. 2003] (z.B. zur Erkennung seltener AVP-supprimierter Hyponatriämien, wie der primären Polydipsie) geeignet sein. Bisher erfolgte keine Untersuchung der Korrelation zwischen AVP und Copeptin bei Patienten mit verschiedenen hyponatriämischen Krankheitsbildern. Ebenso wenig erfolgte eine Analyse der diagnostischen Wertigkeit von Copeptin als Differentialmarker in der Hyponatriämiediagnostik.

1.4 Zielsetzung der Studie

Primärer Endpunkt der Studie ist die Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit eines standardisierten Algorithmus (Abbildung 2-1) in der Differentialdiagnostik der Hyponatriämie. Daneben soll die diagnostische Wertigkeit von Copeptin als ergänzender Diagnosemarker der Hyponatriämie untersucht und mit der diagnostischen Wertigkeit bekannter Volumenparameter wie U-Na, Fraktionelle-Natriumexkretion (FE-Na), Serum-Kreatinin und Serum-Harnstoff (S-Urea) verglichen werden.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patienten und Probanden

2.1.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum von März bis November 2007 wurden konsekutiv Patienten, die bei stationärer Aufnahme in die Medizinische Klinik und Poliklinik I oder II der Universitätsklinik Würzburg im Aufnahmelabor eine hypoosmolare Hyponatriämie (Serum-Osmolalität < 280 mosm/kg H_2O , S-Na ≤ 130 mmol/l) zeigten, mit Zustimmung der Ethikkommission auf Eignung für eine Studienteilnahme geprüft. Durch das Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg erging eine tägliche Meldung mit allen Patienten an die Endokrinologie. Die Patienten wurden über die Studie und die Teilnahme aufgeklärt und bei Erfüllung der Einschlusskriterien sowie schriftlichem Einverständnis in die Studie aufgenommen. Die Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden.

Einschlusskriterien für Patienten:

- Gesicherte hypoosmolare Hyponatriämie (S-Na ≤ 130 mmol/l bei einer Serum-Osmolalität ≤ 280 mosmol/kg H_2O)
- 18. Lebensjahr vollendet
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien für Patienten:

- Unter 18 Jahre
- Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit
- Patientinnen in der Schwangerschaft und Stillzeit

2.1.2 Probandenkollektiv

Das Kontrollkollektiv setzte sich aus freiwilligen gesunden Probanden zusammen, welche durch Aushang geworben wurden. Die Probanden wurden durch ein Informationsblatt mit Einverständniserklärung über Ziel und Durchführung der Studie aufgeklärt. Bei Erfüllung aller Einschluss- und Fehlen aller Ausschlusskriterien wurden die Probanden in die Studie aufgenommen. Jeder Teilnehmer erhielt eine körperliche Untersuchung mit ausführlicher Anamnese sowie eine Laboruntersuchung (Parameter siehe 2.2).

Einschlusskriterien für Probanden:

- Normonatriämie, d.h. 135 mmol/l bis 145 mmol/l
- 18. Lebensjahr vollendet
- Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien für Probanden/innen:

- S-Na außerhalb des Normbereiches (≤ 135 mmol/l oder ≥ 145 mmol/l)
- Serum-Osmolalität ≤ 280 mosm/kg oder ≥ 296 mosm/kg
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit
- Nikotinabusus
- Exsikkose, Z.n. Diarrhoe oder Erbrechen innerhalb der letzten 48 Stunden
- Bekannte chronische Erkrankungen (wie Leberzirrhose, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, Niereninsuffizienz, Nierenversagen, autoimmunologische Erkrankungen, Malignome, endokrinologische Erkrankungen)
- Akute Erkrankungen / Infektionen innerhalb der letzten 3 Monate
- Übelkeit \pm Erbrechen am Tag der Blutentnahme
- Medikamenten- oder Drogeneinnahme

2.2 Studienablauf

Vor Zuordnung in eine von sechs möglichen Kategorien gemäß des Diagnosealgorithmus (siehe Tabelle 2-1), wurde bei jedem/r Patienten/in sowie Proband/in eine Anamneseerhebung und eine körperliche Untersuchung durchgeführt.

2.2.1 Anamneseerhebung

Die klinischen Daten jedes Patienten wurden anhand eines standardisierten Datenerhebungsbogens erfasst, indem neben Angaben zum Alter und Geschlecht auch das aktuelle Beschwerdebild, Symptome einer ursächlichen Grunderkrankung (akuter Infekt [definiert als Infekt innerhalb der letzten drei Monate], Nebenniereninsuffizienz, Hypothyreose, Diabetes mellitus, autoimmune Erkrankung, Leberzirrhose, KHK, Herzinsuffizienz, Pankreatitis, Gastroenteritis), bekannte Vorerkrankungen, die Flüssigkeits- und Lebensmittelaufnahme am Tag vor der Aufnahme in die Studie sowie die aktuelle medikamentöse Therapie erfasst wurden.

2.2.2 Körperliche Untersuchung

Im Anschluss wurde der körperliche Untersuchungsbefund mit folgenden Parametern erhoben : Blutdruck und Herzfrequenz nach zwei Minuten in Ruhe liegend und nach einer Minute Orthostase stehend, Hautturgor, Schleimhautfeuchtigkeit, Halsvenenstauung, periphere Ödeme, Aszites, Pleuraergüsse und Körpergewicht. Wenn möglich wurden der ZVD, die Ausscheidungsbilanz und ein vorbekanntes „Trockengewicht“ dokumentiert.

Der extrazelluläre Volumenstatus wurde anhand der klinischen Untersuchung und laborchemischer Parameter ermittelt und anhand der folgenden Kriterien bei jedem Patienten bestimmt:

c. Hypovolämie

Bei der klinischen Beurteilung der Hypovolämie wurden die Kriterien nach Chung et al. (2001) und McGee et al. (1999) herangezogen:

- Eine mit Flüssigkeitsverlust vereinbare Anamnese

- Trockene Zunge/Mundschleimhäute, erhöhtes subjektives Durstempfinden, eingesunkene Augenhöhlen, starke körperliche Schwäche
- Gewichtsverlust > 500 g innerhalb der letzten Tage
- Posturaler Anstieg der Herzfrequenz um > 30 bpm bei Messung nach zwei Minuten Ruhe in Rückenlage und nach einer Minute Orthostase im Stehen
- Erfassung der Vitalparameter nicht möglich aufgrund von heftigen posturalem Schwindel
- Posturale Hypotension mit einem Abfall des systolischen Blutdrucks > 20 mmHg

Laborchemische Parameter zur Erfassung der Hypovolämie:

- Serum-Harnstoff, -Kreatinin, -Harnsäure erhöht oder hochnormal
- Serum-Harnstoff/Serum-Kreatinin Verhältnis > 20
- Erhöhte Plasmanreninaktivität
- Fraktionelle Natriumexkretion $< 0,5\%$ und fraktionelle Harnstoffexkretion (FE-Urea) $< 55\%$

d. Euvolämie

Klinisch lässt sich die Euvolämie diagnostizieren, wenn keine klinischen Zeichen einer Hypo- oder Hypervolämie bestehen. Laborchemische Parameter zur Beurteilung der Euvolämie [Verbalis et al. 2007] sind:

- Serum-Harnstoff, -Kreatinin und-Harnsäure erniedrigt oder niedrignormal
- U-Na im Spontanurin > 30 mmol/l (bei Diuretika und Nierenversagen wurden weitere Parameter [wie z.B. Serumkalium] einbezogen)

e. Hypervolämie

Klinische Kriterien zur Bestimmung der Hypervolämie sind das Vorhandensein von:

- Wassereinlagerungen
- Halsvenenstauung

- Gewichtszunahme
- Erniedrigtes Durstgefühl
- Feuchte Mundschleimhäute/Zunge
- ZVD > 10cm H₂O

Laborchemische Parameter zur Erfassung der Hypervolämie:

- Serum-Harnstoff, -Kreatinin, -Harnsäure erniedrigt
- BNP-Erhöhung

2.2.3 Laborchemische Erhebungen

Von jedem Probanden und Patienten wurden am Tag der Aufnahme in die Studie und vor jeglicher Art der Therapie fünf Monovetten (Fa. Sarstedt®) (ein EDTA mit 2,7 ml, zwei EDTA je 7,5 ml und zwei Serumröhrchen je 7,5 ml) venöses Blut sowie eine Urinmonovette gewonnen. Das venöse Blut sowie der Urin wurden zur Bestimmung aller Parameter, die für das klinische Assessment durch den Algorithmus erforderlich sind (obligat: Serumosmolalität, S-Na, Serumharnstoff, Serumharnsäure (S-UA), Serumkreatinin, U-Osm, U-Na, Urinkalium, Urinharnsäure, Urinharnstoff und Urinkreatinin), entnommen.

Zur Bestimmung von Serum-Glucose, -Harnstoff, -Harnsäure, -Kreatinin, -Natrium, -Kalium, -Chlorid, -Gesamteiweiß, -Albumin, -Triglyceride, -Osmolalität wurde venöses Blut, für die Bestimmung von Urin-Osmolalität, -Glucose, -Harnsäure, -Harnstoff, -Kreatinin, -Natrium, -Kalium, -Chlorid und -Eiweiß eine Urinmonovette in das Zentrallabor der Universitätsklinik Würzburg gegeben und mittels automatisch-chemischer Analyse bestimmt. S-Na, U-Na, Serum-Kalium, -Chlorid wurden durch ISE (ionensensitive Elektroden, indirekte Bestimmung) und Serum- sowie Urin-Osmolalität mittels Gefrierpunktmessung oder Berechnung durch folgende Formel:

$$\text{Posm (mOsm/kg H}_2\text{O)} = 1.86 \times \text{S-Na (mmol/L)} + \text{Glucose/18 (mmol/L)} + \text{Harnstoff/6 (mmol/L)}$$
 erhoben. Serum-Urin/-Harnstoff wurde mittels kinetischer Testung mit Urease und Glutamatdehydrogenase, Kreatinin mittels modifizierter Jaffe Methode, Serumgesamteiweiß durch die Biuret Methode, Albumin durch die

Bromcresolgrün-Endpunktmethode, Serum/Urin-Glucose und –Harnsäure durch die Hexokinase und Urease Methode und Serumtriglyceride mittels enzymatisch-kolorimetrischer Methode bestimmt. Für Natrium, Harnstoff und Harnsäure wurde die fraktionelle Exkretion mittels folgender Formel ermittelt:

$$FE_x = (U_x \times P_{\text{Creatinin}} / U_{\text{Creatinin}} \times P_x) \times 100.$$

Die Hormonparameter Cortisol, ACTH und TSH wurden in unserem Endokrinologischen Labor des Universitätsklinikums Würzburg mittels kommerziell erhältlicher, etablierter Radioimmunoassays (RIAs) im Chemielumineszenz-System IMMULITE® 2000 (Siemens, Medical Solution, Diagnostic GmbH, Bad Nauheim, Germany) bestimmt. Die Messung von Aldosteron und Renin wurde mittels RIA und handelsüblichen Assays durchgeführt: Aldosteron (Diagnostic Products, Los Angeles, CA, USA) und Renin (Cis-Bio International, Marcoule, France). Das Blut für die Plasma-Copeptinbestimmung wurde zum frühesten möglichen Zeitpunkt nach Einschluss in die Studie an die Firma BRAHMS (BRAHMS Aktiengesellschaft, Henningsdorf Berlin, BRD) gesandt, welche die Copeptinmessung durchführte. Für die Copeptinbestimmung wurde ein 7,5ml EDTA-Vollblutröhrchen für drei Minuten bei 4000rpm abzentrifugiert. Das über der Trennschicht befindliche Plasma wurde in ein weiteres Röhrchen überführt, bei -20°C gelagert und an die Firma BRAHMS gesandt. Die Messung erfolgte durch einen sensitiven Chemiluminescence/„Coated tube technique“-Sandwichimmunoassay, bei dem mittels Schaf-Antiserum das Copeptin gemessen wurde. Die untere Detektionsgrenze lag bei 1.7 pmol/l [Struck et al. 2005].

2.3 Diagnostische Zuordnung der Hyponatriämie

Um die diagnostische Wertigkeit des Algorithmus untersuchen zu können, wurde jeder Patient durch drei verschiedene und voneinander unabhängige Methoden klassifiziert:

5. Algorithmus

Der verwendete Diagnosealgorithmus basiert mit leichten Modifikationen auf den allgemein gebräuchlichen Diagnoseparametern [Schrier 2006a; Verbalis 2003], von denen eine zuverlässige klinische Einordnung erwartet wird (siehe Abbildung 2.1). Folgende Parameter waren ausschlaggebend für die Diagnosestellung: die Bestimmung der Serum- und Urinosmolalität, der renalen

Natriumexkretion und die klinische Evaluation des EZV. Zur Vermeidung eines Diagnosebias, bedingt durch langjährige klinische Expertise, die die Wertigkeit des Algorithmus möglicherweise übervorteilen könnte, wurde der Algorithmus von einem jungen Assistenzarzt mit geringer klinischer Erfahrung angewandt. Die Diagnose musste innerhalb eines festgelegten Zeitfensters von 24 Stunden nach Studieneinschluss, durch strikte Einhaltung der Abfolge des Algorithmus gestellt werden. Eine spätere Korrektur der Diagnose wurde im Kontext dieser Studie nicht berücksichtigt.

6. *Oberarzt*

Jeder Patient wurde zudem durch einen Oberarzt mit langjähriger Erfahrung in Innerer Medizin und Intensivmedizin, jedoch ohne besondere Fachkenntnis auf dem Gebiet der Hyponatriämie, in dem gleichen Zeitraum, diagnostiziert. Hierzu durften alle innerhalb der ersten 24 Stunden erhobenen Laborbefunde sowie diagnostische Informationen einbezogen werden. Auch hier wurden später vorgenommene Korrekturen der Diagnose für die Studie nicht berücksichtigt. Die Bestimmungen durch den Algorithmus und den Oberarzt erfolgten unabhängig von einander.

7. *Referenzstandard*

Da kein validierter Referenzstandard existiert, wurde die endgültige Ursache der Hyponatriämie durch einen klinisch erfahrenen Oberarzt (Schwerpunktleiter der Endokrinologie, mit speziellem Fachwissen im Bereich der Hyponatriämie) gestellt. Die zugrundeliegende Ursache wurde nach Abschluss der Diagnostik festgelegt. Der *Referenzstandard* konnte alle diagnostischen Informationen in Anspruch nehmen und bei Unsicherheit den Zeitpunkt der Diagnose aufschieben, bis eine komplette Bildgebung oder pathologisch-histologische Begutachtungen vorlagen sowie der Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen erfolgte. Diagnostische Therapieversuche waren ebenfalls zulässig. Dokumentiert wurde die erforderliche Zeitdauer bis zur Diagnosestellung sowie sämtliche für die Diagnosestellung ausschlaggebenden diagnostischen Maßnahmen.

Jeder Patient erhielt am Ende insgesamt drei Diagnosen, jeweils eine durch jede der drei Diagnosemethoden. Zusätzlich wurde jeder Patienten einer von drei möglichen Therapiekategorien zugeteilt: Flüssigkeitsrestriktion, Flüssigkeitssubstitution oder Glukokortikoids substitution. Da die Patienten in der gesamten Klinik verteilt lagen, verblieben während der Studienteilnahme die therapeutischen Entscheidungen in der Verantwortung der zuständigen Ärzte.

Die durch den *Referenzstandard* erfolgte Einteilung, wurde für die Bestimmung der diagnostischen Wertigkeiten des Algorithmus sowie von Plasma-Copeptin und dessen Vergleich zu herkömmlichen Volumenparametern (U-Na, FE-Na, FE-Urea, S-UA) innerhalb der Gruppen herangezogen.

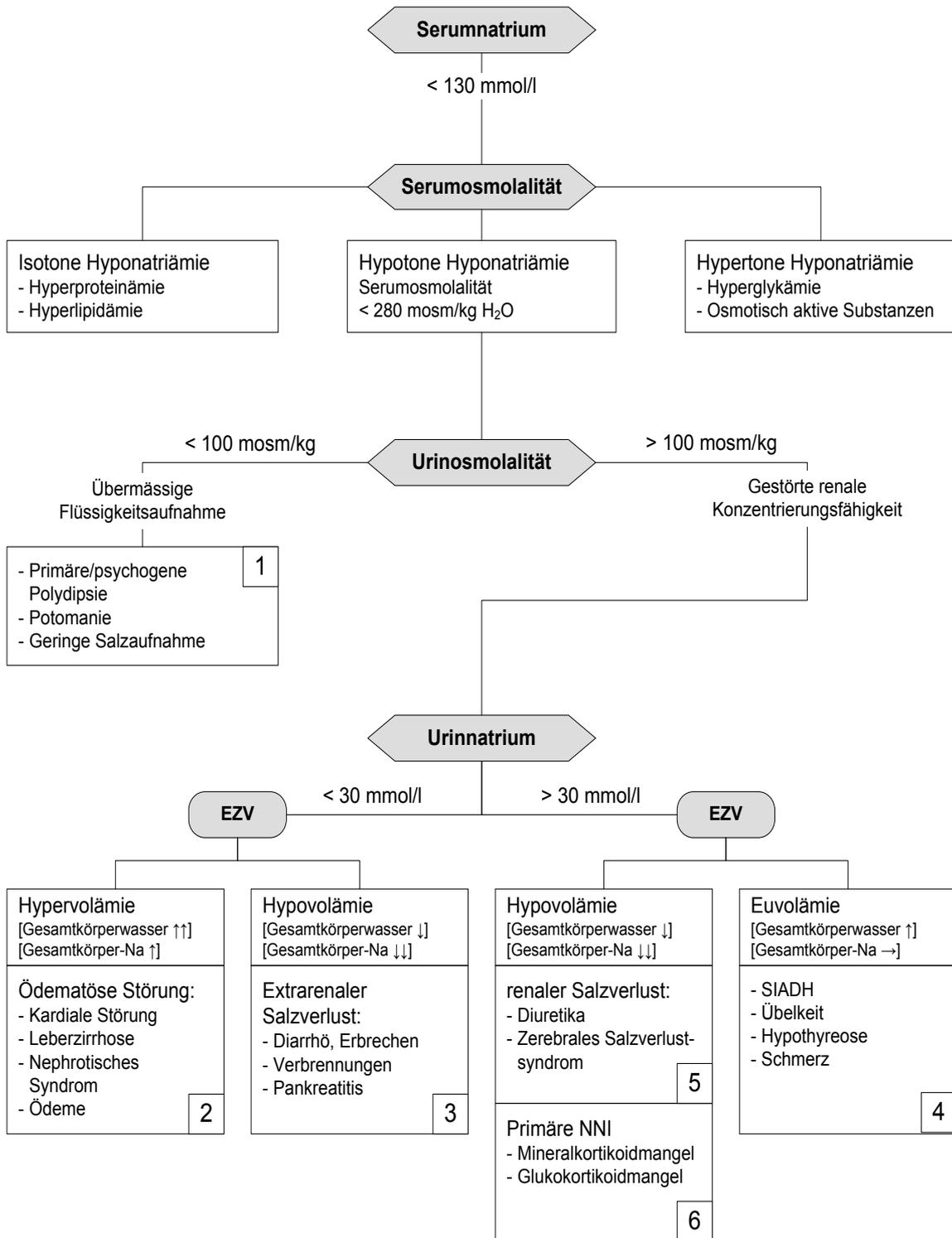


Abbildung 2-1 Algorithmus

Patienten- Kontrollgruppe	Ursache
Gruppe 1	Primäre Polydipsie
Gruppe 2	Hypervolämie
Gruppe 3	Hypovolämie
Gruppe 4	SIADH
Gruppe 5	Diuretika-induziert
Gruppe 6	Primäre Nebenniereninsuffizienz
Kontrollgruppe	Gesunde Probanden

Tabelle 2-1 Übersicht der Gruppeneinteilung

2.4 Statistische Auswertung und Analysemethoden

Um die Aussagekraft zu verbessern, wurde die Anzahl der diagnostischen Kategorien auf sechs beschränkt. Bei der Auswertung wurde neben der diagnostischen, auch die therapeutische Zuordnung berücksichtigt. Die Berechnung des Übereinstimmungswertes kappa (mit seinem Standardfehler) erfolgte zwischen *Algorithmus* und *Oberarzt* verglichen mit dem *Referenzstandard* in den sechs Hauptdiagnosegruppen mit den jeweils ersten 20 Patienten jeder Gruppe.

Kappa kann Werte von -1 (= perfekte Nicht-Übereinstimmung) bis +1 (= perfekte Übereinstimmung) annehmen. Ein Wert von kappa=0 zeigt an, dass der Grad der Übereinstimmung exakt so groß war, wie man per Zufall annehmen dürfte. Ein Wert von kappa=0.75 zeigt gute bis sehr gute Übereinstimmung, ein Wert von kappa > 0.85 sehr gute Übereinstimmung an. Da Kappa bekannte Nachteile aufweist, wurde zusätzlich Cohen's delta, welches eine hohe Übereinstimmung und Beständigkeit aufweist, mit seiner Standardabweichung berechnet. Dabei wurde nach den Vorgaben von Martin und Femia vorgegangen [Andres et Marzo 2004]. Zur Berechnung der genannten Werte wurde DELTA 3.1 genutzt.

Das Plasma-Copeptin ist nicht normal verteilt und wurde gruppenweise als Median (25., 75. Perzentile) beschrieben und mittels Standard Box-and-Whisker Plots grafisch dargestellt. Der Vergleich zwischen (zwei) verschiedenen Gruppen erfolgte mittels Mann-Whitney U-test. Eine Anpassung des P-Wertes zur Adjustierung für multiples

Testen erfolgte nicht, da die sekundären Analysen explorativen Charakter haben. Weitere explorative Analysen umfassen die Bestimmung der Determinanten für logarithmisch transformiertes Plasma-Copeptin (lineare Regression; unter besonderer Berücksichtigung vom Natrium Ausgangswert, Alter und Geschlecht). Diese Auswertungen werden wiederholt unter Berücksichtigung aller rekrutierten Patienten. Die Charakteristika der Studienteilnehmer wurden für die Kategorien und Variablen in Prozenten angegeben; die Mittelwerte (SD) für normal verteilte Variablen, Mediane (25. bis 75. Perzentile) für nicht normal verteilte Variablen. Kategorische Variablen wurden durch den exakten Fisher's-Test und den Chi-Quadrat Test verglichen. Gruppen und Mittelwerte wurden mittels Kruskal-Wallis Test miteinander verglichen, anschließend erfolgte eine Darstellung mittels ANOVA und Holm's Post-hoc Test. Nicht normal verteilte Variablen wurden vor dem Einsetzen in ANOVA logarithmisch normalisiert. Die respektiven r^2 Werte wurden für die Korrelation zwischen kontinuierlichen Variablen genutzt. Um den diagnostischen Nutzen von Biomarkern zu beschreiben, wurden die Ergebnisse mit ihrem 95% Confidence-Intervall (CI) berechnet und Receiver-Operating Characteristics (ROC) gezeichnet. Unterschiede im diagnostischen Nutzen verschiedener Biomarker wurden durch die Unterschiede in den ROC geschätzt, unter Beachtung der Korrelation der Modelle, da sie auf die gleichen Fälle zurückzuführen waren [Hanley et McNeil 1983]. Um ROC Kurven zu vergleichen, wurde der konventionelle P-Wert mit 0.05 akzeptiert. Bei der Berechnung der Area under the curve-Werte (AUC) kam die Trapezoid-Regel zur Anwendung, mit ihrer SE und 95% CI [Hanley et McNeil 1982]. Für den Vergleich der verschiedenen diagnostischen Variablen wurde die Bonferroni Methode genutzt und eine Signifikanz für $\alpha = 0.005$ angenommen. Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS (Version 15.0.1, SPSS, Chicago, IL) genutzt.

3 Ergebnisse

3.1 Wertigkeit des getesteten diagnostischen Algorithmus

3.1.1 Studienkollektiv

Insgesamt wurden zur Beurteilung des diagnostischen Potentials des Algorithmus 121 hyponatriämische Patienten (53 männliche, 68 weibliche) eingeschlossen. Das mittlere Alter betrug 64 Jahre, die Altersspanne reichte von 22 bis 91 Jahre. Die Ursachen der Hyponatriämie nach dem *Referenzstandard* waren wie folgt zuzuordnen: 35% SIADH, 32% Hypovolämie, 20% Hypervolämie, 7% Diuretika-induziert, 4% primäre Polydipsie und 2% Nebenniereninsuffizienz.

Von den 121 wiesen 15 Patienten (12%) eine schwere Hyponatriämie (S-Na < 115 mmol/l) auf und 62 Patienten (51%) eine moderate Hyponatriämie (S-Na < 125 mmol/l). 10 Patienten (8%) hatten im Rahmen einer moderaten bis schweren Hyponatriämie gravierende Komplikationen, wie z.B. Krampfanfälle, Koma oder osmotisch demyelinisierende Syndrome. Zwei Patienten verstarben an einer zentralen pontinen Myelinolyse: Ein Patient mit fortgeschrittener Leberzirrhose, welcher initial als Wernicke Enzephalopathie diagnostiziert und mit Thiaminen behandelt wurde, ein weiterer Patient zeigte eine schwere Hyponatriämie (S-Na = 101 mmol/l) und entwickelte trotz Korrekturraten innerhalb des vorgeschriebenen Bereiches ein demyelinisierendes Syndrom [Kelly et al. 1998, Leens et al. 2001]. Tabelle 3-1 gibt einen Überblick über die Diagnosen, Komplikationen und Ursachen der Hyponatriämie.

Patientengruppen	Algorithmus [n°/n]	Oberarzt [n°/n]	Referenz Standard n (%)	Geschlecht m/w	Alter Mittel-wert (SD)	Anzahl und Art von Komplikationen	Ursachen*
Primäre Polydipsie	0/5	1/5	5 (4)	0/5	61 (28)	1x Wasserintoxikation (Verwirrtheit, Krampfanfall)	Psychogene Polydipsie
Hypervolämie	15/24	10/24	24 (20)	16/7	66 (13)	1x osmotisches Demyelinisierungssyndrom	Herzinsuffizienz (68%), Leberzirrhose (23%), Angioödem (9%)
Hypovolämie	32/39	33/39	39 (32)	19/20	62 (18)	Keine	Gastrointestinaler Salzverlust (31%), Mangelernährung (48%), Pankreatitis (21%)
SIADH	70/42	59/42	42 (35)	20/22	66 (14)	1x osmotisches Demyelinisierungssyndrom 1x Verwirrtheit, Krampf- anfall 3x Stupor/Koma	Neoplastisch (48%), akut bakterielle Infektion (19%), Übelkeit und Erbrechen (18%), AVP und Analoga (4%)
Diuretika induziert	3/8	17/8	8 (7)	1/7	71 (13)	Keine	Hydrochlorothiazide
Nebenniereninsuffizienz	1/3	1/3	3 (2)	2/1	52 (26)	2x Koma	Hypopituitarismus (66%), M. Addison (34%)

Tabelle 3-1 Übersicht der Diagnosen, Komplikationen und Ursachen

* Prozente beziehen sich auf diagnostische Gruppen des Referenzstandards (jede Gruppe summiert sich auf 100%)

° korrekte Diagnose

3.1.2 Vergleich von Referenzstandard mit Algorithmus und Oberarzt

Tabelle 3-2 zeigt die durch den *Oberarzt* gestellten Diagnosen und deren Korrektheit. Die allgemeine Übereinstimmung im Vergleich mit den Diagnosen des *Referenzstandards* lag bei 32%.

<i>Referenzstandard</i>	Primäre Polydipsie	Hyper-volämie	Hypo-volämie	SIADH	Diuretika induziert	Nebenniereninsuffizienz	κ	Δ je Kategorie
	<i>Oberarzt</i>							
Primäre Polydipsie	1	0	0	1	3	0	5	0.20
Hypervolämie	0	8	6	5	5	0	24	0.32
Hypovolämie	0	0	13	21	5	0	39	-0.06
SIADH	0	1	13	27	1	0	42	0.35
Diuretika induziert	0	1	1	4	2	0	8	0.11
Nebenniereninsuffizienz	0	0	1	1	0	1	3	0.33
Σ	1	10	34	59	16	1	121	

Tabelle 3-2 Ätiologische Zuordnung durch den *Oberarzt*

Kappa Gesamt (SE) = 0.2 (0.06)

Delta Gesamt (SE) = 0.19 (0.06)

In Bezug auf die therapeutischen Konsequenzen lag die Übereinstimmung bei 48%. Die Cohen's kapa und delta Werte betragen 0.01 (0.09) und 0.04 (0.09) und zeigten somit eine schlechte Übereinstimmung, siehe Tabelle 3-3.

Therapie	Flüssigkeits- restriktion	Flüssigkeits- gabe	Glukokorti- koide	Σ	Δ je Kategorie
Flüssigkeitsrestriktion	44	29	0	73	0.20
Flüssigkeitsgabe	28	17	0	45	-0.24
Glukokortikoide	1	1	1	3	0.33
Σ	73	47	1	121	

Tabelle 3-3 Therapeutische Zuordnung durch den *Oberarzt*

Kappa Gesamt (SE) = 0.01 (0.09)

Delta Gesamt (SE) = 0.04 (0.09)

Im Vergleich mit dem *Referenzstandard* zeigte sich beim *Algorithmus* eine Deckungsgleichheit von 71%, bei einem Cohen's kappa Wert von 0.64 (0.06) und einem delta Wert von 0.7 (0.06) (siehe Tabelle 3-4).

Referenzstandard	Primäre Polydipsie	Hyper- volämie	Hypo- volämie	SIADH	Diuretika induziert	Nebennieren- insuffizienz	Σ	Δ je Referenz Standard
	<i>Algorithmus</i>							
Primäre Polydipsie	0	0	0	5	0	0	5	- *
Hypervolämie	0	14	1	9	0	0	24	0.50
Hypovolämie	0	1	29	9	0	0	39	0.66
SIADH	0	0	1	41	0	0	42	0.78
Diuretika induziert	0	0	1	4	3	0	8	0.28
Nebenniereninsuffizienz	0	0	0	2	0	1	3	0.21
Σ	0	15	32	70	3	1	121	

Tabelle 3-4 Ätiologische Zuordnung durch den *Algorithmus*

* Die Diagnose „primäre Polydipsie“ wurde nicht gestellt.

Kappa Gesamt (SE) = 0.64 (0.06).

Delta Gesamt (SE) = 0.70 (0.06)

In Bezug auf die therapeutische Einordnung war zwischen dem *Algorithmus* und dem *Referenzstandard* eine Übereinstimmung von 86% zu ermitteln. Dabei betragen die kappa und delta Gesamtwerte 0.7 (0.07) und 0.72 (0.12), siehe Tabelle 3-5.

Therapie	Flüssigkeits- restriktion	Flüssigkeits- gabe	Glukokorti- koide	Σ	Δ je Kategorie
Flüssigkeitsrestriktion	71	2	0	73	0.79
Flüssigkeitsgabe	13	32	0	45	0.64
Glukokortikoide	2	0	1	3	0.31
Σ	86	34	1	121	

Tabelle 3-5 **Therapeutische Zuordnung durch den *Algorithmus***

Kappa Gesamt (SE) = 0.70 (0.07)

Delta Gesamt (SE) = 0.72 (0.12)

3.1.3 Limitationen des traditionellen Algorithmus

Folgende systematischen Fehlerquellen waren beim Einsatz des Algorithmus zu beobachten:

Die Einnahme von Diuretika betrug im Patientenkollektiv 61% und führte bei 24 Patienten (20%) unter der Anwendung des Algorithmus zu einer falschen Diagnosestellung. Die Fehleinschätzung des EZV als weitere Fehlerquelle bedingte bei 6 der Patienten (5%) eine falsche Diagnose. Eine besondere Schwierigkeit bestand in der Einstufung der diuretisch-therapierten Patienten, da sie zum Großteil nicht hypovolämisch, sondern eu- oder gar hypervolämisch waren. Dies war der Grund für 75% der Fehldiagnosen unter Einsatz des Algorithmus. Die Diagnose eines SIADH wurde dabei insgesamt 14 mal zu oft gestellt und zwar immer dann, wenn ein erhöhtes U-Na > 30 mmol/l in Kombination mit einer Euvolämie auftrat. Ein Großteil dieser Patienten hatte sehr wahrscheinlich infolge einer Diuretika-einnahme ein zu hohes U-Na. Das zu häufige diagnostizieren eines SIADH hätte vermieden werden können, wenn anstelle des U-Na das FE-UA (siehe Kapitel 3.2.3) zur Beurteilung des EZV

herangezogen worden wäre. In einer retrospektiven Analyse konnte gezeigt werden, dass die diagnostische Wertigkeit von 71% auf 95% steigt, wenn das EZV ignoriert und anstelle des U-Na das FE-UA als Volumenparameter herangezogen wird.

Ein weiteres Problem lag in der Diagnose der primären Polydipsie. Bei fünf Patienten versagte der Algorithmus, da laut Definition eine U-Osm < 100 mosm/kg gefordert wurde. Alle primären Polydptiker in dieser Studie wiesen jedoch Werte über 100 mosm/kg auf und wurden deshalb fälschlicherweise als SIADH klassifiziert. Mittels Anpassung des Algorithmus durch Anhebung der Urinosmolalitätsgrenze auf 200 mosm/kg hätten vier der fünf Patienten mit einer primären Polydipsie richtig klassifiziert werden können.

3.2 Copeptin in der Differentialdiagnose der Hyponatriämie

3.2.1 Geschlechts- und Altersverteilung im Gesamtstudienkollektiv

Diese Untersuchung umfasste 106 Patienten und 32 gesunde Probanden. Das zugrunde liegende Patientenkollektiv bestand aus 48 Männern und 58 Frauen. Das Patientengut umfasst die Gruppen 1 bis 5. Gruppe 6 wurde in den folgenden Erhebungen aufgrund des ursächlichen Mineral- und Glukokortikoidmangels nicht berücksichtigt. Die Altersspanne reichte von 20 bis 95 Jahren, bei einem Altersdurchschnitt von 66 Jahren. Die Gruppenaufteilung nach dem *Referenzstandard* war wie folgt: Primäre Polydipsie (4%), Hypervolämie (21%), Hypovolämie (27%), SIADH (40%), Diuretika-induziert (8%). Insgesamt wurden 32 Probanden (18 Frauen und 14 Männer) eingeschlossen. Die Altersspanne reichte von 24 bis 39 Jahre bei einem Altersdurchschnitt von 29 Jahren. Angaben über Geschlecht, Alter und die häufigsten Ursachen der Hyponatriämie im Patienten- und Kontrollkollektiv können Tabelle 3-6 entnommen werden.

Patienten und Kontrollgruppe (n=Anzahl)	n (%)	Geschlecht m/w	Alter Mittelwert (SD)	Ursachen
Primäre Polydipsie	4 (4)	0/4	61 (28)	Psychogene Polydipsie (100%)
Hypervolämie	22 (21)	16/6	67 (13)	Herzinsuffizienz (68%) Leberzirrhose (23%) Angioödem (9%)
Hypovolämie	29 (27%)	19/20	62 (18)	Gastrointestinaler Salzverlust (31%) Mangelernährung (48%) Pankreatitis (21%)
SIADH	42 (40%)	20/22	66 (14)	Neoplastisch (48%) akut bakterielle Infektion (19%) Übelkeit und Erbrechen (18%) AVP und Analoga (4%)
Diuretika induziert	9 (8%)	1/8	76 (12)	Hydrochlorothiazide (100%)
Kontrollgruppe	32	14/18	30 (7)	

Tabelle 3-6 Charakteristika der Patientengruppen (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32)

Daten in Median (SD)

3.2.2 Laborparameter

Details der laborchemischen Untersuchungen sind Tabelle 3-7 zu entnehmen. Serum-Kreatinin, -Harnstoff, -Aldosteron und -Renin Konzentrationen waren in der Gruppe der Hypervolämie und Hypovolämie im Vergleich zur Gruppe mit SIADH signifikant erhöht, wenngleich es keine Unterschiede zwischen der Diuretika-induzierten und SIADH Gruppe gab. Die S-UA war in der SIADH Gruppe signifikant erniedrigt ($P < 0.001$); U-Na zeigte im Vergleich mit allen anderen Gruppen signifikant erhöhte ($P < 0.001$) Werte. Hingegen zeigten FE-Na, FE-Urea und FE-Kalium keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Gruppen.

Diagnostische Gruppe	Primäre Polydipsie	Hypervolämie	Hypovolämie	SIADH	Diuretika induziert	Kontrollgruppe	P-Wert
Serum							
Natrium (mmol/l)	123 (7)	125 (4)	124 (6)	125 (5)	121 (5)	139 (2)	0.462
Kalium (mmol/l)	3.8 (0.4)	3.8 (0.6)	4.2 (0.9)	4.2 (0.5)	3.8 (0.3)	4.3 (0.4)	0.561
Kreatinin (mmol/l)	10.8 (0.2)	1.3 (0.6) ^{a,b}	1.3 (0.6) ^a	0.8 (0.3)	1.3 (1.2)	0,8 (1)	0.006
Harnstoff (mg/dl)	23 (6)	81 (66) ^{a,b}	54 (29) ^{a,b}	31 (16)	56 (51)	26 (7)	0.001
Harnsäure (mg/dl)	4 (1) ^b	8 (3.8) ^a	8 (5) ^a	3.3 (1.5) ^b	6.6 (4) ^a	4.8 (1)	< 0.001
Aldosteron (ng/l)	99 (37-259)	253 (167-434) ^a	127 (49-360) ^a	53 (24-167) ^a	65 (34-227)	132 (63-220)	0.016
Renin (ng/l)	5 (1.2-9)	330 (54-730) ^a	31 (15-99) ^a	10 (4.5-23)	15 (5-257)	9 (5-20)	< 0.001
Copeptin (pmol/l)							
total	2 (1-2.6) ^{a,b}	23 (10-50) ^{a,b}	16 (9-36) ^{a,b}	10 (4-21) ^b	5 (3-23)	4 (2-6)	0.002
[m]	0	23 (10-30)	31 (14-57)	10 (4-20)	7 (6-8)	7 (4-8)	
[w]	2 (1-3)	33 (8-70)	14 (8-34)	10 (4-60)	3 (2-13)	2 (1-4)	
[Copeptin/U-Na]x100	5 (2-9)	49 (26-162) ^{a,b}	93 (34-187) ^{a,b}	12 (4-28) ^b	15 (3-34) ^b	5 (2-7) ^a	< 0.001
Urin							
Natrium (mmol/l)	43 (17)	44 (27) ^{a,b}	29 (14) ^a	94 (41)	64 (32) ^a	96 (54)	< 0.001
Kalium (mmol/l)	11 (4)	45 (17)	45 (22)	42 (26)	27 (15)	48 (34)	0.003
Chlorid (mmol/l)	33 (7)	53 (25)	53 (44)	95 (37)	68 (40)	136 (82)	< 0.001
Osmolalität (mosm/kg)	182 (50) ^a	383 (127)	463 (218)	478 (170)	283 (103) ^a	558 (304)	< 0.001

Fortsetzung Tabelle nächste Seite

Diagnostische Gruppe	Primäre Polydipsie	Hypervolämie	Hypovolämie	SIADH	Diuretika induziert	Kontrollgruppe	P-Wert
Clearance							
FE-Harnstoff (%)	50 (15)	32 (18)	31 (15)	50 (18)	39 (12)	50 (16)	< 0.001
FE-Natrium (%)	1.1 (0.3)	1.6 (0.2-1.2)	0.3 (0.1-0.6)	0.9 (0.5-1.8)	1.6 (0.5-4)	0.7 (0.2-1.3)	< 0.001
FE-Harnsäure (%)	12 (6-17)	6 (2-8) ^a	6 (4-9) ^a	17 (11-23)	7 (4-10)	16 (8-23)	< 0.001
FE-Kalium (%)	12 (5.6)	21 (15) ^b	17 (12) ^b	16 (11) ^b	31 (15) ^b	9 (4)	0.47

Tabelle 3-7 Überblick über wichtige Parameter der Patienten- sowie der Kontrollgruppe

Daten in Mittelwert (SD) oder Median (25.-75. Perzentile). P-Wert bezieht sich auf Kruskal-Wallis Testung bezüglich aller Gruppen außer Kontrollgruppe. FE, Fraktionelle Exkretion.

^a P < 0.05 verglichen mit SIADH (ANOVA mit Holm's post hoc test)

^b P < 0.05 verglichen mit der Kontrollgruppe (ANOVA mit Holm's post hoc test)

3.2.3 Plasma-Copeptin-Konzentration

Wie bereits für Plasma-AVP bei Gesunden beschrieben [Robertson et al. 1973], zeigte sich eine enge Korrelation zwischen Plasma-Copeptin und S-Na ($r^2 = 0.62$, $P < 0.001$; siehe Abbildung 3-2) sowie Plasma-Copeptin und U-Osm ($r^2 = 0.39$, $P < 0.001$; siehe Abbildung 3-3) im Probandenkollektiv. Somit spiegelte der Copeptin-Assay gleiche physiologische Prozesse wie der AVP-Assay wieder [Robertson 1976]. In der Gruppe der gesunden Probanden wiesen Männer im Vergleich zu Frauen signifikant erhöhte Copeptin-Werte auf (7.2 [4.0-8.8] vs 2.3 [1.2-3.9] pmol/L; $P = 0.007$), wobei sich keine geschlechtsspezifischen Unterschiede in den Patientengruppen zeigten. Unter allen Teilnehmern fiel eine altersabhängige Korrelation des Copeptins (Spearman's $\rho = 0.42$; $P < 0.001$) auf. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe war das Plasma-Copeptin bei Patienten der Hypervolämie, Hypovolämie und der SIADH Gruppe signifikant erhöht ($P < 0.001$). Hingegen zeigte sich kein Unterschied im Vergleich zwischen der Kontroll- und Diuretika-induzierten Gruppe. Die medianen Copeptin-Werte wurden für alle getesteten Gruppen in Box-Whisker-Plots in Abbildung 3-1 dargestellt.

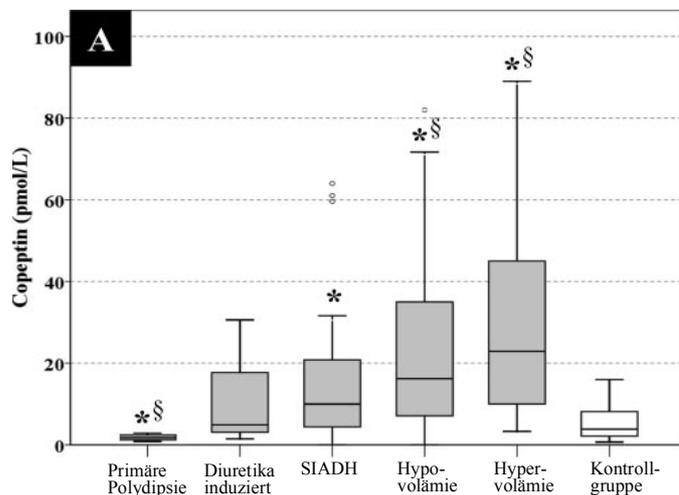


Abbildung 3-1 Box-Whisker-Plot für Copeptin-Werte der fünf diagnostischen Gruppen der Hyponatriämie-Patienten (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32)

* $P < 0.05$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe (ANOVA mit Holm's post hoc test)

§ $P < 0.05$ im Vergleich mit Patienten der SIADH Gruppe (ANOVA mit Holm's post hoc test)

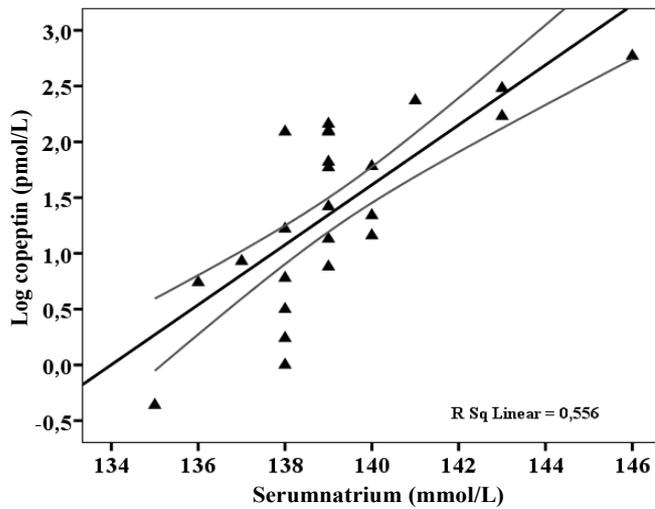


Abbildung 3-2 Verhältnis von Plasma-Copeptin zu Serumnatrium

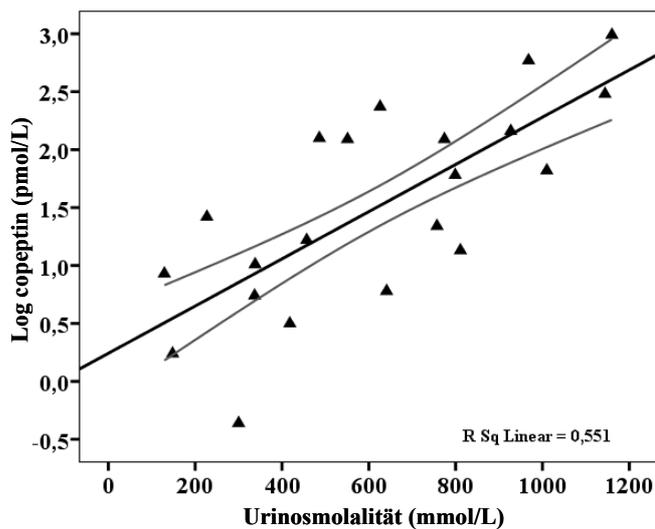


Abbildung 3-3 Verhältnis von Plasma-Copeptin zu U-Osm

3.2.4 Der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient

Bei Erkrankungen mit vermindertem EABV (Gruppe der Hypervolämie und Hypovolämie) waren die medianen Copeptinwerte im Vergleich mit der SIADH Gruppe signifikant erhöht ($P < 0.01$), wobei sich zwischen der hypervolämen und hypovolämen Gruppe keine Unterschiede zeigten. Zur sensitiven Differenzierung zwischen den häufig

schwer zu unterscheidenden EABV-reduzierten Störungen mit sekundärer ADH-Freisetzung (hypervolämie und hypovolämie Hyponatriämie) und normovolämische Störungen mit primärer ADH-Freisetzung (z.B. SIADH) wurde deshalb der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient auf seine Eignung untersucht. Dieser zeigte in der SIADH-Gruppe eine signifikante Verminderung im Vergleich zu den Gruppen Hypervolämie und Hypovolämie ($P < 0.001$), wobei die Überschneidungen zwischen der Hypervolämie- und der SIADH- sowie der Hypovolämie- und der SIADH-Gruppe gering waren (Abbildung 3-4). Bei der Differenzierung der SIADH-Gruppe aus den genannten drei Gruppen bewies sich der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient mit einer AUC von 0.88 (95% CI 0.81-0.95; $P < 0.001$) als guter diagnostischer Parameter. Bei Nutzung eines Cut-off Wertes von < 30 pmol/mmol zeigt der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient zur Diagnose eines SIADH eine Sensitivität von 85%, eine Spezifität von 87%, einen PPV von 85% und einen NPV von 86% (siehe Tabelle 3-8). Es konnte kein Unterschied zwischen der SIADH und Diuretika-induzierten Gruppe ($P = 0.98$) nachgewiesen werden.

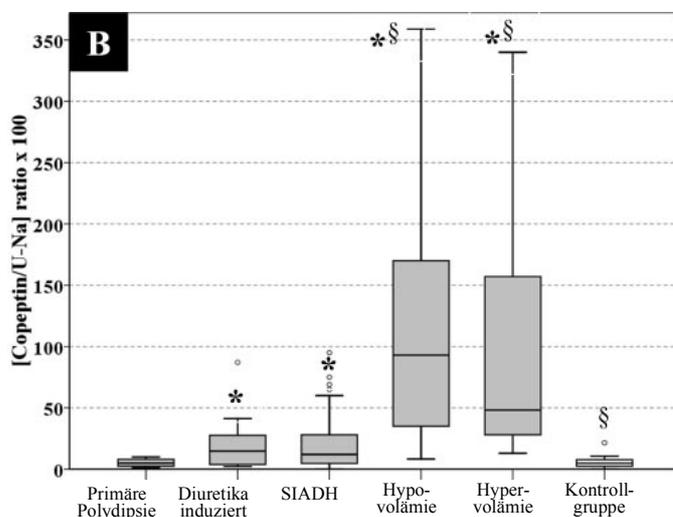


Abbildung 3-4 Box-Whisker-Plot für Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient der fünf diagnostischen Gruppen der Hyponatriämie-Patienten (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32)

* $P < 0.05$ im Vergleich mit der Kontrollgruppe (ANOVA mit Holm's post hoc test)

§ $P < 0.05$ im Vergleich mit Patienten der SIADH Gruppe (ANOVA mit Holm's post hoc test)

	Test-Parameter	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	PPV (%)	NPV (%)
Primäre Polydipsie ^a (n=4)	Plasma-Copeptin < 3 pmol/l und Uosm < 200 mosm/kg	100	100	100	100
SIADH ^b (n=42)	Plasma-Copeptin/U-Na x 100 < 30 mmol/l	85	87	85	86
	U-Na > 30 mmol/l	82	53	58	78
	S-UA < 4 mg/dl	73	82	76	79
	FE-Na > 0.5%	71	60	57	73

Tabelle 3-8 Diagnostische Eignung von Plasma-Copeptin zur Diagnose der primären Polydipsie und eines SIADH

^a Untersuchung unter Einschluss der gesamten Studienpopulation (Gruppe 1-6) zur Diagnose/Ausschluss Primäre Polydipsie

^b Untersuchung unter Einschluss der Patienten der Gruppe 2,3 und 4 zur Diagnose/Ausschluss SIADH

3.2.5 Plasma-Copeptin zur Diagnose der primären Polydipsie

In der Gruppe der Primären Polydipsiker waren die mittleren Copeptin-Werte signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($P = 0.015$; siehe Tabelle 3-7). Unter Verwendung des Plasma-Copeptin mit einem Cut-off Wert von < 3 pmol/l in Kombination mit einer U-Osm < 200 mosm/kg war in allen Fällen eine korrekte Diagnose bzw. Ausschluss einer primären Polydipsie möglich (siehe Tabelle 3-8). Hingegen besteht bei der alleinigen Nutzung von U-Osm < 200 mosm/kg eine Spezifität von nur 87%.

3.2.6 DNA Sequenzierung von Patienten mit “hypovasopressinerner Antidiurese”

5 von 42 SIADH Patienten (12%) zeigten alle für die Diagnose notwendigen Kriterien eines SIADH, wobei nicht detektierbare bzw. Copeptin-Konzentrationen im Bereich der Detektionsgrenze vorlagen (siehe Tabelle 3-9). Bezug nehmend auf Decaux et al. 2007 und Feldmann et al. 2005, welche bereits von vergleichbaren Patienten mit einer Gain-of-function Mutation im AVP2R-Gen berichteten, wurden von den drei überlebenden Patienten die gesamte AVP2R- sowie AQP2-Genregion amplifiziert und eine genetische

Analyse vorgenommen. Zur Isolierung der DNA mittels Puregene blood kit (Gentra Systems, Minneapolis, MN) wurde von den Patienten Vollblut gewonnen. Wie von Bichet et al. 1993 beschrieben, wurde die gesamte Genregion von AVP2R und AQP2 amplifiziert. Die daraus resultierenden Amplicons wurden mittels verschiedener Vorwärts- und Rückwärtsprimer unter Einsatz von Big Dye (Version 3.1, Stratagene Inc., La Jolla, CA) Chemikalien und ABI Prism Sequencer (Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA) entsprechend dem Hersteller Protokoll sequenziert. SeqScape Software wurde für das Einfügen und das Vergleichen der Sequenzierungsdaten von AVP2R und AQP2 mit den Referenzsequenzen aus der Gendatenbank genutzt (Gen Bank accession no. NT025965 und AF147092).

Bei allen drei Patienten zeigte sich keine Veränderung des AVP2R- und AQP2-Gens.

Patientennr.	Plasma-Copeptin (pmol/l)	Serum Osmolalität (mosmol/kg)	Serum Natrium (mmol/l)	Urin Osmolalität (mosmol/kg)	Urin Natrium (mmol/l)
1	< 0.5	250	122	45	320
2 ^a	1	270	127	146	573
3	1.9	250	124	150	528
4	1.9	257	126	70	262
5 ^a	1.5	258	126	104	561

Tabelle 3-9 Charakteristika der fünf SIADH Patienten mit Plasma-Copeptin Konzentrationen \leq 1.9 pmol/l

^a Patient starb bevor eine Blutentnahme für eine genetische Untersuchung abgenommen werden konnte.

3.3 Alternative Marker für die Diagnostik der Hyponatriämie unter Diuretikatherapie

Während den Untersuchungen zeigten sich aufgrund von laborchemischen- und EZV-Veränderungen durch Diuretika Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose zwischen SIADH und Diuretika-induzierten Hyponatriämien. Da Wechselwirkungen mit Diuretika nicht erwartet wurden, wurden die FE-Urea, die fraktionelle Harnsäureexkretion (FE-UA) sowie die S-UA auf ihre Eignung ein SIADH im Diuretikakollektiv zu ermitteln, untersucht und mit dem Referenzstandard der Hyponatriämiediagnostik verglichen. Da diese Untersuchung erst im Verlauf der Studie begonnen wurde, liegt ein kleineres Studienkollektiv vor. Dieses setzt sich aus den Gruppen SIADH und Non-SIADH (bestehend aus Hypervolämie, Hypovolämie und Diuretika-induziert) zusammen, da es vor allem innerhalb dieser Gruppen durch laborchemische und klinische Überschneidungen zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gekommen ist. Tabelle 3-10 gibt einen Überblick über Charakteristika der SIADH und Non-SIADH Gruppe.

	SIADH (n=31)	Non-SIADH (n=55)
Alter	66 (15)	70 (15)
Weibliches Geschlecht	17 (55 %)	32 (58 %)
Diuretische Therapie	15 (48 %)	42 (76 %)
Ursachen der Hyponatriämie		
Neoplasie	15 (48 %)	
Akute bakterielle Infektion	6 (19 %)	
Übelkeit/Erbrechen	4 (13 %)	
AVP-Analoga	2 (6.5 %)	
Positive Druckbeatmung	1 (3 %)	
Idiopathisch	3 (10 %)	
Extrazelluläre Volumenverminderung		27 (49%)
Malnutrition, Appetitverlust		14 (25%)
Gastrointestinaler Natriumverlust		9 (17%)
Pankreatitis		4 (7%)
Extrazelluläre Volumenexpansion		21 (38%)
Akute dekompensierte Herzinsuffizienz		12 (22%)
Chronische Herzinsuffizienz		4 (7%)
Leberzirrhose und Aszites		4 (7%)
Angioödem		1 (2%)
Diuretika-induzierte Hyponatriämie		7 (13%)
Hydrochlorothiazid		5 (9%)
Hydrochlorothiazid und Furosemid		2 (4%)

Tabelle 3-10 Charakteristika der SIADH (n=31) und Non-SIADH (n=55) Gruppe

Daten in Mittelwert (SD) oder Zahlen

Insgesamt erhielten 45 Patienten eine isotonische Testinfusion mit Natriumchlorid zur Diagnosestellung (SIADH n = 24, Non-SIADH n = 21). Es wurden 31 Patienten (36%) mit der Diagnose SIADH in diese Untersuchung eingeschlossen. Die Non-SIADH Gruppe enthielt 55 Patienten. Neoplastische Erkrankungen, v.a. der Lunge, waren in der SIADH Gruppe mit 48% die häufigste zugrunde liegende Erkrankung. In der Non-SIADH Gruppe wurde mit 49% (n = 27) der EZV-Mangel, mit 38% (n = 21) die

extrazelluläre Volumenexpansion und mit 13% (n = 7) die Diuretika-induzierte Hyponatriämie diagnostiziert. In der hypovolämischen Gruppe waren die Malnutrition, die salzarme Kost und gastrointestinale Natriumverluste die häufigsten Ursachen. Bei hypervolämischen Patienten war die Herzinsuffizienz mit 76% die am häufigsten anzutreffende Diagnose. Im Vergleich mit der SIADH Gruppe war die Non-SIADH Gruppe signifikant älter ($P < 0.05$). Insgesamt befanden sich 15 Patienten (48%) in der SIADH und 42 Patienten (76%) in der Non-SIADH Gruppe unter diuretischer Therapie.

3.3.1 Alternativen zum diagnostischen Standard

Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung werden in Tabelle 3-11 dargestellt. Serum-Harnsäure, -Kreatinin, -Renin und -Aldosteron Werte waren in der Non-SIADH Gruppe im Vergleich signifikant erhöht ($P < 0.001$). Hingegen zeigten das U-Na und die FE-UA ($P < 0.01$) sowie die FE-Na und die FE-Urea ($P < 0.05$) in der SIADH Gruppe signifikant erhöhte Werte. Für S-UA, FE-UA, U-Na und FE-Na zeigten sich zwischen der hypervolämischen und hypovolämischen Gruppe keine Unterschiede. U-Na, FE Na, FE-Urea, FE-UA und S-UA werden für die SIADH und Non-SIADH Gruppe mit und ohne diuretischer Therapie in Abbildung 3-5 dargestellt.

Generell bestand eine starke laborchemische Überlappung zwischen der SIADH und der Non-SIADH Gruppe. Dennoch zeigten FE-UA für Patienten mit diuretischer Therapie und U-Na für Patienten ohne Diuretikatherapie gute Fähigkeiten zur Diagnosestellung eines SIADH. Ein U-Na < 30 mmol/l ist gemeinhin zur Differenzierung zwischen SIADH und EABV reduzierten Hyponatriämien akzeptiert [Chung 1987]. Allerdings wiesen 57% der Non-SIADH Patienten (davon 84% diuretisch therapiert) in dieser Studie ein U-Na > 30 mmol/l auf. Insgesamt zeigten Patienten dieser Gruppe unter diuretischer Therapie einen erhöhten U-Na Median ($P < 0.005$). In der SIADH-Gruppe hatten 81% der Patienten eine FE-Na $> 0.5\%$, dennoch zeigten 47% der Patienten mit verminderten EABV (davon 82% diuretisch therapiert) ebenfalls Werte $> 0.5\%$. FE-Urea $< 55\%$ wurde bei 96% der Patienten mit verminderten EABV gefunden; hingegen zeigten nur 35% der SIADH-Patienten ein FE-Urea $> 55\%$. S-UA < 4 mg/dl konnte bei 70% der SIADH Patienten, aber auch bei 23% der Non-SIADH Patienten, detektiert werden.

	SIADH	Non-SIADH			P-Wert
		Hypervolämie	Hypovolämie	Diuretika induziert	
Serum					
Natrium (mmol/l)	124.9 (5)	123.9 (6)	125.1 (4)	121.6 (5)	0.38
Kalium (mmol/l)	4.1 (0.4)	4.2 (0.9)	4.3 (0.5)	3.7 (0.5)	0.241
Kreatinin (mmol/l)	0.8 (0.3)	1.3 (1)	1.2 (0.6)	1.3 (0.8)	0.003
Harnstoff (mg/dl)	31.2 (16)	54.4 (38)	81.1 (60)	56.3 (50)	0.001
Harnsäure (mg/dl)	3.3 (1)	6.4 (2) ^a	8.2 (3) ^a	6.2 (4) ^a	< 0.001
Hämatokrit (%)	33.2 (5)	36.9 (4)	34.8 (5)	33.9 (4)	0.029
Osmolalität (mosm/kg)	251.9 (13)	256 (14)	269 (19)	255 (16)	0.04
Renin (ng/l)	10 (5.23)	31 (15-98)	330.1 (54-731)	14.8 (5-257)	< 0.001
Aldosteron (ng/l)	72 (24-145)	94 (48-291)	210 (78-492)	65 (32-204)	0.007
Urin					
Natrium (mmol/l)	96 (50)	29 (13) ^a	44 (21) ^a	64 (32) ^a	< 0.001
Kalium (mmol/l)	42 (26)	45 (22)	45 (17)	27 (15)	0.072
Osmolalität (mosm/kg)	478 (170)	463 (218)	383 (127)	283 (103)	0.004
Clearance					
FE-Harnstoff (%)	50 (18)	31 (15) ^a	32 (18) ^a	39 (12)	< 0.001
FE-Natrium (%)	0.9 (0.5-1.8)	0.3 (0.1-0.6) ^a	0.5 (0.2-1.1) ^a	1.6 (0.4-4)	< 0.001
FE-Harnsäure (%)	17 (11-23)	6 (4-9) ^a	6 (2-8) ^a	7 (4-10)	< 0.001
FE-Kalium (%)	12 (7-19)	14 (5-21)	17 (9-27)	16 (8-65)	0.351
Vitalzeichen					
Blutdruck in Rückenlage (mmHg)	124/74 (21/12)	115/69 (19/9)	111/64 (21/11)	129/71 (18/8)	0.042
Herzfrequenz in Rückenlage (bpm)	74.4 (13)	78.8 (15)	71.5 (12)	75.7 (15)	0.452
Orthostatischer Abfall des systolischen Blutdruckes (%)	3.0 (0-9)	22.0 (16-25) ^a	20.5 (13-27) ^a	6.0 (4-10)	< 0.001
Orthostatischer Anstieg der Herzfrequenz (%)	10.0 (6-14)	25.0 (20-34) ^a	34.5 (25-45) ^a	6.0 (0-14)	< 0.001

Tabelle 3-11 Parameter der SIADH und Non-SIADH Gruppe

Daten in Mittelwert (SD) oder Median (25.-75. Perzentile)

^a P < 0.05 im Vergleich mit Patienten der SIADH Gruppe

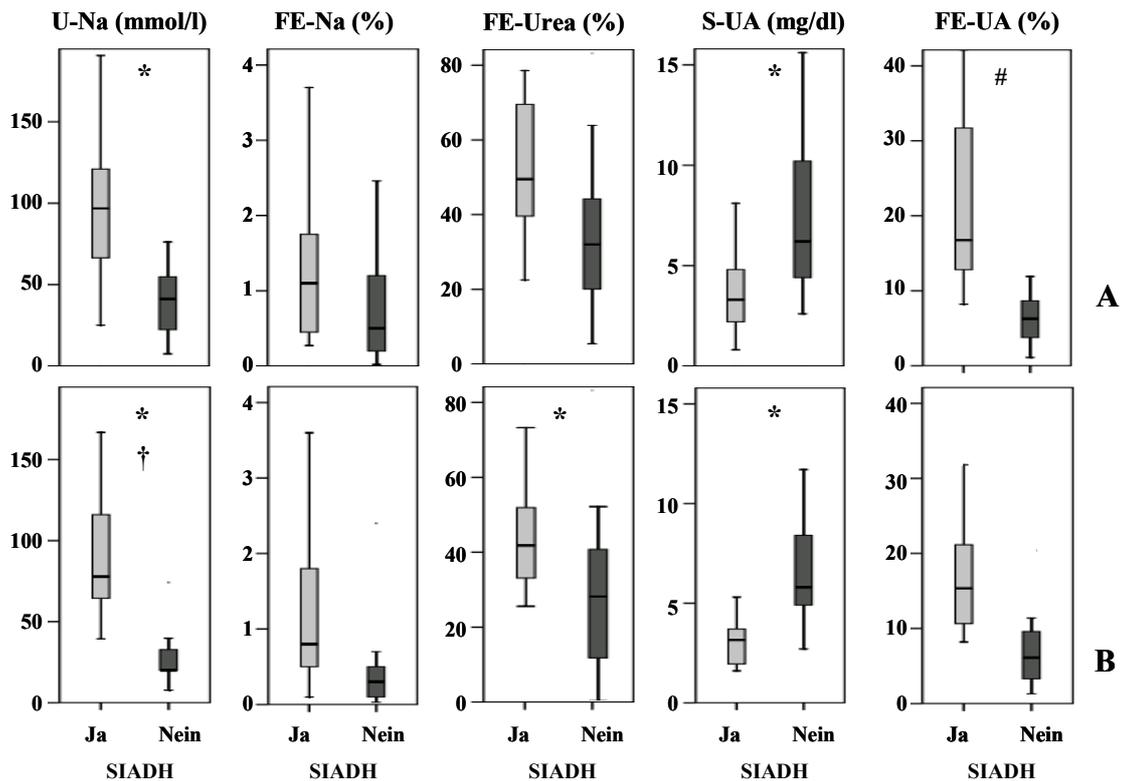


Abbildung 3-5 U-Na, FE-Na, FE-Urea, S-UA und FE-UA in Patienten mit SIADH (helle Box) und Non-SIADH (dunkle Box) und mit (A) sowie ohne (B) diuretischer Therapie.

Boxen zeigen Mediane und Interquartilsabstand. Whiskers zeigen die 5. und 95.ste Perzentile.

* Bonferroni-adjustierter P-Wert < 0.005 für den Vergleich zwischen SIADH und Non-SIADH Gruppe

Bonferroni-adjustierter P-Wert = 0.002 für den Vergleich zwischen SIADH und Non-SIADH Gruppe

† Bonferroni-adjustierter P-Wert < 0.005 für den Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Diuretikatherapie

Im Nicht-Diuretika Kollektiv zeigte sich das U-Na als ein nützlicher Marker für die Diagnose eines SIADH: Die AUC der ROC-Kurve (95% CI) betrug 0.97 (0.91-0.97) (siehe Abbildung 3-6 B). In dieser Patientengruppe zeigte das U-Na eine bessere Diskrimination als FE-Na ($P < 0.001$ für den Vergleich der AUCs), als FE-Urea ($P < 0.001$) und als S-UA ($P < 0.05$) (siehe Abbildung 3-6 B und Abbildung 3-7 B). Es bestand ein nicht signifikanter Unterschied zu FE-UA. Hingegen war die Diskriminierungseigenschaft von U-Na im Diuretika-Kollektiv deutlich geringer ($P < 0.05$ vs. Patienten ohne diuretische Therapie) (siehe Abbildung 3-6 A und Abbildung 3-7 A).

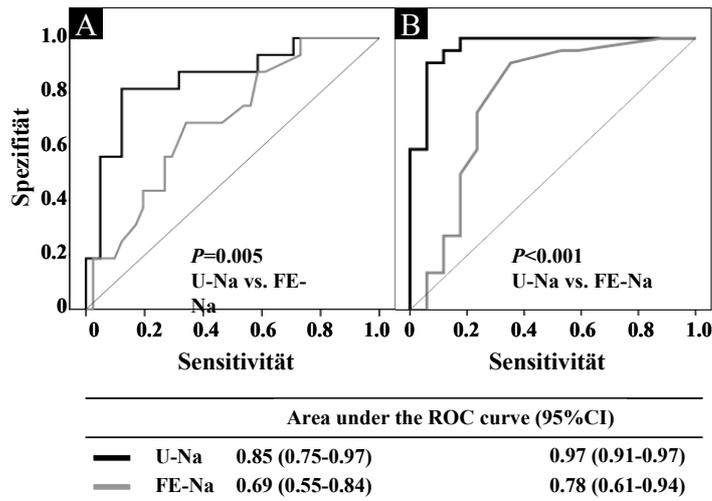


Abbildung 3-6 Vergleich des diagnostischen Nutzens (ROC Analyse) von U-Na und FE-Na für die Differenzierung zwischen SIADH und EABV- verminderten Hyponatriämien in Patienten mit (A) und ohne (B) diuretischer Therapie

Die Diagonale entspricht einer AUC von 0.5, was keiner Diskriminierungseigenschaft entspricht. P-Werte geben die Unterschiede der AUC's an.

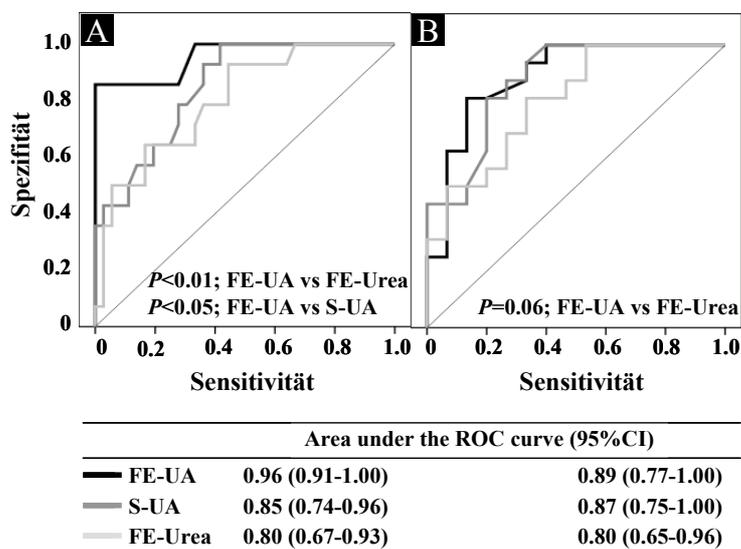


Abbildung 3-7 Vergleich des diagnostischen Nutzens (ROC Analyse) von FE-UA, S-UA und FE-Urea für die Differenzierung zwischen SIADH und EABV verminderten Hyponatriämien in Patienten mit (A) und ohne (B) diuretischer Therapie.

Die Diagonale entspricht einer AUC von 0.5, was keiner Diskriminierungseigenschaft entspricht. P-Werte geben die Unterschiede der AUC's an.

Test Eigenschaften	U-Na (30 mmol/l)		FE-UA (12 %)		FE-Na (0.5 %)		FE-Urea (55 %)		S-UA (4 mg/dl)	
Diuretika	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Sensitivität	1	0.94	0.63	0.86	0.81	0.75	0.68	0.46	0.83	0.65
Spezifität	0.69	0.24	0.87	1	0.71	0.47	0.94	0.96	0.83	0.76
PPV	0.83	0.39	0.83	1	0.78	0.37	0.94	0.87	0.87	0.55
NPV	1	0.89	0.68	0.95	0.81	0.81	0.68	0.82	0.79	0.82

Tabelle 3-12 Wertigkeit verschiedener Parameter (Cut-Off Werte) zur Diagnose eines SIADH bei Patienten mit (+) und ohne (-) Diuretika

NPV = negativ prädiktiver Wert, PPV = positiv prädiktiver Wert

Für U-Na, FE-Na, FE-Urea und S-UA wurden die empfohlenen Cut-off Werte genutzt (siehe Patienten und Methoden). Für FE-UA wurde der Cut-off Wert von 12% aus den Daten abgeleitet

Im Diuretika-behandelten Patientenkollektiv war die FE-UA der einzige Parameter mit guter diagnostischer Wertigkeit beim Erkennen eines SIADH (AUC 0.96; 0.91-1.00; $P < 0.05$) (siehe Abbildung 3-7 A). Dabei betrug bei allen SIADH Patienten die FE-UA $> 8\%$, während die gesamte Non-SIADH Gruppe FE-UA Werte $< 12\%$ aufwies. 15% der SIADH und 20% der Non-SIADH Patienten zeigten FE-UA zwischen 8 und 12%. Um SIADH Patienten in einem Diuretika-Kollektiv sicher zu diagnostizieren (Sensitivität $> 80\%$, Spezifität $> 70\%$), wurden in einer Sensitivitätsanalyse fünf Cut-Off-Points für FE-UA gewählt. Dabei zeigte der Cut-Off-Wert von 12% eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität und einen PPV von 100% (Tabelle 3-12). Ein Cut-Off-Point von 8% ergab eine Sensitivität und einen NPV von 100% (siehe Tabelle 3-13). Unter Verwendung von U-Na (Sensitivität und NPV von 100%) und FE-UA in Kombination lies sich die Diagnose bzw. der Ausschluss eines SIADH bei 94% aller Patienten stellen.

Cut-Off Werte	12 %		11 %		10 %		9 %		8 %	
Diuretika	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Sensitivität	0.63	0.86	0.75	0.86	0.81	0.86	0.75	0.86	1.00	1.00
Spezifität	0.87	1.00	0.80	0.94	0.73	0.88	0.60	0.85	0.53	0.73
PPV	0.83	1.00	0.80	0.86	0.76	0.75	0.67	0.71	0.70	0.61
NPV	0.68	0.95	0.75	0.94	0.79	0.94	0.70	0.93	1.00	1.00

Tabelle 3-13 Sensitivitätsanalyse für FE-UA zur SIADH-Diagnostik

NPV = negativ prädiktiver Wert, PPV = positiv prädiktiver Wert

4 Diskussion

4.1 Algorithmus

Damit ein Algorithmus sinnvoll eingesetzt werden kann, muss er den Arzt zuverlässig zur richtigen Diagnose führen. Nur dann ist es möglich eine adäquate Therapie schnell einzuleiten. In dieser Studie wurde ein diagnostischer Algorithmus für Hyponatriämien (Abbildung 2.1), welcher mit kleinen Abänderungen auf den Publikationen von Schrier 2006a und Verbalis 2003 beruht, auf seine Eignung unter realen Bedingungen untersucht. Soweit bekannt, war dies die erste Studie, die die Zuverlässigkeit eines solchen Algorithmus unter klinischen Begebenheiten zur Diagnose der Hyponatriämie analysiert hat. Dabei zeigte sich für den *Algorithmus* eine klare Überlegenheit im Vergleich zur diagnostischen Einschätzung eines erfahrenen *Oberarztes*. Dennoch zeigten sich bei der Durchführung einige Schwächen des *Algorithmus*, die bei einem Drittel der Patienten zu einer falschen Diagnose führten. Die meisten Fehldiagnosen entstanden dabei durch zwei wesentliche Punkte: Durch den Einfluss von Diuretika auf die laborchemischen Parameter vor allem der Urinnatrium-Ausscheidung sowie die Einschätzung des EZV als entscheidender Diskriminationsfaktor im Ablauf des Algorithmus. Bereits zuvor wurde auf das Problem der reduzierten Aussagekraft des U-Na bei Patienten mit Diuretika hingewiesen (siehe 3.1.3). Da die meisten Diuretika die tubuläre Natriumreabsorption inhibieren und somit zu einer erhöhten renalen Natriumexkretion führen, sind U-Na und FE-Na in ihrem diagnostischen Nutzen im Diuretika-Kollektiv eingeschränkt [Musch et al. 2004] und führen bei Einsatz des Algorithmus häufig zu Fehldiagnosen. Im Rahmen dieser Untersuchung konnte gezeigt werden das FE-UA in diesem Patientenkollektiv eine hervorragende Alternative darstellt (siehe 4.3).

Weiterhin fiel auf, dass es häufiger zu Fehleinschätzung des EZV als entscheidender Diskriminationsfaktor kam. Viele hyponatriämische Algorithmen setzen voraus, dass Ärzte im Rahmen einer körperlichen Untersuchung den EZV mit milden bis moderaten Veränderungen stets korrekt beurteilen können. Hingegen zeigte sich in dieser Untersuchung als auch in weiteren Studien [Chung et al. 1987, McGee et al. 1999], dass

die Beurteilung des EZV im Rahmen einer körperlichen Untersuchung dem ärztlichen Personal schwer fiel und diese Annahme somit nicht zulässig ist. Vielmehr besteht eine reduzierte diagnostische Genauigkeit aufgrund einer starken Variabilität der klinischen Zeichen, vor allem der Hypovolämie. Dies lässt sich beispielsweise auf eine unterschiedlich ausgeprägte hämodynamische Antwort auf einen extrazellulären Flüssigkeitsverlust abhängig vom Ausmaß und der Ursache zurückführen. So ist z.B. ein starker Blutverlust ein sehr potenter Stimulus für eine AVP-Sekretion mit daraus resultierender Wasserrückresorption und Vasokonstriktion [Nawroth et Ziegler 2001, McGee 1999]. Dies ist der Grund, warum die Beurteilung des EZV häufig zu irreführenden Diagnosen führt. Deshalb sollte bei der routinemäßigen Beurteilung des EZV bei hyponatriämischen Patienten immer eine klinische Fehleinschätzung in Betracht gezogen werden.

Es gibt weitere diagnostische Probleme, welche beachtet werden müssen: Die fehlende Berücksichtigung von relevanten Aspekten der Patientenhistorie (sowohl Medikamente als auch Vorerkrankungen), aber auch eine zu strikte Definition von „maximal verdünntem Urin“ in der Diagnostik einer primären Polydipsie sowie die Neigung die Diagnose SIADH voreilig, noch bevor Schilddrüsen- und Hypophyseninsuffizienz ausgeschlossen wurden, zu stellen. Zwei von vier Patienten mit einer Nebenniereninsuffizienz wurden der neurologischen Intensivstation mit generalisierten Krampfanfällen zugewiesen. Wegen eines ausgeprägten Gewichtsverlustes wurde ein weiterer Patient mit der provisorischen Diagnose einer Anorexia nervosa in die psychiatrische Klinik zugewiesen, bevor eine Nebenniereninsuffizienz diagnostiziert wurde. Die Beobachtung, dass die Nebennierenfunktion nur in wenigen Fällen überprüft wurde, stimmt mit den Feststellungen anderer Studien überein [Saeed et al. 2002, Soran et al. 2005, Crook et al. 1999]. Diese Beispiele unterstreichen die diagnostische Unsicherheit und das fehlende Bewusstsein bezüglich endokrinologischer Erkrankungen bei Patienten mit Hyponatriämie. Die Beispiele zeigen ebenfalls wie wichtig eine detaillierte Patientenanamnese ist (einschließlich Schädel-Hirn-Verletzungen, Ganzhirnbestrahlungen oder Hypophysenoperationen). In den genannten drei Kasuistiken wäre im Rahmen der Hyponatriämie-Diagnostik eine gezielte Hydrokortisonapplikation sowohl für die Ursachenabklärung als auch für eine klinische Verbesserung von Nutzen gewesen. Dies ließe die Schlussfolgerung zu, dass eine

Glukokortikoidgabe bei Therapieversagen sinnvoll sein kann, auch wenn im Verlauf eine Nebenniereninsuffizienz ausgeschlossen wird.

4.2 Copeptin als Marker zur Differentialdiagnose der Hyponatriämie

Dies ist die erste Studie, welche die diagnostische Wertigkeit von Plasma-Copeptin Messungen in der Differentialdiagnose der Hyponatriämie untersucht hat. Dabei konnte zusammenfassend gezeigt werden, dass Plasma-Copeptin in dieser Patientenpopulation ein zuverlässiger Surrogatmarker für die endogene AVP Sekretion darstellt. Bei allen AVP-abhängigen Hyponatriämien war die Plasma-Copeptin Konzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Hingegen war die Plasma-Copeptin Konzentration bei Patienten mit primärer Polydipsie supprimiert und bei Erkrankungen mit vermindertem EABV im Vergleich zum SIADH signifikant erhöht. Bei Patienten mit primärer Polydipsie zeigte die Kombination aus supprimiertem Plasma-Copeptin < 3 pmol/L und maximaler Urindilution (U-Osm < 200 mosm/kg) eine Diskriminierungseigenschaft von 100%.

Als Hauptproblem der Hyponatriämie-Diagnostik erwies sich die Differenzierung zwischen den Patienten der SIADH- und Hypovolämie-Gruppe. Die medianen Copeptinwerte waren in der Gruppe der Volumendepletion signifikant höher als in der SIADH Gruppe. Somit scheint ein stark vermindertes EABV, im Vergleich zur inappropriaten AVP-Freisetzung bei Euvolämie, ein wesentlich stärkerer Stimulus für die AVP-Sekretion zu sein. Dennoch ermöglichte die Plasma-Copeptin-Messung aufgrund einer starken Überschneidung zwischen der SIADH- und der Hypovolämie-Gruppe keine zuverlässige Differenzierung (Abbildung 3-1). Dies war der Grund warum das Plasma-Copeptin nur einen limitierten diagnostischen Nutzen bei Patienten mit AVP-abhängiger Hyponatriämie besaß. Zur Differenzierung dieser beiden Gruppen zeigte das Verhältnis von Plasma-Copeptin zu U-Na eine gute Diskriminierungseigenschaft (Abbildung 3-2). Die Kombination aus Copeptin-Sekretion und Salzretention scheint eine sinnvolle Methode zu sein, um zwischen Patienten mit einer primären (SIADH) und einer sekundären (Volumendepletion) Copeptinfreisetzung zu unterscheiden. Im Vergleich mit dem bisherigen diagnostischen

Standard (U-Na, S-UA und FE-Na) zeigte der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient mit < 30 pmol/mmol in der Diagnose eines SIADH eine deutliche Überlegenheit (Tabelle 3-8). Gleiche Ergebnisse zeigten sich im Vergleich vom Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient mit dem Plasma-Harnsäure/Urin-Natrium Quotienten. Interessanterweise konnte im Vergleich zwischen der SIADH und Diuretika-induzierten Gruppe kein Unterschied im Copeptin-Wert, dem Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotienten und anderen volumenabhängigen Parametern einschließlich Aldosteron- und Renin-Konzentrationen festgestellt werden.

Auch wenn die Diuretika-induzierte Hyponatriämie im Allgemeinen mit einem Volumenmangel assoziiert wird [Verbalis et al. 2006, Schrier 2006a, Johnson et Wright 1983], haben einige Studien zu Thiazid-therapierten Patienten bereits berichtet, dass eine Dehydratation klinisch nicht nachgewiesen werden konnte [Chow et al. 2004, Sonnenblick et al. 1989, Friedmann et al. 1989]. Die Ergebnisse dieser Untersuchung stimmen mit den Beobachtungen überein und führen zu der Frage, ob bei diesen Patienten eventuell ein ursächliches medikamenten-induziertes SIADH vorliegen könnte. Bereits 1980 verwiesen Zerbe et al. auf die Möglichkeit, dass Thiaziddiuretika ein SIADH verursachen können. Dabei scheint der ursächliche Pathomechanismus einer Thiazid-Hyponatriämie noch unklar. Ein möglicher Faktor scheint jedoch die Thiazid-induzierte AQP2 Überexpression im Sammelrohr zu sein [Gross 2005].

Zusammengefasst scheint die Bestimmung von Plasma-Copeptin weniger die Differentialdiagnostik als das pathophysiologische Verständnis der unterschiedlichen Ursachen der Hyponatriämie zu verbessern. Neben seiner hervorragenden Fähigkeit zwischen antidiuretischer Aktivität durch AVP und sekundären Effekten anderer Proteine oder intrarenalen Faktoren zu unterscheiden, kann Copeptin hilfreich in der Unterscheidung der osmoregulatorischen Defekte in Patienten mit SIADH sein.

4.2.1 Copeptin in der SIADH Subklassifizierung

Von Zerbe et al. wurden 1980 erstmals vier SIADH-Typen beschrieben (Abbildung 4-1), welche unterschiedliche AVP-Sekretionsverhalten unter Anhebung der Plasmaosmolalität aufwiesen. Auch wenn bisher die zu Grunde liegenden Pathomechanismen nur unvollständig verstanden sind, lassen sich verschiedene

Pathomechanismen der Antidiurese durch Unterschiede im AVP-Sekretionsverhalten infolge einer osmotischen Stimulation (z.B. durch hypertone Natriumchlorid-Infusion oder Wasserrestriktion) detektieren [Robertson et al. 2006, Ellison et Berl 2007]. In diesem Zusammenhang von besonderem Interesse ist der hypovasopressinerge Typ oder auch Typ D genannt [Zerbe et al. 1980]. Dieser zeichnet sich bei hypoosmolaren Serum-Konzentrationen durch AVP-Konzentrationen unterhalb des Detektionslimits und einem adäquaten, physiologischen Anstieg der AVP-Konzentration im normo- und hyperosmolaren Bereich aus. Auch wenn bisher kein Defekt in der AVP-Osmoregulation nachgewiesen werden konnte, können betroffene Patienten im Rahmen einer Wasserbelastung den Urin nicht ausreichend verdünnen oder den Urinfluss adäquat steigern [Robertson 2006]. Dies spricht dafür, dass die inappropriate Antidiurese im Rahmen des SIADHs nicht zwangsläufig mit einer AVP-Hypersekretion assoziiert sein muss, sondern dass es auch AVP-unabhängig zu einer inappropriaten Antidiurese kommen kann.

In diesem Zusammenhang haben Feldmann et al. 2005 erstmals eine Gain-of-function Mutation im AVP2R Gen beschrieben, welche einen konstitutiv aktiven AVP2R mit konsekutiver Freiwasserreabsorption zur Folge hat [Feldmann 2005, Decaux 2007]. Eine solche Mutation konnte bei keinem unserer Studienpatienten mit laborchemisch sehr niedrigen bzw. nicht detektierbaren Copeptinwerten nachgewiesen werden; auch zeigten sich keine funktionellen Anomalien im AQP2-Gen (Tabelle 3-9). Dieses lässt vermuten, dass es weitere bisher unbekannte Störungen der tubulären Wasserrückresorption, wie z.B. renale Defekte der Urindilution oder die Produktion weiterer antidiuretisch wirksamer Hormone, welche durch gängige Immunoassays nicht detektierbar werden, geben muss.

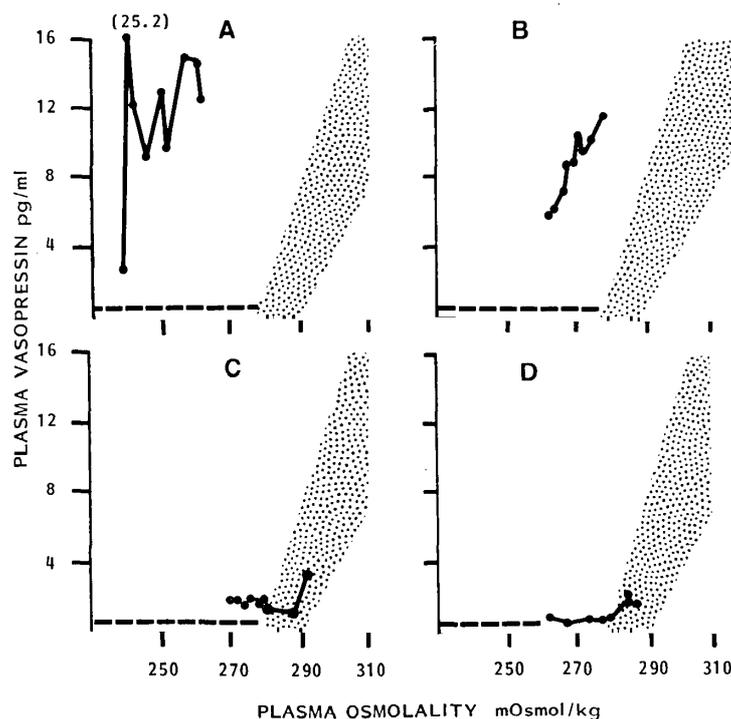


Abbildung 4-1 Beispiele der vier AVP-Sekretionstypen im SIADH. (D) Hypovasopressinerner Typ

Abbildung aus Zerbe 1980

Neben der heute in großen Teilen noch unklaren Pathogenese, stellt auch die Therapie des SIADH Typ D eine besondere klinische Herausforderung dar, da eine Wasserrestriktion zwar effizient, aber aufgrund des meist sehr frühen Manifestationsalters nur limitiert eingesetzt werden kann. Weitere therapeutische Möglichkeiten für die Behandlung eines SIADH ist die Gabe von Harnstoff oder eines Vasopressinrezeptorantagonisten (=Vaptane) (siehe 4.2.2) als neuere Therapieoption. Da beim Typ D jedoch eine Liganden unabhängige Störung vorliegt, besteht die Möglichkeit das die Vaptane ineffektiv sind und es könnte vorkommen, dass erfolgreich mit Harnstoff therapierte SIADH Typ D Patienten unter Umstellung auf Vaptane als Non-Responder auffällig werden. Dies würde bedeuten, dass unter AVP2R-Antagonisierung die Urinkonzentration steigt und das S-Na wieder fällt. Eine Verbindung zwischen SIADH Typ D und der Vaptan-Non-Responder [Soupart et al. 2006] wird zwar vermutet [Robertson 2006], jedoch erfolgte bisher keine genaue Untersuchung, was am ehesten auf die Schwierigkeiten der AVP-Detektion zurück zuführen ist.

4.2.2 Vasopressinrezeptorantagonisten in der Therapie der Hyponatriämie

Medikamente, welche die V_2 -Rezeptoren im renalen Sammelrohr blockieren, sind für die Therapie bei verschiedenen hyponatriämischen Störungen interessant [Lehrich et Greenberg 2008, Decaux et al. 2007]. Die Vaptane unterbinden den Einbau der AQP in die luminale Zellmembran im Sammelrohr, verhindern die Wasserreabsorption und erhöhen somit die Freiwasser-Clearance. Daraus resultiert eine verminderte U-Osm und ein Anstieg des S-Na. Diese Blockade hat einen reinen Einfluss auf die Wasserausscheidung und zeigt keinen Einfluss auf die Elektrolytexkretion. Somit bleiben im Vergleich zu den konventionellen Diuretika die Elektrolytkonzentrationen weitgehend unbeeinflusst (=Aquaretika) [Nemerovski et Hutchinson 2010]. Tolvaptan, ein selektiver V_2 -Rezeptorantagonist, zeigte bereits gute Kurz- sowie Langzeittherapieergebnisse in der Behandlung der Hyponatriämie bei Herzinsuffizienz [Gheorghide et al. 2003, Golestaneh 2004] und dem SIADH [Schrier et al. 2006b] und ist für die Behandlung einer Hyponatriämie bei SIADH seit August 2009 in Europa zugelassen. Tolvaptan repräsentiert die erste gezielt orale Therapiemöglichkeit beim SIADH. Grundvoraussetzung einer besser antizipierbaren und damit sichereren Vaptantherapie ist die Optimierung der vorausgehenden diagnostischen Sicherheit. Die Bestimmung der Plasma-Copeptin Konzentration könnte hierbei als ein stabiler und schnell verfügbarer Parameter die diagnostische als auch therapeutische Urteilsfindung durch ein verbessertes pathophysiologisches Verständnis erleichtern. Dies wäre durch die Bestimmung des osmoregulatorischen Defektes im SIADH und Screening einer AVP2R-Mutation zur Stratifizierung des voraussichtlich zu erwartenden therapeutischen Ansprechens auf eine Vaptangabe möglich.

4.3 FE-UA zur Diagnose eines SIADH im Diuretikakollektiv

Diuretika sind im hohen Alter häufig eingesetzte Medikamente [Chow et al. 2003, Adroque 2000, Clark et al. 1994, Gross et al. 2005]. Weiterhin sind bei älteren Patienten die körperlichen Mechanismen die dazu dienen die Flüssigkeits- oder Natriumverluste zu kompensieren (wie beispielsweise das RAAS), grundsätzlich verändert [Knight 2004]. Mehrere prospektive Studien zeigten, dass 60% bis 75% der Hyponatriämien im höheren Alter auftraten, wobei in 20% bis 30% der Fälle Diuretika involviert waren [Clark et Brown 1995, Baran et Hutchinson 1984, Kleinfeld et al. 1979]. Thiazide sind dabei überproportional häufig (> 90%) vertreten [Chow 2003]. Chow et al. fanden 2003 neben dem Alter zwei weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hyponatriämie unter einer Thiazidtherapie: geringes Körpergewicht und das Vorliegen einer Hypokaliämie. Gross et al. ergänzten 2005 diese Risikofaktoren um das weibliche Geschlecht und stellten zudem fest, dass Thiazide oft zu einer schweren Hyponatriämie (S-Na: 110-116 mmol/l) führen.

Während der Studiendurchführung zeigte sich, dass Diuretika im Studienkollektiv häufig genutzte Medikamente waren (68% der gesamten Studienpopulation). Dabei müssen die Diuretika aber nicht unbedingt der Grund für die Hyponatriämie sein. Nur 12% der Patienten mit diuretischer Therapie wurden als Diuretika-induzierte Hyponatriämie klassifiziert. Unter dem Einsatz von Diuretika wird die diagnostische Wertigkeit von U-Na und FE-Na beeinflusst, weshalb weitere Parameter im Diuretikakollektiv auf ihre Eignung zur Diagnose eines SIADH untersucht wurden. Diesbezüglich wurden unter anderem die S-UA, FE-UA und FE-Urea als Parameter zur Differenzierung zwischen den zwei möglichen pathophysiologischen Konstrukten, der EABV-Depletion und dem SIADH, vorgeschlagen. Bereits 2007 wurde durch Liamis et al. S-UA als guter Parameter zur Unterscheidung zwischen Diuretika-induzierter Hyponatriämie und Diuretika-induziertem SIADH beschrieben.

In den bisherigen Untersuchungen im Nicht-Diuretika-Kollektiv zeigte die Bestimmung von FE-Na im Erkennen von hypovolämischen Patienten eine stärkere diagnostische Sicherheit als das U-Na [Mush et al. 1995, Mush et al. 2004]. Hingegen belegen die Ergebnisse dieser Studie, dass bei Patienten ohne Diuretika-Therapie die Messung der

U-Na in der Diagnose eines SIADH zuverlässiger ist als FE-Na. Bei diuretisch therapierten Patienten besteht jedoch aufgrund der Hemmung der Natriumrückresorption für U-Na und FE-Na im Vergleich zu Patienten ohne Diuretikatherapie eine deutlich reduzierte Genauigkeit in der Diagnostik der Hyponatriämie. Bei FE-Urea, S-UA und FE-UA welche als alternative Parameter im Diuretika-Kollektiv auf ihre differentialdiagnostische Eignung untersucht wurden, war wie erwartet, keine Einflussnahme durch eine diuretische Behandlung nachweisbar. Für die Diagnose eines SIADH unter Diuretikatherapie stellte sich FE-UA als zuverlässigster Parameter heraus und zeigte dabei eine gleiche Wertigkeit wie U-Na im Nicht-Diuretika-Kollektiv. Im Vergleich mit der BNP-Bestimmung zur Diagnose bei Herzinsuffizienz mit einer AUC von 0.91 [Maisel et al. 2002] sowie der Messung von prostataspezifischem Antigen zur Erkennung eines Prostatakarzinoms mit einer AUC von 0.94 [Jacobsen et al. 1996] könnte in Zukunft zur Diagnose eines SIADH die Bestimmung von FE-UA mit einer AUC von 0.96 eingesetzt werden. Dabei ist ein FE-UA Cut-off-Wert von 12% ein optimales Maß, um die Diagnose eines SIADH mit einer Spezifität und einem PPV von 100% zu bestätigen. Hingegen sollte ein Cut-off-Wert von 8% mit einer Sensitivität und einem NPV von 100% zum Screening von Patienten mit hohem Risiko genutzt werden. Eine FE-UA $< 8\%$ schließt ein SIADH aus. Deshalb ist die FE-UA Bestimmung ein einfacher und schnell (< 1 Stunde) verfügbarer Parameter, welcher die Diagnose eines SIADH mit ausgezeichneter Spezifität ermöglicht und die diagnostische Lücke in diuretisch therapierten Patienten schließen könnte.

4.3.1 Pathophysiologie der Harnsäure

Harnsäure als Endabbauprodukt des Purin-Metabolismus wird beim Menschen vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Im Vergleich zu Natrium und Harnstoff liegt der Transport sowohl von Harnsäure als auch für alle anderen Anionen ausschließlich im proximalen Tubulus [Löffler 2008], weshalb eine Interaktion mit gängigen Diuretika nicht erwartet wird. Harnsäure wird glomerulär filtriert und im proximalen Tubulus über den Harnsäure/Anionentauscher URAT1 rückresorbiert [Löffler 2008]. Weiterhin wurde ein apikales Harnsäure Transporteiweiß (UAT) beschrieben, welches als Ionenkanal fungiert und gleichermaßen zur Rückresorption

beiträgt [Leal-Pinto et.al. 2002]. Die Sekretion erfolgt hauptsächlich über den Transporter hMRP4, welcher Harnsäure unidirektional ins Tubuluslumen sezerniert [Van Aubel et.al. 2005]. Infolge dieser Mechanismen kommt es bei gesunden Menschen zu einer FE-UA von ca. 10 % [McGee et al. 1999].

Eine Veränderung im EZV ist der wichtigste Einflussfaktor für die Harnsäureausscheidung [Schrier 2007b]. Eine Reduzierung des EZV führt zu einer Abnahme der FE-UA. Der Pathomechanismus ist unklar. Es wird vermutet, dass ursächlich eine erhöhte Reabsorption vorliegt. Da gleichzeitig auch eine verminderte Ausscheidung an Natrium, Glucose und anderen gelösten Stoffen besteht, könnte die verminderte FE-UA indirekt auf einen Co-Transport mit Natrium zurückzuführen sein [Schrier 2007a]. Bereits 1979 wurde von Beck spekuliert, dass die Harnsäurereabsorption indirekt an einen elektroneutralen Natriumaustauscher gekoppelt ist. Deshalb könnte eine erhöhte proximale Natriumreabsorption die reduzierte Harnsäureexkretion bei Volumen-reduzierten Störungen erklären. Dem gegenüber steht eine erhöhte FE-UA bei Volumenanstieg, was auf eine Erhöhung des EABV zurückzuführen sein könnte [Decaux 1996]. Dieser Effekt ist unabhängig von der ausgeschiedenen Urinmenge [Schrier 2006a].

Jedoch zeigten vier Untersuchungen an Probanden [Maesaka et al. 1998, Steele et al. 1969, Diamond et al. 1975, Cannon et al. 1970], dass eine Volumenexpansion mit normotoner, hypotoner und hypertoner Kochsalzlösung zu keiner Steigerung der Harnsäureexkretion führt. In diesem Fall wäre eine Volumenexpansion kein wichtiger Harnsäuretransportmodulator. Dem gegenüber steht jedoch die Tatsache, dass im Rahmen eines SIADH die Hyponatriämie gewöhnlich an eine hohe Harnsäure-Clearance und eine abnormal hohe FE-UA gebunden ist, welche sich unter Korrektur des S-Na normalisiert [Beck 1979, Decaux 1990]. Die Tatsache das Patienten mit extrazellulärer Volumenexpansion und reduziertem EABV verminderte FE-UA Werte zeigen (Tabelle 3-11), deutet darauf hin, dass auch ein verringertes EABV ein wichtiger Einflussfaktor für die Harnsäure-Clearance ist [Maesaka 2007].

Jedoch könnten auch andere Faktoren von Bedeutung sein, denn weitere Daten lassen vermuten, dass die Chronizität der Hyponatriämie bei Patienten mit SIADH die erhöhte Harnsäureclearance durch eine reduzierte tubuläre Harnsäurereabsorption bedingt. Der

Grund hierfür könnte die zelluläre Anpassung an die Hypoosmolalität mit resultierender verminderter intrazellulärer Anionenkonzentration sein [Dorhout 1971]. Thiazide werden ebenso verdächtigt eine Erhöhung der FE-UA durch die Steigerung der AVP Sekretion [Fichmann et al. 1971, Husby et Marthedal 1981] oder durch Stimulierung der AQP2-Expression [Kim et al. 2004] zu verursachen. Andere Autoren vermuten, dass eine zusätzliche Stimulierung von V_1 -Rezeptoren zur Erhöhung der FE-UA bei SIADH Patienten führt, da 1-disamino- β -D-AVP (ein selektiver V_2 -Rezeptoragonist) im Vergleich mit AVP keine Hypourikämie und erhöhte FE-UA Werte verursacht [Decaux et al. 1996]. Ein Grund dafür dass die gute Diskriminierungseigenschaft von FE-UA in der Diagnostik der Hyponatriämie bisher noch nicht erkannt wurde, könnte damit zusammenhängen, dass in bisherigen Studien Patienten unter diuretischer Therapie häufig ausgeschlossen oder im vornherein als Diuretika-induziert eingestuft wurden [Mush et al. 1995, Decaux et al. 1990].

4.3.2 Einschränkungen der diagnostischen Wertigkeit von FE-UA in der Diagnose eines SIADH

Mehrere klinische Aspekte schränken die diagnostische Wertigkeit der FE-UA ein. Zum einem die Tatsache das eine FE-UA $> 12\%$ sowohl bei Patienten mit Leberzirrhose [Decaux et al. 1982], als auch bei einem cerebralen Salzverlustsyndrom (CSWS) [Maesaka et al. 2007, 1999, 1990] auftreten kann. Das CSWS ist eine seltene Entität, die am häufigsten im Rahmen zerebraler Erkrankungen auftritt und mit einer durch einen renalen Salzverlust bedingten Verminderung des EZV einhergeht [Oh et Carroll 1999, Maesaka et al. 1990, Decaux et al. 1994]. Im Vergleich mit dem SIADH bei dem sich die erhöhte FE-UA durch Korrektur der Hyponatriämie normalisiert [Decaux et al. 1994, Sonnenblick et Rossin 1986], scheinen Harnsäuretransportstörungen im CSWS zu persistieren [Palmer 2003]. Bei einer FE-UA $> 12\%$ bedarf es somit dem Ausschluss eines CSWS, bevor die Diagnose eines SIADH angenommen werden darf. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass FE-UA durch urikosurische Medikamente wie z.B. Probenecid, Sulfinpyrazone und Benzbromarone [Schrier 2007b], durch den Angiotensin-II-Rezeptorblocker Losartan [Burnier et al. 1994] sowie durch eine chronische Niereninsuffizienz erhöht wird. So wird durch Sorensen und Levinson 1976 dargelegt, dass unter urikosurischer Therapie die FE-UA um 30% bis 50% und unter

chronischer Niereninsuffizienz um bis zu 85% gesteigert werden kann. Eine weitere Ursache der FE-UA Beeinflussung kann eine Salicylattherapie sein [Caspi et al. 2001], welche in niedriger Dosis eine Senkung und in hohen Dosen eine Steigerung der FE-UA hervorrufen kann. Uetake et al. beschrieben 2010 zudem eine Inhibition des URAT1 durch Fenofibrat-Säure dem aktiven Metaboliten von Fenofibrat. Deshalb sollten diese Medikamente und Krankheitsentitäten im Zusammenhang mit dem Einsatz der FE-UA in der Diagnostik einer Hyponatriämie berücksichtigt werden.

4.3.3 Wertigkeit von FE-Urea und S-UA

Sowohl die Hypourikämie (< 4 mg/dl) als auch erhöhte FE-Urea Werte ($> 55\%$) sind bekannte Charakteristika eines SIADH [Beck 1979, Decaux et al. 1990], weshalb ihre Eignung zur sicheren Diagnose eines SIADH im Diuretikakollektiv untersucht wurde. Beide Parameter werden durch eine Diuretika-Therapie nicht beeinflusst. Bereits in mehreren Studien wurde der differentialdiagnostische Nutzen von S-UA zur Unterscheidung zwischen einer Diuretika-induzierten Hyponatriämie durch Volumendepletion und einer Hyponatriämie im Rahmen eines Diuretika-induzierten SIADH belegt [Sonnenblick et Rosin 1986, Decaux et al. 1994, Liamis et al. 2007]. Dennoch zeigten sie in dieser Untersuchung unter Diuretikaeneinnahme eine geringere Eignung in der Erkennung eines SIADH als FE-UA. Der pathophysiologische Mechanismus der FE-Urea Erhöhung im SIADH konnte bisher nicht geklärt werden. Die Hypourikämie im SIADH resultiert primär aus der erhöhten FE-UA Clearance im Rahmen der verminderten tubulären Harnsäure-Reabsorption. Die Limitierung für den Einsatz der FE-Urea zur Diagnose eines SIADH wird durch eine Abnahme mit dem Alter [Musch et al. 2006], eine Beeinflussung durch die Anwesenheit von AVP [Schrier 2006a] und eine Verbindung zwischen der FE-Urea und dem Harnfluss [Goldstein et al. 1969] verstärkt. Für die S-UA ist bekannt, dass sie im Alter an Genauigkeit verliert [Musch et Decaux 2001], unter Hypoxämie zunimmt [Braghiroli et al. 1993], im Vergleich mit prämenopausalen Frauen bei Männern eine höhere Serumkonzentration vorliegt [Wilcox 1996] und unter urikosurischer und urikostatischer Medikation vermindert ist. Die Tatsache, dass nicht nur eine Abhängigkeit vom Volumenstatus vorliegt, könnte den limitierten diagnostischen Wert beider Parameter für die Differentialdiagnose im Diuretikakollektiv erklären.

4.4 Limitierungen

Die untersuchten Patienten entstammten dem Patientenstamm der Medizinischen Klinik und Poliklinik I oder II der Universitätsklinik Würzburg des Zeitraums März bis November 2007. Dadurch sind die kleinen Stichprobengrößen bei den selteneren Erkrankungen der Primären Polydipsie und der Nebenniereninsuffizienz zu erklären, wodurch die Interpretierbarkeit und Verallgemeinerbarkeit der diesbezüglichen Ergebnisse eingeschränkt ist. Da erst während der Studie im Diuretikakollektiv alternative diagnostische Marker untersucht wurden, liegt in der Untersuchung der diagnostischen Wertigkeit der FE-UA ein kleineres Studienkollektiv vor. Aufgrund des oben beschriebenen Studiendesigns handelte es sich bei vielen Untersuchungen um nicht standardisierte Verfahren, so dass eventuelle Fehler nicht ausgeschlossen werden konnten. Mögliche Fehlerquellen waren die Durchführung der Anamneseerhebung, der Blutabnahme, die Aufbereitung des EDTA-Vollblutes zur Plasma-Copeptin-Bestimmung, die Messung des Blutdrucks und die subjektiven Untersuchungsbefunde bei der Einschätzung des EZV. Zum Anderen lassen sich im Rahmen der Prüfung des Algorithmus die diagnostischen Entscheidungen eines *Oberarztes* nicht für eine Beurteilung von klinischer Erfahrung im Allgemeinen heranziehen, da andere Ärzte gegebenenfalls anders geurteilt hätten. Weiterhin kann die häufig multifaktorielle Genese der Hyponatriämie [Clayton et al. 2006] zu interindividuell unterschiedlichen Ergebnissen führen.

4.5 Ausblick

Wenn die Differenzialdiagnose der verschiedenen osmoregulatorischen Defekte bei SIADH durch die Bestimmung des Copeptin in weiteren Studien nachvollzogen werden kann, könnte Copeptin hilfreich in der Vorhersage des Ansprechens auf Vasopressinrezeptorantagonisten werden und die Bestimmung von hyponatriämischen Patienten mit aktivierender AVP2R-Mutation erleichtern.

Wenn in nachfolgenden Studien die Ergebnisse bezüglich des Einsatzes von FE-UA in der Diagnostik der Hyponatriämie im Diuretikakollektiv bestätigt werden können, könnte ein Absetzen der Diuretika im diagnostischen Work-Up der Hyponatriämie vermieden werden und die 24h-Kochsalzlösungstestinfusion für die Differenzierung eines SIADH von EABV-reduzierten Störungen (wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, etc.) ersetzen. Gerade im Hinblick auf die Notwendigkeit einer raschen und adäquaten Therapie der Hyponatriämie könnte hier ein entscheidender Zeitvorteil geschaffen werden.

Unter Zusammenschau der in dieser Studie neu gewonnen Erkenntnisse, kann der zugrundeliegende Algorithmus (Abbildung 2.1) um wichtige differentialdiagnostische Parameter erweitert werden (Abbildung 4.1). Ob die vorgeschlagenen Modifikationen die diagnostische Sicherheit erhöhen und somit das therapeutische Regime verbessern, muss jedoch vorher in weiterführenden Studien untersucht werden.

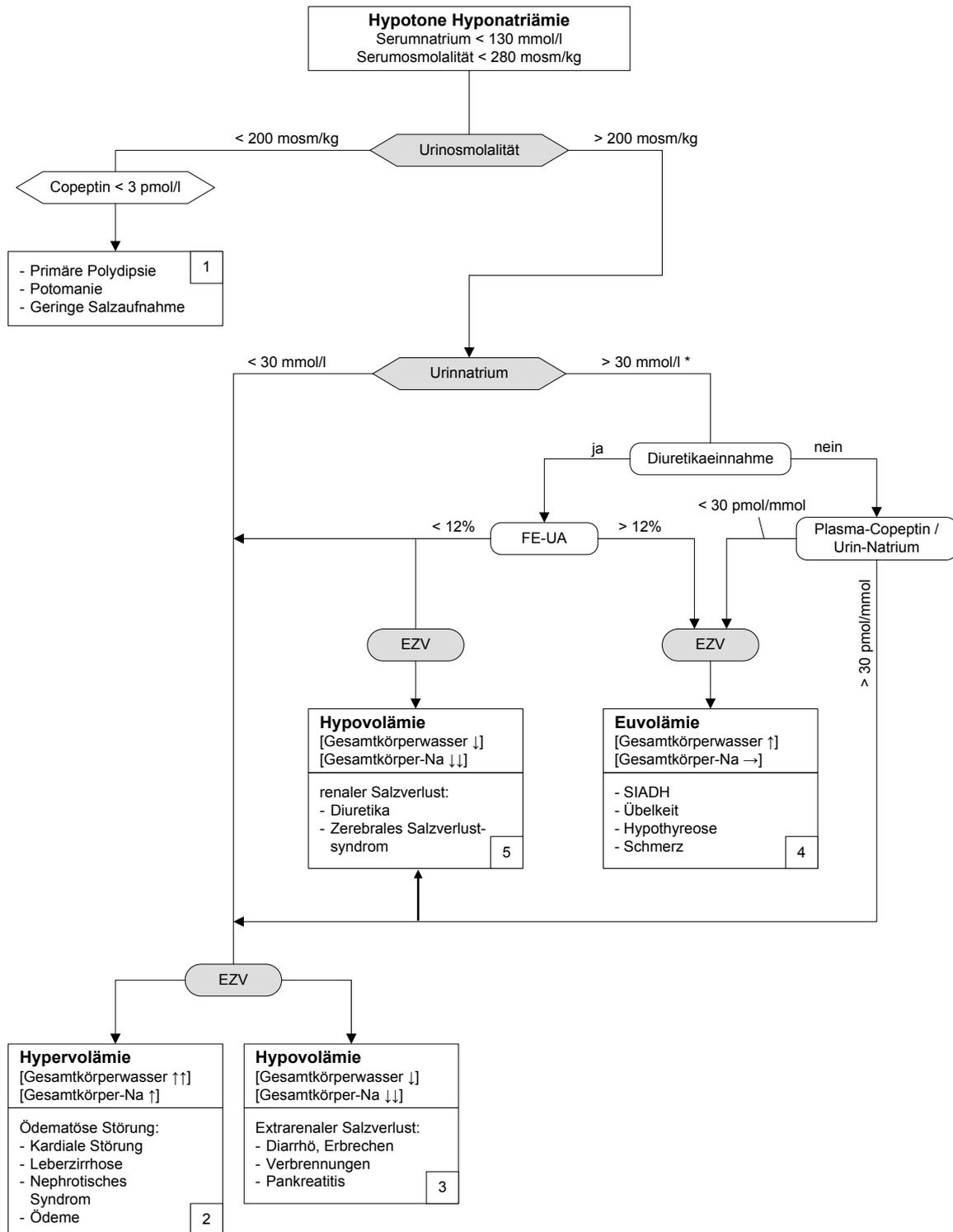


Abbildung 4-2 Erweiterter Algorithmus

* Bei einem U-Na > 30 mmol/l Berücksichtigung einer primären NNI im diagnostischen Ablauf

5 Zusammenfassung

Dies war die erste Studie, welche die praktische Einsatzfähigkeit und Wertigkeit eines Algorithmus für Hyponatriämie unter reellen Bedingungen bestätigt hat. Dabei erzielte ein Assistenzarzt mittels Einsatz des *Algorithmus* im Vergleich zu einem klinisch erfahrenen *Oberarzt* unter Einsatz seiner Kenntnisse eine höhere diagnostische Genauigkeit (Übereinstimmungswert von 71% vs. 32%; Cohen's delta und kappa Wert im Vergleich mit dem *Referenzstandard* 0.64 und 0.70 vs. 0.20 und 0.19). Auch wenn der Algorithmus im klinischen Einsatz gute Ergebnisse erzielte, konnten verschiedene Schwächen aufgedeckt werden: Die Einnahme von Diuretika führte aufgrund der erhöhten Urin-Natriumwerte bei 20% der Patienten zu einer falschen Diagnosestellung. Die Fehleinschätzung des extrazellulären Volumenstatus führte bei 5% der Patienten zur falschen Diagnose. Bei den fünf Patienten mit primärer Polydipsie versagte der Algorithmus, da laut Definition eine Urin-Osmolalität < 100 mosm/kg gefordert wurde.

Es konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung des Plasma-Copeptin, wie bereits in anderen klinischen Manifestationen beschrieben, die AVP-Sekretion in hyponatriämischen Störungen widerspiegelt. Dabei betrug die Korrelation zwischen dem Plasma-Copeptin und dem Serum-Natrium $r^2 = 0.62$, $P < 0.001$ und im Verhältnis mit der Urin-Osmolalität $r^2 = 0.39$, $P = 0.001$. Es zeigte sich, dass die Kombination aus dem Plasma-Copeptin < 3 pmol/l und der Urin-Osmolalität < 200 mOsm/kg ein einfacher Test zur Diagnose einer primären Polydipsie mit hoher Genauigkeit ist. Für die Unterscheidung zwischen einem SIADH und einer Hyponatriämie bei Volumendepletion konnte der Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient als hilfreicher diagnostischer Parameter entdeckt werden. Dieser ist dem Referenzstandard Urin-Natrium und fraktionelle Natriumexkretion überlegen (AUC von 0.88, 95% CI 0.81-0.95; $P < 0.001$). Bei einem Cut-Off Wert von 30 pmol/mmol ergab sich hierbei eine Sensitivität von 85% und eine Spezifität von 87%. Aus den vorliegenden Daten geht zusätzlich hervor, dass Copeptin ein nützlicher Marker bei Patienten mit SIADH zur Vorhersage eines therapeutischen Ansprechens auf Vaptane werden könnte.

Weiteren zeigte sich, dass eine diuretische Therapie bei hyponatriämischen Patienten häufig vorliegt (68%) und dass der diagnostische Standard Urin-Natrium und fraktionelle-Natriumexkretion zur Diagnose eines SIADH unter Diuretika-Therapie ungeeignet ist (AUC für Urin-Natrium 0.85 (0.73-0.97)). In dieser Patientengruppe erzielt die fraktionelle Harnsäureexkretion für die Identifikation eines SIADH die größte Zuverlässigkeit (AUC von 0.96 (0.92-1.12)). Bei einem Cut-Off Wert von 12% beträgt der PPV 100% und zeigte somit eine herausragende Spezifität. Im Nicht-Diuretikakollektiv konnte mittels Urin-Natrium die Diagnose eines SIADH sicher gestellt werden (AUC 0.96 (0.92-1.12)).

6 Literaturverzeichnis

- Adrogue H.J., Madias N.E., Hyponatremia. *N Engl J Med*, 2000. 342(21): p. 1581-9.
- Anderson R.J., Chung H.M., Kluge R., Schrier R.W., Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med*, 1985. 102:164-168.
- Andres A.M., Marzo P.F., Delta: A new measure of agreement between two raters. *Br J Math Stat Psychol*, 2004. 57 (Pt 1): 1-19.
- Arieff, A.I., Llach F., Massry S.G., Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)*, 1976. 55(2): p. 121-9.
- Arieff A.I., Ayus J.C., Hip fractures associated with symptomatic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 133.
- Ayus J.C., Moritz M.L., Bone disease as a new complication of hyponatremia: moving beyond brain injury. *CJASN.*, 2010. 5, Nr. 2, S. 167-168.
- Baran D., Hutchinson T.A., The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol*, 1984. 22(2): p. 72-6.
- Bartter F.C., Schwartz W.B., The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American Journal of Medicine Jahrgang*, 1967. 42; 5:790-806.
- Beck L.H., Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med*, 1979. 301:528-530.
- Bichet D.G., Arthus M.F., Lonergan M., Hendy G.N., Paradis A.J., Fujiwara T.M., Morgan K., Gregory M.C., Rosenthal W., Didwania A., X-linked nephrogenic diabetes insipidus mutations in North America and the Hopewell hypothesis. *J Clin Invest*. 1993 September; 92(3): 1262–1268.
- Birnbaumer M., Seibold A., Gilbert S., Ishido M., Barberis C., Antaramian A., Brabet P., Rosenthal W., Molecular cloning of the receptor for human antidiuretic hormone. *Nature*, 1992; 357, 333–335.
- Bossuyt P.M., Reitsma J.B., Bruns D.E., et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ*. 2003; 326(7379):41-44.
- Braghiroli A., Sacco C., Erbetta M., Ruga V., Donner C.F., Overnight urinary uric acid: creatinine ratio for detection of sleep hypoxemia. Validation study in chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148:173-178.

- Burnier M., Waeber B., Brunner H.R., The advantages of angiotensin II antagonism. *J Hypertens Suppl*, 1994; 12:S7-15.
- Cadnapaphornchai M.A., Summer S.N., Falk S., Thurman J.M., Knepper M.A., Schrier R.W., Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2003; 285:F965-971.
- Cannon P.J., Svahn D.S., Demartini F.E., The influence of hypertonic saline infusions upon the fractional reabsorption of urate and other ions in normal and hypertensive man. *Circulation*, 1970. 41:97-108.
- Caspi D., Lubart E., Graff E., The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum*, 2000; 43:103.
- Chow, K.M., Szeto C.C., Wong T.Y., Leung C.B., Li P.K., Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *Qjm*, 2003; 96(12): p. 911-7.
- Chung H.M., Kluge R., Schrier R.W., Anderson R.J.: Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*, 1987; 83(5): 905-8.
- Clark B.A., Shannon R.P., Rosa R.M., Epstein F.H., Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol*, 1994; 5(4): p. 1106-11.
- Clark B.A., Brown R.S., Potassium homeostasis and hyperkalemic syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1995. 24(3): p. 573-91.
- Clayton, J.A., Rodgers S., Blakey J., Avery A., Hall I.P., Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 2006; 61(1): p. 87-95.
- Crook M.A., Velauthar U., Moran L., Griffiths W., Review of investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital population. *Ann Clin Biochem*, 1999; 36:158–62.
- Decaux G., Dumont I., Naeije N., Mols P., Melot C., Mockel J., Highuricacid and urea clearance in cirrhosis secondary to increased “effective vascular volume.” *AmJMed*, 1982. 73:328 –334.
- Decaux G., Prospert F., Cauchie P., Soupart A., Dissociation between uric acid and urea clearances in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone related to salt excretion. *Clin Sci (Lond)*, 1990; 78:451-455.
- Decaux G., Schlessler M., Coffernils M., Prospert F., Namias B., Brimioulle S., Soupart A., Uric acid, anion gap and urea concentration in the diagnostic approach to hyponatremia. *Clin Nephrol*, 1994; 42:102-108.
- Decaux G., Namias B., Gulbis B., Soupart A., Evidence in hyponatremia related to inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance, *Journal of the American Society of Nephrology*, 1996; Vol 7; 805-810.

- Decaux G., Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med*, 2006; 119(7A): 79–82.
- Decaux G., Vandergheynst F., Bouko Y., Parma J., Vassart G., Vilain C., Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis in Adults: High Phenotypic Variability in Men and Women from a Large Pedigree, *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18:606-612
- Diamond H., Meisel A., Influence of volume expansion, serum sodium, and fractional excretion of sodium on urate excretion. *Pflugers Arch*, 1975. 356:47-57.
- Dorhout Mees E.J., Blom van Assendelft P., Nieuwenhuis M.G., Elevation of uric acid clearance caused by inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Acta Med Scand*, 1971. 189:69–72.
- Ellison D.H., Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*, 2007. 356:2064 –2072
- Feldmann B.J., Rosenthal S.M., Vargas G. A., Fenwick R.G. Fenwick, Huang E.A. Huang, Matsuda-Abedini M., Lustig R.H. Lustig, Mathias R.S., Portale A.A., Miller W.L., Gitelman S.E.. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis, *N Engl J Med*, 2005; 352:1884-90.
- Fichman M.P., Vorherr H., Kleeman C.R., Telfer N., Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med*, 1971. 75:853–863.
- Friedman E., Shadel M., Halkin H., Farfel Z., Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med*, 1989 Jan 1; 110:24-30.
- Gankam Kengne F., Andres C., Sattar L., Melot C., Decaux G., Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM*. 2008 Jul;101(7):583-8.
- Gheorghide M., Niazi I., Ouyang J., Czerwiec F., Kambayashi J., Zampino M., Orlandi C., Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*, 2003; 107, 2690–2696.
- Goldstein M.H., Lenz P.R., Levitt M.F., Effect of urine flow rate on urea reabsorption in man: urea as a "tubular marker". *J Appl Physiol*, 1969; 26:594-599.
- Golestaneh L., Talreja A., Le Jemtel T.H., Vasopressin antagonists in heart failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2004;1:190–196.
- Gross P., Palm C., Thiazides: do they kill? *Nephrol Dial Transplant*, 2005; 20(11): p. 2299-301.
- Hanley J.A., McNeil B.J., The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*, 1982; 143:29-36.

- Hanley J.A., McNeil B.J., A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*, 1983; 148:839-843.
- Hiranyachattada S., Harris P.J., Modulation by locally produced luminal angiotensin II of proximal tubular sodium reabsorption via an AT1 receptor. *Br J Pharmacol*, 1996; 119: 617–618.
- Holwerda D.A., A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*, 1972; 28:334–346
- Husby S., Marthedal N.J., Hyponatraemia due to a thiazide diuretic. A case report. *Acta Med Scand*, 1981. 210:523–524.
- Itoi K., Jiang Y.-Q., Iwasaki Y., Watson S.J., Regulatory Mechanisms of Corticotropin-Releasing Hormone and Vasopressin Gene Expression in the Hypothalamus. *Journal of Neuroendocrinology*, 2004; 16:348-355.
- Jacobsen S.J., Bergstralh E.J., Guess H.A., Katusic S.K., Klee G.G., Oesterling J.E., Lieber M.M., Predictive properties of serum-prostate-specific antigen testing in a community-based setting. *Arch Intern Med*, 1996. 156:2462–2468.
- Jochberger S., Morgenthaler N.G., Mayr V.D., Luckner G., Wenzel V., Ulmer H., Schwarz S., Hasibeder W.R., Friesenecker B.E., Dunser M.W., Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91:4381–4386.
- Johnson J.E., Wright M.L.F., Thiazide-induced Hyponatremia. *Southern Medical Journal*, 1983; Vol. 76, No.11:1363-67.
- Kelly J, Wassif W, Mitchard J, Gardner WN. Severe hyponatraemia secondary to beer potomania complicated by central pontine myelinolysis. *Int J Clin Pract*. 1998; 52:585-587.
- Kim G.H., Lee J.W., Oh Y.K., Chang H.R., Joo K.W., Na K.Y., Earm J.H., Knepper M.A., Han J.S., Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*, 2004. 15: 2836 – 2843.
- Kinsella S., Moran S., Sullivan M.O., Molloy M.G., Eustace J.A., Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5, 2010-02; S. 275-280.
- Kleinfeld M., Casimir M., Borra S., Hyponatremia as observed in a chronic disease facility. *J Am Geriatrics Soc*, 1979. 27:156–161.
- Klinke R., Papa H.C., Kurtz A., Silbernagel S. (2010): *Physiologie*. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, 33.

- Knight E.M., Kenneth L., Fluid loss and disorders of the plasma sodium in the elderly. Up to date online, 2004: 12.2.
- Laureno R., Karp B.I., Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med*, 1997; 126(1): 57-62.
- Leal-Pinto E., Cohen B.E., Lipkowitz M.S., Abramson R.G., Functional analysis and molecular model of the human urate transporter/channel, hUAT. *Am J Physiol Renal Physiol.*, 2002 Jul;283(1):F150-63.
- Leens C, Mukendi R, Foret F, et al. Central and extrapontine myelinolysis in a patient in spite of a careful correction of hyponatremia. *Clin Nephrol*, 2001; 55:248-253.
- Löffler G., *Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie*, 7.Auflage, Springer, 2008; 205.
- Maesaka J.K., Batuman V., Yudd M., Salem M., Sved A.F., Venkatesan J., Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. *ClinNephrol*, 1990. 33:174-178.
- Maesaka J.K., Fishbane S., Regulation of renal urate excretion: a critical review. *Am J Kidney Dis*, 1998; 32:917-933.
- Maesaka J.K., Gupta S., Fishbane S., Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron*, 1999. 82:100 –109.
- Maesaka J.K., Miyawaki N., Palaia T., Fishbane S., Durham J.H., Renal salt wasting without cerebral disease: diagnostic value of urate determinations in hyponatremia. *Kidney Int*, 2007 . 71:822–826.
- Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M., McCord J., Hollander J.E., Duc P., Omland T., Storrow A.B., Abraham W.T., Wu A.H., Clopton P., Steg P.G., Westheim A., Knudsen C.W., Perez A., Kazanegra R., Herrmann H.C., McCullough P.A., Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med*, 2002. 347:161–167.
- Mange K., Language Guiding Therapy: The Case of Dehydration versus Volume Depletion. *Annals of Internal Medicine*, 1997; 127(9): p. 848-853.
- McGee S., Abernethy W.B., Simel D.L., Is this patient hypovolemic? *Journal of the American Medical Association*, 1999; Volume 281, Nr. 11, 1022-1029.
- Morel A., O'Carroll A. M., Brownstein M. J., Lolait S. J., Molecular cloning and expression of a rat V1a arginine vasopressin receptor. *Nature*, 1992; 356, 523–526.
- Morgenthaler N.G., Struck J., Alonso C., Bergmann A., Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin. Chem.*, 2005; 52, 112–119.

- Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S., Dünser M.W., Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in Endocrinology and Metabilsn*, 2006; Vol.19, No 2: 43-49.
- Morgenthaler N.G., Müller B., Struck J., Bergmann A., Redl H., Christ-Crain M., Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock*, 2007; Aug;28(2):219-26.
- Musch W., Decaux G., Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol*, 2001; 32:475-493.
- Musch W, Hedeshi A, Decaux G: Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol* 2004; 96(1): P11-8.
- Musch W., Verfaillie L., Decaux G., Age-related increase in plasma urea level and decrease in fractional urea excretion: clinical application in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006; 1:909-914.
- Nawroth P.P., Ziegler R. (2001): *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 337-339, 359, 487-491.
- Nemerovski C, Hutchinson DJ., Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrhosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther.* 2010 Jun;32(6):1015-32.
- Palmer B.F., Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab*, 2003; 14:182-187.
- Preibisz J.J., Sealey J.E., Laragh J.H., Cody R.J., Weksler B.B., Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension*, 1983; 5:1129-138.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med*, 2006; 119: 71.e1–71.e8.
- Robertson G.L., Mahr E.A., Athar S., Sinha T., Development and Clinical Application of a New Method for the Radioimmunoassay of Arginine Vasopressin in Human Plasma, *J Clin Invest.*, 1973; September; 52(9): 2340–2352.
- Robertson G.L., Athar S., The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab.*, 1976; Apr;42(4):613-20.
- Robertson G.L., The use of vasopressin assays in physiology and pathophysiology. *Semin Nephrol*, 1994; 14:368-383.
- Robertson G.L., Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*, 2006; 119:S36-42.

- Saeed B.O., Beaumont D., Handley G.H., Weaver J.U., Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol*, 2002; 55:893–6.
- Saito M., Tahara A., Sugimoto T., Abe K., Furuichi K., Evidence that atypical vasopressin V(2) receptor in inner medulla of kidney is V(1B) receptor. *Eur. J. Pharmacol*, 2000.235.401, 289–296.
- Schrier R.W.: Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol*, 2006a; 17(7):1820-32.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006b; 355:2099–2112.
- Schrier R.W., The sea within us: disorders of body water homeostasis. *Curr Opin Investig Drugs*, 2007a; 8:304-311.
- Schrier R.W., *Diseases of the kidney & urinary tract*, 8. Auflage, Lippincott Williams &Wilkins, 2007b.
- Schwartz W.B., Bennett W., Curelop S., Bartter F.C. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *J Am Soc Nephrol*, 1957; 12:2860 –2870
- Siegenthaler W., Blum H.E. *Klinische Pathophysiologie*, 2006, 9.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 169-172.
- Sonnenblick M., Rosin A.J., Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatraemia. *Postgrad Med J*, 1986. 62: 449 – 452.
- Sonnenblick M., Algur N., Rosin A., Thiazide-induced hyponatremia and vasopressin release. *Ann Intern Med*, 1989; 110: 751.
- Soran H., Alio Z., Pattison T., Burrows G., Cook G., Thomas M., Kong N., Management of hyponatraemia: are we doing enough? *Q J Med* 2005; 98:620–1.
- Sorensen L.B.,Levinson D.J., Clinical evaluation of benzbromarone: a new uricosuric drug. *Arthritis Rheum*, 1976. 19:183–190.
- Steele T.H., Evidence for altered renal urate reabsorption during changes in volume of the extracellular fluid. *J Lab Clin Med*, 1969. 74:288-299.
- Struck J., Morgenthaler N.G., Bergmann A., Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides*, 2005;26:2500-4.
- Szinnai G., Morgenthaler N.G., Berneis K., Struck J., Muller B., Keller U., Christ-Crain M., Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92:3973–3978.

- Turnbull A.V., River C.L., Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by Cytokines: Actions and Mechanisms of Action. *Physiological Reviews*, 1999; 79(1): 1-71.
- Uetake D., Ohno I., Ichida K., Yamaguchi Y., Saikawa H., Endou H., Hosoya T., Effect of fenofibrate on uric acid metabolism and urate transporter 1. *Intern Med.*, 2010.49(2):89-94.
- Upadhyay A., Jaber B.L., Madias N.E., Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am Med*, 2006; 119:S30-35.
- Van Aubel R.A., Smeets P.H., van den Heuvel J.J., Russel F.G., Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005; Feb;288(2):F327-33. Epub 2004 Sep 28.
- Verbalis J.G.: Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17(4): 471-503.
- Verbalis J.G., The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and other hypoosmolar disorders. In: *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, Eighth edn., edited by Schrier RW, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006; pp 2511-2548.
- Verbalis J.G., Goldsmith S.R., Greenberg A., Schrier R.W., Sterns R.H., Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*, 2007; 120:S1-21.
- Wilcox W.D., Abnormal serum uric acid levels in children. *J Pediatr*, 1996; 128:731-741.
- Zerbe R., Stropes L., Robertson G., Vasopressin Function in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *The Annual Review of Medicine*, 1980; 31:315-27.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1	Ursachen und Klinik der Hyponatriämie	6
Tabelle 2-1	Übersicht der Gruppeneinteilung	21
Tabelle 3-1	Übersicht der Diagnosen, Komplikationen und Ursachen	24
Tabelle 3-2	Ätiologische Zuordnung durch den <i>Oberarzt</i>	25
Tabelle 3-3	Therapeutische Zuordnung durch den <i>Oberarzt</i>	26
Tabelle 3-4	Ätiologische Zuordnung durch den <i>Algorithmus</i>	26
Tabelle 3-5	Therapeutische Zuordnung durch den <i>Algorithmus</i>	27
Tabelle 3-6	Charakteristika der Patientengruppen (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32).....	29
Tabelle 3-7	Überblick über wichtige Parameter der Patienten- sowie der Kontrollgruppe	32
Tabelle 3-8	Diagnostische Eignung von Plasma-Copeptin zur Diagnose der primären Polydipsie und eines SIADH	36
Tabelle 3-9	Charakteristika der fünf SIADH Patienten mit Plasma-Copeptin Konzentrationen ≤ 1.9 pmol/l.....	37
Tabelle 3-10	Charakteristika der SIADH (n=31) und Non-SIADH (n=55) Gruppe....	39
Tabelle 3-11	Parameter der SIADH und Non-SIADH Gruppe	41
Tabelle 3-12	Wertigkeit verschiedener Parameter (Cut-Off Werte) zur Diagnose eines SIADH bei Patienten mit (+) und ohne (-) Diuretika.....	44
Tabelle 3-13	Sensitivitätsanalyse für FE-UA zur SIADH-Diagnostik.....	45

8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 2-1	Algorithmus.....	20
Abbildung 3-1	Box-Whisker-Plot für Copeptin-Werte der fünf diagnostischen Gruppen der Hyponatriämie-Patienten (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32)	33
Abbildung 3-2	Verhältnis von Plasma-Copeptin zu Serumnatrium.....	34
Abbildung 3-3	Verhältnis von Plasma-Copeptin zu U-Osm	34
Abbildung 3-4	Box-Whisker-Plot für Plasma-Copeptin / Urin-Natrium Quotient der fünf diagnostischen Gruppen der Hyponatriämie-Patienten (n=106) und der Kontrollgruppe (n=32).....	35
Abbildung 3-5	U-Na, FE-Na, FE-Urea, S-UA und FE-UA in Patienten mit SIADH (helle Box) und Non-SIADH (dunkle Box) und mit (A) sowie ohne (B) diuretischer Therapie.	42
Abbildung 3-6	Vergleich des diagnostischen Nutzens (ROC Analyse) von U-Na und FE-Na für die Differenzierung zwischen SIADH und EABV-verminderten Hyponatriämien in Patienten mit (A) und ohne (B) diuretischer Therapie.....	43
Abbildung 3-7	Vergleich des diagnostischen Nutzens (ROC Analyse) von FE-UA, S-UA und FE-Urea für die Differenzierung zwischen SIADH und EABV verminderten Hyponatriämien in Patienten mit (A) und ohne (B) diuretischer Therapie.	43
Abbildung 4-1	Beispiele der vier AVP-Sekretionstypen im SIADH. (D) Hypovasopressinerger Typ.....	51
Abbildung 4-2	Erweiterter Algorithmus.....	60

9 Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANP	Atrial natriuretisches Peptid
ANV	Akutes Nierenversagen
AQP	Aquaporin
AUC	Area under the curve
AVP	Arginin Vasopressin
AVP2R	Arginin Vasopressin Rezeptortyp 2
BNP	Brain natriuretisches Peptid
bpm	Beats per minute
CI	Confidence intervall
CSWS	Cerebrales Salzverlustsyndrom
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EABV	Effektives arterielles Blutvolumen
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EZV	Extrazelluläres Volumen
FE-Kalium	Fraktionelle Kaliumexkretion
FE-Na	Fraktionelle Natriumexkretion
FE-UA	Fraktionelle Harnsäureexkretion
FE-Urea	Fraktionelle Harnstoffexkretion
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ₂ O	Wasser
KHK	Koronare Herzkrankheit
NNI	Nebenniereninsuffizienz
NPV	Negativ-Prädiktiver Wert
n.s.	Nicht signifikant
PCR	Polymerase Ketten-Reaktion
Plasma-AVP	Konzentration von Arginin Vasopressin im Plasma
PPV	Positiv-Prädiktiver Wert
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RIA	Radioimmunoassays

ROC	Receiver Operating Characteristic
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischen Hormon
TSH	Thyroideastimulierendes Hormon
S-UA	Serum-Harnsäure
S-Urea	Serum-Harnstoff
U-Na	Urin-Natrium
U-Osm	Urin-Osmolalität
Z.n.	Zustand nach
ZPM	Zentral pontine Myelinolyse
ZVD	Zentraler Venendruck