

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

**Untersuchung der neurokognitiven Funktion und klinischen Symptomatik von
Patienten mit einer milden und moderaten Hyponatriämie im intra-individuellen
Vergleich**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von

Bernadette Anna Kling
aus Memmingen

Würzburg, Oktober 2014



Referent: Prof. Dr. Bruno Allolio

Korreferent: PD Dr. Martin Herrmann

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 1.7.15

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung.....	1
1.	Klinische Aspekte und Auswirkungen der Hyponatriämie	3
1.1	Assoziation der Hyponatriämie mit Morbidität und Mortalität	3
1.2	Hyponatriämie und Patienten mit Herzinsuffizienz.....	5
1.3	Hyponatriämie und Patienten mit Leberzirrhose	6
1.4	Hyponatriämie und neurologische Aspekte	6
1.5	Hyponatriämie und Medikamente	8
2.	Folgen der milden und moderaten Hyponatriämie: Sturz- und Frakturrisiko.....	10
3.	Folgen der milden und moderaten Hyponatriämie: Aufmerksamkeitsstörungen	12
4.	Fragestellung und Zielsetzung	13
II.	Patienten und Methodik.....	14
1.	Patientenkollektiv	14
1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	15
1.2	Ausgangscharakteristika des Patientenkollektivs	16
2.	Studiendesign.....	17
2.1	Laborparameter	17
2.2	Aufmerksamkeitstests	18
2.2.1	TAP	18
2.2.1.1	Alertness	19
2.2.1.2	Daueraufmerksamkeit	21
2.2.1.3	Geteilte Aufmerksamkeit	22
2.2.1.4	Go/Nogo.....	23
2.2.2	Wiener Testsystem.....	24
2.3	Klinischer Fragebogen	28
3.	Studiendurchführung und –ablauf	29
3.1	Rekrutierung und Information der Patienten	29
3.2	Ablauf einer Testsitzung	30

3.3	Therapie der Hyponatriämie	32
4.	Statistische Auswertung.....	32
III.	Ergebnisse.....	34
1.	Aufmerksamkeitsfunktion vor und nach Therapie der milden und moderaten Hyponatriämie	35
1.1	TAP.....	35
1.1.1	Alertness	35
1.1.2	Daueraufmerksamkeit.....	36
1.1.3	Geteilte Aufmerksamkeit.....	37
1.1.4	Go/Nogo.....	38
1.2	Wiener Form A	38
2.	Klinische Symptomatik vor und nach Therapie der milden und moderaten Hyponatriämie.....	42
IV.	Diskussion	47
1.	Veränderungen der Aufmerksamkeitsfunktion bei Patienten mit einer milden und moderaten Hyponatriämie	47
1.1	TAP und Wiener Form A.....	48
1.2	Klinische Veränderungen	50
2.	Methodik.....	52
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv.....	52
2.2	Aufmerksamkeitstests.....	53
2.3	Klinischer Fragebogen.....	55
3.	Klinische Relevanz der Studienergebnisse	56
3.1	Vergleich mit der Vorstudie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u.a. 2006)	57
3.2	Beurteilung und Ausblick	60
V.	Zusammenfassung	61
VI.	Abkürzungsverzeichnis	63

VII.	Literaturverzeichnis	65
	Anhang.....	70

I. Einleitung

Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung im klinischen Alltag. Sie manifestiert sich infolge einer Reihe von verschiedenen akuten und chronischen Krankheitsbildern (Verbalis u. a. 2007). Definiert ist sie als eine Natrium-Serumkonzentration von < 135 mmol/l (Herold & Mitarbeiter 2011).

15-38% aller hospitalisierten Patienten weisen laut verschiedenen Studien eine Hyponatriämie auf (Hawkins 2003; Waikar u. a. 2009; Wald u. a. 2010). Bei älteren ambulanten Patienten findet sich eine Prävalenz von 11% (Tareen u. a. 2005; zitiert nach Miller u. a. 1996). Die Natriumhomöostase im Organismus wird geregelt durch Durstempfinden, die Ausschüttung des im Hypothalamus produzierten AVP (Arginin-Vasopressin) und der intakten renalen Tubulusfunktion. Steigt die Serumosmolalität oder vermindert sich das Plasmavolumen, wird durch das Empfinden von Durst eine Aufnahme von Wasser herbeigeführt. Der Verlust von Körperwasser wird durch die AVP-Ausschüttung vermieden. Dabei bewirkt dieses Hormon durch Einbau von Aquaporin Typ 2- Kanälen in die Sammelrohre der Niere und einer daraus resultierenden Wasserrückresorption, dass der Harn höher konzentriert werden kann (Herold & Mitarbeiter 2011). Nur die Niere eines gesunden Menschen kann diese Anforderungen leisten. Der Grund für die hohe Prävalenz einer Hyponatriämie bei älteren Patienten ist, dass die Fähigkeit zur Regulierung von Wasser- und Natriumhomöostase zunehmend beschränkt ist. Dies liegt an der zunehmenden Einschränkung des Durstmechanismus und der abnehmenden renalen Funktion bei älteren Menschen. Zusätzlich häuft sich bei Patienten ab dem 65. Lebensjahr die Einnahme von Medikamenten, die die AVP-Ausschüttung beeinflussen (Tareen u. a. 2005).

Die Gründe für eine Hyponatriämie sind vielfältig und der Pathomechanismus ist von Krankheitsbild zu Krankheitsbild unterschiedlich. Die Hyponatriämie wird klassischerweise in drei pathophysiologische Subformen unterteilt: 1) die hypovolämische Hyponatriämie, die zum Beispiel durch gastrointestinale Flüssigkeitsverluste, Verluste in den dritten Raum oder als Folge von renalen Flüssigkeitsverlusten verursacht wird; 2) die euvolämische Hyponatriämie, beispielsweise bedingt durch das Syndrom der inappropriaten Antidiurese (SIAD), Schilddrüsenunterfunktion oder einen Glukokortikoidmangel; sowie 3) die

I. Einleitung

hypervolämische Hyponatriämie, meist als Folge von Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder einem akuten oder chronischen Nierenversagen sowie einem nephrotischen Syndrom (Verbalis u. a. 2007; Herold & Mitarbeiter 2011). Die Behandlung der Hyponatriämie richtet sich nach der ihr zugrundeliegenden Ursache.

Die Symptomatik der Hyponatriämie variiert in Abhängigkeit ihrer Schwere. Bei einem Serumnatriumwert von unter 125 mmol/l liegt eine Elektrolytveränderung vor, die mit Übelkeit, Kopfschmerz und Anorexie einhergeht (Thompson 2010). Ab einem Wert von < 120 mmol/l drohen Konfusion, Koma, Krampfanfälle bis hin zum Tod durch Herniation, insbesondere dann, wenn der Natriumwert schnell (< 48h) fällt (Thompson 2010; Waikar u. a. 2009). Die milde Hyponatriämie (130 – 134 mmol/l) gilt als asymptomatisch und ungefährlich (Sherlock & Thompson 2010). Einigen neueren Studien zufolge ist sie jedoch mit einer erhöhten Mortalität (Gill u. a. 2006; Waikar u. a. 2009) verbunden, ebenso wie mit einer erhöhten Morbidität. Viele akute und chronische Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, Pneumonie und Sepsis zeigen in Kombination mit erniedrigten Serumnatriumwerten eine verkürzte Lebenserwartung (Gill u. a. 2006; Waikar u. a. 2009; Wald u. a. 2010). In mehreren anderen Studien wurde von einer Assoziation mit Knochenbrüchen (Sandhu u. a. 2009; Gankam Kengne u. a. 2008) sowie einer Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit berichtet (Renneboog u. a. 2006). Im Tiermodell wurde eine Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung (Miyazaki u. a. 2010) festgestellt. Robert W. Schrier fragt daher in seinem Editorial zu Recht, „Does asymptomatic hyponatremia exist?“ (Schrier 2010). Und ist die Hyponatriämie deshalb behandlungsbedürftig? Besonders interessant ist diese Frage im Hinblick darauf, dass mit der Einführung der selektiven Vasopressin-2-Rezeptorantagonisten eine neue Medikamentengruppe zur Therapie der euvolämischen Hyponatriämie auf dem Markt ist. Ziel dieser prospektiven Studie ist es, einen Beitrag zu dieser Fragestellung zu leisten.

1. Klinische Aspekte und Auswirkungen der Hyponatriämie

Trotz der Tatsache, dass die Hyponatriämie die häufigste Elektrolytstörung ist (Upadhyay u. a. 2006), werden die milden und moderaten Verlaufsformen der Hyponatriämie in der klinischen Routine oftmals ignoriert. In einer 2003 in den Niederlanden durchgeführten Studie (Movig u. a. 2003) wurde die Validität der ICD-Codes (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) in Bezug auf Hyponatriämie an 2632 Fällen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass nur bei ca. einem Drittel der Patienten mit einer sehr schwer ausgeprägten Hyponatriämie (<115 mmol/l) die Elektrolytstörung codiert worden war. Die Sensitivität betrug demnach nur 31%. Bei < 125 mmol/l betrug die Sensitivität 13%, bei < 130 mmol/l 6%. Die Spezifität war mit jeweils über 99% hoch (Movig u. a. 2003).

87% der Patienten mit einem Natriumwert unter 125 mmol/l waren von schweren lebensbedrohlichen Grunderkrankungen betroffen (wie entgleistem Diabetes mellitus, dekompensierter Herzinsuffizienz, Störungen im Flüssigkeits-, Elektrolyt- oder Säure-Basen-Haushalt), sodass die Hyponatriämie in den Hintergrund rückte (Movig u. a. 2003). Ein anderer Grund für das häufige Übersehen der Diagnose liegt eventuell in ihrer oft milden und asymptomatisch erscheinenden Manifestation. In neueren Studien und Untersuchungen (siehe folgende Abschnitte) werden die Symptome der Hyponatriämie jedoch als vielfältig beschrieben und es wird aufgezeigt, dass diese Elektrolytstörung beachtliche klinische Auswirkungen haben könnte. Am bedeutendsten werden in der Literatur der Einfluss auf neurokognitive Funktion, Frakturrisiko und Morbidität und Mortalität genannt.

1.1 Assoziation der Hyponatriämie mit Morbidität und Mortalität

Die molekularen Vorgänge, die im Körper bei einer Erniedrigung der Serumnatriumkonzentration ablaufen, sind bis jetzt nicht genau untersucht und interpretiert. Die Natriumkonzentration hält den elektrischen Gradienten über der Zellwand aufrecht und spielt eine Rolle bei der Übertragung von Nervenimpulsen und elektrischer Erregung an Muskelzellen (Waikar u. a. 2009; zitiert nach Guyton AC & Hall JE 2006). Dass ein unter den Normbereich gesenkter Serumnatriumspiegel mit

I. Einleitung

einer kürzeren Überlebenszeit von Patienten mit verschiedensten Grunderkrankungen assoziiert ist, wurde in zahlreichen Studien beschrieben (Gill u. a. 2006; Waikar u. a. 2009; Wald u. a. 2010). Patienten mit einer schweren Hyponatriämie (< 125 mmol/l) wiesen nach Ergebnissen einer Studie eine erhöhte Sterblichkeitsrate von 27% im Vergleich zu 9% bei den normonatriämischen Patienten auf (Gill u. a. 2006). Von der erhöhten Mortalität waren ältere Patienten, Patienten mit Herzinsuffizienz, mit Pneumonie und intensivpflichtige Patienten betroffen. Der Autor räumt ein, dass gerade diese Erkrankungen ursächlich für eine Hyponatriämie sein können. Angeblich ist schon die milde Hyponatriämie (130-134 mmol/l) laut einer Studie aus den USA (Waikar u. a. 2009) vergesellschaftet mit einer um 24% erhöhten Mortalität im Vergleich zu Patienten mit einer Normonatriämie. Beschrieben wird, dass dieses Kollektiv signifikant mehr Komorbiditäten aufwies. Wie viele Patienten von schweren Grunderkrankungen, welche eine Hyponatriämie auslösen können, betroffen waren, wird nicht dargestellt. Die Elektrolytstörung sei außerdem assoziiert mit verlängerten Krankenhausaufenthalten (Wald u. a. 2010). In den USA werden laut einer Studie jährlich 1,6 – 3,6 Milliarden US-Dollar für die Behandlung (20%) bzw. den verlängerten Aufenthalt (80%) von Patienten im Krankenhaus mit Hyponatriämie ausgegeben (Boscoe u. a. 2006). Gemäß den Ergebnissen einer anderen Studie war die Hyponatriämie (mittlerer Natriumwert 133 mmol/l) ein unabhängiger Prädiktor für die 6-Monats- und 1-Jahreskosten unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten (Shea u. a. 2008). Einen Hinweis zur Bedeutung der Hyponatriämie auf die psychische Komponente von Patienten liefert eine Studie (Schrier u. a. 2006), in der zwei Kohorten mit merklich erniedrigtem Serumnatrium mit Tolvaptan, einem selektiven oralen Vasopressin V2-Rezeptor Antagonisten, behandelt wurden. Hierbei ergab sich zum einen, wie erwartet, dass Tolvaptan wirksam den Natriumspiegel anheben konnte und zum anderen, dass sich in der Selbsteinschätzung für den aktuellen Gesundheitsstatus die mentale Komponente, nicht jedoch die physische nach Behandlung signifikant verbesserte. Benutzt wurde hierbei der Test SF-12 Health Survey. Die mentalen Komponenten dieses Tests beinhalteten die Items Vitalität, soziale Funktion, emotional eingeschränkte Bewältigungsstrategien, Ruhe und Traurigkeit (Schrier u. a. 2006). Im Folgenden wird auf häufig mit Hyponatriämie assoziierte Krankheitsbilder und auf entsprechende Korrelationen mit Hyponatriämie eingegangen.

1.2 Hyponatriämie und Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei 20-27% der Patienten, die in Studien bezüglich Hyponatriämie und Herzinsuffizienz untersucht wurden, wurde eine Hyponatriämie gefunden (Klein u. a. 2005; Gheorghiade u. a. 2007; Mohammed u. a. 2010). Hierfür gibt es zwei Pathomechanismen: 1. Die Verlusthyponatriämie ist gekennzeichnet durch einen Flüssigkeits- und Kochsalzverlust und geht mit Volumenmangel und Exsikkose einher. Verursacht wird sie z.B. iatrogen durch eine Diuretikatherapie, insbesondere wenn Schleifen- und Thiaziddiuretika kombiniert werden (Adrogué & Madias 2000, Oren 2005).

2. Die Verdünnungshyponatriämie manifestiert sich mit Ödemen und hat ihre Ursache in der Retention freier Flüssigkeit. Durch Abnahme des effektiv zirkulierenden Blutvolumens werden das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, das sympathische Nervensystem hochreguliert und AVP freigesetzt. Diese Mechanismen verursachen so eine Senkung der Serumnatriumkonzentration durch Verdünnung (Adrogué & Madias 2000, Oren 2005).

Bei der Herzinsuffizienz ist, laut mehreren Studien, ein erniedrigter Serumnatriumwert ein Indikator für Komplikationen und für eine erhöhte Mortalität (Panciroli u. a. 1990; Chin & Goldman 1996). Es gab nach Untersuchungen einer Studie über Patienten mit akut dekompensierter Herzinsuffizienz einen inversen Zusammenhang zwischen Natrium- und NT-proBNP-Spiegeln (N-terminales pro brain natriuretic peptide) im Blut. Der Natriumwert stellte einen unabhängigen Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität dar, die niedrigste Mortalitätsrate lag bei 138 mmol/l (Mohammed u. a. 2010).

In Studien, in denen Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne Hyponatriämie über einen kürzeren Zeitraum von etwa 60 Tagen beobachtet wurden, stellte sich heraus, dass Patienten mit Hyponatriämie im Vergleich zu Patienten mit Normonatriämie eine fast doppelt so hohe Mortalität aufwiesen: 6% versus 3,2% (Klein u. a. 2005). Ein niedrigerer Serumnatriumwert beeinflusst außerdem die Hospitalisierungsrate, den Schweregrad der Herzinsuffizienz sowie die Dauer des Krankenhausaufenthalts negativ (Gheorghiade u. a. 2004; Gheorghiade u. a. 2007). Ähnliches gilt für die Langzeitprognose. Laut einer Studie von 1986 ist die Hyponatriämie bei Patienten mit Herzinsuffizienz einer der stärksten Prädiktoren für die kardiovaskuläre Mortalität und die Überlebensdauer (Lee & Packer 1986). In einer anderen Studie (Forfia u. a. 2008) wird beschrieben, dass Patienten mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz

bei gleichzeitiger Hyponatriämie mehr Symptome und periphere Ödeme aufwiesen. Das 1- bzw. 2-Jahres-Überleben war eingeschränkt (93 bzw. 85% bei Normonatriämie versus 38 bzw. 15% bei Hyponatriämie). Die hyponatriämischen Patienten wurden doppelt so häufig hospitalisiert.

1.3 Hyponatriämie und Patienten mit Leberzirrhose

Zwischen 40% und 57% aller Patienten mit Leberzirrhose zeigten laut einer Studie von 2006 gleichzeitig eine Hyponatriämie (Angeli u. a. 2006). Es handelt sich hierbei – ähnlich wie bei der dekompensierten Herzinsuffizienz – um eine Verdünnungshyponatriämie, verursacht durch hypovolämiebedingte barorezeptorvermittelte AVP-Stimulation, Aktivierung des RAAS und des sympathischen Nervensystems sowie eine beeinträchtigte Nierenfunktion. Es resultiert eine erhöhte Retention von freier Flüssigkeit (Angeli u. a. 2006; Herold & Mitarbeiter 2011).

In einer hospitalisierten Kohorte präsentierten 24,9% der 217 Patienten mit Leberzirrhose Natriumwerte zwischen 135 mmol/l und 131 mol/l, 26,7% Werte unter 131 mmol/l (Shaikh u. a. 2010). Eine Hyponatriämie war bei diesen Patienten assoziiert mit Aszites, spontan bakterieller Peritonitis, hepatorenalem Syndrom und hepatischer Enzephalopathie. Je tiefer der Serumnatriumwert war, desto schwerer waren die Komplikationen und umso höher war das Risiko Komplikationen zu entwickeln (Heuman u. a. 2004; Kim u. a. 2009). Dies scheint, neben anderen Einflussfaktoren, insbesondere für die hepatische Enzephalopathie bei Patienten mit einem Serumnatriumwert unter 130 mmol/l zu gelten (Guevara u. a. 2009).

1.4 Hyponatriämie und neurologische Aspekte

Die Zellen des Gehirns unterliegen einem empfindlichen osmotischen Gleichgewicht. Bei Abfall der Osmolalität, wie z.B. bei einer Hyponatriämie, schwellen die Gehirnzellen an, da sie sich durch Flüssigkeitsaufnahme dem niedrigeren Osmolalitätsgehalt der Umgebung anpassen. Um ein zu starkes Anschwellen mit konsekutivem Gehirnödem zu verhindern, reagieren die Zellen mit dem Ausstrom intrazellulärer Osmolyte: Kalium, Chlorid und organischen Molekülen, darunter

I. Einleitung

Aminosäuren, Polyalkohole und Amine (Pasantes-Morales u. a. 2006). Tritt die Hyponatriämie langsam auf bzw. ist sie chronisch, funktioniert dieser Adaptionsmechanismus gut. Wenn die Hyponatriämie aber sehr ausgeprägt ist bzw. besonders schnell auftritt, resultieren schwerwiegende neurologische Manifestationen. Dies kann im schlimmsten Fall zur Herniation und zum Tod führen (Adrogué & Madias 2000). Zu den häufig vorkommenden Symptomen der in einer Studie untersuchten thiazidinduzierten Hyponatriämie zählten: Unwohlsein und Lethargie, verwaschene Sprache, Erbrechen, Verwirrtheit, Stürze, Kopfschmerzen, Schwindel, Krampfanfälle (Chow u. a. 2004). Hierbei korrelierte die Serumnatriumkonzentration mit der mentalen Beeinträchtigung. Natriumkonzentrationen unter 115 mmol/l waren signifikant mit Verwirrung und Erbrechen assoziiert (Chow u. a. 2004).

Im Tiermodell (Kaninchen) wurden bei einer Serumnatriumkonzentration von 99 mmol/l Schwäche, Anorexie, Lethargie und Gangstörungen festgestellt (Arieff u. a. 1976). Dies resultiert wohl in der Unfähigkeit der Gehirnzellen, ein sehr starkes Abweichen vom Normalwert noch ausgleichen zu können. Doch auch bei asymptomatischen Tieren mit einem Serumnatriumwert von etwa 125 mmol/l trat jeweils ein subklinisches Gehirnödem auf, welches potentiell einen permanenten Gehirnschaden verursachen kann (Arieff u. a. 1976). Eine weitere Studie (Miyazaki u. a. 2010) am Tiermodell (Ratte) hatte folgendes Ergebnis: Eine chronische Hyponatriämie mit Werten zwischen 124,5 und 130,9 mmol/l (innerhalb der Studie definiert als moderate Hyponatriämie) und Werten zwischen 116,6 und 117,4 mmol/l (innerhalb der Studie definiert als schwere Hyponatriämie) wurde induziert und die Ratten in drei Gruppen aufgeteilt: Eine Gruppe mit Normnatriämie, eine mit moderater und eine mit schwerer Hyponatriämie. Danach wurde das Verhalten der Ratten beobachtet und ein Test zur Prüfung der Gedächtnisleistung durchgeführt. Die Tiere zeigten keine offensichtlichen neurologischen Veränderungen, kein anormales Verhalten oder gestörte motorische Aktivität. Jedoch gab es signifikante Unterschiede im Bezug auf Gedächtnis bzw. Lernen zwischen den Ratten mit erniedrigtem Serumnatriumwert und denen mit normwertigem Serumnatrium. Diese Beeinträchtigung war durch die Behandlung mit Tolvaptan, einem Vasopressinrezeptor-Antagonisten teilweise reversibel. Das kritische Level, ab dem Veränderungen der Gedächtnisleistung auftraten, war in dieser Studie 135 mmol/l. Unterhalb von 120

I. Einleitung

mmol/l zeigten schließlich alle Ratten eine mentale Beeinträchtigung. Eine Beeinflussung von Tolvaptan selbst auf die Leistung des Gedächtnisses wurde in der Studie ausgeschlossen.

Der genaue Pathomechanismus, bei welchem die chronische Hyponatriämie Einfluss auf das Gedächtnis haben soll, ist bisher noch nicht abschließend interpretiert. Es stellt sich natürlich die Frage, ob und inwieweit die Beobachtungen im Tiermodell auf den Menschen übertragen werden können.

1.5 Hyponatriämie und Medikamente

Die Hyponatriämie ist häufig assoziiert mit der Einnahme von Medikamenten. Es soll auf drei Aspekte der Medikamenteneinnahme eingegangen werden: Das medikamentenassoziierte SIAD, die Einnahme von Diuretika und die besondere Bedeutung von Antidepressiva.

Das Syndrom der inappropriaten Antidiurese (SIAD) ist die häufigste Ursache der euvolämischen Hyponatriämie (Verbalis u. a. 2007). AVP wird zentral oder ektop in inadäquat hohem Maße sezerniert, d.h. ohne dass ein physiologischer Stimulus besteht. Eine ektope AVP-Ausschüttung findet bei neoplastischen Veränderungen wie z.B. beim Bronchialkarzinom statt. Es resultiert ein Anstieg des Gesamtkörperwassers bei AVP-induzierter gesteigerter Retention von freiem Wasser, ohne dass der Körper den Urin ausreichend verdünnen kann. Ödeme treten nicht auf, die Wasserretention beträgt nur 3-4 Liter (Herold & Mitarbeiter 2011). Eine Hyponatriämie – meist euvolämisch – ist die Folge. Die Ursachen für ein SIAD sind vielfältig und reichen von idiopathisch über malignom-, lungenkrankheits-, und infektionsassoziiert (Herold & Mitarbeiter 2011).

Auch durch Funktionsstörungen im ZNS und durch Medikamente kann das Syndrom hervorgerufen werden. Darunter sind Medikamente wie Phenothiazin und trizyklische Antidepressiva zu finden, die die AVP-Ausschüttung stimulieren. Medikamente mit direktem Effekt auf die Niere und/oder einer Verstärkung des AVP-Effekts sind beispielsweise Desmopressinacetat, Oxytocin und Prostaglandinsyntheseinhibitoren; zuletzt sollen noch SIAD-induzierende Medikamente genannt werden, bei denen aber der Mechanismus vielseitig oder nicht gänzlich klar ist. Dazu zählen z.B. ACE-Hemmer, Carbamazepin und Oxcarbazepin, Chlorpropamid, Clofibrat, Clozapin,

I. Einleitung

Cyclophosphamid, Ecstasy, Omeprazol, Serotonin-Reuptake-Inhibitoren und Vincristin (Verbalis u. a. 2007).

Thiaziddiuretika gehören zu den meisteingesetzten Therapeutika bei der essentiellen Hypertonie (Chow u. a. 2004). Eine der potentiellen Nebenwirkungen der Thiazide, die Hyponatriämie, betrifft somit eine große Anzahl der Patienten in der westlichen Welt (Verbalis u. a. 2007). Thiaziddiuretika stören die renale Verdünnungskapazität am distalen kortikalen Konvolut, Schleifendiuretika hemmen den Na/K/2Cl-Cotransporter am wasserimpermeablen Verdünnungssegment. Damit sinkt der Konzentrationsgradient in der Medulla der Niere, der verantwortlich für die Verdünnung des Harns ist (Adrogué & Madias 2000). Insbesondere bei Kombination der beiden Diuretikatypen tritt durch die komplette Tubulusblockade fast regelhaft eine Hyponatriämie auf. Risikofaktoren für die Entstehung einer diuretikaassoziierten Hyponatriämie sind Alter, niedriges Körpergewicht, Hypokaliämie (Chow u. a. 2003), evtl. weibliches Geschlecht und die Dauer der Präparateinnahme (Verbalis u. a. 2007). Laut einer im Jahre 2004 publizierten Studie (Chow u. a. 2004) hatten 17% aller Patienten mit thiazidinduzierter Hyponatriämie auch Stürze in ihrer Anamnese. Dies ist eine Tatsache, die v.a. im Hinblick auf Knochenbrüche und ihre Folgen bedeutsam ist und auf die im Weiteren noch eingegangen werden soll.

Bei der Einnahme von Antidepressiva wird als Nebenwirkung ebenfalls häufig die Hyponatriämie genannt (Siegler u. a. 1995). Insbesondere die Einnahme von (selektiven) Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRI) ist bezüglich der klinischen Folgen von Bedeutung. Dies gilt v.a. wenn sie zusätzlich zu Diuretika eingenommen werden: Das Risiko für die Entstehung einer Hyponatriämie wird dadurch stark erhöht (Movig u. a. 2002). SSRIs sind im Vergleich zu anderen Antidepressiva mit einem sehr hohen Risiko eine Hyponatriämie zu entwickeln behaftet, denn diese Elektrolytstörung ist die häufigste Nebenwirkung der SSRIs (Sandhu u. a. 2009). Es wurde beobachtet, dass Frauen, die Antidepressiva einnahmen im Vergleich zu Patientinnen, die keine einnahmen, ein 1,7fach erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen aufweisen (Ensrud u. a. 2003). In einer anderen Studie wurde eine Population von 364 Patienten auf Stürze in der Anamnese jeweils mit und ohne Knochenbruch als Folge untersucht. In der Gruppe mit Brüchen in der Anamnese waren doppelt so viele Patienten hyponatriämisch

gewesen wie in der Gruppe ohne Brüche. 24,5% der Patienten hatten Antidepressiva eingenommen – $\frac{3}{4}$ von dieser Gruppe SSRIs (Sandhu u. a. 2009).

Die Entstehung einer Hyponatriämie scheint gemäß dieser Studien nicht nur eine häufige, sondern auch eine gefährliche Medikamentennebenwirkung zu sein.

2. Folgen der milden und moderaten Hyponatriämie: Sturz- und Frakturrisiko

Eine Vielzahl von verschiedenen Studien geben an, dass die erhöhte Sturzgefahr eine der Hauptfolgen der Hyponatriämie sei. Guy Decaux beschreibt in seiner Studie „Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic?“ (Decaux 2006) unter anderem, dass bei einem Kollektiv von 122 Patienten mit chronischer Hyponatriämie bei 21% ein Sturz der Grund für die Einweisung in die Notaufnahme war. Der durchschnittliche Serumnatriumwert im Kollektiv lag bei 126 +/- 5 mmol/l. Diese Patienten waren sonst klinisch unauffällig. In der Kontrollgruppe von 244 Patienten mit normalem Natriumlevel im Blut waren vorher nur 5,3% gestürzt. Bei Patienten mit milder Hyponatriämie zwischen 127 und 132 mmol/l lag laut dieser Studie das Sturzrisiko bei 20%.

Wie schon im Punkt „Hyponatriämie und Medikamente“ erwähnt, fiel auf, dass im Kollektiv der Patienten, die sich beim Sturz eine Fraktur zugezogen hatten, etwa doppelt so viele Patienten eine Hyponatriämie aufwiesen und damit mit einem 2,5-mal höherem Risiko bezüglich Frakturen behaftet waren, unabhängig von Alter und Geschlecht (Sandhu u. a. 2009). Hierbei lag der Natriumspiegel bei 131 mmol/l. Gankam Kengne legte ebenfalls eine Korrelation zwischen Knochenbrüchen und Hyponatriämie in einer retrospektiven Studie (Gankam Kengne u. a. 2008) anhand von zwei Gruppen mit je 513 Patienten dar: Vom Kollektiv mit Knochenbrüchen nach Sturz hatten 13,06% einen Natriumwert unter 135 mmol/l. Im Kollektiv ohne Brüche waren nur 3,90% hyponatriämisch. In dieser Studie lag der durchschnittlich ermittelte Serumnatriumwert der hyponatriämischen Patienten bei etwa 131 mmol/l.

Ein Sturz ist für ältere Patienten meist stark beeinträchtigend oder sogar lebensbedrohlich: Laut einer Studie aus dem Jahr 2003 verkürzt sich das Leben nach Sturz mit Hüftfraktur um durchschnittlich 1,8 Jahre bzw. um 25% der restlichen

I. Einleitung

Lebenszeit. Die Kosten für die Folgen allein der Hüftfrakturen in einem Jahr (1997) beliefen sich in den USA auf 20 Milliarden US-Dollar (Braithwaite u. a. 2003). Es gibt Hinweise dafür, dass ein Kofaktor für die erhöhte Frakturrate bei hyponatriämischen Patienten die hyponatriämie-induzierte Osteoporose ist (Verbalis u. a. 2010). Die Forschungsgruppe fand am Rattenmodell heraus, dass eine milde chronische Hyponatriämie über drei Monate die Knochenmasse bei den Tieren um etwa 30% reduzierte (Verbalis u. a. 2010). Betroffen waren sowohl die trabekulären als auch kortikalen Anteile. Laut der gleichen Studie war beim Menschen die Hyponatriämie mit einer erhöhten Rate an Osteoporose im Hüftbereich assoziiert, mit einer ‚odds ratio‘ von 2,85.

Eine Arbeitsgruppe um Benoit Renneboog führte eine Studie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u. a. 2006) durch, um den Mechanismus der erhöhten Sturzrate zu detektieren. Eine Population von 16 Patienten mit chronischer Hyponatriämie, zurückzuführen auf ein SIAD, wurde untersucht. Der Serumnatriumwert lag zwischen 122 und 132 mmol/l. Alle Patienten waren beschwerdefrei, hatten normale neurologische Untersuchungsergebnisse und hatten den Mini-Mental-Test bestanden. Diese Patienten wurden zweimalig in Bezug auf ihre Gangsicherheit auf einer Gleichgewichtsplatte getestet: einmal in der Hyponatriämie mit einem durchschnittlichen Serumnatriumwert 128 ± 3 mmol/l und einmal in der Normonatriämie mit einem durchschnittlichen Serumnatriumwert von 138 ± 2 mmol/l. Medikationen wurden drei Monate vor Beginn der Studie und während der Studie nicht geändert, die Serumnatriumwerte waren sowohl in der Hyponatriämie als auch in der Normonatriämie jeweils drei Tage hintereinander gemessen worden, die Tests waren jeweils zur selben Tageszeit und in der gleichen Reihenfolge absolviert worden. So sollte sichergestellt werden, dass der alleinige Einflussfaktor auf die Ergebnisse der Serumnatriumwert war.

Dabei wurde festgestellt, dass der totale zurückgelegte Weg des Schwerpunkts der Probanden jeweils in der Messung mit Hyponatriämie länger war: 1,3m versus 1,0m ($p=0,003$). Diese eigentlich asymptomatischen Patienten hatten Probleme darin, das Gleichgewicht zu halten. Im Gegensatz dazu verlängerte sich bei einer Kontrollgruppe mit mildem Alkoholgenuss ($0,55\text{g/kg KG}$) der Weg von 1m auf 1,1m ($p=0,06$).

3. Folgen der milden und moderaten Hyponatriämie: Aufmerksamkeitsstörungen

In der gleichen Studie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u. a. 2006) wurden mit den gleichen 16 Patienten in Hypo- und Normonatriämie Aufmerksamkeitstests durchgeführt. Das mittlere Alter betrug 63 +/- 15 Jahre. Man wählte hierbei acht recht einfach zu bearbeitende Tests aus: Untertests der TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Windows), desselben Testsystems, das in der vorliegenden Studie verwendet wurde. In diesen Tests mussten die Patienten auf bestimmte Stimuli reagieren. In allen Tests neigten die Patienten in Hyponatriämie zu einer zeitlich größeren Latenz und die Gesamtfehlerzahl erhöhte sich. In der Analyse ergaben sich signifikante Unterschiede bei einigen Untertests vor und nach Elektrolytausgleich. Außerdem wurden die durchschnittlichen Antwortzeiten aller acht Tests zusammengezählt sowie die Gesamtfehlerzahl aller Tests betrachtet und als Vergleichspunkt genommen. In der Hyponatriämie wurde die durchschnittliche Antwortzeit mit 58 Millisekunden verlängert gemessen ($p < 0,001$). Die Gesamtfehlerzahl war 1,2fach erhöht ($p = 0,001$).

Durch die Hyponatriämie induzierte Defekte in sensorischen Kanälen des Hörens und Sehens sowie eine reversible Verlangsamung peripherer und zentraler Nervenleitung wurden als Ursache der Ergebnisse vermutet (Renneboog u. a. 2006). Wie im Abschnitt „Hyponatriämie und neurologische Aspekte“ erwähnt, zeigte sich in einer Studie im Tiermodell bei einer relativ milden Hyponatriämie (Werten zwischen 124,5 und 130,9 mmol/l) eine Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnisleistung (Miyazaki u. a. 2010). In dieser Studie äußerte man die Vermutung, dass die Elektrolytverschiebung im Gehirn einen Abfall von Neurotransmittern, v.a. Glutamin und Glutamat, verursacht. Diese Neurotransmitter beeinflussen Prozesse im Gehirn, welche für Gedächtnis und Lernen verantwortlich sind. Vermutet wurde, dass eine Veränderung der Gedächtnisleistung schon bei Werten ab 135 mmol/l beginnt (Miyazaki u. a. 2010). Evidenz für eine Übertragung auf den Menschen gibt es bisher nicht. Auch wurde bisher in keiner prospektiven Evaluation - ausgenommen in der Studie von Benoit Rennebog - eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsleistung bei Patienten mit Hyponatriämie nachgewiesen.

4. Fragestellung und Zielsetzung

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss einer milden (130-133 mmol/l) und moderaten (125-129 mmol/l) Hyponatriämie auf kognitive Leistung und das subjektive Beschwerdebild untersucht werden.

Die an den Untersuchungen der vorliegenden Studie teilnehmenden Patienten hatten jeweils eine seit mindestens zwei Tagen bestehende Hyponatriämie. Prospektiv wurde im longitudinalen Vergleich der Grad der klinischen Beeinträchtigung inklusive des Ausmaßes der Veränderung vor und nach Anheben des Serumnatriumwertes der getesteten Patienten untersucht. Dabei wurde auf Vorkommen und Ausprägung klinischer Symptome eingegangen. Zudem wurde der Einfluss der Hyponatriämie auf die neurokognitive Funktion untersucht. Jeder Patient diente sich selbst als Kontrolle, sodass Beeinflussungen durch chronische Erkrankungen und andere Störfaktoren ausgeschlossen werden konnten. Den Untersuchungen, die mit den Patienten gemacht wurden, lagen folgende Hypothesen zugrunde: Nach Anhebung des Serumnatriumwertes wurde eine signifikant bessere Leistung in den Aufmerksamkeitstests erwartet. Angenommen wurde auch eine signifikant schlechtere Einschätzung des Allgemeinbefindens in Selbsteinschätzung durch den Patienten vor Anhebung des Serumnatriumspiegels: Zur Messung des Allgemeinbefindens wurde ein Fragebogen mit einer Auswahl von klinischen Symptomen erstellt.

Während in dieser Arbeit die neurokognitiven Leistungen und klinischen Symptome untersucht und beschrieben wurden, wurden in einer Parallelarbeit die Auswirkungen auf neuromuskuläre Leistung, Gleichgewichtsvermögen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht.

II. Patienten und Methodik

Es wurden die folgenden zwei Testsysteme zur Aufmerksamkeitsanalyse verwendet: Softwareprodukt TAP 2.1 - Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Windows (Zimmermann P & Fimm B 1995), abgekürzte Verwendung im Text: TAP; und Softwareprodukt Wiener Testsystem, Version 32.00 (G. Schuhfried 2006) – abgekürzte Verwendung im Text: Wiener Test/Wiener Testsystem bzw. „Wiener Form A“. Beide Tests sollten sensitiv genug sein, den Unterschied zwischen der kognitiven Leistung von ein und denselben Patienten in erster und zweiter Messung zu zeigen. Zudem wurde das Auftreten definierter klinischer Symptome mittels eines Fragebogens vor und nach Anhebung des Serumnatriums untersucht. Die erste Messung fand bei erniedrigtem Serumnatriumspiegel statt und die zweite Messung mit angehobenen Serumnatriumspiegeln. Um einen Vergleich mit einem gesunden Kollektiv herzustellen, wurden die Ergebnisse der Messungen bei den Patienten in Normnatriämie mit denen von gesunden Probanden gegenüber gestellt.

1. Patientenkollektiv

Für die Untersuchungen konnten jeweils 18 Patienten mit einem Fragebogen über bestimmte klinische Symptome, 16 Patienten mit der TAP und 12 Patienten mit dem Wiener Testsystem getestet werden. Acht gesunde Probanden führten die TAP und das Wiener Testsystem durch. Bei den Patienten war die genaue Höhe des Natriumwerts im Serum vor der Testung nicht bekannt, da die Blutabnahme unmittelbar vor der Testung stattfand, um einen möglichst genauen Wert zu erlangen. Die Erhebung der Daten fand von August 2008 bis März 2010 (20 Monate) statt.

1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Teilnahme an der Studie festgesetzt:

Einschlusskriterien der Patienten

Gesicherter Nachweis einer chronischen Hyponatriämie mit Serum-[Na⁺] zwischen 125 und 133 mmol/l und Serumosmolalität ≤ 280 mosm/kg bei zwei Bestimmungen im Intervall von > 48h.

1. Altersgruppe ≥ 18. Lebensjahr
2. Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien der Patienten

1. Niereninsuffizienz (glomeruläre Filtrationsrate < 30 ml/min)
2. Patienten mit Leberzirrhose (Child Pugh Stadium B-C)
3. Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA III-IV)
4. Patienten mit Myokardinfarkt oder zerebrovaskulärem Insult innerhalb der vergangenen drei Monate vor Studieneinschluss
5. Schwangerschaft und Stillzeit
6. Eingeschränkte Entscheidungsfähigkeit des Patienten
7. Patienten mit metastasierter Neoplasie bzw. unter Chemotherapie
8. Patienten mit Rot-Grün-Sehschwäche
9. Hypokaliämie < 3,5 mmol/l bzw. Hyperkaliämie > 5 mmol/l
10. Patienten, die aufgrund ihrer Krankengeschichte aus Sicht der Studienärzte für die Studienteilnahme nicht qualifiziert sind

Einschlusskriterien der Probanden:

1. Gesunde normonatriämische Probanden
2. Altersgruppe > 18 Jahre
3. Schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien der Probanden:

1. Schwangerschaft und Stillzeit
2. Serum-[Na] < 135 mmol/l und > 145 mmol/l

1.2 Ausgangscharakteristika des Patientenkollektivs

Von den 18 Patienten, die getestet wurden, waren zehn weiblich und acht männlich (Fragebogen zu klinischen Symptomen), bzw. acht weiblich und acht männlich (Testung mit TAP), sowie sechs weiblich und sechs männlich (Testung mit Wiener Test). Das Alter der Patienten betrug im Mittel 60,8 (58,7 (TAP) und 59,2 (Wiener Test)) Jahre. Diejenigen Patienten, die klinisch nicht in der Verfassung waren die Konzentrationstests durchzuführen, nahmen nur an der klinischen Fragestellung teil. Bei sieben von 18 Patienten war der Grund der Hyponatriämie ein SIAD (wovon ein Patient zusätzlich an einem systemischen Lupus erythematodes litt), vier litten an einer chronischen Niereninsuffizienz, drei befanden sich im Zustand nach einer Nierentransplantation, zwei hatten eine diuretikainduzierte Hyponatriämie und jeweils ein Patient litt unter einem akuten Nierenversagen bei gutem Allgemeinzustand bzw. einer Herzinsuffizienz NYHA II (New York Heart Association-Einteilung der Herzinsuffizienz), siehe Abbildung 1. Der Bildungsgrad der Patienten wurde bei der Auswertung des Wiener Testsystems berücksichtigt. Eine Patientin hatte keinen Schulabschluss, elf hatten einen Hauptschulabschluss, fünf die Mittlere Reife und ein Patient hatte Hochschulreife. Die Ausgangscharakteristika des Patientenkollektivs sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

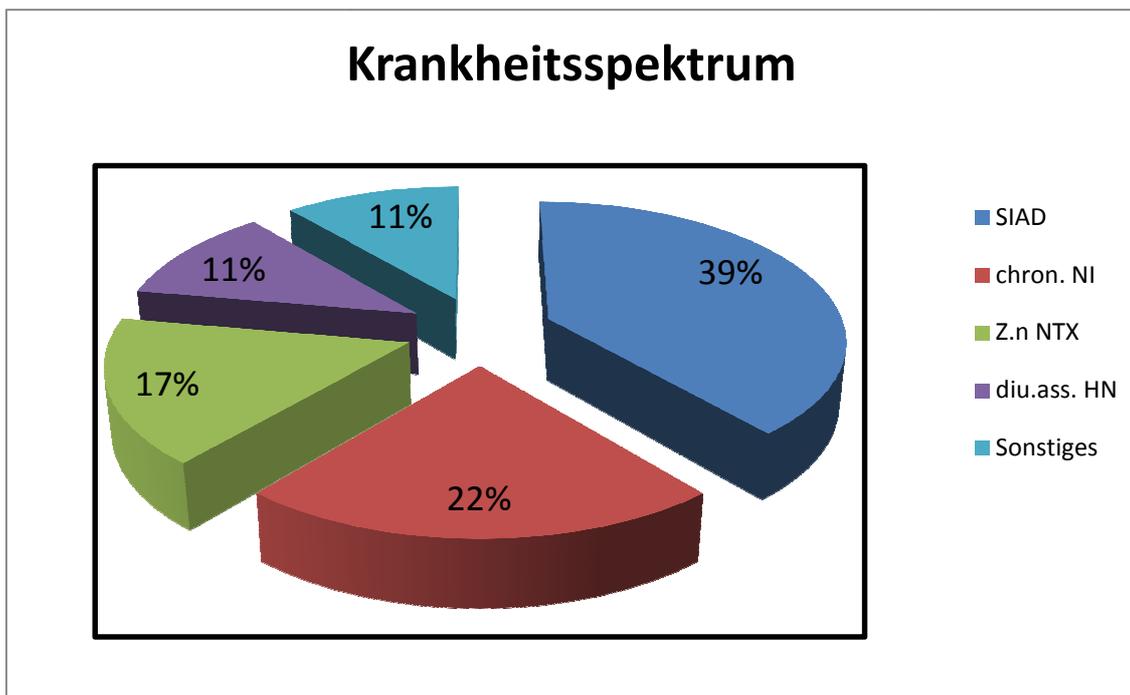


Abb.1: Krankheitsspektrum der untersuchten Patienten

II. Patienten und Methodik

An der Studie nahmen acht gesunde Probanden teil. Deren Altersdurchschnitt betrug 52 Jahre. Von den gesunden Probanden wurden alle Untertests der TAP sowie der Test der Wiener Form A absolviert.

2. Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde ein Prätest-Posttest-Messwiederholungsplan durchgeführt. Die Bearbeitung derselben Tests fand zweimal im Abstand von ca. 14 Tagen in der gleichen Reihenfolge zur selben Tageszeit statt. In ähnlicher Weise wurde die kognitive Beeinträchtigung von hyponatriämischen Probanden in einer Vorstudie von Renneboog (Renneboog u. a. 2006) untersucht. Als Einflussgröße wurde der Serumnatriumwert innerhalb dieser Korrelationsstudie festgesetzt, als Zielgröße die Konzentrations- und Aufmerksamkeitsfähigkeit sowie die verschiedenen Symptome, welche im klinischen Fragebogen aufgeführt sind. Die Verteilung der Natriumwerte entspricht einer Verhältnisskala, die Anordnung der klinischen Items einer Ordinalskala und die Werte aus TAP und Wiener Test einer Verhältnisskala.

2.1 Laborparameter

Die Ermittlung folgender Serumroutineparameter erfolgte bei allen Patienten mittels Blutabnahme vor Beginn der ersten Testung: Natrium, Kalium, Glucose, Osmolalität, kleines Blutbild, Creatinkinase gesamt (CK gesamt), Creatinin, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR), Harnstoff, Harnsäure, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Alkalische Phosphatase (AP), C-reaktives Protein (CRP) und N-terminales pro brain natriuretisches Peptid (NT-proBNP).

Bei Verdacht auf ein Syndrom der inappropriaten Antidiurese (SIAD) beinhaltete die Bestimmung zusätzlich einmalig Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Cortisol basal, Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) basal, Plasma-Aldosteron und Renin.

Im Spontanurin bzw. Sammelurin wurden gemessen: Natrium, Kalium, Osmolalität, Glucose, Creatinin, Harnstoff und Harnsäure.

Vor der zweiten Testung wurden im Serum Natrium, Kalium, Hämoglobin, Harnstoff, Harnsäure und NT-proBNP bestimmt.

2.2 Aufmerksamkeitstests

Um eine Verbesserung der kognitiven Leistung der Patienten mit Hyponatriämie objektiv darstellen zu können, wurden zwei Testsysteme verwendet: Softwareprodukt TAP 2.1, Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Windows und Softwareprodukt Wiener Testsystem, Version 32.00. In der TAP werden selektiv Teilbereiche der allgemeinen Aufmerksamkeit überprüft und gemessen (Zimmermann P & Fimm B 1995). Im Wiener Testsystem (G. Schuhfried 2006) geht es vor allem darum, die Fähigkeit des Probanden, unter Stress richtig und schnell zu reagieren, zu erfassen. Beide Tests sind in zahlreichen Studien als Aufmerksamkeits- bzw. Reaktionstests hinreichend validiert (Zimmermann P & Fimm B 1995; G. Schuhfried 2006). Ein echter Lerneffekt war für beide Tests aufgrund des Abstands von 14 Tagen zwischen den beiden Testungen sowie wegen der Einfachheit der Tests nicht zu erwarten. Für die TAP wurde bezüglich Testwiederholung und Übungseffekt in einer Stichprobe mit 36 gesunden Probanden (Zimmermann P & Fimm B 1995) herausgefunden, dass in den Untertests, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, kein signifikanter Lerneffekt auftrat.

2.2.1 TAP

In der vorliegenden Studie wurde die TAP-Version 2.1 aus dem Jahr 2007 verwendet. Zimmermann und Fimm (1992) nahmen ein multifaktorielles Aufmerksamkeitsmodell als Basis und entwickelten die TAP. Sie wird heute am Computer v.a. im Bereich der Psychologie und Neurologie zur Aufdeckung von Aufmerksamkeitsstörungen genutzt und ist in diesen Bereichen gut etabliert. So ist es möglich, Defizite in der Aufmerksamkeit differenziert zu testen und darzustellen. Hierdurch werden die verschiedenen Teilleistungen der komplexen Aufmerksamkeitsfunktion beurteilbar. Bei den Experimenten der vorliegenden Studie erfolgten Messungen in den Unterfunktionen Alertness, Daueraufmerksamkeit, Geteilte Aufmerksamkeit und Go/Nogo. Jeder Untertest wurde später für sich einzeln gesehen analysiert.

II. Patienten und Methodik

Um auf die Reize in den Aufgaben in der TAP zu reagieren, gibt es eine spezielle Taste, die am Computer angeschlossen ist und die vom Probanden bedient werden muss. Vom verwendeten Programm wird jeweils die Reaktionszeit in Millisekunden gemessen und dessen Mittelwert und Median am Ende des Tests angezeigt. Außerdem werden Standardabweichung, Anzahl der „Ausreißer“, „Auslassungen“ und „Fehler“ ermittelt. Die Ergebnisse werden in einer Tabelle und in einem Diagramm dargestellt. Die Standardabweichung stellt ein Maß für die Schwankung der Aufmerksamkeitsleistung dar. „Ausreißer“ sind Reaktionen, die länger als der individuelle Mittelwert plus 2,35-mal die Standardabweichung sind, also Reize, auf die verzögert reagiert wird. Bei Vorhandensein von Ausreißern werden der Mittelwert, der Median und die Standardabweichung ohne Ausreißer neu berechnet und somit um die Ausreißer bereinigt. „Auslassungen“ sind fehlende Reaktionen auf einen entsprechenden Reiz. „Fehler“ werden begangen, wenn die Reaktion zum falschen Zeitpunkt, d.h. auf einen nicht vorhandenen Reiz erfolgt. „Auslassungen“ sind ein Maß für Unaufmerksamkeit, „Fehler“ für eine gestörte Selektivität der Aufmerksamkeit (Zimmermann P & Fimm B 1995).

2.2.1.1 Alertness

Der Untertest „Alertness“ misst den allgemeinen Wachzustand des Probanden. Zum einen wird das „intrinsische Arousal“, sprich die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen etwas längeren Zeitraum, gemessen. Zum anderen wird das „phasische Arousal“, was der Fokussierung der Aufmerksamkeit auf ein angekündigtes Ereignis entspricht, erfasst. Um die „intrinsische“ Alertness zu messen, wird in dem Test die Aufgabe folgendermaßen gestellt: Auf dem schwarzen Bildschirm erscheinen in unregelmäßigen Abständen weiße Kreuze in Form eines „X“ (siehe Abbildung 2). Dies stellt einen kritischen Reiz dar. Darauf soll der Proband so schnell wie möglich mit Drücken auf eine Taste reagieren. Zur Messung der „phasischen“ Alertness wird jedem visuellen Reiz ein kurzer Warn-Ton vorausgeschickt, der den Proband auf das baldige Erscheinen des Kreuzes vorbereitet. Bei eventuellen Auslassungen oder verfrühten Reaktionen werden bis zu fünf Reizdarbietungen im Test wiederholt. Für ein ausgeglichenes Ergebnis wurde der Test im ABBA-Schema entworfen (A = Durchgang ohne Warn-Ton, B = Durchgang mit Warn-Ton). Die Dauer des Tests beträgt insgesamt

II. Patienten und Methodik

fünf Minuten aufgliedert in 4,5 Minuten Haupttest und 0,5 Minuten Vortest. Die Darbietungszeit der Reize beträgt die Zeit bis zur Reaktion des Probanden, maximal aber 2000 ms. Das Intervall zwischen Reaktion und erneutem Reiz liegt zwischen 1800 und 2700 ms. Im Durchgang mit und ohne Warn-Ton gibt es jeweils 20 kritische Reize. Der Warn-Ton ist 400 ms lang zu hören. Auf den Ton erfolgt der Zielreiz, also das Kreuz, im Abstand von 600 bis 1500 ms. Vor Durchführung jedes Tests erscheinen zwei Bildschirmseiten mit Erklärung über den Ablauf der Messung. Um sicherzugehen, dass der Proband den Ablauf des Test verstanden hat und um Übungseffekte im Verlauf des Tests auszuschließen, wird vor der eigentlichen Messung ein Vortest mit sechs Stimuli durchgeführt, der dem Haupttest ansonsten absolut gleicht (Zimmermann P & Fimm B 1995).



Abb. 2: *Alertness* (PSYTEST, Psychologische Testsysteme 2006)

Für den Test „Alertness“ liegt für Erwachsene im Alter von 19 bis 89 Jahren eine Normierung der Leistungen vor. 604 Individuen wurden in die Stichprobe aufgenommen. Der Kennwert der „phasischen Alertness“ wird berechnet aus der Differenz der Reaktionszeiten für die Durchgänge ohne und mit Warn-Ton bezogen auf

den Median der gesamten Reaktionszeit: $(MDRZ.o - MDRZ.m) : MDRZ.ges.$. Je höher der Wert ist, umso besser ist die Leistung (Zimmermann P & Fimm B 1995).

2.2.1.2 Daueraufmerksamkeit

Der Test „Daueraufmerksamkeit“ misst die Fähigkeit zur längerfristigen Konzentration auf eine Aufgabe. Gefordert wird zum einen das Arbeitsgedächtnis, welches für eine kurzzeitige Speicherung und für den Vergleich mit dem direkt im Anschluss folgenden Reiz verantwortlich ist. Auch die Flexibilität, ein spezifischer Aspekt selektiver Aufmerksamkeit, wird hier durch die kontinuierliche Neuorientierung auf wechselnde Stimuli gefordert. Der Test geht über 15 Minuten und erfordert demnach eine langfristige Fokussierung auf eine spezielle Aufgabenstellung. Diese Anforderung können gerade Patienten, die unter Ermüdungserscheinungen leiden, nicht ausreichend leisten (Zimmermann P & Fimm B 1995).



Abb. 3: Daueraufmerksamkeit (PSYTEST, Psychologische Testsysteme 2006)

II. Patienten und Methodik

In dieser Studie führten die Patienten die Schwierigkeitsstufe „Form“ durch. Im laufenden Test werden im Abstand von 3000 ms Reize mit verschiedenen Merkmalen, bunt auf schwarzem Hintergrund eingeblendet. Diese Reize unterscheiden sich in Farbe, Form, Größe und Füllung. Ein kritischer Reiz, auf den durch Drücken auf eine Taste reagiert werden soll, liegt dann vor, wenn zweimal hintereinander die gleiche Form auf dem Bildschirm erscheint, egal ob das Zeichen eine andere Farbe, Größe oder Füllung besitzt. Insgesamt erscheinen 450 Stimuli, 54 davon sind kritische Reize. Im Durchschnitt werden pro fünf Minuten 18 Reize dargeboten. Die Darbietungszeit beträgt 500 ms. Wie beim Test „Alertness“ erscheint vor Beginn der Testung eine Bildschirmseite, in der dem Probanden erklärt wird, wie der Test durchgeführt werden soll (siehe Abbildung 3). Im Vortest, der hier ebenfalls zu Übungszwecken und zur genauen Verdeutlichung der Aufgabe durchgeführt wird, erscheinen 20 Stimuli mit vier kritischen Reizen. Zurzeit liegt für diesen Test keine Normierung vor. Der wichtigste Wert in dieser Messung ist die Anzahl der Auslassungen (Zimmermann P & Fimm B 1995).

2.2.1.3 Geteilte Aufmerksamkeit

Der Test „Geteilte Aufmerksamkeit“ erfasst die Fähigkeit zur Teilung der Aufmerksamkeit auf simultan ablaufende Prozesse (Zimmermann P & Fimm B 1995). Eine visuelle und eine auditive Aufgabe werden gestellt, die gleichzeitig zu bearbeiten sind. Hierfür erscheinen bei der visuellen Aufgabe auf einem aus 4 x 4 Punkten gebildeten quadratischen Feld sechs bis acht Kreuze, die alle zwei Sekunden ihre Position ändern (siehe Abbildung 4). Konformieren sich vier Kreuze an benachbarten Positionen, indem sie ein Quadrat bilden, so ist der kritische Reiz gegeben, auf den durch Tastendruck so schnell wie möglich reagiert werden muss. 100 visuelle Stimuli werden dargeboten, wovon 17 kritisch sind. Bei der gleichzeitig ablaufenden auditiven Aufgabe sind die Töne zum selben Zeitpunkt zu hören, zu dem die Kreuze ihre Position wechseln. Helle und tiefe Töne sind für jeweils 433 ms im Rhythmus von 1 Sekunde zu hören. Jeweils ein tiefer und ein hoher Ton wechseln sich ab. Falls jedoch zweimal hintereinander ein hoher oder ein tiefer Ton zu hören ist, stellt dies den kritischen Reiz dar und der Proband ist angehalten, dieselbe Taste wie für die visuelle Aufgabe zu drücken. 200 auditive Stimuli ertönen im Laufe des Tests, wovon 16 kritische Reize

II. Patienten und Methodik

sind. Der Test dauert drei Minuten und 25 Sekunden. Auch in diesem Untertest wird vor der eigentlichen Durchführung auf einer Bildschirmseite die Eigenheit des Tests erklärt, sowie ein Vortest durchgeführt. Eine Normierung für Erwachsene im Alter von 19-90 Jahren liegt mit einem Umfang von N = 808 vor. Zur Bewertung der Leistung in diesem Test wird die Anzahl der Auslassungen herangezogen. Die Reaktionszeit spielt so gut wie keine Rolle (Zimmermann P & Fimm B 1995).

Geteilte Aufmerksamkeit / Doppelaufgabe

Sie haben bei diesem Versuch 2 Aufgaben.

1. Aufgabe:
Sie sehen auf dem Bildschirm ein Feld, in dem abwechselnd mehrere Kreuze gleichzeitig aufleuchten. Wenn vier dieser Kreuze ein kleines Quadrat bilden, dann drücken Sie bitte so schnell wie möglich auf die Taste.

Beispiel:

×	·	×	·
×	·	×	×
·	·	×	×
·	×	·	·

2. Aufgabe:
In dieser Aufgabe hören Sie abwechselnd einen hohen und einen tiefen Ton. Sie sollen entdecken, wenn der gleiche Ton zweimal hintereinander zu hören ist. Bitte drücken Sie dann so schnell wie möglich auf die Taste.
Ihre Aufgabe ist es also, gleichzeitig auf Quadrate und Töne zu achten.

Taste drücken (abbrechen mit X)

Abb. 4: Geteilte Aufmerksamkeit (PSYTEST, Psychologische Testsysteme 2006)

2.2.1.4 Go/Nogo

Im Test „Go/Nogo“ wird zum einen die Gedächtnisleistung, zum anderen die Reaktions-Selektionsleistung geprüft. In der vorliegenden Studie wurde der Untertest „2 aus 5“ verwendet. Der Proband wird gebeten, möglichst schnell auf die dargebotenen Reize zu reagieren aber gleichzeitig möglichst wenig Fehler zu machen, also unangemessene Impulse zu unterdrücken. Diese Variante entspricht einer so genannten „Wahlreaktionsaufgabe“ (Zimmermann P & Fimm B 1995). Hierfür werden in der Instruktion vorab fünf Quadrate mit verschiedenen Füllmustern gezeigt, mit dem

II. Patienten und Methodik

Hinweis nur auf zwei dieser Muster zu reagieren. Eines dieser Quadrate unterscheidet sich recht stark von den anderen dreien, das zweite jedoch ähnelt den anderen drei gemusterten Quadraten mehr. Die fünf verschiedenen Quadrate werden im Haupttest in unterschiedlicher Reihenfolge für den Bruchteil einer Sekunde dargeboten. In dieser Zeit muss der Proband die Entscheidung treffen, ob das Muster auf dem Bildschirm mit den beiden Mustern übereinstimmt, die er sich einprägen sollte. Ein kritischer Reiz liegt vor, wenn eines der beiden einzuprägenden Muster auf dem Bildschirm erscheint. Bei Übereinstimmung sollte der Proband so schnell wie möglich reagieren. Es werden insgesamt 60 Stimuli dargeboten, wovon 24 kritische Reize sind. Die Durchführungszeit beträgt 2 Minuten und 45 Sekunden. Für den Test liegt eine Normierung für Erwachsene von 19 bis 90 Jahren vor. Die Testung an 417 Personen bildet die Grundlage der Normierung. Für die Interpretation der Leistungen wird der Mittelwert der Reaktionszeit herangezogen. Die Reaktionsgeschwindigkeit repräsentiert die Schnelligkeit, in der die Entscheidung „Muster zutreffend oder nicht“ getroffen wird (Zimmermann P & Fimm B 1995).

2.2.2 Wiener Testsystem

Das Wiener Testsystem, Determinationstest Version 32.00, wurde 2006 von Gernot Schuhfried herausgegeben (G. Schuhfried 2006). Mit diesem System werden „Messungen der reaktiven Belastbarkeit, Aufmerksamkeit und Reaktionsgeschwindigkeit bei fortlaufend geforderten schnellen und unterschiedlichen Reaktionen auf rasch wechselnde optische und akustische Reize“ (G. Schuhfried 2006) durchgeführt. Die Hauptanwendungsgebiete dieses psychologischen Tests sind: Verkehrs-, Flug-, Neuropsychologie, Klinische & Gesundheitspsychologie, Sport-, und Personalpsychologie. Sinn dieses Tests ist, das Verhalten eines Individuums unter hoher Belastung (Stress) zu beurteilen. Der „Stress“ wird durch die vielfachen Reiz-Antwortmöglichkeiten (9 Tasten), die zur Auswahl stehen und die schnelle Aufeinanderfolge der dargebotenen Reize ausgelöst. Die Probanden sollen absichtlich in eine Situation der Überforderung gebracht werden, um dadurch deren Leistungsmaximum erfassen zu können. Ausdruck dieser Leistung ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei allen richtigen Reaktionen (entsprechend zeitgerechte Reaktionen). In der vorliegenden Studie wurde der Subtyp S5 des Programms Wiener

II. Patienten und Methodik

Testsystem, genannt „Wiener Form A“, verwendet. Die Ergebnisse aus dem Wiener Testsystem beziehen sich alle auf diesen Test; im Folgenden wird der Begriff „Wiener Form A“ als Synonym für Wiener Test bzw. Wiener Testsystem verwendet. Wie in Abbildung 5 veranschaulicht, sind auf der Tastatur fünf runde Knöpfe in verschiedenen Farben angebracht: rot, grün, blau, gelb und weiß. Auf dem Bildschirm können die Farben auf zehn unterschiedlichen Positionen erscheinen. Bei Aufblinken der jeweiligen Farbe auf dem Bildschirm wird die Betätigung der entsprechenden Taste auf der Tastatur gefordert (siehe Abbildung 6). Den hohen und tiefen Tönen, die bei diesem Programm abgespielt werden, entsprechen eine längliche hellgraue und eine schwarze Taste. Diese sollen durch Druck betätigt werden, wenn der helle Ton (dafür die hellgraue Taste) bzw. der dunklere Tone (dafür die schwarze Taste) ertönt. Zwei Fußpedale sind für den rechten und linken Fuß vorgesehen, die der Proband bei entsprechendem aufblinkendem Signal mit den Füßen niederdrückt. In Tabelle 1 ist die Reiz-Reaktions-Zuordnung im Überblick dargestellt.

Tbl.1:Reiz-Reaktions-Zuordnung

FARBE	weiß	Runde weiße Taste
	gelb	Runde gelbe Taste
	rot	Runde rote Taste
	grün	Runde grüne Taste
	blau	Runde blaue Taste
TON	tief (100 Hz)	Schwarze rechteckige Taste Mitte unten
	hoch (2000 Hz)	Graue rechteckige Taste Mitte oben
FUSSIGNAL	links	Linkes Pedal
	rechts	Rechtes Pedal

II. Patienten und Methodik



Abb.5: Tastatur des Determinationstests „Wiener Form A“ (© Schuhfried GmbH – Atelier Schiffleitner)

Für das Programm „Wiener Form A“ gibt es ähnlich wie bei der TAP einen Vortest zum Üben mit 20 Reizen. Jeder Reiz wird 3000 ms dargeboten, um das Erlernen des Tests so einfach wie möglich zu gestalten. Hierauf folgen drei Subtests mit jeweils 180 Reizen. Die Darbietungszeit der Reize variiert je nach Subtyp: In der ersten Phase des Tests beträgt sie 1078 ms, in der zweiten Phase 834 ms und in der dritten 948 ms. Die „Wiener Form A“ wird im Modus „Reaktion“ abgespielt, was bedeutet, dass jeder Reiz eine bestimmte Zeit lang angeboten wird. Danach folgt der nächste Reiz, unabhängig davon ob auf den ersten Reiz reagiert wurde oder nicht. Je kürzer die Darbietungszeit, umso schwieriger ist der Test vom Probanden zu bewältigen. In dieser künstlich herbeigeführten Überforderungssituation kann bzw. muss sich die getestete Person zwischen Geschwindigkeit und Sicherheit entscheiden. Je schneller reagiert wird, umso wahrscheinlicher ist es, die falsche Taste zu drücken und je mehr der Proband darauf bedacht ist, richtig auf das Signal zu antworten, umso langsamer wird der Test bearbeitet (G. Schuhfried 2006).

II. Patienten und Methodik

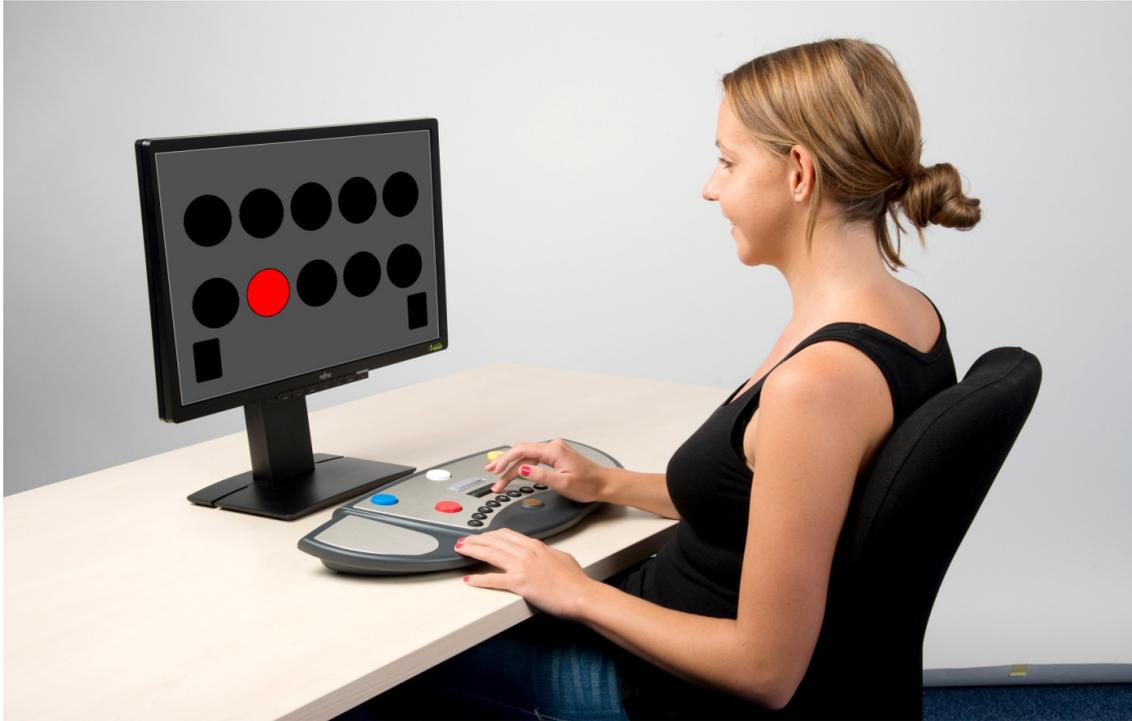


Abb. 6: Probandin in Testung (© Schuhfried GmbH – Atelier Schiffleitner)

Folgende Variablen werden vom Testsystem ausgegeben: Der Median der Reaktionszeit in Sekunden (sec) als Hauptvariable. Außerdem erscheinen als Nebenvariablen: „Zeitgerechte“ - die Reaktion auf den Reiz ist adäquat und innerhalb der Darbietungszeit erfolgt. „Verspätete“ - es erfolgt eine richtige Reaktion, aber außerhalb der Darbietungszeit, also schon in der Darbietungszeit des Folge-Reizes. „Ausgelassene“ - keine Reaktion findet innerhalb der Darbietungszeit statt, sowie keine Reaktion in der Darbietungszeit des Folge-Reizes. „Richtige“ - definiert als Anzahl der insgesamt richtigen Reaktionen (= Zeitgerechte plus Verspätete), „Falsche“ - definiert als jede nicht adäquate Reaktion. Es wird auch angegeben, wie viele Reaktionen in der Zeit des Tests überhaupt erfolgten, seien sie richtig oder falsch. Die Ergebnisse werden außerdem mit Prozenträngen ausgegeben. Prozentrang bedeutet in diesem Kontext, dass die Leistung des Probanden mit Leistungen von anderen Probanden des gleichen Alters und Bildungsgrades (N=444) verglichen wird. Prozentränge werden von 0 bis 100 verteilt. Je besser die Leistung des Probanden ist, umso höher wird sein Prozentrang eingestuft:

- Prozentrang < 16 = unterdurchschnittlich
- 16-24 = unterdurchschnittlich bis durchschnittlich

II. Patienten und Methodik

- 25-75 = durchschnittlich
- 76-84 = durchschnittlich bis überdurchschnittlich
- > 84 = klar überdurchschnittlich

Der Median der Reaktionszeit gibt einen Hinweis darauf, ob auf Stress adäquat reagiert wird. Er soll nicht ohne die Zeitgerechten ausgewertet werden. Liegt die Zahl der Zeitgerechten deutlich unter dem Durchschnitt, deutet dies auf eine geringe Leistungsfähigkeit bei einer recht einfachen Aufgabe unter Stress hin. Im Normalfall nehmen die Verspäteten eher zu als die Ausgelassenen. Beide zeigen an, dass das Ausführen einer Reaktion gegen eine Störung von außen erschwert ist. Richtige Reaktionen stellen das Maß der selektiven Aufmerksamkeit dar, wohingegen Falsche mit der Aufmerksamkeitsfunktion als solcher korrelieren. Insgesamt dauert der Test elf Minuten mit etwa drei Minuten Zeit für den Vortest. Für den verwendeten Test liegt eine Normierung mit einem Stichprobenumfang von $N = 444$ vor. Die beiden wichtigsten Kennwerte zur Beurteilung der „Wiener Form A“ sind die Reaktionszeit und die Anzahl der Zeitgerechten (G. Schuhfried 2006).

2.3 Klinischer Fragebogen

In einem von der Arbeitsgruppe der vorliegenden Studie selbstentworfenen Fragebogen (siehe Anhang) sollten die angenommenen typischen Beschwerden bei einer Hyponatriämie erfasst werden; in Anlehnung an die in anderen Studien berichteten Beeinträchtigungen infolge der Hyponatriämie (Chow u. a. 2004; Arieff u. a. 1976). Die Skala geht von „nicht aufgetreten“ über „Intensität mild“, „Intensität moderat“ bis „Intensität schwer“. Folgende Items wurden in den Fragebogen aufgenommen: Kopfschmerzen, Konfusion und/oder mentale Verlangsamung, Reizbarkeit und/oder Streitsucht, zeitliche Desorientierung, örtliche Desorientierung, Desorientierung zur Person, Müdigkeit, Vergesslichkeit, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Krämpfe, Gangunsicherheit, Sturz. Die Patienten wurden bezüglich jedes einzelnen Symptoms befragt und gaben ihr Befinden auf der oben genannten Skala an. Diese Angaben waren also subjektiv.

3. Studiendurchführung und -ablauf

Die jeweils zwei Messungen der Patienten fanden im Abstand von ca. 14 Tagen statt. Fast das ganze Kollektiv wurde jeweils um 15 Uhr getestet, um die von der Tageszeit abhängigen Aufmerksamkeitsschwankungen zu minimieren. Die Testung dauerte pro Patienten 1 bis 1 ½ Stunden und fand jeweils im selben ruhigen Raum in der Psychiatrischen Klinik, Fuchsleinstraße in Würzburg statt.

Die Patienten bekamen für diese Studie weder eine Belohnung noch Bezahlung. Die einzige Motivation war das Wissen über die persönliche Aufmerksamkeitsfähigkeit vor und nach Anhebung ihres zu tiefen Natriumspiegels.

3.1 Rekrutierung und Information der Patienten

Im Zeitraum von August 2008 bis März 2010 erfolgte jeden Morgen ein elektronischer Alert aus dem Zentrallabor der Universität Würzburg an die Endokrinologische Abteilung. Der Alert entsprach einer Liste aller ambulanten und stationären Patienten, die bei ihrer letzten Blutabnahme nach Laboranalyse einen Serumnatriumwert von unter 134 mmol/l aufgewiesen hatten. Die betroffenen Patienten stammten zumeist aus der Inneren Medizin, der Neurologie, der Psychiatrie und den Ambulanzen der Inneren Medizin. Eine seit mindestens zwei Tagen bestehende Hyponatriämie wurde durch die Analyse der Serumnatriumwerte in den vergangenen Blutabnahmen gewährleistet. Die Krankenakten wurden unter Berücksichtigung von Krankheitsbildern, Medikamenteneinnahme, geistigem Zustand sowie des Allgemeinzustands durchgesehen. Das Screening der Patientendaten erfolgte gemäß den Angaben auf Ein- und Ausschlusskriterien. Die meisten, die zur Teilnahme der Studie gewonnen werden konnten, waren Patienten aus dem ambulanten Bereich: Erstens weil sie eine meist schon seit Langem bestehende Hyponatriämie hatten, also gesichert chronisch hyponatriämische Patienten waren. Und zweitens weil diese Patienten zumeist einen sehr stabilen Allgemeinzustand besaßen, der für die Durchführung der Tests unabdingbar war. Nach Kontaktaufnahme durch die die Studie betreuende Ärztin erfolgte eine kurze Aufklärung über die Studie. Bei mündlicher Zustimmung durch die Patienten wurde ein Informationsschreiben über den genauen Ablauf, den Zweck und die Hintergründe zugesandt. Das Informationsschreiben enthielt auch Hinweise zum

Datenschutz und zur Freiwilligkeit der Studie. Nach ca. einer Woche wurden die Patienten kontaktiert, um einen passenden Termin für die beiden Testungen zu vereinbaren, vorausgesetzt sie hatten sich zur Teilnahme an der Studie entschieden. Voraussetzung zur Teilnahme war außerdem eine schriftliche Einverständniserklärung des jeweiligen Patienten.

3.2 Ablauf einer Testsitzung

Vor Beginn der Testsitzung erfolgte ein weiteres Mal eine Aufklärung über den Ablauf der Studie. Alle aufgetretenen Fragen wurden geklärt und die Patienten gebeten, den Einwilligungsbogen zu unterschreiben. Die Abnahme von zwei Monovetten Blut erfolgte, um die genaue Höhe des Serumnatriums zum Zeitpunkt der Testung messen und um die anderen Parameter bestimmen zu können, die für die genauere Diagnostik nötig waren. Am ersten Messtag wurde zusätzlich der Spontanurin untersucht. Vor der Testung am Computer erfolgte eine Befragung der Patienten zu ihrem Befinden und die 14 Items (Kopfschmerzen, Konfusion usw. siehe oben) mit der Angabe ihrer jeweiligen Intensität wurden im Klinischen Fragebogen festgehalten.

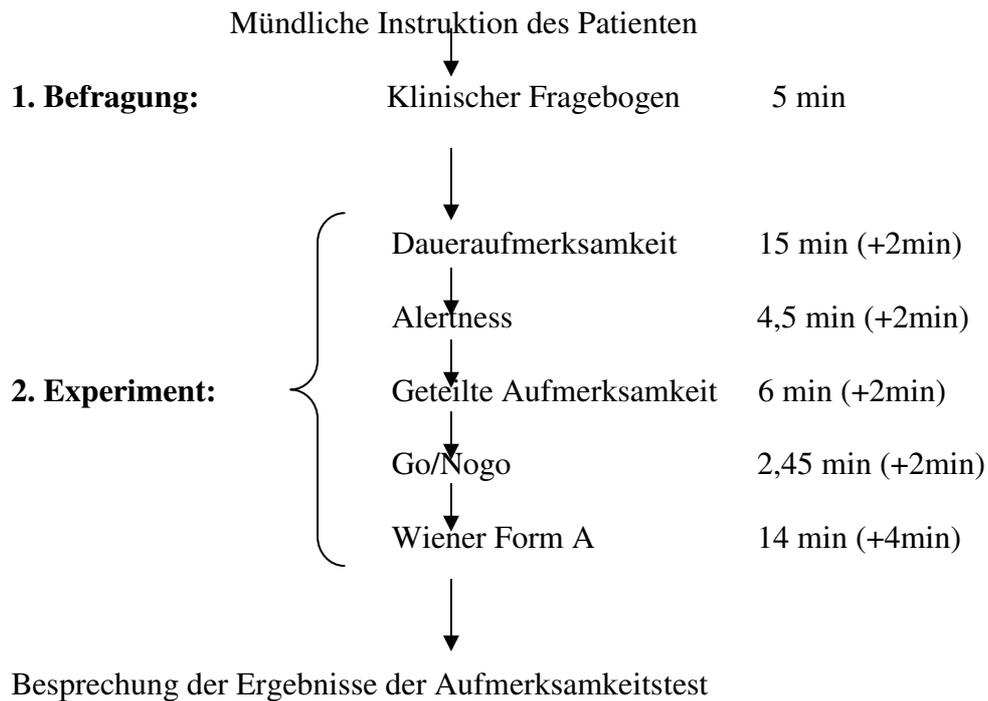
Vor Durchführung der Tests erhielten die Patienten jeweils in immer gleichem Wortlaut Instruktionen zu den einzelnen Tests, um gleiche Bedingungen für alle zu schaffen. Außerdem wurden die Patienten gebeten, die Tests mit möglichst großer Motivation und Konzentration zu bearbeiten. Es wurde darauf hingewiesen, dass bei Unwohlsein oder sonstigen Problemen die Testung jederzeit abgebrochen werden konnte. Vor jedem Test erfolgte ein ca. eine Minute dauernder im Programm integrierter Vortest, um sicherzugehen, dass die Probanden den Sinn und den Ablauf des jeweiligen Programms verstanden hatten. So konnte die Aufgabenstellung im Einzelnen kennengelernt und kurz geübt werden. Falls mehr als zwei Fehler im Vortest gemacht wurden, wurde der Test noch einmal mündlich erklärt und der Vortest wiederholt. Danach wurde die Messung gestartet, weil dann angenommen wurde, dass ein Nicht-Verständnis der sehr einfach gehaltenen Programme auch ein Aspekt der Verlangsamung aufgrund der Hyponatriämie sein könnte. Im Manual der TAP wird das gleiche Vorgehen bei anderen Krankheitsbildern vorgeschlagen (Zimmermann P & Fimm B 1995).

Zunächst erfolgte die Durchführung des Tests „Daueraufmerksamkeit“ mit der Dauer von 15 Minuten. Darauf folgten die Tests „Alertness“ mit 4,5 Minuten, „Geteilte

II. Patienten und Methodik

Aufmerksamkeit“ mit 6 Minuten und „Go/Nogo“ mit 2,45 Minuten Dauer. Die Reihenfolge des Testablaufs wurde bei jeder Messung beibehalten. Nach den Testungen in der TAP wurden die Patienten – falls sie es wünschten – über ihre Ergebnisse informiert. Hierauf war eine kleine Pause vor der Testung „Wiener Form A“ optional. Beim Wiener Test, der „Wiener Form A“, erhielten die Patienten genauso wie in der vorausgegangenen Testbatterie mündliche Instruktionen. Das Programm enthält ebenfalls einen Vortest, um das Verständnis der Aufgabe bei dieser Messung sicherzustellen. Der Determinationstest „Wiener Form A“ wurde an den Schluss der Testreihe gesetzt, weil er der mit Abstand anstrengendste Test ist. Die Testung mit der „Wiener Form A“ dauert ca. 14 Minuten. Nach der Messung erfolgte gegebenenfalls eine Information über das Ergebnis. Die Reihenfolge und Dauer der einzelnen Tests war:

Tbl. 2: Ablauf der Testung



3.3 Therapie der Hyponatriämie

Je nach Krankheitsbild erfolgte nach der ersten Testung entweder eine Umstellung der Medikation, Flüssigkeitsrestriktion oder eine Einnahme bestimmter Medikamente. Die meisten Patienten erhielten Natriumchloridkapseln, wovon sie täglich 3 mal 1 Kapsel (mit 1g) zu sich nehmen sollten. Immer erfolgte eine Information und Aufklärung über die Wirkweise der Medikamente in schriftlicher und mündlicher Form. Die Patienten nahmen die Medikamente über einen Zeitraum von 14 Tagen ein. Nach Ablauf dieser Frist erfolgte die Wiedereinbestellung und Durchführung der zweiten Messung mit nun ausgeglichenem Serumnatriumwert mit gleichem Ablauf wie bei der ersten Messung.

4. Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde SPSS (Version 1) für Windows benutzt. Eine Signifikanz wurde ab einem Niveau von $p < 0,05$ angenommen; eine Tendenz bei $p < 0,1$. Um einen Vergleich der Messwerte (ausgehend vom errechneten Mittelwert) vor und nach Elektrolytausgleich ziehen zu können, wurde bei der TAP ein paired T-Test verwendet. „Diese [t-]Tests setzen theoretisch normalverteilte Grundgesamtheiten voraus. Man bezeichnet sie als parametrische Tests, da bei bekannter Verteilung der Zufallsvariablen nur noch bestimmte Parameter (z.B. Erwartungswerte) überprüft werden.“ (Weiß 2007) Zum Vergleich, ob große Abweichungen der Messergebnisse vorhanden waren, wurden die Werte auch mit dem Wilcoxon Signed Ranks Test, ein NPar Test, also einem nicht-parametrischen Test untersucht. Handelt es sich bei Werten um nicht-normalverteilte, wird dieser Test verwendet, da er weniger abhängig von einer Normalverteilung ist und als Rangsummentest von den Medianen und nicht von den Mittelwerten ausgeht (Weiß 2007). In dieser zusätzlichen Analyse ergaben sich keine besonderen Abweichungen zwischen dem paired T-Test und dem Wilcoxon-Test, sodass im Folgenden bei der TAP nur die Ergebnisse des paired T-Tests aufgeführt sind. Gleichzeitig wird die Durchschnittszeit mit Standardabweichung angegeben, um die Breite der Verteilung und damit die Unschärfe der Ergebnisse einschätzen zu können. Bei der Auswertung des Wiener Tests wurde der Wilcoxon Signed Ranks Test verwendet, da hierbei die Mediane bzw. Prozentränge miteinander verglichen werden können.

II. Patienten und Methodik

Um eine intraindividuelle Korrelation der klinischen Symptome vor und nach Elektrolytausgleich zu detektieren, wurde der McNemar-Test für abhängige Daten verwendet; bei Vergleichen von mehr als zwei Variablen der McNemar-Bowker Test – dieser ist etwas feiner. Der McNemar-Test „...ist ein Häufigkeitstest für zwei verbundene Stichproben, die hinsichtlich eines Alternativmerkmals zu vergleichen sind.“ (Weiß 2007) Der McNemar-Bowker Test untersucht Abweichungen in mehr als nur zwei Kategorien. Eine Signifikanz wurde hier ebenfalls ab einem Niveau von $p < 0,05$ angenommen, eine Tendenz bei $p < 0,1$.

III. Ergebnisse

III. Ergebnisse

Die Natriumwerte variierten von Test zu Test: Der Serumnatriumwert der Patientengruppe, die zur Klinik befragt wurde, betrug im Durchschnitt 128,7 mmol/l und wurde im Verlauf der Studie auf 133,7 mmol/l erhöht, siehe Tabelle 3. Die Gruppe der Patienten, die bei der TAP getestet wurden, wies einen Serumnatriumwert von durchschnittlich 129,6 mmol/l auf, der auf durchschnittlich 133,9 mmol/l angehoben wurde. Im Wiener Test betrug der durchschnittliche Wert des Natriums im Serum 129,8 mmol/l, der nach Anhebung 134,3 mmol/l aufwies. Insgesamt erstreckten sich die Werte von 121 mmol/l bis auf 139 mmol/l im Durchschnitt. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Testung gesundheitlich soweit stabil, dass sie ein- bis eineinhalb Stunden lang Aufmerksamkeitstests sowie die Befragung zum klinischen Befinden durchführen konnten.

Tbl. 3: Patientencharakteristika

Patient	Krankheitsbild	Wert in der Hyponatriämie	Angehobener Wert	Alter	Schulabschluss	Geschlecht
1	SIAD	133 mmol/l	135 mmol/l	48	Kein Abschluss	weiblich
2	SLE/SIAD	131 mmol/l	134 mmol/l	54	Hauptschule	weiblich
3	chron. NI	130 mmol/l	136 mmol/l	61	Hauptschule	weiblich
4	SIAD	132 mmol/l	136 mmol/l	53	Hauptschule	weiblich
5	chron. NI	133 mmol/l	136 mmol/l	45	Hauptschule	weiblich
6	diuretikaass. HN	122 mmol/l	127 mmol/l	59	Hauptschule	weiblich
7	SIAD	129 mmol/l	140 mmol/l	70	Mittlere Reife	weiblich
8	ANV	125 mmol/l	131 mmol/l	56	Hauptschule	weiblich
9	SIAD	121 mmol/l	132 mmol/l	76	Hauptschule	weiblich
10	SIAD	122 mmol/l	129 mmol/l	79	Hauptschule	weiblich
11	SIAD	133 mmol/l	135 mmol/l	56	Mittlere Reife	männlich
12	Herzinsuffizienz	131 mmol/l	139 mmol/l	55	Hauptschule	männlich
13	Z.n. NTX	132 mmol/l	136 mmol/l	71	Abitur	männlich
14	chron. NI	132 mmol/l	134 mmol/l	63	Mittlere Reife	männlich
15	Z.n. NTX	129 mmol/l	135 mmol/l	63	Hauptschule	männlich
16	Z.n. NTX	128 mmol/l	130 mmol/l	59	Mittlere Reife	männlich
17	diuretikaass. HN	129 mmol/l	132 mmol/l	59	Hauptschule	männlich
18	chron. NI	125 mmol/l	129 mmol/l	67	Mittlere Reife	männlich
Durchschnitt		128,7 mmol/l	133,7 mmol/l	60,8		18

Abkürzungen: SIAD = Syndrom der inappropriaten Antidiurese, SLE= systemischer Lupus erythematodes, chron. NI = chronische Niereninsuffizienz, diuretikaass.=diuretikassoziert, HN = Hyponatriämie, ANV= Akutes Nierenversagen, Z.n. NTX = Zustand nach Nierentransplantation

1. Aufmerksamkeitsfunktion vor und nach Therapie der milden und moderaten Hyponatriämie

Innerhalb der Testparameter für die Aufmerksamkeit (TAP) gibt es keine signifikanten Veränderungen bei den Patienten vor und nach Anhebung des Serumnatriumwertes. Es zeigt sich, dass der Kennwert der „phasischen Alertness“, welche der kurzzeitigen Fokussierung der Aufmerksamkeit entspricht, ansteigt. Im Untertest „Daueraufmerksamkeit“ sinkt die durchschnittliche Auslasser-Quote um ca. 2,5. Im Test „Geteilte Aufmerksamkeit“ verbessert sich die Leistung nicht. Die übrigen Tests „Alertness“ und „Go/Nogo“ sind nach Elektrolytanhebung schlechter bearbeitet worden. Bei der „Wiener Form A“ gibt es keine signifikanten Unterschiede, der Test wird von den Patienten mit angehobenem Serumnatriumspiegel insgesamt besser bearbeitet. Einen Überblick über die relevanten Zeiten und Fehlerzahlen vor und nach Elektrolytanhebung und im Vergleich zu den gesunden Probanden gibt Tabelle 4.

1.1 TAP

1.1.1 Alertness

Beim Test „Alertness“, also der Reaktionsgeschwindigkeit über einen etwas längeren Zeitraum, werden Mittelwert und Standardabweichung ausgegeben. Untersucht wird die Reaktion auf einen unangekündigten Reiz. Die Mittelwerte der „Alertness“ zeigen sich bei dem Patientenkollektiv vor Erhöhung des Serumnatriumwertes mit 262,56 ms im Durchschnitt und mit 281,81 ms nach Elektrolytanhebung. Die Reaktionszeit ist vor Anhebung um 19,25 ms schneller. Eine graphische Darstellung der Ergebnisse ist in Abbildung 9 zu sehen. Die Standardabweichung beträgt vor Elektrolyterhöhung 40,11 und danach 82,72. Beim statistischen Vergleich ergibt sich ein p-Wert von 0,344.

Wie in Abbildung 7 zu sehen, hat die „phasische Alertness“, also die Reaktionsgeschwindigkeit bei angekündigtem Signal, bei den Patienten in Hyponatriämie einen Mittelwert von 0,045. Im Vergleich dazu beträgt sie bei denselben Patienten mit angehobenem Serumnatriumwert 0,051. Dies entspricht einer Verbesserung um 12%. Die Standardabweichungen liegen bei 0,062 bzw. 0,0516. Mit

III. Ergebnisse

einem p-Wert von 0,759 ergibt der Vergleich keinen signifikanten Unterschied. In die Berechnung der „phasischen Alertness“ $(MDRZ.o - MDRZ.m) : MDRZ.ges$ fließen die Mediane der Reaktionszeit mit ein. Bei den gesunden Probanden liegen der Mittelwert der „Alertness“ bei 213,38 ms, die Standardabweichung bei 37,5 und der Kennwert der „phasischen Alertness“ bei 0,030. Sowohl im Vergleich mit den Leistungen der Patienten vor als auch nach Elektrolytanhebung ist die Reaktionsgeschwindigkeit der gesunden Probanden höher. Der Kennwert der „phasischen Alertness“ zeigt ein etwas schlechteres Ergebnis als bei den Patienten sowohl vor als auch nach Erhöhung des Serumnatriumspiegels.

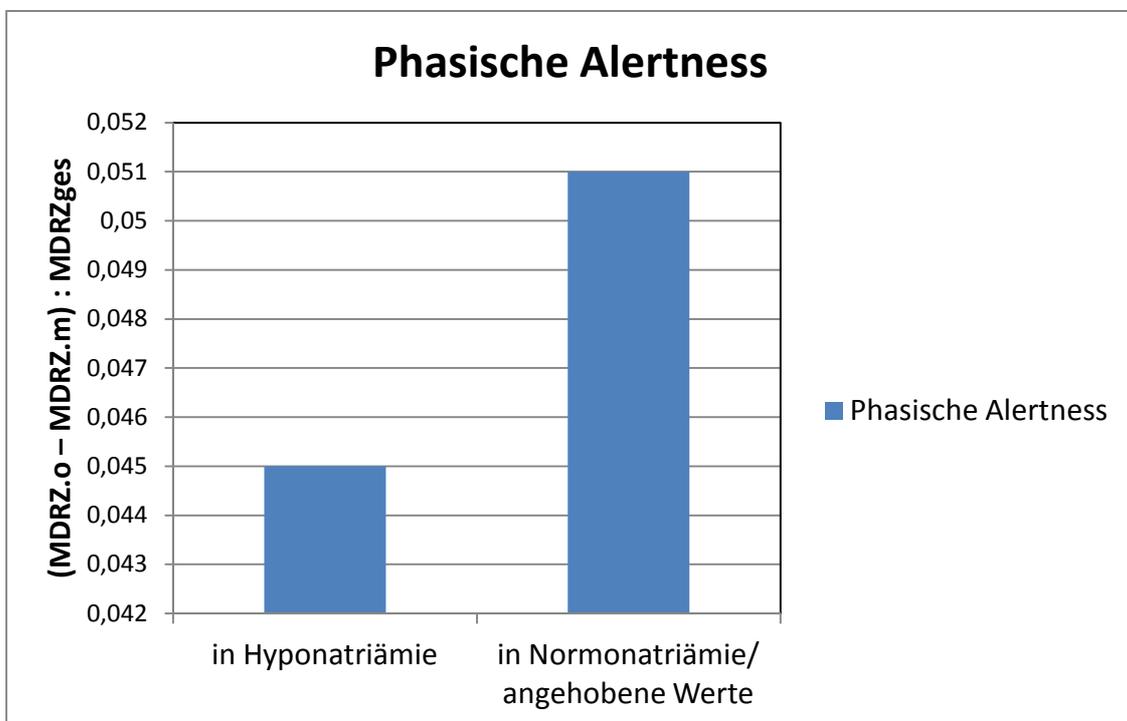


Abb. 7: Ergebnis Phasische Alertness

1.1.2 Daueraufmerksamkeit

Bei dem Untertest „Daueraufmerksamkeit“ werden die Auslassungen gezählt. Ausgegeben wird zusätzlich die Standardabweichung. Vor Anhebung des Natriumspiegels liegt die Anzahl der Auslassungen bei durchschnittlich 14,19 nach Anhebung bei 11,69. Wie in Abbildung 8 dargestellt, werden in der zweiten Testung durchschnittlich 2,5 Auslassungen weniger gemacht. Die Standardabweichung vor Elektrolytanhebung liegt bei 12,12, nach Erhöhung des Serumnatriumspiegels bei

III. Ergebnisse

11,69. Die Ergebnisse entsprechen einer Verbesserung der durchschnittlichen Leistung um 17,6%. Bei einem p-Wert von 0,341 ergibt sich kein signifikanter Unterschied. Die Anzahl der Auslassungen beträgt bei den gesunden Probanden 10.

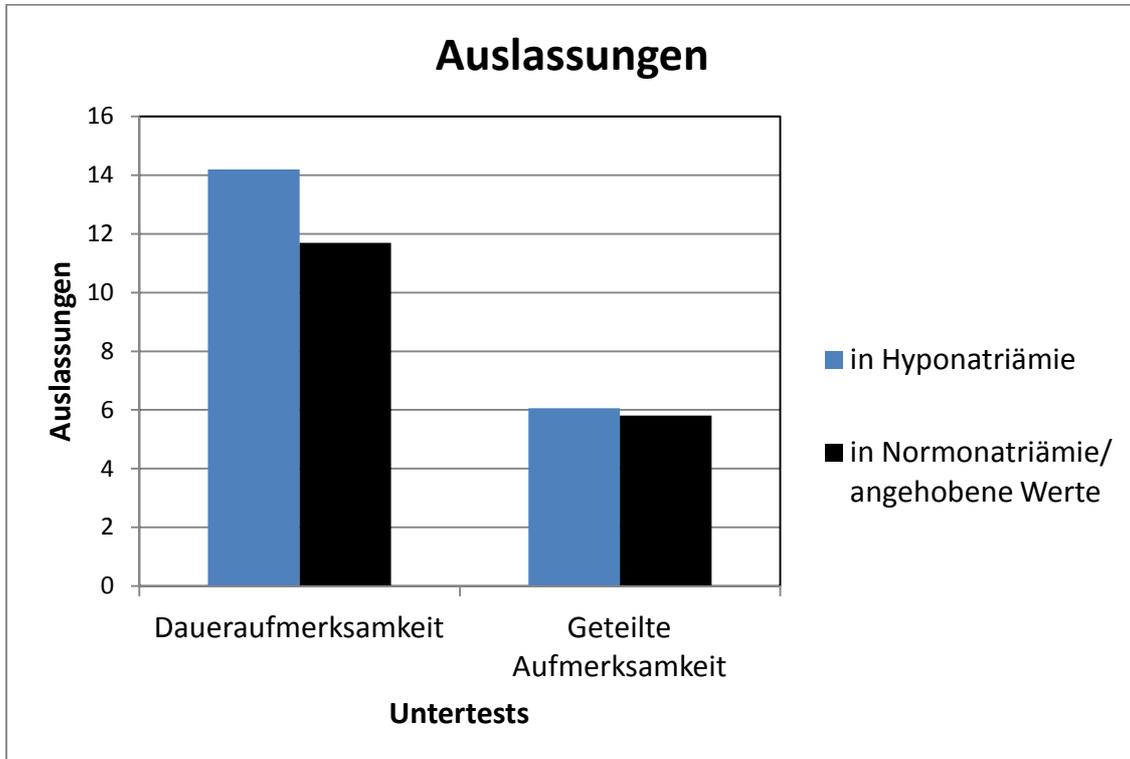


Abb. 8: Auslassungen bei Daueraufmerksamkeit und Geteilter Aufmerksamkeit

1.1.3 Geteilte Aufmerksamkeit

Die Auslassungen bei dem Test „Geteilte Aufmerksamkeit“ betragen bei den Messungen in Hyponatriämie 6,06 und bei angehobenen Serumnatriumwerten 5,81. Graphisch veranschaulicht ist der Vergleich in Abbildung 8. Die Standardabweichung zeigt einen Wert von 4,61 vor Elektrolytanhebung und 5,06 danach. Dies entspricht einer durchschnittlichen Verbesserung der Leistung um 4,1%. Es ergibt sich bei einem p-Wert von 0,784 keine Signifikanz. Die Leistung der Probanden ist mit einer Anzahl von Auslassungen von 1,75 deutlich besser als die Leistung der getesteten Patienten.

III. Ergebnisse

1.1.4 Go/Nogo

Beim Untertest „Go/Nogo“ werden Standardabweichung und die Reaktionsgeschwindigkeit als Mittelwert ausgegeben. Bei der Reaktionsgeschwindigkeit ergibt der Durchschnittswert vor Elektrolytanhebung 590,81 ms und danach 602,25 ms. In der zweiten Messung wird der Test um durchschnittlich 11,44 ms langsamer bearbeitet, was in Abbildung 9 graphisch veranschaulicht ist. Die Standardabweichung liegt bei 99,63 bzw. 106,95. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,760 nicht signifikant. Die durchschnittliche Reaktionszeit der Probanden liegt bei 490,38 ms.

Tbl.4: Latenz der Antwortzeit und Fehler in den Aufmerksamkeitstests vor und nach Elektrolytanhebung sowie im Vergleich zu den gesunden Probanden

	Hyponatriämie	Normonatriämie/ Angehobene Werte	p-Wert	Gesunde Probanden
Alertness in ms	263	282	0,34	213
Physische Alertness	0,045	0,051	0,76	0,030
Daueraufmerksamkeit Anzahl Fehler	14	12	0,34	10
Get. Aufmerksamkeit Anzahl Fehler	6	6	0,78	2
Go/Nogo in ms	591	602	0,76	490
Reaktionszeit Wiener Form A in ms	107	106	0,78	82
PR zeitgerechte Reaktionen	22	31	0,14	55
PR verspätete Reaktionen	28	33	0,53	45

ms = Millisekunden, Get. Aufmerksamkeit = Geteilte Aufmerksamkeit, PR = Prozentrang

1.2 Wiener Form A

Durch Gebrauch des Tests „Wiener Form A“ ist es möglich, die Mediane der Reaktionszeit und Prozentränge der unten genannten Variablen vor und nach Elektrolytanhebung zu vergleichen. Durch die Untersuchung des Prozentrangs wird gewährleistet, dass auch Alter, Geschlecht und Bildungsgrad mit berücksichtigt werden. Bei diesem Test liegt der Fokus der Untersuchung auf der Analyse des Medians der Reaktionszeit, der zeitgerechten Reaktionen und der verspäteten Reaktionen (beide letzteren Variablen ausgegeben in Prozenträngen). Die Untersuchung von richtigen,

III. Ergebnisse

falschen und ausgelassenen Reaktionen wurde nicht durchgeführt. Richtige Reaktionen stellen ein Maß für die selektive Aufmerksamkeit dar, welche in der TAP mit mehr Patienten untersucht wird. Falsche Reaktionen korrelieren mit der Aufmerksamkeitsfunktion. Diese wird in der „phasischen Alertness“ und der „Daueraufmerksamkeit“ mit mehr Patienten untersucht. Die ausgelassenen Reaktionen werden deshalb nicht genauer untersucht, weil laut Manual (G. Schuhfried 2006) die verspäteten Reaktionen im Vergleich aussagekräftiger sind. Die Mediane der Reaktionszeit wurden vor und nach Elektrolytanhebung gemessen. Der Unterschied ergibt einen Z-Wert von $-0,275$, was mit einem p-Wert von $0,783$ kein signifikantes Ergebnis liefert. Je kürzer die Reaktionszeit, umso besser. Der Median der Reaktionszeit in Hyponatriämie beträgt 107 Millisekunden nach Erhöhung des Serumnatriumwerts 106 Millisekunden. Die Ergebnisse sind demnach annähernd gleich, graphisch veranschaulicht in Abbildung 9. Der Median der Reaktionszeit bei den Probanden liegt bei 0,82 Sekunden.

Zum Vergleich der zeitgerechten Reaktionen werden die Prozentränge herangezogen. Je höher der Prozentrang, umso besser.

- Prozentrang < 16 = unterdurchschnittlich
- 16-24 = unterdurchschnittlich bis durchschnittlich
- 25-75 = durchschnittlich
- 76-84 = durchschnittlich bis überdurchschnittlich
- > 84 = klar überdurchschnittlich (G. Schuhfried 2006)

III. Ergebnisse

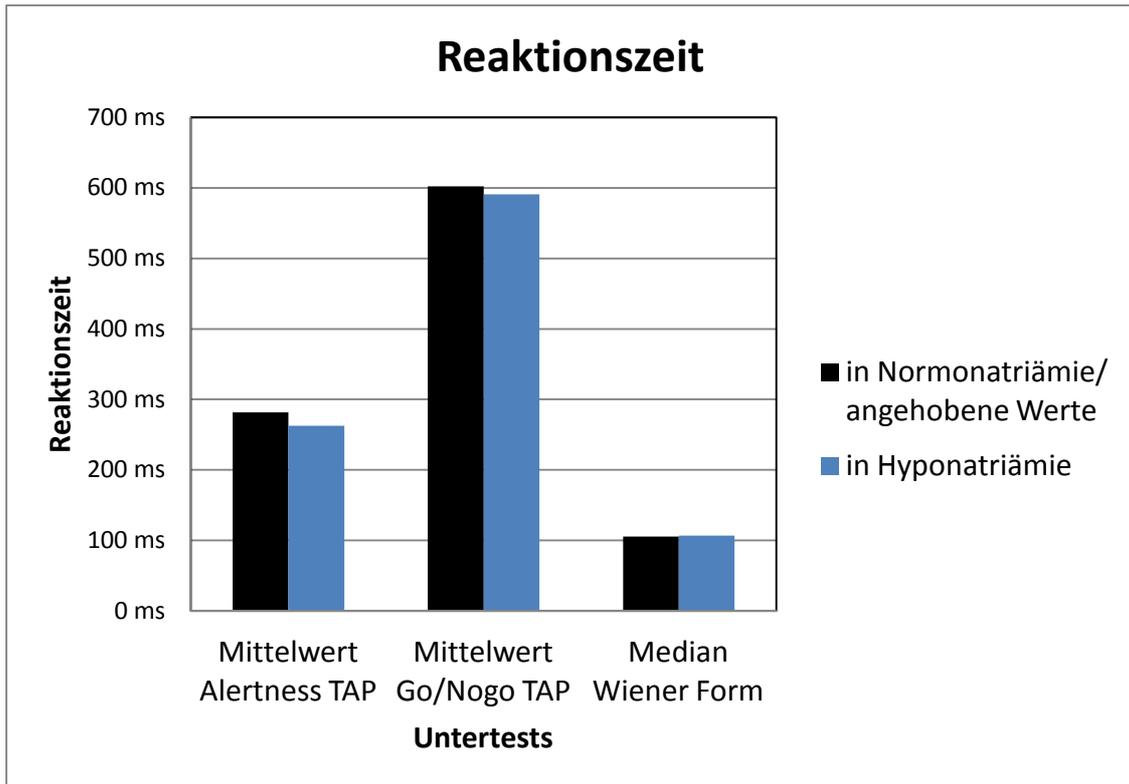


Abb. 9: Reaktionszeiten bei Alertness, Go/Nogo und Wiener Form

Wie in Abbildung 10 graphisch veranschaulicht, liegt der Prozentrang der zeitgerechten Reaktionen in Hyponatriämie bei 21,58. Das entspricht einer unterdurchschnittlichen bis durchschnittlichen Leistung. In der Normonatriämie liegt der Prozentrang bei 31,25. Dies entspricht einer durchschnittlichen Leistung. In der zweiten Messung ist der Prozentrang demnach um 9,67 höher. Die Leistung der Probanden liegt bei einem Prozentrang von 54,71. Sie wird als durchschnittlich eingestuft. Die Leistung der Patienten in Bezug auf die zeitgerechten Reaktionen im Test steigt bei angehobenen Serumnatriumwerten und nähert sich der der Probanden an. Beim Vergleich der zeitgerechten Reaktionen vorher und nachher beträgt der Z-Wert -1,479. Dieses Ergebnis ist mit einem p-Wert von 0,139 nicht signifikant. Die Leistung der Patienten in Bezug auf die zeitgerechten Reaktionen im Test bessert sich bei angehobenen Werten. Beim Vergleich der Prozentränge der verspäteten Reaktionen ergibt sich mit einem Z-Wert von -0,623 und einem p-Wert von 0,533 ebenfalls kein signifikanter Unterschied. Je höher der Prozentrang der verspäteten Reaktionen ist, umso besser. Der Prozentrang der verspäteten Reaktionen liegt in Hyponatriämie bei 27,92, nach Anhebung des Serumnatriumwerts bei 32,92. Beide Prozentränge werden als durchschnittlich

III. Ergebnisse

eingestuft. Die Differenz beträgt 5. Das Ergebnis wird in Abbildung 10 graphisch dargestellt. Die Probanden nehmen mit ihren Leistungen einen Prozentrang von 44,71 ein (ebenfalls durchschnittliche Leistung). Die verspäteten Reaktionen häufen sich in der Messung in Hyponatriämie. Die Fähigkeit, Reaktionen gegen Störung auszuführen, scheint herabgesetzt. Keines der Ergebnisse ist signifikant.

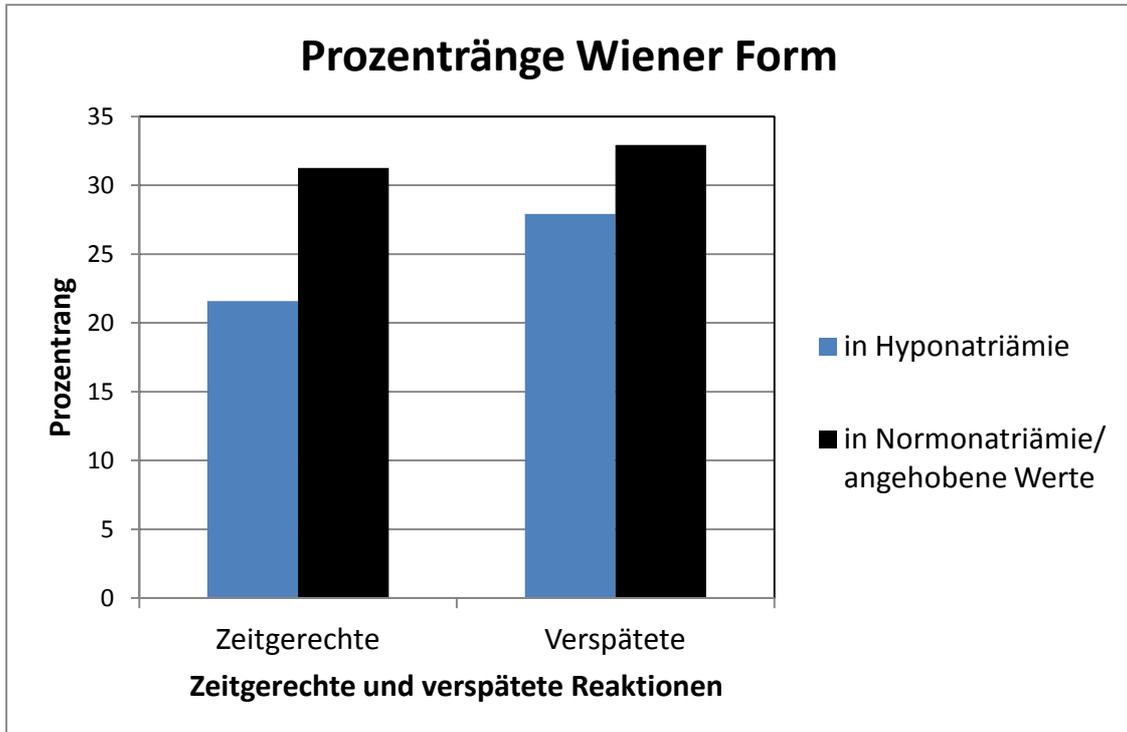


Abb. 10: Prozentränge für zeitgerechte und verspätete Reaktionen der Wiener Form

2. **Klinische Symptomatik vor und nach Therapie der milden und moderaten Hyponatriämie**

Mit dem Fragebogen kann Auskunft über die Häufigkeit verschiedener Symptome von allen befragten Patienten (N=18) vor und nach Erhöhung des Serumnatriumspiegels erhalten werden. Eine signifikante Verbesserung ergibt sich in Bezug auf Symptombefreiheit bei den Symptomen Krämpfe und Müdigkeit. Bei der Frage nach der Gangunsicherheit in Hyponatriämie im Vergleich zur Gangunsicherheit bei erhöhten Serumnatriumwerten zeigt sich eine Besserungstendenz danach. Ein Überblick über die Veränderung der verschiedenen klinischen Symptome ist in Abbildung 11 graphisch dargestellt. Die Erörterung erfolgt in Prozentangaben als Maß für die Häufigkeitsverteilung der Symptome vor und nach Elektrolytanhebung. Bei der Auswertung wurden diese Häufigkeitsunterschiede analysiert. 55,6% der befragten Patienten geben vor Elektrolytanhebung an, keine **Kopfschmerzen** zu haben, nach Anhebung 77,8%. 11,1% geben leichte Kopfschmerzen an, nach Anhebung 5,6%. 11,1% geben an mittelstarke Kopfschmerzen zu haben, nach Anhebung 16,7%. 22,2% haben in der Hyponatriämie starke Kopfschmerzen. Keiner der Patienten klagt darüber nach Elektrolytanhebung. Beim Vergleich der Symptommhäufigkeit vor und nach Elektrolytanhebung ergibt sich mit einem p-Wert von 0,189 kein signifikanter Unterschied.

III. Ergebnisse

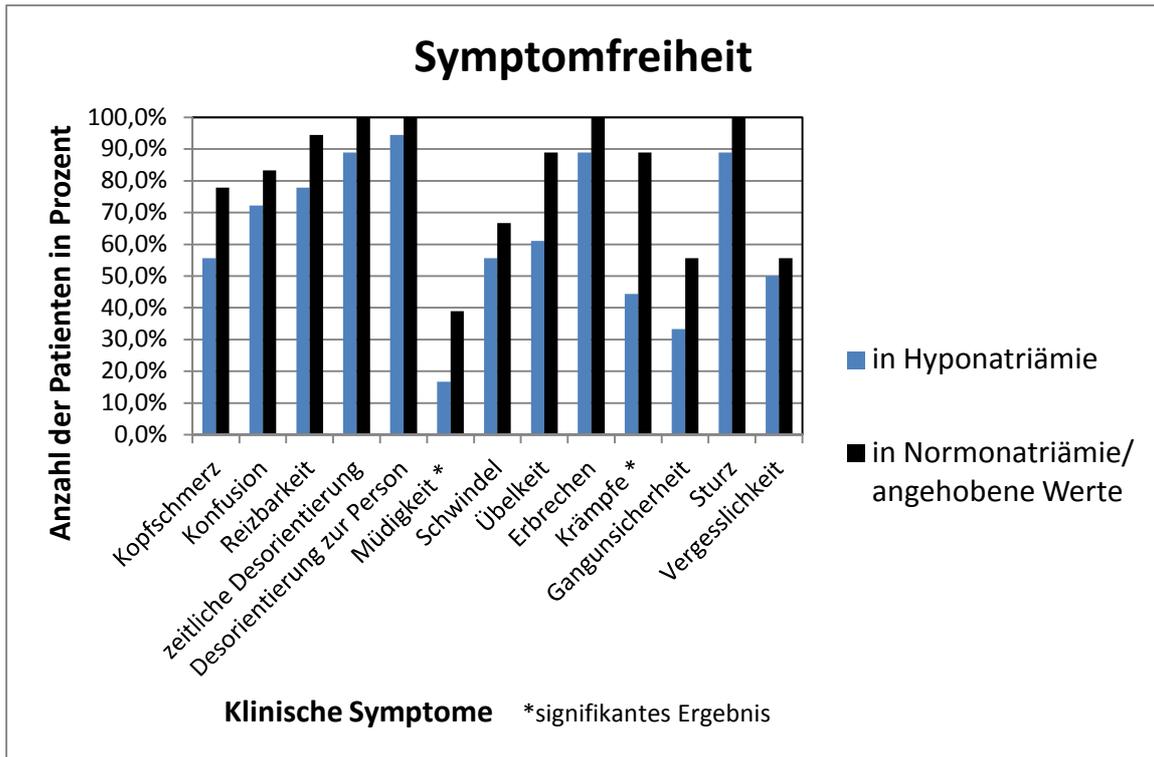


Abb. 11: Veränderung der Symptomfreiheit vor und nach Therapie

Beim Symptom **Konfusion** geben 72,2% in Hyponatriämie eine Symptomlosigkeit diesbezüglich an, bei erhöhten Serumnatriumwerten 83,3%. 16,7% geben eine leichte Konfusion in Hyponatriämie an, 5,6% nach Anhebung. 5,6% klagen über mittelschwere Konfusion vor und 11,1% nach Elektrolytanhebung. Dafür ist nach Anhebung von vormals 5,6% niemand mehr von starker Konfusion betroffen. Mit einem p-Wert von 0,506 ergibt der Vergleich der Prozente keinen signifikanten Unterschied.

77,8% sind in Hyponatriämie nicht von **Reizbarkeit** geplagt, nach Anhebung sind es 94,4%. 11,1% geben eine leichte Reizbarkeit in Hyponatriämie an, 5,6% eine mittelschwere Reizbarkeit und 5,6% eine starke Reizbarkeit. Nur 5,6% sind bei erhöhten Serumnatriumwerten von leichter Reizbarkeit betroffen. Mittelschwere und starke Reizbarkeit treten dann nicht mehr auf. Der p-Wert liegt hier bei 0,250 und das Ergebnis ist damit nicht signifikant.

88,9% der Patienten geben an, **zeitlich** nicht **desorientiert** zu sein, 5,6% sind leicht und 5,6% mittelschwer von zeitlicher Desorientierung betroffen. Im Vergleich dazu sind nach Elektrolytanhebung 100% zeitlich orientiert.

Bei der **örtlichen Desorientierung** gibt es vor und nach Anhebung keinen Unterschied: 100% sind vorher erscheinungsfrei und 100% nachher.

III. Ergebnisse

94,4% sind nicht **zur Person desorientiert**, 5,6% sind leicht zur Person desorientiert; 100% nach Erhöhung des Natriumspiegels.

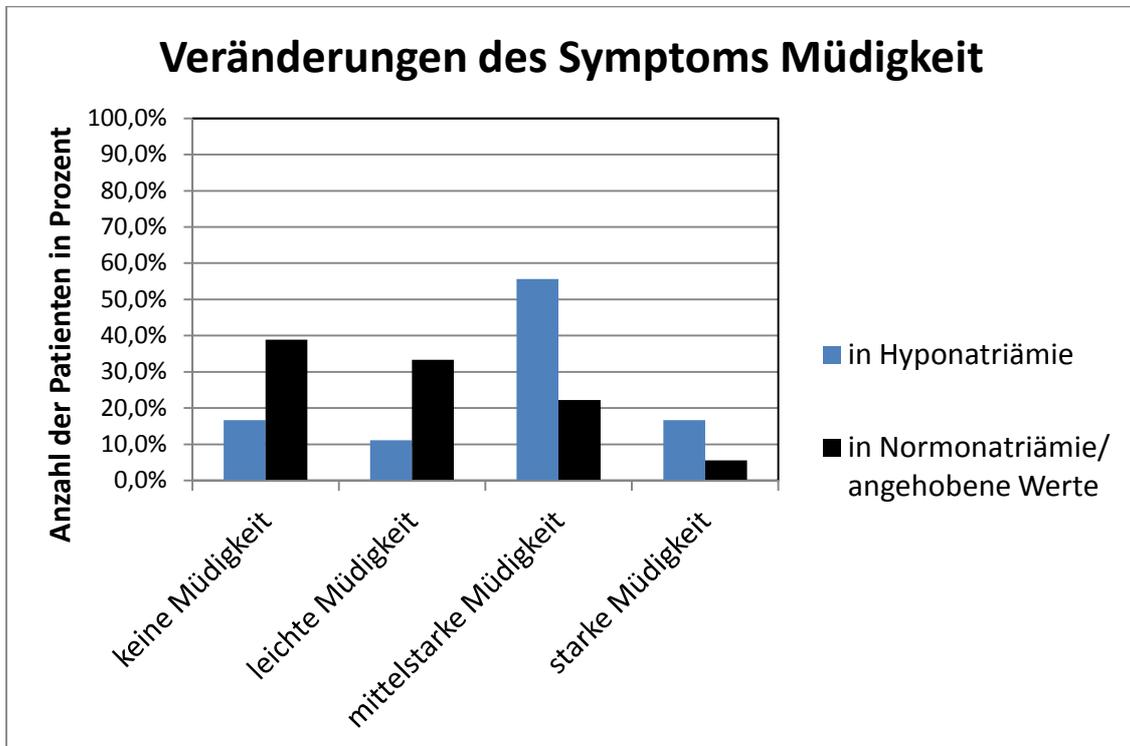


Abb.12: Symptom Müdigkeit

16,7% der untersuchten Patienten geben vor der Anhebung des Natriumspiegels an, keine verstärkte **Müdigkeit** zu spüren, 11,1% der Patienten geben eine leichte Müdigkeit in Hyponatriämie an und 55,6% eine mittelstarke Müdigkeit. 16,7% klagen über eine sehr schwere Symptomatik. Nach Anhebung der Elektrolyte geben 38,9% an, keine verstärkte Müdigkeit zu verspüren, 33,3% geben eine leichte Müdigkeit an und 22,2% eine mittelschwere. Nur noch 5,6% beklagen eine sehr ausgeprägte Müdigkeit. Mit einem p-Wert von 0,040 ist das Ergebnis signifikant. Die graphische Aufarbeitung der Daten ist in Abbildung 12 zu sehen.

Über **Schwindel** von sehr starkem Ausmaß klagen 11,1% der befragten Patienten, wohingegen 55,6% angeben, keinen Schwindel zu verspüren. Einen leichten Schwindel haben 22,2% und 11,1% mittelschweren Schwindel. Bei angehobenen Serumnatriumwerten sind es nur noch 5,6%, die sich über sehr starken Schwindel beschweren und 66,7% sind frei von Schwindelsymptomatik. 22,2% geben leichten

III. Ergebnisse

Schwindel an und 5,6% einen mittelschweren Schwindel. Der p-Wert liegt bei 0,506 und ergibt somit keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Messungen.

61,1% der Patienten verspüren vor Elektrolytanhebung keinerlei **Übelkeit**. 22,2% klagen über leichte Übelkeit und 11,1% über mittelstarke Übelkeit. 5,6% geben an, eine starke Übelkeit zu verspüren. Nach Anhebung sind es 88,9%, die frei von Übelkeit sind. Nur noch 11,1% haben eine leichte Übelkeit. Mittelstarke und sehr starke Übelkeit treten nicht mehr auf. Mit einem p-Wert von 0,125 ist der Unterschied nicht signifikant. Vor Anhebung des Natriums geben 88,9% der Patienten an, in letzter Zeit nicht **erbrochen** zu haben. 11,1% haben erbrochen. Nach Anhebung des Serumnatriumwertes sind 100% beschwerdefrei.

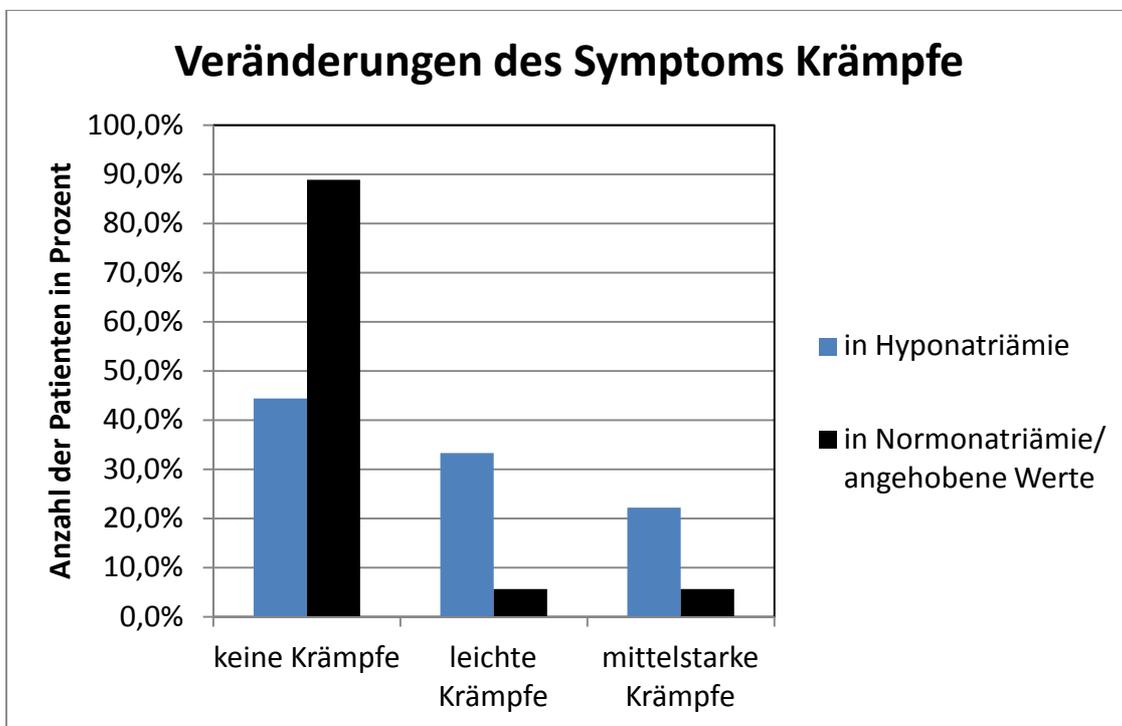


Abb. 13: Symptom Krämpfe

In der ersten Messung sind 44,4% der Patienten von keinen **Krämpfen** betroffen. 33,3% klagen über leichte Krämpfe und 22,2% beklagen sich über stärkere Krämpfe. Nach Erhöhung des Natriumspiegels geben 88,9% eine Beschwerdefreiheit an und nur noch 5,6% klagen über leichte Krämpfe. 5,6% klagen über stärkere Krämpfe. Mit einem p-Wert von 0,018 ist dieser Unterschied signifikant. In Abbildung 13 sind die Unterschiede graphisch dargestellt.

III. Ergebnisse

33,3% der Patienten geben an, keine **Gangunsicherheit** zu verspüren. 22,2% verspüren leichte Gangunsicherheit, 27,8% eine mittelstark ausgeprägte Gangunsicherheit und 16,7% eine stark ausgeprägte. Nach Anheben des Serumnatriumwertes sind es 55,6%, die beschwerdefrei sind. 27,8% sind noch von leichter Gangunsicherheit betroffen, 5,6% von einer mittelstark ausgeprägten Gangunsicherheit und 11,1% von starker. Der p-Wert liegt bei 0,092 und zeigt damit eine Tendenz zur Besserung der Symptomatik von Gangunsicherheit nach einer Anhebung des Natriumwertes. Die Unterschiede der Symptommhäufigkeit vor und nach Elektrolyterhöhung sind in Abbildung 14 zu sehen.

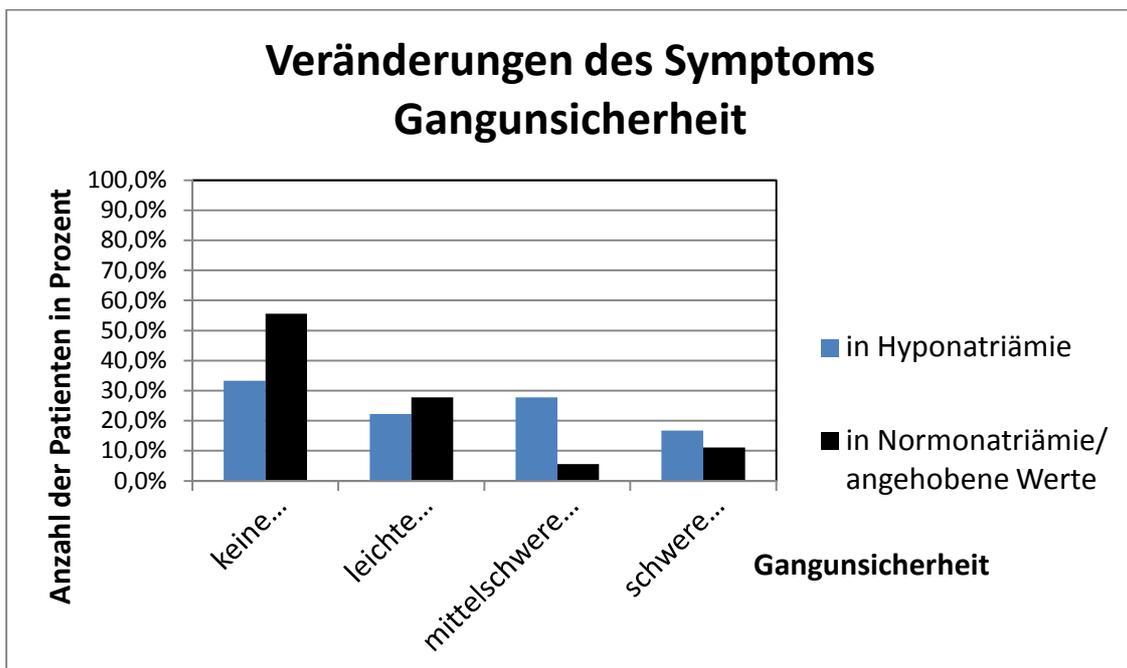


Abb. 14: Symptom Gangunsicherheit

88,9% berichten über keine stattgehabten **Stürze** in der letzten Vergangenheit. 11,1% haben einen Sturz gehabt. Nach der Anhebung auf einen subnormalen bis normalen Serumnatriumwert geben 100% an, nicht gestürzt zu sein.

50,0% geben an, in letzter Zeit nicht **vergesslich** gewesen zu sein. 16,7% sind von leichter Vergesslichkeit betroffen und 33,3% von einer mittelstarken Vergesslichkeit. Nach Anhebung sind 55,6% nicht mehr vergesslich und 44,4% geben eine leichte Vergesslichkeit an. Der p-Wert beträgt 1.

IV. Diskussion

Trotz der Häufigkeit eines erniedrigten Serumnatriumspiegels bei vielen v.a. internistischen und psychiatrischen Patienten gibt es kaum Studien, die sich mit der neurokognitiven Funktion und der klinischen Symptomatik von Patienten mit milder und moderater Hyponatriämie beschäftigt haben. Wenig ist bisher über die Bedeutung dieser Elektrolytverschiebung im klinischen Alltag bekannt. Dies ist insofern relevant, als die milde und moderate Hyponatriämie die am häufigsten vorkommenden Formen der Hyponatriämie darstellen. Es wird diskutiert, dass aus den erniedrigten Serumnatriumwerten im Bereich zwischen 125 bis 134 mmol/l möglicherweise ein erhöhtes Sturzrisiko resultieren könnte (Sandhu u. a. 2009; Gankam Kengne u. a. 2008). Ein Sturz hat fast immer weitreichende Folgen für den betroffenen Patienten. Eine Einschätzung der Hyponatriämie bezüglich der Konzentrationsfähigkeit und der Schwindelsymptomatik wäre deshalb interessant. Benoit Renneboog (Renneboog u. a. 2006) hat in einer prospektiven Studie signifikante Ergebnisse in Tests der neurokognitiven Funktion bei Patienten mit milder und moderater Hyponatriämie erzielt. Ziel der vorliegenden Studie war es, die Auswirkungen der milden und moderaten Hyponatriämie mittels objektiven Aufmerksamkeitstests und subjektiv angegebener Symptome zu erfassen. Es fand der Vergleich mit der Vorstudie von Benoit Renneboog statt.

1. Veränderung der Aufmerksamkeitsfunktion bei Patienten mit einer milden und moderaten Hyponatriämie

Im Longitudinalvergleich der Testergebnisse kommt es im Vergleich zu den Leistungen in Hyponatriämie in Normnatriämie bzw. bei angehobenen Serumnatriumwerten zwar zu verbesserten Werten in den Tests für Aufmerksamkeitsleistungen bei der Daueraufmerksamkeit und bei der phasischen Alertness. Es zeigt sich jedoch keine Signifikanz im Vergleich zur Hyponatriämie. Die anderen Ergebnisse der Aufmerksamkeitstests zeigen keine Verbesserungen, teilweise sogar eher Verschlechterungen. Unter Stress scheinen die Patienten in Normnatriämie bzw. bei angehobenen Serumnatriumwerten adäquater zu reagieren, es ergibt sich aber wiederum kein signifikantes Ergebnis. In so gut wie allen Kategorien der erfragten klinischen

IV. Diskussion

Symptome kommt es zu einer gewissen Verbesserung; insbesondere bei Müdigkeit und Krämpfen (gefragt wurde nach Wadenkrämpfen), bei welchen die Ergebnisse signifikant waren. Bei der Gangunsicherheit zeigt sich eine statistisch nachgewiesene Tendenz zur Besserung.

Die Ergebnisse zeigen demnach, im Gegensatz zur Vorstudie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u.a. 2006), dass die Anhebung eines mäßig erniedrigten Serumnatriumspiegels keinen signifikanten Einfluss auf die Aufmerksamkeitsfunktion hat.

1.1 TAP und Wiener Form A

Insgesamt bestätigt sich die Annahme, dass es zu einer Verbesserung in der Aufmerksamkeitsleistung kommt, nicht. Eine Signifikanz ergibt sich bei keinem der Tests. Beim Test „Alertness“, also der Reaktionsgeschwindigkeit über einen bestimmten Zeitraum, verlangsamt sich die Reaktionszeit nach Elektrolytanhebung sogar, aber nicht signifikant. Verglichen werden die Mittelwerte. Ein Grund für die scheinbare Verschlechterung könnte die hohe Standardabweichung sein, welche eine sehr inhomogene Leistung der getesteten Personengruppe anzeigt. Eine hohe Standardabweichung bedeutet starke Ausreißer in evtl. beide Richtungen und kann das Ergebnis verzerren. Insbesondere in der zweiten Messung (in Normnatriämie/bei angehobenen Natriumwerten) ist die Standardabweichung sehr hoch.

In der „phasischen Alertness“, also der Reaktionsgeschwindigkeit bei angekündigtem Signal, zeigt sich eine leichte Verbesserung. Der Grund, warum sich „Alertness“ und „phasische Alertness“ unterschiedlich verhalten, könnte zum einen daran liegen, dass die Aufmerksamkeit der Patienten bei angekündigtem Signal höher ist, zum anderen aber auch weil zur Berechnung der „phasischen Alertness“ eine Formel mit Medianen verwendet wird. Mediane sind per se weniger anfällig für Ausreißer. Im Vergleich zu den gesunden Probanden liegen die Leistungen der Patienten mit erniedrigten und angehobenen Serumnatriumwerten bezogen auf die „Alertness“ unter den Leistungen der gesunden Probanden. Die „phasische Alertness“ zeigt bei den getesteten gesunden Probanden schlechtere Werte. Möglicherweise ist dieses paradoxe Ergebnis eine

IV. Diskussion

Verzerrung durch die sehr viel höhere Standardabweichung in der zweiten Messung der hyponatriämischen Patienten.

In der „Daueraufmerksamkeit“ verbessert sich die Leistung der Patienten nach Elektrolyterhöhung und nähert sich der Leistung der gesunden Probanden an. Signifikant ist das Ergebnis der „Daueraufmerksamkeit“ nicht.

Die Leistungen der „geteilten Aufmerksamkeit“ verbessern sich bei angehobenen Serumnatriumwerten nicht wesentlich.

Im Test „Go/Nogo“ zeigen sich schlechtere Leistungen nach Elektrolytanhebung. Die Verschlechterung ist nicht signifikant. In beiden Tests schneiden die gesunden Probanden besser ab als die Patienten nach Anhebung des Serumnatriumspiegels.

Im Test „Wiener Form A“ werden die Mediane der Reaktionszeit und Prozentränge verglichen. Es zeigt sich so gut wie kein Unterschied bei der hier gemessenen Reaktionszeit vor und nach Elektrolyterhöhung. Wie schon im Test „Alertness“ beobachtet, scheint die reine Reaktionszeit von einer Hyponatriämie nicht betroffen zu sein. Der Prozentrang der zeitgerechten Reaktionen in Hyponatriämie zeigt vor Anhebung ein unterdurchschnittliches bis durchschnittliches Ergebnis. Nach Elektrolytanhebung steigt der Prozentrang auf eine durchschnittliche Leistung und nähert sich den Ergebnissen der Probanden an. Es resultiert eine leichte Verbesserung. Eine leichte Verbesserung ist auch beim Prozentrang der verspäteten Reaktionen nach Elektrolytanhebung zu verzeichnen. Keines der Ergebnisse ist signifikant. Möglicherweise mag die Stressresistenz höher sein, was in Zusammenhang mit der weniger starken Müdigkeit in Normnatriämie gebracht werden könnte. Die Frage, warum sich die reine Reaktionszeit nicht verbessert, die zeitgerechten und verspäteten Reaktionen aber schon, ist nicht eindeutig zu beantworten. Ein Grund könnte sein, dass sich -wie oben erwähnt- die getestete Person in dieser künstlich herbeigeführten Überforderungssituation zwischen Geschwindigkeit und Sicherheit entscheiden muss. Ganz offensichtlich entschied sich die Mehrzahl der getesteten Patienten für die Sicherheit, weswegen sich bessere Leistungen bei den zeitgerechten Reaktionen zeigen, bei der Reaktionszeit aber nicht.

In keinem der Untertests zeigte sich eine Signifikanz. Dies liegt vermutlich an der geringen Anzahl der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Die Medikationszeit ist mit 14 Tagen relativ kurz. Eventuell würden sich andere Ergebnisse zeigen, wenn die

IV. Diskussion

Einnahmezeit verdoppelt worden wäre. Inwieweit sich der Körper in nur zwei Wochen an den neuen Serumnatriumspiegel adaptiert ist, besonders deswegen schwierig zu beurteilen, weil bei der vorliegenden Studie keine Zwischenkontrollen der Blutwerte stattfanden. Insofern kann nicht beurteilt werden, wie sich die Serumnatriumwerte in dieser Zeit entwickelten. Möglicherweise variierte auch die Compliance der getesteten Patienten. Es ist vorstellbar, dass die Medikation erst in der zweiten Woche eingenommen wurde und eine echte Adaptation des Organismus damit nicht stattfinden konnte, auch wenn der Natriumwert im Blut der Norm entsprach. Hinzu kommt, dass von den 18 Patienten tatsächlich nur neun eine echte „Normonatriämie“, also Werte größer oder gleich 135 mmol/l erreichten. Der Durchschnittswert in der zweiten Messung liegt bei der TAP bei durchschnittlich 133,9 mmol/l, im Wiener Test beträgt der durchschnittliche Wert nach Anhebung 134,3 mmol/l. Der Grund für die teilweise zu niedrige Anhebung des Natriumspiegels ist, dass ein sehr mildes Medikament, nämlich Kochsalz, zur Anhebung des Serumnatriumspiegels verwendet wurde. Mit Vaptanen hätten die Natriumspiegel bei Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie vermutlich suffizienter angehoben werden können. Auch eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Lerneffekt und Messfehler ist vorstellbar.

Da in der vorliegenden Studie keine signifikanten Ergebnisse gezeigt werden können, sollten weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl, längerer Einnahmedauer und wirkungsvolleren Medikamenten (z.B. Vaptanen) stattfinden. Auch die Durchführung in doppelblindem Studiendesign und in echter Normonatriämie mit Werten durchgängig über 135 mmol/l würde die Aussagekraft der Studie um ein Vielfaches verbessern.

1.2 Klinische Veränderungen

Die Klinischen Veränderungen durch die Anhebung des Serumnatriumspiegels werden in 14 Kategorien abgefragt. In 13 Kategorien wird eine Verbesserung der Symptomatik von den befragten Patienten angegeben. In wenigen Kategorien zeigen sich signifikante Veränderungen. Eine Signifikanz ergibt sich bei den Symptomen Krämpfe (Wadenkrämpfe) und Müdigkeit; eine Tendenz bei Gangunsicherheit. Natrium könnte im Zusammenhang mit der muskulären Funktion eine Rolle spielen und beeinflusst deswegen möglicherweise neben Magnesium das Auftreten von Krämpfen. Das Symptom der Müdigkeit tritt bei Verlust an Elektrolyten (beispielsweise bei

IV. Diskussion

anhaltendem Durchfall) regelhaft auf. Deswegen ist möglicherweise die erwartete signifikante Verbesserung dieses Symptoms bei Anhebung des zu niedrigen Natriumspiegels im Blut eingetreten. Im Zusammenhang mit Gangunsicherheit scheint das Natrium ebenfalls eine Rolle zu spielen. Denkbar ist eine Beeinflussung des Gleichgewichtorgans durch eine veränderte Serumnatriumkonzentration sowie eine Veränderung in der neuromuskulären Leistung. Nachdem in der vorliegenden Studie nur die Symptomatik, nicht aber die Pathogenese untersucht wurde, kann die Ursache für die Veränderungen nicht geklärt werden.

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit sehr schweren chronischen Erkrankungen ausgeschlossen. Die Veränderungen sind also nicht auf eine Verbesserung oder Verschlechterung der Grundkrankheit zurückzuführen. Eine Veränderung der gesundheitlichen Situation kann vielmehr auf die Veränderung des einen Einflussfaktors, nämlich des Serumnatriumwerts, zurückgeführt werden.

Für die positivere Einschätzung der Patienten in der zweiten Messung muss jedoch sicherlich auch ein zusätzlicher Placeboeffekt in Betracht gezogen werden. Sowohl der Beginn einer medikamentösen Therapie als auch die intensive ärztliche Zuwendung bewirken eine positivere Einschätzung der gesundheitlichen Situation. Das gilt insbesondere für Patienten mit chronischen Krankheiten. Es fand eine Anhebung des Serumnatriumspiegels von 128,7 mmol/l auf 133,7 mmol/l statt. Obwohl, wie oben diskutiert, auch hier keine Anhebung in die Normnatriämie erreicht wurde, zeigten sich doch deutliche Verbesserungen. Womöglich reichte die Anhebung von durchschnittlich 5 mmol/l aus, um eine Besserung der im Fragebogen benannten klinischen Symptome zu erlangen. Die Symptomatik sollte, wie erwähnt, an einer größeren Kohorte in einem randomisierten doppelblinden Studiendesign getestet werden, um eine echte Aussage treffen zu können.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Der Versuchsaufbau, die Versuchsdurchführung und das verwendete Material sind zur Feststellung von Einbußen bei der Aufmerksamkeit und Konzentration geeignet. Sinnvoll ist auch die Abfrage der Symptome der Patienten mittels Fragebogen. 16 Patienten bearbeiteten die Tests der TAP, 12 Patienten vom gleichen Kollektiv den Test des Wiener Testsystems. Den Fragebogen zu den klinischen Symptomen beantworteten 18 Patienten. Bei einer höheren Patientenzahl, etwa wie im Studienprotokoll angegeben 20, wären gegebenenfalls mehr Ergebnisse in den Aufmerksamkeitstest als auch in der klinischen Befragung signifikant gewesen. Ebenso wären die Ergebnisse möglicherweise durch eine geringere Streuung eindeutiger. So zeigt doch die Mehrzahl der Untertests in der Aufmerksamkeitsprüfung in absoluten Zahlen eine Verbesserung (drei von fünf Tests). Vor allem aber bei der klinischen Symptomatik (Verbesserung in 13 von 14 Items) sind Verbesserungen zu beobachten.

Der vorliegenden Studie lagen sehr strenge Einschlusskriterien zugrunde. Durch die Verwendung von strengen Ein- und Ausschlusskriterien wurde die Rekrutierung zwar verkompliziert, gleichzeitig konnte aber sichergestellt werden, dass sich die an der Studie teilnehmenden Patienten in einem guten und stabilen Allgemeinzustand befanden. In der Phase der telefonischen Aufklärung über Studienablauf und –dauer gaben schon sehr viele gescreente Patienten, die eigentlich für die Studie in Frage gekommen wären, eine Absage. So konnte gewährleistet werden, dass es sich beim vorliegenden Patientenkollektiv um motivierte Probanden handelte.

Der durchschnittliche Ausgangswert des Serumnatriums liegt mit 128,7mmol/l ziemlich hoch. Möglicherweise haben gerade Patienten mit tieferen Natriumserumwerten abgesagt, weil ihr Allgemeinzustand entsprechend schlecht war. Gerade diesen Patienten könnte eine Anhebung ihres erniedrigten Natriumwertes eventuell helfen. Insofern wäre es in einer nachfolgenden Studie von Vorteil, mehr Patienten mit niedrigeren Natriumwerten motivieren zu können. Denkbar wäre auch eine Multicenterstudie durchzuführen, damit eine höhere Teilnehmerzahl akquiriert werden kann. Der durchschnittliche Serumnatriumwert konnte nur auf 133,4 mmol/l angehoben

werden. Mit wirkungsvolleren Medikamenten könnte der Wert weitergehoben und der Aussagewert der Studie damit verbessert werden.

2.2 Aufmerksamkeitstests

Bei der vorliegenden Studie wurden standardisierte Computertests verwendet. Die Tests, v.a. die TAP, werden vielfach und bewährt in der psychologischen und neurologischen Diagnostik benutzt. Validität, Objektivität und Reliabilität sind in hohem Maße gegeben. Beide Tests, TAP „Testbatterie der Aufmerksamkeitsprüfung“ (Zimmermann P & Fimm B 1995) und das Wiener Testsystem, (Determinationstest Version 32.00) sind dafür konstruiert, auch feine Veränderungen innerhalb einer Messreihe aufzuzeigen.

Da es sich bei der TAP um ein Programm handelt, mit dem sowohl die Instruktion als auch der Test und die Datenausgabe voll automatisiert sind und vom Computer ausgegeben werden, ist eine hinreichende Objektivität im Hinblick auf Durchführung und Auswertung der Tests gewährleistet. In vielen Studien im Bereich der Neurologie, Psychiatrie und Geriatrie wurde die TAP zum Nachweis von Konzentrationsschwierigkeiten, Müdigkeit, Störungen im Arbeitsgedächtnis sowie für die Beurteilung der Aufmerksamkeitsfähigkeit bei Alkohol- und Drogeneinnahme benutzt. Der Reliabilitätskoeffizient r (Retest-Reliabilität) des Tests „Alertness“ beträgt $r= 0,99$, der der „Geteilten Aufmerksamkeit“ $r= 0,990$ (Median RZ) bzw. $0,785$ (Auslassungen), von dem Test „Go/Nogo“ $r= 0,997$ (Median RZ) bzw. $0,959$ (Auslassungen). Der Reliabilitätskoeffizient für den Test der „Daueraufmerksamkeit“ lag bei Verfassung der Arbeit noch nicht vor, da dieser Test relativ neu ist (Zimmermann P & Fimm B 1995).

Genauso wie bei der TAP erfolgen die Durchführung sowie die Erklärung des Wiener Testsystems computergestützt, sind also weitestgehend unabhängig vom Testleiter. Ausgewertet werden die Daten von einem Computerprogramm. Sofern man sich an die Schemen zur Auswertung der Ergebnisse hält, ist auch die Interpretationsobjektivität gegeben.

Die Reliabilität dieses Tests liegt bei $r= 0,98$. In mehreren Studien im Bereich der Verkehrspsychologie wurde die Validität dieses Tests belegt. Es konnten signifikante Unterschiede zwischen der Normgruppe und psychiatrischen, neurologischen oder

IV. Diskussion

alkoholauffälligen Probanden gezeigt werden (G. Schuhfried 2006). Es zeigten sich hochsignifikante Zusammenhänge mit drei anderen Reaktionstestverfahren bei fast allen Variablen des Determinationstests (G. Schuhfried 2006). Beide Tests sind relativ anstrengend und belastend, jedoch von Probanden in gutem Allgemeinzustand und mit hoher Motivation problemlos zu bearbeiten. Wie oben erwähnt war das ausgewählte Patientengut sowohl in guter gesundheitlicher Verfassung als auch motiviert.

Die Tests der TAP sind zwar sehr spezifisch und genau, die Ergebnisse sind aber oft so breit gestreut (entsprechend hohe Standardabweichung), dass sich aufgrund der Unschärfe des Resultats nicht immer aus den errechneten Ergebnissen Schlüsse ziehen lassen. Die größte Schwachstelle der vorliegenden Studie ist demnach mit Sicherheit die geringe Patientenzahl. Es war die Testung von 20 Patienten vorgesehen, die während der Laufzeit der Studie nicht rekrutiert werden konnten. Die geringe Patientenzahl bedingt in einigen Tests eine sehr breite Streuung der Ergebnisse (hohe Standardabweichung). Die Standardabweichungen betragen beim Test „Alertness“ 40,11 in der ersten Messung bzw. 82,72 in der zweiten Messung, beim Test „Daueraufmerksamkeit“ 12,12 bzw. 11,42, beim Test „Geteilte Aufmerksamkeit“ 4,61 bzw. 5,06 und beim Test „Go/Nogo“ 99,63 bzw. 106,95.

Es stellt sich weiterhin die Frage, inwieweit ein Lerneffekt bei der zweimaligen Bearbeitung der Computertests die Ergebnisse beeinflusst. Ein Trainingseffekt ist bei zweimaliger Bearbeitung ein und desselben Tests niemals gänzlich auszuschließen. Jedoch wurde in einer Stichprobe mit 36 gesunden Probanden (Zimmermann P & Fimm B 1995) mit der Fragestellung Testwiederholung und Übungseffekt herausgefunden, dass in den Untertests der TAP, die in der vorliegenden Studie verwendet wurden, kein signifikanter Lerneffekt auftrat. Hierzu wurden die absoluten Werte von Erst- und Zweittestung (mittlerer Abstand zwischen den Testungen betrug 25,06 Tage) in einem t-Test für abhängige Stichproben verglichen. Eine signifikante Verbesserung der Leistung im zweiten Test würde zusammen mit einer hohen Retest-Reliabilität auf einen aufgetretenen Lerneffekt schließen lassen. Keiner der t-Tests der verwendeten Untertests war signifikant (Zimmermann P & Fimm B 1995).

Auch sind alle Untertests so einfach gehalten, dass nahezu jeder Proband nach der Übung mit den Vortests die eigentlichen Tests ohne Probleme lösen konnte. Der jeweilige Vortest wurde gegebenenfalls auch öfter durchgeführt, um sicherzustellen,

dass alle Patienten nach Absolvierung der Übungstests den gleichen Lernstand hatten. Hinzu kommt, dass zwischen den beiden Testungen eine 14tägige Pause ohne Übung lag. Es ist hinzuzufügen, dass ca. ein Drittel aller Patienten (5 Patienten) in umgekehrter Reihenfolge getestet wurden, d.h. zuerst in Normonatriämie und dann in Hyponatriämie. Ein auftretender Lerneffekt würde sich so im Durchschnitt eventuell relativieren.

2.3 Klinischer Fragebogen

Den Fragebogen, der zur Objektivierung subjektiver Symptome verwendet wurde, wurde von der Arbeitsgruppe dieser Studie selbst entworfen. Die Skala geht von „nicht aufgetreten“ über „Intensität mild“, „Intensität moderat“ bis „Intensität schwer“. Im Gegensatz zu den beiden Computertests, bei welchen die Ergebnisse innerhalb einer Verhältnisskala angeordnet und beurteilt werden können, liegt bei der Anordnung der klinischen Items eine Ordinalskala vor. Eine Tatsache, die den Test weniger genau macht. Dennoch ist solch ein Fragebogen zur Beurteilung subjektiver Symptome Standard und zeigt in jedem Fall Tendenzen an.

Es liegt die Vermutung nahe, dass ein Fragebogen mit subjektiver Beantwortung eine hohe Anfälligkeit für Fehleinschätzung beinhaltet, besonders aufgrund des Placeboeffekts. Vor allem bei Befragungen, bei denen die Patienten wissen, dass eine Verbesserung erwartet wird, besteht die Gefahr, dass bei der Zweitbefragung in den Antworten zur Verbesserung tendiert wird. Zum einen weil von ärztlicher Seite eine Verbesserung erwartet wird, zum anderen weil die Patienten auf gesundheitliche Verbesserung hoffen. Ein gewisser Placeboeffekt ist daher mit Sicherheit nicht auszuschließen. Bei einem vergleichbaren genormten Fragebogen über Lebensqualität (SF 36), der in der Parallelstudie verwendet wurde, wurde zudem eine hohe Variationsbreite der Antworten in einem kurzen Zeitintervall (4 Wochen) festgestellt (M. Radoschweski 2000). Parallel dazu lassen sich Schlüsse über die Verwendung des vorliegenden Fragebogen ziehen. Dies bedeutet, dass die Aussagekraft der Antworten eingeschränkt wird durch die geringe Zahl an Patienten und die kurze Zeitspanne, in der die beiden Befragungen stattfanden. Auch war es – wie oben diskutiert - nicht möglich, die Patienten auf ein sehr hohes Niveau des Serumnatriumspiegels zu bringen, da nur Kochsalzkapseln zur Anhebung benutzt wurden.

IV. Diskussion

Die Verbesserung der Kopfschmerzen betrug 22,2%, bei der Konfusion 11,1%, bei der Reizbarkeit 16,6%, bei der Orientierung zeitlich 11,1%, bei der Orientierung zur Person 5,6%, bei der Müdigkeit 22,2%, bei Schwindel 11,1%, bei Übelkeit 27,8%, bei Erbrechen 11,1%, bei Krämpfen 44,5%, bei der Gangunsicherheit 22,3%, bei Stürzen 11,1% und bei der Vergesslichkeit 5,6%.

Von einer durchgehenden Verbesserungshaltung ist nicht auszugehen, da ein Drittel aller Patienten den Fragebogen in umgekehrter Reihenfolge beantwortet hat. Die Befragten hatten den Fragebogen vom ersten Mal nicht vorliegen, sodass nicht ausgehend vom Ausgangswert 1-2 Verbesserungsstufen eingetragen werden konnten, sondern die Fragen spontan beantwortet wurden. Auf der anderen Seite könnte es sein, dass in den 14 Tagen während der Elektrolytanhebung viel genauer auf die körperlichen Symptome geachtet und die jeweiligen Beschwerden viel kritischer beurteilt wurden. Die erste Beurteilung ist somit retrospektiv, die zweite Beurteilung viel zeitnaher. Viele Patienten führten sogar eine Art Tagebuch, in denen sie genau ihre körperlichen Beschwerden eintrugen.

Um eine bessere Aussage treffen zu können, wäre – wie oben erwähnt - eine größere Patientenzahl sowie eine längere Einnahmedauer der Medikamente und ein randomisiertes doppelblindes Studiendesign von Vorteil gewesen. Insofern ermöglicht der in der vorliegenden Studie verwendete Fragebogen nur einen groben Überblick über die möglichen Veränderungen der klinischen Symptome vor und nach Elektrolytkorrektur.

3. Klinische Relevanz der Studienergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der milden und moderaten Hyponatriämie auf kognitive Leistung und klinische Symptome der Elektrolytstörung im Alltag untersucht. Es wurde von der Hypothese ausgegangen, dass sich im Vergleich zum Zustand in Hyponatriämie die Leistungen in Aufmerksamkeitstests sowie bestimmte klinische Symptome im Alltagsleben verbesserten. Die Betrachtung dieser Problematik ist besonders wegen der Frage interessant, ob sich eine Hyponatriämie auf Gangunsicherheit mit Sturzfolge auswirkt und das Krankheitsbild deshalb behandlungsbedürftig ist. Und ob eine verminderte Aufmerksamkeitsleistung, die eventuell neben Gleichgewichtsstörungen besteht, eine Gangunsicherheit mit Sturzfolge

bedingen könnte. In einer Studie von Benoit Renneboog (Renneboog u. a. 2006) wurde dieselbe bzw. eine ähnliche Problematik wie in der vorliegenden beleuchtet.

3.1 Vergleich mit der Vorstudie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u. a. 2006)

Die Patientenzahl mit 16 Patienten in der Studie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u. a. 2006) war im Vergleich zur vorliegenden Studie identisch. Das durchschnittliche Alter der Patienten lag bei 63 Jahren, das der Patienten dieser Studie bei 60,8 Jahren. Der durchschnittliche Natriumwert in Hyponatriämie lag bei 128 mmol/l, hier bei 128,7 mmol/l. Angehoben wurde der Wert schließlich auf 138 mmol/l, bei vorliegender Studie auf 133,7 mmol/l. In der Renneboog-Studie wird der Serumnatriumwert demnach doppelt so hoch angehoben wie in der vorliegenden Studie, nämlich 10 mmol/l versus 5 mmol/l. 5 mmol/l reichen in der Regel aus, um beispielsweise bei einem Hirnödem aufgrund von schwerer Hyponatriämie eine deutliche Besserung zu verzeichnen. Welche unterschiedlichen Einflüsse die verschiedenen Serumnatrium-Durchschnittswerte tatsächlich auf die neurokognitive Funktion haben, ist aber nach den vorliegenden Daten nicht zu beurteilen.

Renneboog macht keine Angaben zur Medikations- und Testintervalldauer, nur der Serumnatriumwert in Normonatriämie war entscheidend für die zweite Messung (an drei Tagen hintereinander stabil gemessen). Anders in der vorliegenden Studie, in der jeder Teilnehmer 14 Tage therapiert und nach 14 Tagen getestet wurde.

In die Renneboog-Studie wurden nur Patienten mit SIAD eingeschlossen. In der vorliegenden Studie wurden auch Patienten mit anderen hyponatriämieinduzierenden Krankheiten in die Studie aufgenommen (neben SIAD: chronische Niereninsuffizienz, Z.n. Nierentransplantation, diuretikaassoziierte Hyponatriämie, akutes Nierenversagen). In die Renneboog-Studie wurden fünf Patienten mit idiopathischem SIAD eingeschlossen; zwei Patienten mit SIAD infolge von Krebskrankheit (kleinzelliges Bronchialkarzinom). Ob sich die an Krebs erkrankten Patienten in einer Chemotherapie befanden, ist aus der veröffentlichten Studie nicht ersichtlich. Unbekannt bleibt auch, an

IV. Diskussion

welchen Grunderkrankungen neun weitere Patienten litten: zwei nahmen Carbamazepin ein, drei Fluoxetin und vier Citalopram. Gegebenenfalls fand eine Heilung oder Verbesserung bzw. Verschlechterung der Grunderkrankung in der Zeit zwischen den beiden Testungen statt. Dies bleibt undurchsichtig.

Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand und Krebserkrankungen wurden durch die strengen Einschlusskriterien in der vorliegenden Studie ausgeschlossen. Somit konnte eine Schwankung der Leistung aufgrund von gesundheitlichen Veränderungen in der vorliegenden Studie weitestgehend ausgeschlossen werden.

Die Tests wurden in der Renneboogstudie zur selben Stunde des Tages, in der gleichen Reihenfolge gemacht. Acht Patienten wurden zuerst in Hyponatriämie, acht zuerst in Normonatriämie gemessen. Ein möglicher Lerneffekt wurde dadurch ausgeglichen. Bei der vorliegenden Studie war die Verteilung anders: Elf Patienten wurden zuerst in Hyponatriämie getestet, dann mit angehobenen Serumnatriumwerten; fünf Patienten wurden zuerst in Normonatriämie getestet, dann in Hyponatriämie.

Es wurde derselbe Test zur Aufdeckung von Einbußen in der Aufmerksamkeitsleistung der Patienten verwendet, nämlich die TAP.

In der Renneboog-Studie wurden acht Untertests verwendet: „Visual Vigilance“, „Digit Span“, „Go/NoGo“, „Intermodal Comparison“, „Divided Attention“ (sounds), „Divided Attention“ (sounds + squares), „Phasic Alert“ 1-4, „Phasic Alert“ 2-3 (Renneboog u. a. 2006). Bei der Testauswahl „Go/Nogo“, „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „phasische Alertness“ überschneiden sich die Studien. In der vorliegenden Studie wird die „phasische Alertness“ gemäß dem Begleitmanual für die TAP folgendermaßen berechnet: $(MDRZ_o - MDRZ_m) : MDRZ_{ges}$. Es ergibt sich ein Kennwert. In der Renneboogstudie wurde offensichtlich nicht der Kennwert erhoben sondern die Latenz in Millisekunden, weshalb die Bezeichnung „phasische Alertness“ nicht korrekt ist, sie müsste „Alertness“ lauten.

In der vorliegenden Studie wurden außerdem die Tests „Daueraufmerksamkeit“ und allgemeine „Alertness“ verwendet.

In den Auswertungen der Untertests werden in der Renneboogstudie keine Standardabweichungen angegeben. Während in der Vorstudie von Renneboog zudem die durchschnittliche Antwortzeit aller Tests und die Summe der Fehler aller Tests zusammengenommen beurteilt wurden, wurde hier nur jeder Test einzeln für sich

IV. Diskussion

analysiert. Da die Untertests jeweils ganz unterschiedliche Nuancen der Aufmerksamkeit aufdecken, schien es ratsamer, die Tests jeweils nur für sich zu bewerten. Bei Summierung aller Messergebnisse der Untertests wird das Ergebnis wahrscheinlich verzerrt, da jeder Test eine ganz andere Anforderung an den Probanden stellt und andere Facetten der Aufmerksamkeitsleistung zeigt. Zudem sind bei den verschiedenen Tests jeweils absolute Fehlerzahl und Latenzzeit unterschiedlich bedeutsam.

In der Renneboog-Studie wird eine Neigung zu größerer Latenz in allen Tests angegeben. Signifikante Unterschiede gab es laut veröffentlichter Studie bei der „phasischen Alertness“, also eigentlich „Alertness“, bei „Intermodal Comparison“ und „Go/Nogo“. Die Latenzzeit – wohlgermerkt aller Tests zusammengenommen – verlängerte sich um 58 Millisekunden im Vergleich zu den Tests in der Normonatriämie ($p < 0,001$) und die totale Fehlerzahl war 1,2-fach so hoch ($p = 0,001$). Für die „phasische Alertness“ 1-4 und „phasische Alertness“ 2-3, eigentlich „Alertness“, vor und nach Hyponatriämieausgleich werden in der Renneboogstudie signifikante Unterschiede gemessen ($p < 0,001$ und $p = 0,002$). Dies kann in der vorliegenden Studie für die „Alertness“ nicht bestätigt werden ($p = 0,34$). Die Untersuchung der geteilten Aufmerksamkeit liefert in der Renneboogstudie keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,41$), dies ist auch in der vorliegenden Studie der Fall ($p = 0,78$). Beim Test „Go/NoGo“ ergibt sich in der Renneboogstudie ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,03$), anderes gilt für die vorliegende Studie ($p = 0,76$).

In der vorliegenden Studie wurde entweder die Änderung der Hausmedikation als Therapie der Hyponatriämie oder eine Flüssigkeitsrestriktion vorgenommen oder Natriumkapseln zum Anheben des Serumnatriumwerts verwendet. In der Renneboogstudie wurde mit der Einnahme von Harnstoff oder Wasserrestriktion therapiert.

Bei der vorliegenden Studie ergab sich in keinem der Untertests ein signifikanter Unterschied vor und nach Elektrolytausgleich. Die Ergebnisse stehen somit im Kontrast zur Vorstudie von Renneboog. Dies könnte vor allem an drei Faktoren liegen: An der unterschiedlichen Anhebung des Serumnatriumwertes in beiden Studien, an der unterschiedlich langen Medikations- und damit auch Testintervalldauer und an den unterschiedlichen Auswahlkriterien der Patienten.

3.2 Beurteilung und Ausblick

Beim Studienziel, die klinische Symptomatik und neurokognitive Funktion von Patienten mit einer Hyponatriämie im Bereich von 125 mmol/l bis 133 mmol/l zu beurteilen, waren die Hauptbefunde: Muskelkrämpfe, Müdigkeit, Gangunsicherheit. Die Tests für die Aufmerksamkeitsfunktion erbrachten im Gegensatz zur Renneboog-Studie keine signifikanten Ergebnisse.

Wie in den oberen Abschnitten erwähnt, wird laut einigen Studien die Mortalität durch die Hyponatriämie beeinflusst. In den Studien wird nicht ausreichend beschrieben, inwieweit die Grunderkrankung unabhängig vom Serumnatriumwert verantwortlich für die erhöhte Sterblichkeit sein könnte. Ebenso schwierig ist es, die Kosten der Hyponatriämie zu isolieren, denn zumeist ist die Elektrolytstörung mit entsprechenden Krankheiten assoziiert, welche die Verweildauer in die Länge ziehen.

Wie im Punkt „Hyponatriämie und Medikamente“ beschrieben, wird ein Großteil der älteren Patienten wegen arterieller Hypertonie mit Thiaziddiuretika behandelt, welche oftmals eine Hyponatriämie induzieren. Ältere Patienten, die mit Antidepressiva therapiert werden, weisen ebenfalls häufig eine Hyponatriämie auf. Die medikamenteninduzierte Hyponatriämie ist somit in der älteren Population über 65 weit verbreitet, besonders, weil diese Patienten häufig sowohl mit Diuretika als auch mit Antidepressiva behandelt werden. Mehrere Studien beschreiben den Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und Sturzneigung, teilweise mit Frakturfolge. Es gibt Hinweise dafür, dass ein Kofaktor für die erhöhte Frakturrate bei hyponatriämischen Patienten eine hyponatriämieinduzierte Osteoporose ist. Die Hüftfrakturen und Schenkelhalsfrakturen belasten nicht nur die Krankenkassen, sondern erhöhen auch die Morbidität und Mortalität der betroffenen Patienten. Eine Beeinträchtigung der Aufmerksamkeitsfunktion, welche mitverantwortlich für erhöhte Sturzwerten sein könnte, kann anhand der vorliegenden Studie nicht mit der Hyponatriämie in Zusammenhang gebracht werden. Ebenso wenig zeigt sich vermehrter Schwindel.

Die Hyponatriämie im Bereich von 125-133 mmol/l muss anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie als weitestgehend asymptomatisch und deshalb als nicht behandlungsbedürftig beurteilt werden.

V. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden die Auswirkung der milden und moderaten Hyponatriämie (125-133 mmol/l) auf das Befinden der betroffenen Patienten im Hinblick auf neurokognitive Funktion und klinische Symptomatik untersucht. In mehreren Studien wurde über eine erhöhte Sturzneigung sowie eine Minderung der Konzentrationsfähigkeit bei einem nur leicht erniedrigten Serumnatriumspiegel berichtet. Die Einschränkungen der neurokognitiven Funktion sollten durch verschiedene Tests etwas genauer differenziert und aufgedeckt werden. Durch einen entsprechenden Fragebogen sollte herausgefunden werden, welche klinischen Zeichen sich durch eine Anhebung des Serumnatriumwerts verbessern.

Um die Aufmerksamkeitsstörungen aufzudecken, fanden Testungen der Patienten mit vier verschiedenen Untertests der TAP, ein Standardprogramm in der Psychologie, statt: „Alertness“ mit „phasischer Alertness“, „Daueraufmerksamkeit“, „Geteilte Aufmerksamkeit“ und „Go/Nogo“. Um die Konzentrationsfähigkeit gegen eine Störung wie Stress beurteilen zu können, wurde die „Wiener Form A“, ein Subtyp des Wiener Testsystems verwendet, ein ebenfalls in der Psychologie genutzter Test.

Verwendet wurde außerdem ein selbst erstellter Fragebogen, der auf die in der Literatur berichteten Symptome einer leichten Hyponatriämie zugeschnitten war.

Dabei zeigte sich, dass bei verschiedensten klinischen Symptomen wie Krämpfen, Gangunsicherheit aber auch bei unspezifischeren wie Müdigkeit eine teilweise signifikante Verbesserung nach Anhebung des Serumnatriumspiegels verzeichnet werden konnte. Gegebenenfalls ist diese Testung jedoch vom Placeboeffekt betroffen.

In den Aufmerksamkeitstests war – im Gegensatz zur Vorstudie „Mild Chronic Hyponatremia is Associated with Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits“ (Renneboog u.a. 2006), in der ebenfalls die TAP zur Beurteilung der neurokognitiven Funktion herangezogen worden war - weder die „Alertness“, also die Reaktionsgeschwindigkeit, noch die Reaktions-Selektionsleistung beim Test „Go/Nogo“ signifikant alteriert. Auch die „Daueraufmerksamkeit“ und „Geteilte Aufmerksamkeit“ wurden nicht signifikant beeinflusst. Die Gesamtfehlersumme und Gesamtlatenzzeit wurden im Gegensatz zur Vorstudie nicht analysiert, weil das Ergebnis nicht zielführend gewesen wäre. Die beiden Studien unterscheiden sich im Level des Serumnatriumwertes bei der zweiten Testung, in der verschieden langen

V. Zusammenfassung

Medikations- und damit auch Testintervalldauer und in den Auswahlkriterien der Patienten.

Ebenso wenig wie die verschiedenen Aufmerksamkeitfunktionen beeinflusst werden, ist die Reaktionsfähigkeit unter Stress wesentlich herabgesetzt. Denn der Stressreiz im Test „Wiener Form A“ führte bei den Patienten in Hyponatriämie zu keinem signifikant schlechteren Ergebnis als bei der Testung in Normonatriämie, allerdings war in diesem Untertest die Patientenzahl sehr klein (n=12).

Zusammenfassend kann aus der vorliegenden Studie gefolgert werden, dass eine milde und moderate Hyponatriämie keine Auswirkungen auf die neurokognitive Funktion hat und insofern die Sturzneigung bei älteren Patienten wohl nicht beeinflusst. Bei bestimmten klinischen Symptomen konnte eine teilweise signifikante Verbesserung verzeichnet werden, jedoch gibt es zu viele mögliche Einflussfaktoren, als dass man eine endgültige Aussage treffen könnte. Die Ergebnisse aus Vorstudien müssen in Frage gestellt werden. Um den tatsächlichen Einfluss einer milden und moderaten Hyponatriämie auf die Aufmerksamkeitsfunktion zu klären sowie die Beeinträchtigung bei bestimmten klinischen Symptomen beweisen zu können, bedarf es weiterer Studien in randomisiertem Doppelblinddesign mit höherer Patientenzahl.

VI. Abkürzungsverzeichnis

VI. Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Abb.	Abbildung
ACE-Hemmer	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ANV	Akutes Nierenversagen
AP	Alkalische Phosphatase
AVP	Arginin-Vasopressin
ca.	circa
chron.	chronisch
CK	Creatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
diuretikaass.	diuretikaassoziiert
evtl.	eventuell
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
h	Stunde
HN	Hyponatriämie
ICD-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
m	Meter
MD _{RZ.ges}	Median der Reaktionszeit insgesamt
MD _{RZ.m}	Median der Reaktionszeit mit Warnton
MD _{RZ.o}	Median der Reaktionszeit ohne Warnton
mm	Millimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
mosm/kg	Milliosmol pro Kilogramm
ms	Millisekunden
n	Anzahl
NI	Niereninsuffizienz
NPar Test	Nicht parametrischer Test
NT-proBNP	N-terminales pro brain natriuretisches Peptid
NTX	Nierentransplantation
NYHA	New York Health Association
p/p-Wert	Probability/Probability-Wert
Paired T-Test	Abhängiger Hypothesentest mit t- verteilter Testprüfgröße
PR	Prozentrang
r	Retest-Reliabilität
RAAS	Renin -Angiotensin-Aldosteron-System
SF-12	Short Form (12) Gesundheitsfragebogen
SF-36	Short Form (36) Gesundheitsfragebogen
SIAD	Syndrom der inadäquaten Antidiurese

VI. Abkürzungsverzeichnis

SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SPSS	Superior Performing Software System
SSRI	Selektiver Serotonin-Reuptake-Inhibitor
Tab.	Tabelle
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung für Windows
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T-Test	Hypothesentest mit t-verteilter Testprüfgröße
USA	United States of America
US-Dollar	United States-Dollar
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nerven-System
Z-Wert	Werte der Standardnormalverteilung

VII. Literaturverzeichnis

© Schuhfried GmbH – Atelier Schiffleitner.

Abraham, W.T. u. a., 2010. Rationale and design of the treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation (THE BALANCE) study. *Clinical and translational science*, 3(5), S.249–253.

Adrogué, H.J. & Madias, N.E., 2000. Hyponatremia. *The New England journal of medicine*, 342(21), S.1581–1589.

Angeli, P. u. a., 2006. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology (Baltimore, Md.)*, 44(6), S.1535–1542.

Arieff, A.I., Llach, F. & Massry, S.G., 1976. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine*, 55(2), S.121–129.

Boscoe, A., Paramore, C. & Verbalis, J.G., 2006. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 4, S.10.

Braithwaite, R.S., Col, N.F. & Wong, J.B., 2003. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51(3), S.364–370.

Chin, M.H. & Goldman, L., 1996. Correlates of major complications or death in patients admitted to the hospital with congestive heart failure. *Archives of Internal Medicine*, 156(16), S.1814–1820.

Chow, K.M. u. a., 2003. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*, 96(12), S.911–917.

Chow, K.M., Kwan, B.C.-H. & Szeto, C.C., 2004. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *Journal of the National Medical Association*, 96(10), S.1305–1308.

Decaux, G., 2006. Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic? *The American Journal of Medicine*, 119(7), S.S79–S82.

Ensrud, K.E. u. a., 2003. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Archives of Internal Medicine*, 163(8), S.949–957.

Forfia, P.R. u. a., 2008. Hyponatremia Predicts Right Heart Failure and Poor Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 177(12), S.1364–1369.

G. Schuhfried, 2006. Wiener Testsystem DT Determinationstest, Version 32.00.

VII. Literaturverzeichnis

- Gankam Kengne, F. u. a., 2008. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM*, 101(7), S.583–588.
- Gheorghiade, M. u. a., 2004. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 291(16), S.1963–1971.
- Gheorghiade, M. u. a., 2007. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *European Heart Journal*, 28(8), S.980–988.
- Gill, G. u. a., 2006. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology*, 65(2), S.246–249.
- Guevara, M. u. a., 2009. Hyponatremia Is a Risk Factor of Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study With Time-Dependent Analysis. *Am J Gastroenterol*, 104(6), S.1382–1389.
- Guyton AC & Hall JE, 2006. *Textbook of Medical Physiology* 11. Aufl., Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Hawkins, R.C., 2003. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 337(1-2), S.169–172.
- Herold, G. & Mitarbeiter, 2011. *Innere Medizin* 2011 (2011) Aufl., Herold.
- Heuman, D.M. u. a., 2004. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*, 40(4), S.802–810.
- Kim, J.H. u. a., 2009. The Association Between the Serum Sodium Level and the Severity of Complications in Liver Cirrhosis. , 24(2), S.106–112.
- Klein, L. u. a., 2005. Lower Serum Sodium Is Associated With Increased Short-Term Mortality in Hospitalized Patients With Worsening Heart Failure: Results From the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Study. *Circulation*, 111(19), S.2454–2460.
- Lee, W.H. & Packer, M., 1986. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation*, 73(2), S.257–267.
- M. Radoschweski, 2000. Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Konzepte und Maße.
- Miller, M. u. a., 1996. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *Journal of the American Geriatrics Society*, 44(4), S.404–408.

VII. Literaturverzeichnis

- Miyazaki, T. u. a., 2010. Chronic hyponatremia impairs memory in rats: effects of vasopressin antagonist tolvaptan. *J Endocrinol*, 206(1), S.105–111.
- Mohammed, A.A. u. a., 2010. Hyponatremia, Natriuretic Peptides, and Outcomes in Acutely Decompensated Heart Failure: Results From the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail*, 3(3), S.354–361.
- Movig, K.L.L. u. a., 2002. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 53(4), S.363–369.
- Movig, K.L.L. u. a., 2003. Validity of hospital discharge International Classification of Diseases (ICD) codes for identifying patients with hyponatremia. *Journal of Clinical Epidemiology*, 56(6), S.530–535.
- O'Donoghue, D. & Trehan, A., 2009. SIADH and hyponatraemia: foreword. , 2(suppl_3), S.iii1–iii4.
- Oren, R.M., 2005. Hyponatremia in Congestive Heart Failure. *The American Journal of Cardiology*, 95(9, Supplement 1), S.2–7.
- Panciroli, C. u. a., 1990. Prognostic value of hyponatremia in patients with severe chronic heart failure. *Angiology*, 41(8), S.631–638.
- Pasantes-Morales, H. u. a., 2006. Mechanisms of Cell Volume Regulation in Hypo-osmolality. *The American Journal of Medicine*, 119(7, Supplement 1), S.S4–S11.
- PSYTEST, Psychologische Testsysteme, 2006a. Alertness_gross.png (PNG-Grafik, 1024x768 Pixel) - Skaliert (32%). Available at: http://www.psytest.net/uploads/images/TAP-M_de/Alertness_gross.png [Zugegriffen Dezember 1, 2011].
- PSYTEST, Psychologische Testsysteme, 2006b. Daueraufmerksamkeit_Form_gross.png (PNG-Grafik, 1024x768 Pixel) - Skaliert (32%). Available at: http://www.psytest.net/uploads/images/TAP_de/Daueraufmerksamkeit_Form_gross.png [Zugegriffen Dezember 1, 2011].
- PSYTEST, Psychologische Testsysteme, 2006c. getAufmerksamkeit_audvis_synchron_gross.png (PNG-Grafik, 1024x768 Pixel) - Skaliert (32%). Available at: http://www.psytest.net/uploads/images/TAP_de/getAufmerksamkeit_audvis_synchron_gross.png [Zugegriffen Dezember 1, 2011].
- Renneboog, B. u. a., 2006. Mild Chronic Hyponatremia Is Associated With Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits. *The American Journal of Medicine*, 119(1), S.71.e1–71.e8.

VII. Literaturverzeichnis

- Sandhu, H. u. a., 2009. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *International Urology and Nephrology*, 41(3), S.733–737.
- Schrier, R.W., 2010. Does „asymptomatic hyponatremia“ exist? *Nat Rev Nephrol*, 6(4), S.185.
- Schrier, R.W. u. a., 2006. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *N Engl J Med*, 355(20), S.2099–2112.
- Shaikh, S. u. a., 2010. Frequency of hyponatraemia and its influence on liver cirrhosis-related complications. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 60(2), S.116–120.
- Shea, A.M. u. a., 2008. Medical Costs of Abnormal Serum Sodium Levels. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 19(4), S.764–770.
- Sherlock, M. & Thompson, C.J., 2010. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol*, 162(Suppl1), S.S13–18.
- Siegler, E.L. u. a., 1995. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Archives of Internal Medicine*, 155(9), S.953–957.
- Tareen, N. u. a., 2005. Sodium disorders in the elderly. *Journal of the National Medical Association*, 97(2), S.217–224.
- Thompson, C.J., 2010. Hyponatraemia: new associations and new treatments. *Eur J Endocrinol*, 162(Suppl1), S.S1–3.
- Upadhyay, A., Jaber, B.L. & Madias, N.E., 2006. Incidence and Prevalence of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, 119(7, Supplement 1), S.S30–S35.
- Verbalis, J. u. a., 2007. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *The American Journal of Medicine*, 120(11), S.S1–S21.
- Verbalis, J.G. u. a., 2010. Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 25(3), S.554–563.
- Waikar, S.S., Mount, D.B. & Curhan, G.C., 2009. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *The American Journal of Medicine*, 122(9), S.857–865.
- Wald, R. u. a., 2010. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med*, 170(3), S.294–302.
- Weiß, C., 2007. *Basiswissen Medizinische Statistik* 4. Aufl., Mannheim: Springer.

VII. Literaturverzeichnis

Zimmermann P & Fimm B, 1995. Test for Attentional Performance (TAP). Available at: <http://www.psytest-fimm.com/>.

Anhang

Klinische Symptome

Symptome	nicht aufgetreten	Intensität		
		Mild	Moderat	Schwer
Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Konfusion, mentale Verlangsamung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Reizbarkeit, Streitsucht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zeitl. Desorientierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Örtl. Desorientierung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Desorientierung z. Person	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Müdigkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Schwindel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Übelkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Krämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gangunsicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sturz	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vergesslichkeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Danksagung

Ich bedanke mich beim Leiter des Schwerpunktes Endokrinologie und Diabetologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik I, Herrn Professor Allolio, für die Möglichkeit, in seiner Abteilung meine Dissertation anfertigen zu dürfen sowie für die Korrektur der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Dr. Fenske für die Überlassung des Themas, die freundliche Betreuung, sowie für die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt ebenfalls Frau Dr. Drechsler für die Hilfestellung bei allen statistischen Belangen, Frau Julia Volkert für die Zusammenarbeit in der Psychiatrie und für die Beantwortung aller meiner Frage über die psychologischen Tests.

Außerdem möchte ich mich ganz herzlich bei Benjamin Steves von PSYTEST Psychologische Testsysteme sowie Herrn Wolfgang Wenger und Doris Wolfger von der SCHUHFRIED GmbH für die Bereitstellung der Bilder bedanken.

Sehr dankbar bin ich auch für die kollegiale und harmonische Zusammenarbeit mit Katharina Riegel. Ich hätte mir keine bessere Kollegin für diese Arbeit wünschen können.

Mein besonderer Dank gilt außerdem Teresa Glaab, die die Arbeit Korrektur gelesen hat.

Schließlich möchte ich mich noch herzlich bei meinen Eltern und Geschwistern bedanken, die mich stets bei meiner Arbeit unterstützt haben.

Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

Name	Bernadette Anna Kling
Anschrift	Huttenstraße 26 97072 Würzburg
Email	bernadette.kling@gmail.com
geboren am	14.9.1984 in Memmingen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

AKADEMISCHER UND SCHULISCHER WERDEGANG

9/2007 - 6/2012	Klinischer Abschnitt des Studiums der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Abschluss: 2. Staatsexamen (Note 2,0)
10/2005 – 8/2007	Vorklinischer Abschnitt an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg Abschluss: 1. Staatsexamen (Note 2,0)
9/1995 – 5/2004	Carl-von-Linde-Gymnasium, Kempten Abschluss: Allgemeine Hochschulreife (Note 1,3) Leistungskurse: Erdkunde und Latein

BERUFLICHE TÄTIGKEIT

Ab 11/2014	Assistenzärztin für Allgemeinmedizin in der Praxis Dr. Girschick, Ohrlein, Schilling in Würzburg
5/2013 – 10/2014	Innere Medizin an der Mainklinik Ochsenfurt
8/2012 – 4/2013	Viszeral- und Unfallchirurgie an der Mainklinik Ochsenfurt

STIPENDIUM

5/2005 – 6/2012

Stipendium für besonders Begabte nach BayBFG

seit 10/2009 Max-Weber-Stiftung nach BayEFG

Bernadette Kling

