

Aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universität zu Köln  
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II der Universität zu Köln  
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Th. Benzing

# **Management der schweren Hyponatriämie: Evaluierung eines publizierten Algorithmus und Vergleich mit neuen, vereinfachten Algorithmen**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde  
der Medizinischen Fakultät  
der Universität zu Köln

vorgelegt von  
Yasin Altinsoy  
aus Köln

promoviert am 09. Dezember 2022



Dekan:                    Universitätsprofessor Dr. med. G.R. Fink  
1. Gutachter:            Professor Dr. med. V.R. Burst  
2. Gutachter:            Privatdozent Dr. med. Th. Streichert

## Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Herr Prof. Dr. med. Volker Burst, Stellvertretender Klinikdirektor, Klinik II für Innere Medizin an der Universität zu Köln.

Herr Dr. med. Gebhart Malchau, Leitender Oberarzt, Institut für Klinische Chemie an der Universität zu Köln.

Ingrid Becker, Diplom-Mathematikerin, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Epidemiologie der Universität zu Köln

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Messergebnisse wurden ohne meine Mitarbeit im Labor des Instituts für Klinische Chemie an der Universität zu Köln ermittelt.

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

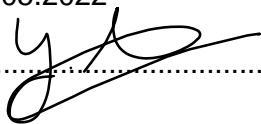
Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichtete mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 06.05.2022

Unterschrift: .....



## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich meine Dankbarkeit allen Personen gegenüber zum Ausdruck bringen, deren Hilfe in dieser Arbeit liegt:

Als Erstes gilt mein besonderer Dank an Herrn Prof. Dr.med. T. Benzing für die großzügige Bereitstellung der Rahmenbedingungen, die diese Arbeit erst ermöglicht haben.

Meinen außerordentlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Volker Burst aussprechen. Mit Überlassung dieses Themas ermöglichte er mir, wissenschaftliches Denken und Arbeiten zu erlernen. Durch sachkundige Unterstützung und überaus kompetente, sowie freundliche Betreuung lieferte er mir wichtige Information zur Durchführung statistischer Analysen und war ein geduldiger, hervorragender Ansprechpartner im Rahmen wissenschaftlicher Diskussionen.

Darüber hinaus danke ich besonders den Mitarbeitern im Studienzentrum der Nephrologie, insbesondere Fr. Dr. Grundmann und Fr. Cornelia Böhme, für ihre Mitarbeit und wissenschaftlichen Hilfeleistungen.

Zu guter Letzt bedanke ich mich ganz besonders bei meiner Familie und insbesondere meiner Frau, die stets geduldig an meiner Seite standen.

Für meine wundervollen Kinder und deren liebevolle Mutter

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>7</b>
<b>1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>8</b>
<b>2. EINLEITUNG</b>	<b>10</b>
2.1 Definition Hyponatriämie	12
2.1.1. Pathophysiologie	13
2.1.2. Schweregrad	15
2.2. Klinische Manifestation der Hyponatriämie	15
2.3. Epidemiologie der Hyponatriämie	16
2.4. Abklärung der Hyponatriämie	17
2.4.1. Diagnostischer Algorithmus der EBPG	17
2.4.2. Diagnoseparameter	19
2.4.3. Therapeutische Empfehlungen der EBPG	22
2.5. Fragestellung und Zielsetzung	24
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
3.1. Identifikation der Kohorte	25
3.1.1. Einschlusskriterien	26
3.1.2. Ausschlusskriterien	26
3.2. Datenerfassung	26
3.2.1. Demographische und klinische Parameter	26
3.2.2. Laborparameter	26
3.2.3. Berechnete Parameter	27
3.3. Klassifikation der Ätiologie der Hyponatriämie	27
3.4. Festlegung effektiver Therapieoptionen durch Expertenevaluation	28
3.5. Evaluation des diagnostischen Algorithmus aus der EPBG	29
3.6. Evaluation der therapeutischen Empfehlungen aus der EPBG	29
3.7. Darstellung der vereinfachten Algorithmen	29
3.8. Statistische Auswertung und Analysemethoden	31
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>32</b>
4.1. Beschreibung der Kohorte	32
4.1.1. Ätiologie der Hyponatriämie durch Expertenevaluation	34
4.1.2. Diagnostische Abklärung	35

<b>4.2.</b>	<b>Therapie</b>	<b>36</b>
4.2.1.	Natriumanstieg nach Therapie:	36
4.2.2.	Eingesetzte Therapieformen	37
4.2.3.	Wirksamkeit der Therapie	38
<b>4.3.</b>	<b>Untersuchung der Algorithmen</b>	<b>39</b>
4.3.1.	Evaluation des diagnostischen Algorithmus nach der EBPG	39
4.3.2.	Evaluation der therapeutischen Empfehlungen nach der EBPG	40
4.3.3.	Evaluation der vereinfachten Algorithmen	41
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>45</b>
5.1.	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	45
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	46
5.2.1.	Analyse der Kohorte	46
5.2.2.	Analyse des Managements	47
5.2.3.	Evaluation des diagnostischen Algorithmus nach der EBPG	49
5.2.4.	Evaluation der therapeutischen Algorithmen	51
5.3.	Stärken und Limitationen	55
5.4.	Ausblick	56
<b>6.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>57</b>
<b>7.</b>	<b>ANHANG</b>	<b>63</b>
7.1.	Abbildungsverzeichnis	63
7.2.	Tabellenverzeichnis	64
7.3.	Syntax für den diagnostischen Algorithmus aus der EBPG	65
7.4.	Syntax für den therapeutischen Algorithmus aus der EBPG	76

## Abkürzungsverzeichnis

ADH	antidiuretisches Hormon
ANV	Akutes Nierenversagen
BGA	Blutgasanalyse
DHEAS	Dehydroepiandrosteronsulfat
EABV	effektives arterielles Blutvolumen
EBPG	European Best Practice Guidelines
ECF	Extrazellularflüssigkeit
FENa	fraktionierte Natriumexkretion
FEUA	fraktionierte Harnsäureexkretion
FEUrea	fraktionierte Harnstoffexkretion
FR	Flüssigkeitsrestriktion
h	Stunde
HN	Hyponatriämie
H <sub>2</sub> O	Wasser
IQR	Interquartilenrange
Na <sup>+</sup>	Natrium
ODS	osmotisches Demyelinisierungssyndrom
PPV	Positive Vorhersagewert
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons
SD	Standartabweichung
TSH	Thyreoida-stimulierendes Hormon
U-Na	Urinnatrium



# 1. Zusammenfassung

Die Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie (HN) gestaltet sich, trotz der auch heute noch aktuellen, im Jahr 2014 publizierten European Best Practice Guideline (EBPG), problematisch. Die vorgeschlagenen diagnostischen und therapeutischen Algorithmen der Leitlinie sind komplex, basieren zu großen Teilen auf Expertenmeinung und wurden bislang nicht wissenschaftlich evaluiert. Ziel der durchgeführten Studie war es daher, den EBPG-Algorithmus auf seine diagnostische sowie die sich aus diesem Algorithmus ableitenden Empfehlungen auf ihre therapeutische Wertigkeit zu untersuchen. Darüber hinaus stellen wir zwei vereinfachte Algorithmen vor, die eine frühe Therapieentscheidung ohne genaue Kenntnis der zugrundeliegenden Ursache der Hyponatriämie ermöglichen sollen, und vergleichen diese mit Blick auf die zu erwartende Therapieeffektivität mit dem EBPG-Algorithmus:

Algorithmus 1: Hypervolämie → Flüssigkeitsrestriktion, sonst NaCl 0,9%

Algorithmus 2: Non-Hypervolämie und Kreatinin >1 mg/dl → NaCl 0,9%, sonst Tolvaptan

Für die retrospektive Arbeit wurde eine Datenbank mit allen zwischen dem 01.01.2008 und dem 03.03.2013 stationär in der Uniklinik Köln behandelten Patienten mit einem Plasmanatriumwert von  $\leq 125$  mmol/L erstellt, die ausreichende Informationen (Klinik, Labor, Verlaufsbeurteilung) boten, um sicher die ätiologische Einordnung der Hyponatriämie zu erlauben und dementsprechend geeignete Therapieoptionen zu formulieren. Die zu untersuchenden Algorithmen wurden als SPSS-Skript hinterlegt und auf die Patienten somit ohne Untersucherbias angewandt. Durch ein Expertenpanel, bestehend aus erfahrenen Nephrologen der Uniklinik Köln, wurde anhand aller vorliegenden Informationen die Ätiologie und die initial sinnvollste Therapieoption für jeden Patienten festgelegt. Insgesamt konnten so 294 Fälle detektiert und sicher ätiologisch eingeordnet werden. Diese Klassifizierung wurde als Referenz bezeichnet.

Der EBPG-Algorithmus zeigte eine schlechte diagnostische Overall accuracy mit einem Übereinstimmungswert von nur 53% mit der Referenz (Cohen's kappa: 0,41). Vor allem gelingt es dem Algorithmus nicht, Patienten, mit einem Urinnatrium >30 mmol/L, die Diuretika einnehmen oder ein Nierenversagen haben, korrekt zu klassifizieren. Weiterhin kann ein erheblicher Anteil durch den Algorithmus per se nicht eindeutig klassifiziert werden. Entfernt man diese Kategorien aus der Analyse liegt die Overall accuracy immer noch nur bei 68% (Cohen's kappa: 0,53). Darüber hinaus zeigt sich, dass logische Inkonsistenzen innerhalb des Algorithmus weitere diagnostische Unsicherheiten bedingen.

Während die entsprechenden Therapieempfehlungen der EBPG lediglich in 62% mit den laut Expertenmeinung effektiven Optionen übereinstimmten, war das bei der Anwendung von Algorithmus 1 in immerhin 76% der Fall. Algorithmus 2 war nur geringfügig der EBPG-Empfehlung überlegen.

Die Analyse der Patienten, die tatsächlich die von Algorithmus 1 vorgeschlagenen Therapien erhalten hatte, erbrachte tatsächlich zumindest bei den Patienten mit nicht-hypervolämischer Hyponatriämie (die NaCl 0,9% erhielten) eine gute Effektivität (88%), allerdings auch eine recht hohe Überkorrekturrate (25%).

Die hier vorgelegten Ergebnisse geben Anlass, den vereinfachten Algorithmus 1 in einer prospektiven Untersuchung zu validieren.

## 2. Einleitung

Die Hyponatriämie stellt die häufigste Elektrolytstörung bei stationären Patienten dar. 15-20% aller hospitalisierten Patienten weisen eine Hyponatriämie vor<sup>1</sup>. In Abhängigkeit von Ausmaß und Akuität reicht das klinische Bild von asymptomatisch bis zu akut lebensbedrohlich. Das Spektrum der Symptome ist weitläufig und beinhaltet neurokognitive und depressive Störungen, Gangschwierigkeiten, Sturzneigung, Übelkeit, Erbrechen sowie schwere Bewusstseinsstörungen und Krampfanfälle, etc<sup>2-3</sup>.

Eine Hyponatriämie wird definiert als ein Plasma-Natriumspiegel von  $<135$  mmol/L. Es wird zwischen einer milden Hyponatriämie (130–134 mmol/L), einer moderaten (126-129 mmol/L) und einer schweren Hyponatriämie ( $\leq 125$  mmol/L) unterschieden. Die Beschwerden können je nach Schweregrad der Hyponatriämie ebenfalls von mild bis schwerwiegend verlaufen. Für das Ausmaß dieser Beschwerden ist häufig entscheidend, wie schnell die Hyponatriämie aufgetreten ist. Je akuter die Entwicklung ist, umso mehr können die Symptome auftreten und schwerwiegend sein<sup>4</sup>. Die Akuität der Erkrankung ist nämlich für die Entwicklung eines lebensgefährlichen Hirnödems von enormer Bedeutung<sup>5</sup>. Man spricht von einer akuten Hyponatriämie, wenn diese innerhalb der letzten 48 Stunden (h) entstanden ist. Eine chronische Hyponatriämie besteht per Definition seit mehr als 48h.

Gängige Empfehlungen und Leitlinien empfehlen eine aktive Behandlung einer schweren Hyponatriämie, auch ohne schwerwiegende Symptome, um einer weiteren Verschlechterung rechtzeitig vorzubeugen<sup>6</sup>. Dabei ist Vorsicht geboten, da die Behandlung mit hochaktiven Therapieoptionen wie z.B. hypertonen Flüssigkeiten vor allem bei einem chronischen Verlauf mit einem hohen Risiko für eine zu schnelle Korrektur des Plasmanatriums assoziiert ist, welche zu einer Myelinolyse mit schwerwiegenden neurologischen Konsequenzen führen kann<sup>7-8</sup>. Ein optimales Management der schweren Hyponatriämie sowie die korrekte Steuerung der Therapie erfordert daher in jedem Fall eine genaue diagnostische Aufarbeitung. Dies scheint aufgrund der komplexen Pathophysiologie der Hyponatriämie mit einer Vielzahl von möglichen zugrundeliegenden Ätiologien oft schwierig und die Interpretation der Befundkonstellationen für Nicht-Experten nicht trivial. In dieser Gemengelage ist es daher nicht verwunderlich, dass die derzeitige Praxis der Behandlung der Hyponatriämie in einer Reihe von Analysen zur vorherrschenden Behandlungsqualität wiederholt als schlecht eingestuft wurde und ein Missmanagement in 30 bis 40% attestiert werden muss. Dies geht in Assoziationsstudien mit einer dramatischen Steigerung der Morbidität und der Mortalität einher<sup>9-10</sup>.

Vor diesem Hintergrund wurden in den letzten Jahren mehrere internationale Leitlinien entwickelt, mit der Absicht, das Management der Hyponatriämie zu strukturieren und zu optimieren. Dabei stellen diagnostische und therapeutische Algorithmen zentrale Empfehlungen innerhalb der Leitlinien dar.

Verbalis et al. veröffentlichten 2013 in zweiter Überarbeitung die in Nordamerika verbreiteten amerikanischen Empfehlungen<sup>11</sup>, eine EBPG unter der Schirmherrschaft mehrerer europäischer Fachgesellschaften (Nephrologie, Endokrinologie, Intensivmedizin, etc.) wurde 2014 von Spasovsky et al. publiziert<sup>1</sup>. Außer diesen beiden Publikationen existieren etliche weitere nationale Leitlinien, auf die wir hier nicht weiter eingehen werden.

Bislang existieren keine ausreichend dimensionierten Evaluationsstudien zu diagnostischen und therapeutischen Algorithmen, so dass auch die in den vorliegenden Leitlinien gemachten Aussagen diesbezüglich auf konsentiertere Expertenmeinungen beruhen<sup>12</sup>. Während die amerikanische Leitlinie auf einen distinkten Entscheidungsbaum verzichtet, bietet die EBPG einen solchen iterativen Algorithmus an. Mit Blick auf die Verbreitung und die Zitierhäufigkeit stellt die EBPG für den europäischen Raum sicherlich die wichtigste Guideline dar.

1962 schlugen Leaf et al. erstmals eine Klassifizierung der Hyponatriämie nach dem klinischen Volumenstatus bzw. dem extrazellulären Flüssigkeitskompartiment als Grundlage für die Bewertung der Ätiologie der Hyponatriämie vor<sup>13</sup>. Dies ist vor allem auch aus therapeutischer Sicht von großer Bedeutung, da nur die akkurate ätiologische Zuordnung eine effektive Therapie ermöglicht. Die Klassifizierung in eu-, hypo- und hypervolämische Hyponatriämie ist seither gängiger Standard. Hierzu sind die sorgfältige klinische Untersuchung sowie die Analyse zusätzlicher Laborwerte in Serum und Urin nötig. Gerade die sichere Bestimmung des Volumenstatus und hier v.a. die Unterscheidung zwischen Euvolämie und Hypovolämie lediglich durch Anamnese und körperliche Untersuchung hat sich jedoch als problematisch erwiesen<sup>14</sup>, so dass in der EBPG erstmals der Bewertung der Laborparameter der Vorzug vor der klinischen Einschätzung gegeben wird. Dieser „neue Algorithmus“ der EBPG wurde indes bislang nicht validiert. Primäres Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist es daher, die diagnostische Wertigkeit des vorgeschlagenen Algorithmus der EBPG zu überprüfen.

Aus klinischer Sicht ist aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der daraus entstehenden Fülle an möglichen Auslösern die diagnostische Aufarbeitung und damit die richtige Therapieentscheidung oft nur mit langjähriger Erfahrung möglich. Für Nicht-Experten ist demnach das Management und die Therapie der Hyponatriämie eine Herausforderung. Ausgedehnte und verzweigte Entscheidungsbäume wie in der EBPG eignen sich hier als weniger hilfreich.

Ein zweites Ziel dieser Arbeit ist es daher, anhand ausgewählter Fälle, in denen die Ätiologie retrospektiv sicher identifiziert und wirksame Therapiemodalitäten benannt werden können, zu evaluieren, ob zwei vereinfachte Algorithmen, die eine frühe Therapie ohne Berücksichtigung oder genauer Kenntnis der zugrundeliegenden Ursache zum Ziel haben, ein vergleichbar effektives Management ermöglichen wie die Befolgung der Empfehlungen der EBPG.

Wenngleich diese retrospektive Analyse nur in Grenzen aussagefähig ist, so stellt die hier vorgestellte Datensammlung eine der größten ihrer Art dar. Hervorgehoben werden muss die aufwändige individuelle Analyse jedes Patientenfalles im Team durch erfahrene Nephrologen (Volker Burst, Franziska Grundmann). Nur Fälle, die eindeutig einer Ätiologie zugeordnet werden konnten, sind in der Datenbank enthalten. Die hier vorgestellte Evaluierung kann damit als Voruntersuchung für eine prospektive Studie angesehen werden und gibt wichtige Einblicke, die in das Design einer solchen Studie einfließen.

## **2.1. Definition Hyponatriämie**

Als Hyponatriämie wird ein Plasmanatrium unter 135 mmol/L bezeichnet. Sie wird verursacht durch eine Störung des Wasserhaushalts und ist Ausdruck einer Beeinträchtigung der Osmolalitäts-Homöostase. Als schwere Hyponatriämie wird ein Plasmanatrium  $\leq 125$  mmol/L definiert.

### **2.1.1. Pathophysiologie**

Die Hyponatriämie kann klinisch klassifiziert werden in hypovolämische, euvolämische und hypervolämische Hyponatriämie.

#### Hypovolämische Hyponatriämie:

Für die hypovolämische Hyponatriämie ist ein Volumenverlust verantwortlich. Hier unterscheidet man zwischen einem extrarenalen und einem renalen Verlust. Gastroenteritiden mit Diarrhoe und Erbrechen machen den größten Anteil des extrarenalen Salzverlustes aus. Durch den hierbei verursachten Mangel an Wasser und Natrium kommt es konsekutiv zu einer intravasalen Hypovolämie. Barorezeptor-vermittelt kommt es anschließend zu einer gegenregulatorischen Sekretion des antidiuretischen Hormons (ADH, Vasopressin). Die Patienten sind klinisch hypovoläm. Es kommt zu einer gesteigerten Natriumrückresorption v.a. im Bereich des proximalen Tubulus und damit zu einer Reduktion der fraktionierten Natriumexkretion (FENa) ( $<0.5\%$ ) und der Urinnatriumkonzentration ( $<10$  mmol/L).

Gleichsinnige Regulationsvorgänge findet man bei renalem Salzverlust, der unter anderem bedingt sein kann durch eine diuretische Therapie oder einen Hypoaldosteronismus. Hier kommt es allerdings aufgrund der saluretischen Wirkung nicht zur oben beschriebenen charakteristischen Urinnatriumreduktion. Andere Laborwerte wie z.B. die fraktionierte Harnsäureexkretion (FEUA) (<8%) können in diesem Fall hilfreich sein.

#### Euvolämische Hyponatriämie:

Das Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) macht den größten Teil der euvolämischen Hyponatriämie aus<sup>15</sup>. Es kommt zu einem unphysiologisch erhöhten ADH-Spiegel und Wasserretention. Kompensatorisch erfolgt eine erhöhte renale Natriumausscheidung. Die FENa liegt üblicherweise >1% und das Urinnatrium ist regelhaft >30 mmol/L. Einem SIADH liegen häufig zentralnervöse Krankheiten oder pulmonale Störungen zugrunde. Als paraneoplastisches Syndrom mit unangemessener und ektopischer ADH-Produktion wird das SIADH häufig vor allem bei neuroendokrinen Tumoren, am häufigsten beim kleinzelligen Lungenkarzinom beobachtet.

Die Diagnosekriterien des SIADH sind heute dieselben wie initial von Schwartz und Bartter im Jahr 1957 definiert (daher auch Bartter-Kriterien genannt)<sup>16</sup>. Diese sind:

- Natrium < 135 mmol/L
- Plasma-Hypoosmolalität < 275 mOsm/kg
- Urin-Osmolalität > 100 mOsm/kg
- Euvolämie
- Urin-Natrium > 30 mmol/L
- Ausschluss Niereninsuffizienz, Nebenniereninsuffizienz und Hypothyreose<sup>1</sup>

#### Hypervolämische Hyponatriämie:

Die hypervolämische Hyponatriämie entsteht meist auf dem Boden einer Herzinsuffizienz, oder einer Leberzirrhose, seltener einem nephrotischen Syndrom. Ursächlich ist in all diesen Fällen eine Reduktion des effektiven arteriellen Blutvolumens (EABV). Dies führt, analog zur hypovolämischen Situation, zu einer Stimulierung von Barorezeptoren und konsekutiv einer Aktivierung des ADH (neben Sympathikus und Renin-Angiotensin-Aldosteron-System [RAAS]). Klinisch sind diese Patienten durch eine deutliche Hypervolämie mit Ödembildung und Aszites gekennzeichnet.

Tab. 1 gibt eine detaillierte Auskunft über die Ursachen einer Hyponatriämie:

Hypovolämie	Eurolämie	Hypervolämie
<p><i>Extrarenaler [Na<sup>+</sup>] Verlust</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhö</li> <li>• Erbrechen</li> <li>• Hyperhidrosis</li> <li>• Verbrennung</li> <li>• Hämorrhagischer Schock</li> <li>• Der dritte Flüssigkeitsabstand <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pankreatitis</li> <li>- Peritonitis</li> <li>- Rhabdomyolyse</li> <li>- Ileus</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Renaler [Na<sup>+</sup>] Verlust</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diuretika</li> <li>• Salzverlust-Nephropathie</li> <li>• Zentraler Salzverlust</li> <li>• Osmotische Diurese</li> <li>• Mineralocorticoid- Mangel</li> </ul>	<p><i>SIADH</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Malignom <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lunge (SCLC)</li> <li>- Gastrointestinaltrakt</li> <li>- Oropharynx</li> <li>- Lymphome</li> </ul> </li> <li>• Medikamente <ul style="list-style-type: none"> <li>- ZNS-wirksame Pharmaka (z.B. SSRI, Antiepileptika, Trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika)</li> <li>- Chlorpropamide</li> <li>- Nikotin</li> <li>- Chemotherapeutika (z.B. Vincristin, Cyclophosphamide, Ifosfamide, etc.)</li> <li>- Opiate</li> <li>- NSAR's</li> <li>- Ecstasy (MDMA)</li> <li>- Desmopressin</li> <li>- Oxytocin</li> </ul> </li> <li>• Neurologische Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infektionen</li> <li>- Hämorrhagie</li> <li>- Schlaganfall</li> <li>- Trauma</li> <li>- Tumor</li> <li>- AIDS</li> </ul> </li> <li>• Pulmonale Erkrankungen <ul style="list-style-type: none"> <li>- COPD</li> <li>- Pneumonie</li> <li>- Zystische Fibrose</li> <li>- ARDS</li> <li>- Überdruckbeatmung</li> </ul> </li> <li>• Stress <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schmerz</li> <li>- Übelkeit</li> <li>- Ausdauertraining</li> <li>- Postoperativ</li> </ul> </li> <li>• Hereditär</li> </ul> <p><i>Einnahme von Thiaziden</i></p> <p><i>Hypothyreose</i></p> <p><i>NNRI</i></p> <p><i>Primäre Polydipsie</i></p> <p><i>Nährstoffdefizit</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• „Tea-and-toast“ Diät</li> <li>• Bier-Potomanie</li> </ul> <p><i>Elektrolytfreie Spüllösung</i></p>	<p><i>Herzinsuffizienz</i></p> <p><i>Leberzirrhose</i></p> <p><i>Nephrotisches Syndrom</i></p> <p><i>Nierenversagen</i></p>
	<p><i>SCLC: small cell lung cancer; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors; MDMA: methylenedioxymethamphetamine; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; ARDS: Acute respiratory distress syndrome</i></p>	

Tabelle 1: Ursachen der Hyponatriämie<sup>17</sup>

Bei erhaltener Nierenfunktion spielt bei fast allen Formen der Hyponatriämie das im Hypothalamus gebildete ADH eine Schlüsselrolle. An den Vasopressin-2-Rezeptoren, welche sich an der basolateralen Membran der Sammelrohre der Niere befinden, erfolgt die Bindung des Hormons. Dadurch werden in die apikale und basale Membran der renalen Sammelrohre Aquaporin-Kanäle eingebaut. Anschließend kommt es bei Präsenz eines osmotischen Gradienten zur Rückresorption des Wassers.

Neben der ADH-vermittelten Hyponatriämie findet man gelegentlich eine primäre Wasserüberladung oder Wasserintoxikation. Bei der Zufuhr von sehr großen Mengen hypotoner Flüssigkeit wird die Verdünnungsfähigkeit der Niere überfordert, es kommt trotz physiologisch intakter hormoneller Regulation zur Hyponatriämie, wobei hier ein maximal verdünnter Urin (Osmolalität im Urin  $<100$  mOsm/kg) zu beobachten ist. Demgegenüber findet sich bei Vorliegen einer ADH-Wirkung immer eine Urinosmolalität  $>100$  mOsm/kg, meist liegt sie sogar oberhalb der Serumosmolalität.

### **2.1.2. Schweregrad**

Die Hyponatriämie wird unterteilt in eine milde (130-134 mmol/L), moderate (126-129 mmol/L) und schwere ( $\leq 125$  mmol/L) Hyponatriämie. Die Klinik variiert je nach Schwere der Hyponatriämie von der asymptomatischen Verlaufsform bis hin zu lebensbedrohlichen Bildern. Symptome wie Erbrechen, Krampfanfall oder Koma werden dabei als schwerwiegend (severe symptoms) bezeichnet<sup>1</sup>. Die milde Hyponatriämie verläuft häufig asymptomatisch. Bei moderater Hyponatriämie können Kopfschmerzen, Gangstörungen sowie kognitive Defizite auftreten. Vor allem bei einer sehr raschen Entwicklung einer (dann auch meist schweren) Hyponatriämie innerhalb weniger Stunden kann es zu einer osmotisch bedingten Schwellung des Gehirns bis hin zur transtentoriellen Einklemmung kommen. Klinisch finden sich Vigilanzstörungen und Krampfanfälle bis hin zu Koma und Tod. Es wird weiter unterschieden zwischen akuten Fällen (Auftreten  $\leq 48$  h) mit sich schnell entwickelnder Hyponatriämie und chronischer Hyponatriämie (Auftreten  $>48$  h).

Eine chronische Hyponatriämie verläuft – anders als die akuten Fälle - häufig asymptomatisch oder zeigt nur unspezifische, oft subklinisch ausgeprägte Symptome wie kognitive Einschränkung, Verwirrtheit, Gangunsicherheit/Stürze, Kopfschmerzen oder Depressionen. Obwohl in diesen Fällen kompensatorische Mechanismen bereits zu einer Zellvolumennormalisierung geführt haben und damit das Risiko einer Einklemmung nicht besteht, können auch hier schwere Symptome bis hin zu Grand mal-Anfällen oder Koma aufgrund des geänderten Milieu interieur auftreten<sup>8, 18</sup>.

## **2.2. Klinische Manifestation der Hyponatriämie**

Selbst wenn keine apparenten klinischen Symptome vorliegen, ist davon auszugehen, dass auch milde Hyponatriämien nicht folgenlos bleiben. Retrospektive Studien zeigen eine erhöhte Inzidenz von Stürzen und Frakturen aufgrund von Gangstörungen und Aufmerksamkeitsdefiziten bei chronischer milder bis moderater Hyponatriämie<sup>19</sup>.



Ebenfalls konnte in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass die Hyponatriämie das Gangbild vergleichbar beeinflusst wie ein Blutalkoholspiegel von 0,6 g/L. Die Gangstörungen waren in dieser Studie nach Ausgleich der Hyponatriämie reversibel<sup>20</sup>. Dies alles trägt zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei, insbesondere bei älteren Menschen. Oberflächlich betrachtet könnten diese Symptome insbesondere bei älteren Patienten als Demenz missverstanden werden. Andererseits wurde auch gezeigt, dass junge Frauen und Kinder besonders anfällig für einen neurologischen Schaden durch Hyponatriämie sind<sup>21</sup>. Diese Tatsachen wiederum verdeutlichen die Notwendigkeit der frühzeitigen Identifizierung und Behandlung jeder Hyponatriämie.

Erwähnenswert ist hier die Pathophysiologie der neurologischen Symptomatik. Änderungen der Osmolarität führen zu einer Verschiebung des Wassers über die Zellmembranen. Dies führt zu einer Änderung des Zellvolumens. Bei Erniedrigung der Serumosmolalität kommt es zu einer Zellschwellung. Da das Hirn wegen seiner festen Schädeldecke kein Platz für eine abnorme Schwellung hat, kann es hierbei zu einem Hirnödem und zu einer tentoriellen Einklemmung mit meist letalem Ausgang kommen. Bei einer Zellschrumpfung wie sie bei einer zu raschen Korrektur der Hyponatriämie und Anstieg der Osmolalität zu beobachten ist, kann es wiederum zum osmotischen Demyelinisierungssyndrom (ODS) mit häufig ebenfalls schweren neurologischen Symptomen bis hin zum Locked-in-Syndrom kommen.

### **2.3. Epidemiologie der Hyponatriämie**

Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung und geht mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einher. Bei etwa 1,6% aller hospitalisierten Patienten wurde eine schwere Hyponatriämie beschrieben<sup>22-23</sup>. Etwa 80% aller hospitalisierten Patienten mit schwerer Hyponatriämie werden mit oder wegen Hyponatriämie in der Notaufnahme aufgenommen<sup>24</sup>. Bei schwerer Hyponatriämie wurde eine Verdoppelung der Mortalität im Krankenhaus beschrieben<sup>25</sup>. 16,2% der Patienten auf einer Intensivstation entwickeln im Verlauf eine Hyponatriämie<sup>26</sup>. Abb. 1 gibt einen Überblick der Mortalität von stationären Patienten abhängig vom Alter und des Schweregrads der Hyponatriämie:

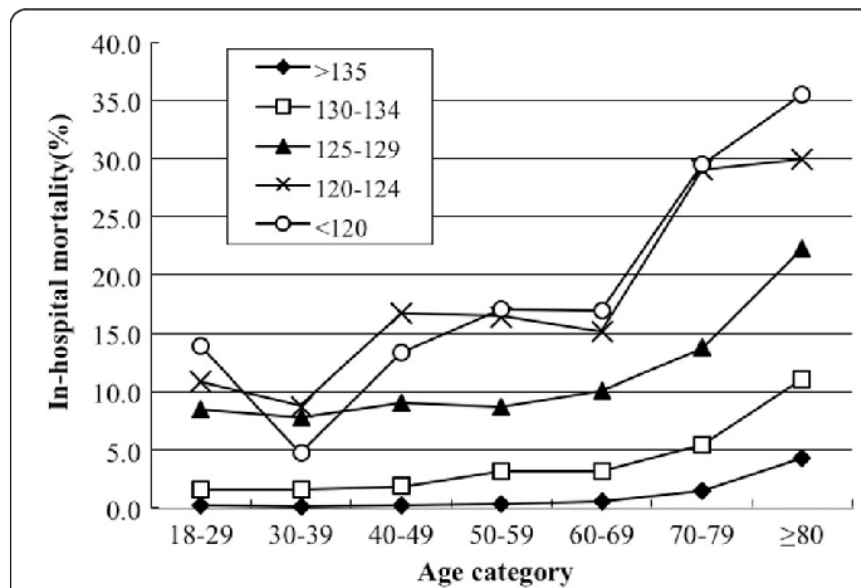


Abbildung 1: Krankenhausmortalität von Patienten mit HN nach Alterskategorie<sup>27</sup>

Hyponatriämie tritt gehäuft im geriatrischen Setting auf, ältere Menschen leiden besonders unter dieser Elektrolytstörung<sup>28</sup>. Ursächlich hierfür ist möglicherweise eine bestehende Multimorbidität sowie eine begünstigende Polymedikation. Bei hohem Alter wird überdies eine reichliche Flüssigkeits- bzw. Nahrungsaufnahme des Öfteren außer Acht gelassen, was eine Elektrolytstörung begünstigt<sup>29</sup>.

Die hohe Rate von Betroffenen in der Langzeitpflege der Geriatrie stellt hierbei keine unerwartete Erkenntnis dar. Eine Studie zeigte, dass 11,3% einen Natriumwert unter 130 mmol/L hatten. 4,5% hatten sogar eine schwere Hyponatriämie von weniger als 125 mmol/L<sup>30</sup>.

Im geriatrischen Kollektiv stellt eine Hyponatriämie einen unabhängigen Prädiktor für Tod bzw. ein schlechter poststationärer Outcome dar<sup>31</sup>. Studien belegen darüber hinaus, dass gerade bei älteren Patienten bereits eine Hyponatriämie milderer Art als wichtiger Risikofaktor für häufig auftretende Frakturen gesehen werden muss<sup>32-33</sup>.

## 2.4. Abklärung der Hyponatriämie

### 2.4.1. Diagnostischer Algorithmus der EBPG

Um die Diagnose und Therapie der Hyponatriämie zu erleichtern, haben Experten auf dem Gebiet der Hyponatriämie bereits viele Algorithmen entwickelt<sup>34-37</sup>. Abb. 2 zeigt den diagnostischen Algorithmus der EBPG:

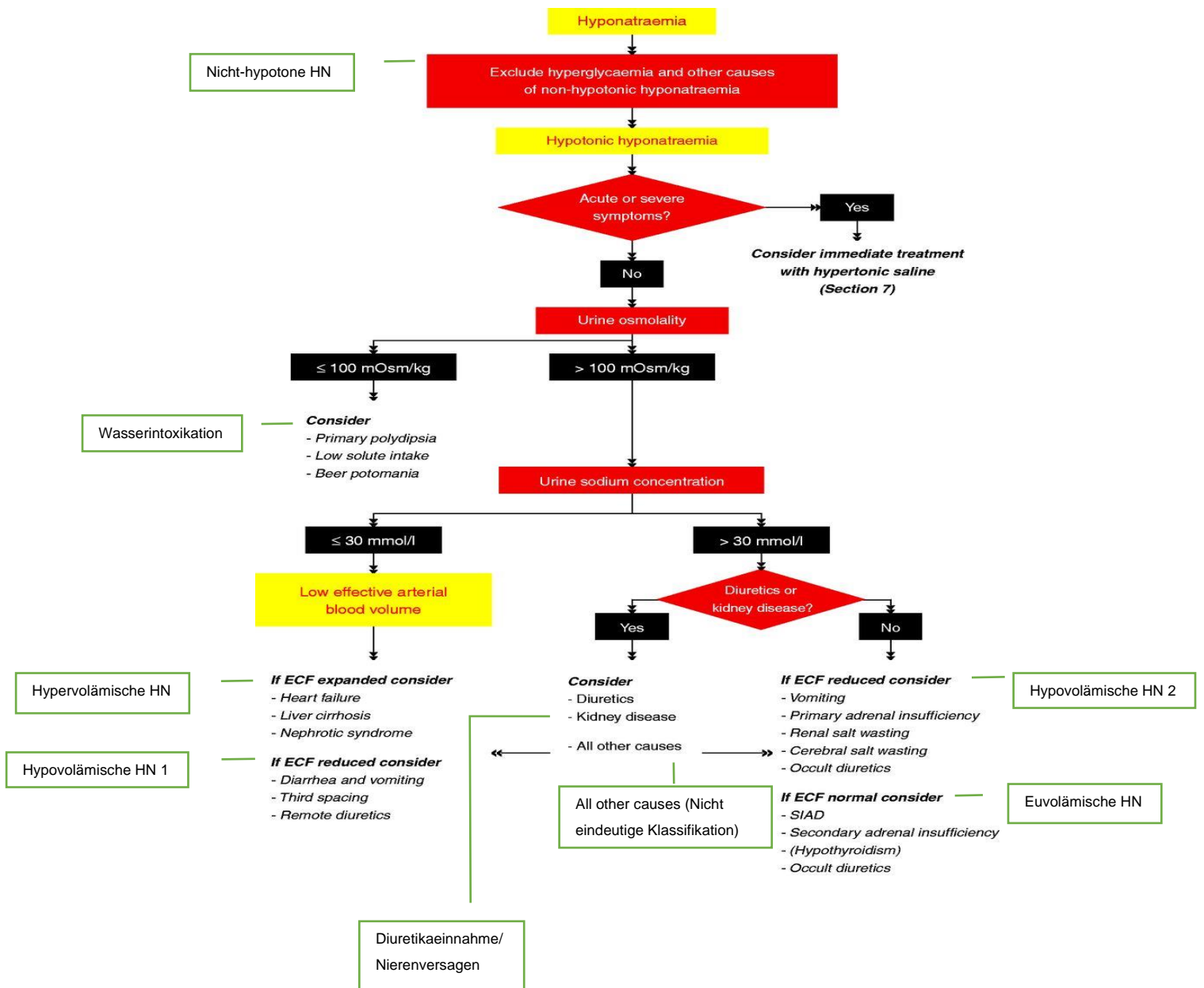


Abbildung 2: Algorithmus für die Diagnose der Hyponatriämie (EBPG) Grüne Kästen: Hervorhebung der diagnostischen Kategorien

Aus diesem Algorithmus ergeben sich folgende ätiologische Einordnungen der Hyponatriämie, welche in Tab. 2 dargestellt werden. Zur besseren Übersicht wurden diese Einordnungen in Abb. 2 markiert und graphisch dargestellt.

<b>Kategorien nach EBPG</b>	<b>Beschreibung</b>
Nicht-hypotone HN	Patienten, die keine hypotonische HN haben.
Wasserintoxikation	Patienten mit einer Urinosmolalität $\leq 100$ mosm/L.
Hypervolämische HN	Hypervolämische Patienten mit einem U-Na $\leq 30$ mmol/L.
Hypovolämische HN 1	Hypovolämische Patienten mit einem U-Na $\leq 30$ mmol/L.
Hypovolämische HN 2	Hypovolämische Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L ohne Diuretikaeannahme oder Nierenversagen.
Diuretikaeannahme	Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L die Diuretika eingenommen haben.
Nierenversagen	Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L die ein Nierenversagen haben.
Euvolämische HN	Euvolämische Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L ohne Diuretikaeannahme oder Nierenversagen.
„All other causes“ (Nicht eindeutige Klassifikation)	Hypervolämische Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L und euvolämische Patienten mit einem U-Na $\leq 30$ mmol/L ohne Diuretikaeannahme oder Nierenversagen/ Patienten mit einem U-Na $> 30$ mmol/L die Diuretika eingenommen haben oder ein Nierenversagen haben.

Tabelle 2: Ätiologische Einordnung der HN nach dem diagnostischen Algorithmus der EBPG

Anders als die meisten anderen Empfehlungen (z.B. bei Cumming et al.<sup>38</sup>) räumt dieser Algorithmus der Bewertung des Urinnatriums eine zentrale Rolle ein, während die sonst üblicherweise im Mittelpunkt stehende klinische Bewertung des Volumenstatus hier erst am Ende des Verzweigungsbaum eine Rolle spielt (s. Abb. 2). Begründet wird dieses abweichende Vorgehen damit, dass die korrekte klinische Einteilung in eine hypovolämische, euvolämische oder hypervolämische Hyponatriämie nicht trivial ist und die Analyse der Laborparameter weniger Interpretationsspielraum lassen. Neben der Komplexität des Algorithmus ist kritisch anzumerken, dass die Bestimmung der Urinparameter häufig nicht im klinischen Alltag sofort verfügbar ist.

#### 2.4.2. Diagnoseparameter

In der Literatur finden sich für die Abklärung der Hyponatriämie folgende Diagnoseparameter, die herangezogen werden können, um die Ursachen einer Hyponatriämie (Tab. 1) zu erfassen. Dieses Panel bildet auch die Grundlage für die Klassifizierung einer Hyponatriämie durch das Expertengremium:

### Serumosmolalität:

Diese bezeichnet die Konzentration aller gelösten Teilchen/L Lösungswasser und kann z.B. durch die folgende Formel berechnet werden:  $1,86 \times \text{Na}^+ + \text{Glukose} + \text{Harnstoff} + 9$  (Konzentration in mmol/kg H<sub>2</sub>O)<sup>7</sup>. Eine Hyponatriämie führt nur dann zu den oben genannten osmotischen Effekten, wenn sie Ausdruck einer erniedrigten Osmolalität ist. Bei einer ausgeprägten Hyperglykämie beispielsweise kommt es hingegen zu einer Erhöhung der Serumosmolalität und damit zu einem Ausstrom von Wasser aus dem intrazellulären Raum in den Extrazellulärraum und dadurch zu einer Hyponatriämie<sup>39</sup>. In diesen Fällen ist eine Elektrolytkorrektur jedoch nicht erforderlich. Daher sollte immer eine Verifizierung der erniedrigten Serumosmolalität (Normwert: 280-296 mosm/kg) durch direkte Osmometrie erfolgen. Gleichzeitig wird hiermit eine seltene nicht-hypotone Hyponatriämie (falsch niedrige Natriumbestimmung im Labor) ebenfalls ausgeschlossen.

### Urinosmolalität

Die Bestimmung einer Osmolalität im Urin <100 mOsm/L zeigt zuverlässig an, dass die Hyponatriämie nicht ADH-vermittelt ist, sondern im Sinne einer inadäquat hohen Wasserzufuhr bei nur geringer Salzaufnahme zu verstehen ist. Dieser Umstand findet sich am häufigsten bei Patienten mit Tee und Zwieback-Diät, Bierpotomanie (Binge drinking) oder psychogener Polydipsie<sup>40</sup>.

Mit der Urinosmolalität kann zudem die freie Wasser-Clearance ermittelt werden. Bei einem SIADH ist es hilfreich zu beurteilen, ob der Patient freies Wasser ausscheidet, um festzustellen, ob die Flüssigkeitsrestriktion eine vernünftige Therapieoption ist. Wenn der Patient nämlich mehr freies Wasser ausscheidet als er zu sich nimmt, sollte das Plasmanatrium ansteigen. Freies Wasser wird dann ausgeschieden, wenn die Urinosmolalität  $\leq 500$  mOsm/kg beträgt. Ein solcher Patient kann in diesem Fall auf eine Flüssigkeitsrestriktion ansprechen. Falls die Urinosmolalität >500 mOsm/kg beträgt, ist ein Therapieerfolg mit alleiniger Flüssigkeitsrestriktion unwahrscheinlich und es muss möglicherweise nach anderen Therapieoptionen geschaut werden.

### Furst-Formel:

Eine klinisch nützliche Formel zur Schätzung der freien Wasser-Clearance wurde von Furst et al. publiziert:  $(\text{Urinnatrium} + \text{Urinkalium}) / \text{Plasmanatrium}$ .

In der Therapiesteuerung findet die Formel vor allem Anwendung bei Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie (SIADH). Ein Quotient  $<1$  gibt an, dass die Tonizität (entspricht der Konzentration der nicht membrangängigen osmotischen Solute, im Wesentlichen also nur Elektrolyte) im Urin niedriger ist als im Serum und damit eine effektive Ausscheidung von freiem Wasser bereits stattfindet. Für die Therapiewahl und -steuerung bedeutet diese Situation, dass eine Flüssigkeitsrestriktion von einem halben Liter, bei einem Quotienten  $<0.5$  eine Flüssigkeitsrestriktion von einem Liter effektiv sein wird<sup>41</sup>.

### Urinnatrium, Fraktionierte Natrium-, Harnstoff-, und Harnsäureexkretion

Wie oben ausgeführt, wird Natrium im Urin bei intakter Nierenfunktion in erster Linie reguliert durch den Volumenstatus. Dies kann bei der Diagnostik hilfreich sein. Ein erniedrigtes Urinnatrium gilt als Hinweis auf erniedrigtes EABV, weil es hierbei physiologischerweise zu einer Natriumretention kommt. Auch eine erniedrigte FENa ist ein Hinweis für ein erniedrigtes EABV.

Die FENa hilft primär bei der Differenzierung zwischen prärenalem und intrarenalem Nierenversagen. Sie wird berechnet durch die Formel  $((\text{Urinnatrium} * \text{Serumkreatinin}) / (\text{Plasmanatrium} * \text{Urinkreatinin})) * 100$  und gibt an wieviel glomerulär filtrierte Natrium tatsächlich ausgeschieden wird. Eine Exkretion von  $<0.5\%$  gilt als Hinweis für eine prärenale Ursache. Wenn die Exkretion  $>1\%$  ist, deutet dies auf eine intrarenale Ursache hin.

Bei einer prärenalen Nierenschädigung ist das Urinnatrium erniedrigt, da diese auf einen Volumenmangel beruht und der Körper versucht viel Natrium zu resorbieren.

Bei einer hypovolämischen Hyponatriämie mit extrarenalem Salzverlust oder hypervolämischen Hyponatriämie ist das Urinnatrium meist  $<10 \text{ mmol/L}$  und die FENa  $< 1\%$  (sofern keine Diuretika eingenommen werden, s.o.). Bei einem SIADH hingegen findet man ein Urinnatrium von  $>30 \text{ mmol/L}$  und eine FENa von  $>1\%$ . Bei einer Hyponatriämie mit renalem Salzverlust oder nach Einnahme von Diuretika indessen ist das Urinnatrium  $>20 \text{ mmol/L}$ , da die Funktion des Tubulussystems gestört ist und keine adäquate Rückresorption des Natriums erfolgen kann. Hier können ggf. weitere abgeleitete Größen wie die FEUA oder FEUA zur Diagnosefindung benutzt werden.

Diese Parameter erlauben so wie die FENa eine Unterscheidung zwischen prärenalem und intrarenalem Nierenversagen und geben an, wieviel glomerulär filtrierter Harnstoff bzw. Harnsäure tatsächlich ausgeschieden wird.

Analog zu der Natriumexkretion gilt auch hier der Effekt auf den EABV. Da die renale Harnstoff-, und Harnsäureausscheidung hauptsächlich auf passiven Mechanismen beruht und diese Stoffe anders rückresorbiert werden als Natrium<sup>42</sup>, ist die Verwertbarkeit der FEUrea und FEUA nach Verwendung von Diuretika deutlich weniger beeinträchtigt als die der FENa<sup>43</sup>. Bei Diuretika-Einnahme werden daher alternativ diese Parameter benutzt.

Die FEUrea wird berechnet durch die Formel  $((\text{Urinharnstoff} * \text{Serumkreatinin}) / (\text{Harnstoff} * \text{Urinkreatinin})) * 100$ . Die FEUA wird durch die Formel  $((\text{Urinharnsäure} * \text{Serumkreatinin}) / (\text{Harnsäure} * \text{Urinkreatinin})) * 100$  berechnet.

Eine FEUrea <35% spricht für ein prärenales Nierenversagen. Eine Exkretion von >35% spricht hingegen für renales Nierenversagen. Bei einem SIADH liegt die FEUrea bei >55% und die FEUA bei >12%. Eine FE-UA von <8% weist auf ein erniedrigtes EABV hin<sup>44</sup>.

#### Volumenstatus:

Wie im Abschnitt zur Pathophysiologie oben ausgeführt, ist die Einschätzung des Volumenstatus des Patienten unter Verwendung klinischer Parameter (z. B. Hautturgor, Schleimhäute, Blutdruck, Herzfrequenz, Aszites, Ödeme) von großer Bedeutung. Während jedoch eine Hypervolämie in der Regel einfach und schnell erkannt wird, ist die Unterscheidung einer Hypovolämie von einer Euvolämie klinisch häufig nicht trivial. Nur durch Hinzunahme der oben genannten Laborparameter kann eine sinnvolle Einteilung gelingen. Nicht selten sind Fälle trotz aller diagnostischer Bemühungen inkonklusiv und weitere diagnostische Tests, z.B. eine probatorische Volumengabe sind notwendig.

Aufgrund der Vielzahl möglicher Auslöser einer Hyponatriämie und der sich daraus ergebenden Befundkonstellationen ist somit die Abklärung oft komplex.

#### **2.4.3. Therapeutische Empfehlungen der EBPG**

Aufgrund der komplexen Pathophysiologie und der diagnostischen Aufarbeitung, fällt die Therapieentscheidung dementsprechend schwer. Anlehnend an die oben erwähnten Leitlinien wird empfohlen, dass bei einer akuten, schwer symptomatischen und potenziell lebensbedrohlichen Hyponatriämie die Gabe von hypertoner Kochsalzlösung erfolgen soll. Einigkeit herrscht bei beiden Leitlinien auch bei der Therapie der hypovolämischen und der hypervolämischen Hyponatriämie sowie der Erstlinientherapie der chronischen euvolämischen Hyponatriämie.

Beide empfehlen als Erstlinientherapie bei der chronischen euvolämischen und der hypervolämischen Hyponatriämie die Flüssigkeitsrestriktion. Bei der hypovolämischen Hyponatriämie wird isotone Kochsalzlösung empfohlen.

Die amerikanische Leitlinie schlägt im Falle der chronischen euvolämischen Hyponatriämie bei Versagen der Flüssigkeitsrestriktion selektive Vasopressinantagonisten, sog. Vaptane vor. Die europäische Leitlinie hingegen empfiehlt als Zweitlinientherapie die orale Verabreichung von Harnstoff, ggf. auch die Therapie mit Salz in Kombination mit einem Schleifendiuretikum.

Zur Behandlung von chronischer euvolämischer Hyponatriämie mit leichten Symptomen stehen also Flüssigkeitsrestriktion, Tolvaptan, Harnstoff und Schleifendiuretikum/Salz zur Verfügung.

Die EBPG gibt folgende Therapieempfehlungen (Abb. 3):

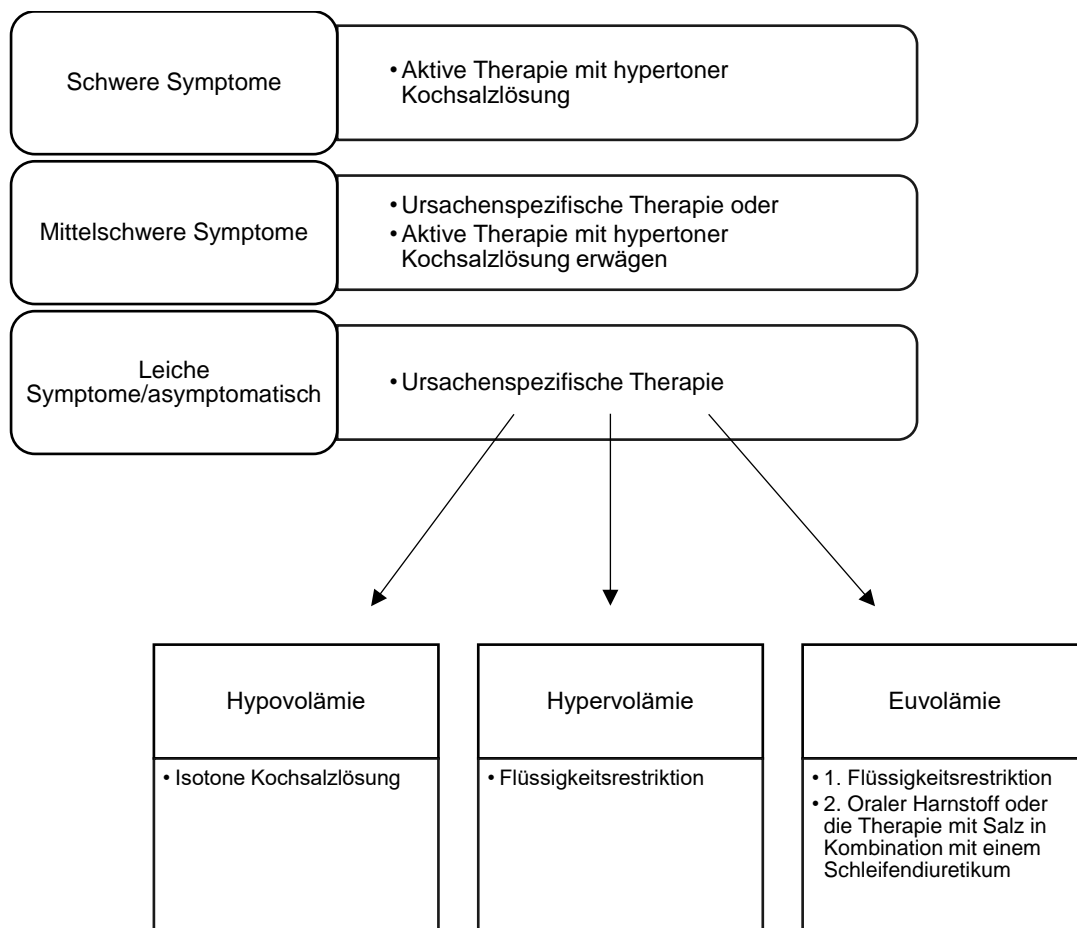


Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus der EBPG



## 2.5. Fragestellung und Zielsetzung

Bisher werden Hyponatriämien zu selten richtig ätiologisch eingeordnet und daher häufig nicht oder nicht korrekt behandelt. Den wichtigsten Grund hierfür stellt die Komplexität der empfohlenen Algorithmen dar. Der am häufigsten angewandte Algorithmus für die ätiologische Einordnung einer Hyponatriämie und die daran anknüpfenden Therapieempfehlungen stammen aus der 2014 veröffentlichten EBPG. Diese Empfehlungen basieren überwiegend auf Expertenmeinungen. Die Übereinstimmungshäufigkeit der Algorithmus-basierten mit der tatsächlichen ätiologischen Klassifizierung und damit die Testwertigkeit wurden bislang nicht überprüft.

Das primäre Ziel dieser Arbeit ist es, die Vorhersagegenauigkeit des EBPG-Algorithmus anhand retrospektiver Daten von Patienten mit schwerer Hyponatriämie zu überprüfen. Als Referenz wird hierbei die ätiologische Klassifizierung der Patienten durch ein Expertenpanel unter Einbeziehung aller klinischen Informationen benutzt.

Darüber hinaus sollen zwei vereinfachte Algorithmen vorgestellt und vergleichend evaluiert werden. Diese Algorithmen sind motiviert durch folgende Grundüberlegungen:

1. Ein Algorithmus sollte einfach sein und auf zeit- und methodenintensive Diagnostik verzichten
2. Einfache therapeutische Maßnahmen, z.B. die Gabe von Kochsalzinfusionen, haben erwiesenermaßen einen diagnostischen Wert, dieser wird in der EBPG nicht genutzt. Eine klare Algorithmus-gestützte frühe Therapie kann daher nicht nur eine Verbesserung der Managementqualität bedingen, sondern auch die ätiologische Einteilung der Hyponatriämie vereinfachen.

### **3. Material und Methoden**

#### **3.1. Identifikation der Kohorte**

Für die Beantwortung der obigen Fragestellungen erstellten wir eine Datenbank mit allen im Zeitraum 01.01.2008 bis 03.03.2013 stationär in der Uniklinik Köln behandelten Patienten mit einem Plasmanatriumwert von  $\leq 125$  mmol/L, die ausreichende Informationen (Klinik, Labor, Verlaufsbeurteilung) boten, um sicher eine retrospektive ätiologische Einordnung der Hyponatriämie und darauf aufbauend eine Prognose der Effektivität der verschiedenen Therapieoptionen abschätzen zu erlauben.

Eine schwere Hyponatriämie wurde definiert als ein Vorhandensein eines Plasmanatriumwertes von  $\leq 125$  mmol/L. Bei dieser Definition stützten wir uns auf die Literatur<sup>45</sup>. Aufgrund ihrer klinischen Relevanz mit potentiell schwereren Symptomen konzentrierten wir uns auf die Fälle mit einem Natriumwert von  $\leq 125$  mmol/L<sup>46-47</sup>. Darüber hinaus ist zu erwarten, dass nur bei ausreichend gravierenden Fällen die zur Ursachenklärung benötigten Laborbefunde erhoben werden, so dass eine erfolgreiche Suchstrategie auf diese schweren Fälle begrenzt blieb.

In einem parallelen Suchschritt wurden alle Patienten mit im Untersuchungszeitraum erfolgter Bestimmung eines Urinnatriums identifiziert und mit den Patienten mit Natriumwert  $\leq 125$  mmol/L in einer Excel-Tabelle abgeglichen. Es wurden nur diejenigen für die weitere Analyse behalten, die ein Plasmanatrium  $\leq 125$  mmol/L und eine Urinnatriumbestimmung am selben Tag hatten. Die so identifizierten Fälle wurden im nächsten Schritt auf Vollständigkeit der Akten, Konsistenz der Laborbestimmungen und Auswertbarkeit überprüft. Die Daten wurden nach gründlicher Kontrolle der Patientenakten in einer SPSS-Datenbank zusammengestellt. Im letzten Schritt wurden alle verbliebenen Fälle durch die Experten Prof. Dr. Burst und Frau Dr. Grundmann individuell diskutiert und die Ätiologie der Hyponatriämie festgelegt. Dabei wurden alle erhältlichen Informationen inkl. Laborwerte, klinische Charakteristika, Verläufe, Therapieansprechen, etc. berücksichtigt. Sowohl Papierakten als auch digitale Dokumentationen (ORBIS, MEONA) wurden herangezogen. Nur diejenigen Patienten, bei denen im Expertenteam eine übereinstimmende und eindeutige ätiologische Zuordnung möglich war, wurden in die Analysegruppe eingeschlossen. Die hier zusammengestellte Kohorte repräsentiert somit eine exzellent beschriebene, eindeutig charakterisierte Patientengruppe. Dieses Verfahren stellt den diagnostischen Gold-Standard dar. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte pseudonymisiert. Ein Ethikvotum liegt unter dem Zeichen 13-210 vor.

### **3.1.1. Einschlusskriterien**

- Plasmanatrium  $\leq 125$  mmol/L
- Urinnatrium-Bestimmung erfolgt
- Alter  $\geq 18$  Jahre
- stationäre Patienten

### **3.1.2. Ausschlusskriterien**

- Dialysepatienten
- Z.n. Organtransplantation
- Desmopressin in der Medikation

## **3.2. Datenerfassung**

### **3.2.1. Demographische und klinische Parameter**

Alter, Geschlecht, Gewicht bei Therapiebeginn, Gewicht 24h nach Therapiebeginn, Gewicht 48h nach Therapiebeginn, Aufnahmedatum, Behandlungsdauer, Blutdruck, Herzfrequenz, aufnehmende Klinik, Volumenstatus nach behandeltem Arzt, Zeichen einer Hypervolämie (Aszites, Ödeme), Symptome einer Hyponatriämie (Krampf, Koma, Erbrechen, andere neurologische Symptomatik) Hyponatriämie-induzierte Medikamente (NSAR, Neuroleptika, Antikonvulsiva, Anidepressiva, Thiazide und sonstige) Therapie der Hyponatriämie (Isotone Kochsalzlösung, hypertone Kochsalzlösung, Flüssigkeitsrestriktion, Absetzen von Hyponatriämie-induzierten Medikamenten, Tolvaptan, Salztabletten, Diuretikum, Sonstige).

### **3.2.2. Laborparameter**

Natriumwert am Aufnahmetag, letzter Natriumwert vor dem Aufnahmetag, Natriumwert innerhalb von 6h nach Aufnahme, Natriumwert 6-12h nach Aufnahme, Natriumwert 12-24h nach Aufnahme, Natriumwert 24-48h nach Aufnahme, Maximales Plasmanatrium innerhalb 24h , Maximales Plasmanatrium innerhalb 48h , Serumkalium, Serumchlorid, Serumphosphat, Serumkreatinin, Serumharnstoff, Serumharnsäure, Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) aus dem Serum, Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS) aus dem Serum, Aldosteron aus dem Serum, Renin aus dem Serum, Cortisol aus dem Serum, Serumosmolalität, Spezielles Gewicht im Urin, Urinosmolalität, Urinnatrium, Urinkalium, Urinchlorid, Urinphosphat, Urinkreatinin, Urinharnsäure, Urinharnstoff, Natrium aus der Blutgasanalyse (BGA) im Urin , Kalium aus Urin-BGA.

### 3.2.3. Berechnete Parameter

Plasmanatriumanstieg nach 6h, Plasmanatriumanstieg nach 12h, Plasmanatriumanstieg nach 24h, Plasmanatriumanstieg nach 48h, fraktionierte Natriumexkretion, fraktionierte Harnstoffexkretion, fraktionierte Harnsäureexkretion, Furst-Formel, mittlerer arterieller Blutdruck.

### 3.3. Klassifikation der Ätiologie der Hyponatriämie

Basierend auf den diagnostischen Parametern s. 2.4.2 wurden folgende ätiologische Kategorien im Expertenkreis erfasst:

- Nicht-hypotone HN → bei Serumosmolalität über 280 mosmol/kg
- Wasserintoxikation → bei Urinosmolalität <100 mosmol/kg
- Nierenversagen → bei Kreatinin >5 mg/dl
- Hypervolämische Hyponatriämie
  - Herzinsuffizienz
  - Leberzirrhose
  - Nephrotisches Syndrom
  - Sonstige
- Hypovolämische Hyponatriämie
  - Diarrhoe-induziert
  - Erbrechen-induziert
  - Diarrhoe und Erbrechen-induziert
  - Diuretika-induziert
  - Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI)-assoziiert
  - Sonstige
- Euvolämische Hyponatriämie  
Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion (SIADH):
  - ZNS-Pathologie
  - Pulmonale Pathologie
  - Tumor-induziert
  - Medikamenten-induziert
  - Thiazid-induziert
  - NNRI-assoziiert
  - Sonstige

### 3.4. Festlegung effektiver Therapieoptionen durch Expertenevaluation

Basierend auf der retrospektiv erfassten eindeutigen ätiologischen Zuordnung sowie weiterer laborseitiger Parameter kann vorhergesagt werden, welche Therapieoptionen mit großer Wahrscheinlichkeit wirksam sein werden. Aussagen über die quantitative Effektivität – also den numerischen Anstieg des Plasmanatriums – sowie über ein mögliches Risiko einer Überkorrektur können aus diesen Einschätzungen nicht abgeleitet werden.

Eine Überkorrektur wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Z.B. empfiehlt die amerikanische Leitlinie<sup>11</sup>, dass die Natrium-Korrekturraten berechnet werden, indem die Veränderung des Natriums im Plasma über einen angegebenen Zeitraum bestimmt wird, um eine durchschnittliche Rate der Natrium-Änderung zu erhalten; Eine Überkorrektur liegt vor, wenn diese Rate 10–12 mmol/L pro 24h oder 18 mmol/L pro 48h übersteigt, mit einem noch strengeren Ziel von 8 mmol/L pro 24 h für Patienten mit dem höchsten Risiko, ein ODS zu entwickeln. Die EBPG<sup>1</sup> definiert jedoch eine Überkorrektur als eine Rate, die 10 mmol/L während der ersten 24h oder 8 mmol/L in jedem 24-Stunden-Zeitraum danach übersteigt.

Für diese Arbeit wurde die Definition nach der EBPG als Referenz gesehen.

Folgende Festlegungen wurden gemacht:

#### **Isotone Kochsalzlösung** bei

- hypovolämischer Hyponatriämie
- Thiazid-induzierter Hyponatriämie
- Wasserintoxikation
- euvolämischer HN mit einer Urinosmolalität  $\leq 500$  mosm/l oder Furst-Quotient  $< 0.5$ .

#### **Tolvaptan** bei

- hypervolämischer HN
- euvolämischer HN.

#### **Flüssigkeitsrestriktion** bei

- hypervolämischer HN
- euvolämischer HN mit Urinosmolalität  $\leq 500$  oder Furst-Quotient  $< 0.5$
- Nierenversagen

Der Anstieg des Plasmanatriums innerhalb von 12-24 h nach erfolgter Therapie ( $\Delta \text{Na}^+$ ) wurde als Maß der Wirksamkeit einer Therapie angegeben. Bei einem  $\Delta \text{Na}^+ < 2$  mmol/L wurde die Therapie als unwirksam und bei einem  $\Delta \text{Na}^+ 2-10$  mmol/L als wirksam definiert.

Ein  $\Delta\text{Na}^+ >10$  mmol/L wurde als Überkorrektur bezeichnet. Hierfür wurde die europäische Leitlinie als Referenz gesehen<sup>1</sup>.

### **3.5. Evaluation des diagnostischen Algorithmus aus der EPBG**

Zur Evaluation des EBPB-Algorithmus wurde dieser zunächst in SPSS als Syntax (Anhang unter 7.3) programmiert. Die Ausgabevariable stellt die ätiologische Zuordnung des EBPB-Algorithmus dar, s. Tab. 2. Die durch die Experten vorgenommene Klassifizierungsmatrix der Ätiologie (s. 3.3) wurde mit Hilfe der Syntax in die Klassifizierungsmatrix der EBPB (s. Tab. 2) überführt, so dass die diagnostische Einschätzung anhand des EBPB-Algorithmus direkt mit der tatsächlichen Diagnose (festgelegt durch Expertenanalyse) verglichen werden konnte.

### **3.6. Evaluation der therapeutischen Empfehlungen aus der EPBG**

Basierend auf der diagnostischen Klassifizierung können für jeden Patienten individuell anhand der EBPB Therapieempfehlungen abgegeben werden, s. Abb. 3. Diese wurden ebenfalls in SPSS programmiert. Hierbei wurde zum besseren Vergleich nur die empfohlene Erstlinientherapie berücksichtigt. Die Syntax ist im Anhang unter 7.4 abgebildet.

### **3.7. Darstellung der vereinfachten Algorithmen**

Die Konzeption der alternativen Algorithmen basiert auf klinischer Erfahrung und pathophysiologischen Überlegungen. Aus klinischer Sicht ist die Erkennung einer hypervolämischen Hyponatriämie in der Regel einfach, die Schwierigkeit besteht in der sicheren Unterscheidung von hypo- und euvolämischer Hyponatriämie. Die Behandlung der hypervolämischen Form kann – neben der Therapie der Grunderkrankung – durch Flüssigkeitsrestriktion oder die Gabe eines Vaptans erfolgen.

Für die Therapie der hypo- und euvolämischen Hyponatriämie kommen folgende Therapieoptionen in Frage:

Flüssigkeitsrestriktion, isotone Kochsalzlösung, hypertone Kochsalzlösung, Harnstoff p.o., Vaptane und andere. Bei weitem am häufigsten wird im klinischen Alltag isotone Kochsalzlösung eingesetzt.

Die Gabe von isotoner Kochsalzlösung beinhaltet die Gefahr einer Verschlechterung der Hyponatriämie bei manchen Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie und wird daher von vielen Experten abgelehnt<sup>48-49</sup>. Dennoch kann dieser Umstand zur Differenzierung genutzt werden, eine engmaschige Kontrolle ist in jedem Fall angezeigt. Auch Tolvaptan kann bei ADH-vermittelten Hyponatriämien sehr effektiv eingesetzt werden.

Folgende zwei Algorithmen werden daher formuliert:

Algorithmus 1:

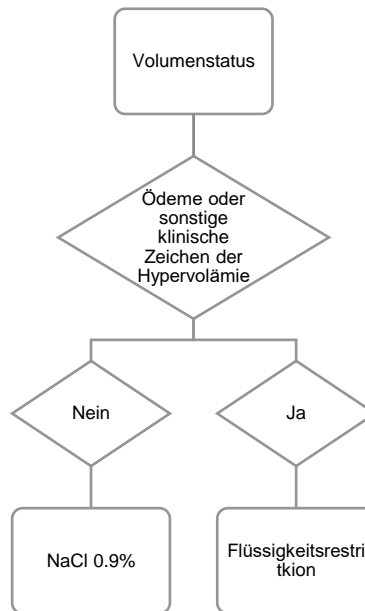


Abbildung 4: Algorithmus 1

Algorithmus 2:

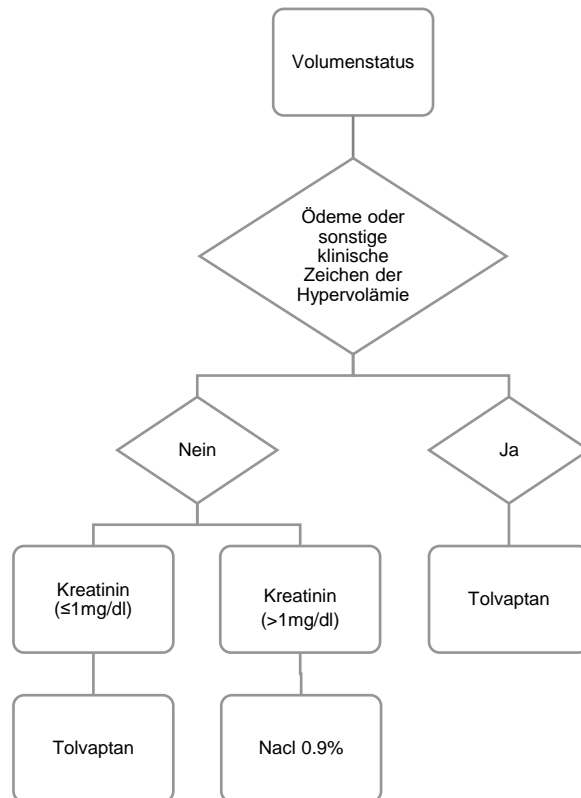


Abbildung 5: Algorithmus 2

Die Unterscheidung nach dem Kreatinin soll dabei als einfacher Surrogatparameter für die Entscheidung Hypo- vs. Euvolämie eingesetzt werden.

### **3.8. Statistische Auswertung und Analysemethoden**

Die Datenerfassung und -analyse erfolgte mithilfe von SPSS (Version 21 und 22, German, SPSS Inc. Chicago Illinois, USA). Literaturrecherche und Zitate wurden im Literaturverwaltungsprogramm Zotero 5.0.96.3 bearbeitet. Die textliche Gestaltung erfolgte mit Microsoft Office 2016. Deskriptive statistische Parameter umfassten arithmetische Mittelwerte (Standardabweichung) und Mediane (Interquartilenrange=IQR). Zum Vergleich der durch die Algorithmen erzeugten Klassifizierungen und der Referenzklassifizierung (Expertenmeinung) wurden Kontingenztabelle erstellt. Die Klassifikationsgenauigkeit wurde im Sinne der Overall accuracy als alle korrekt durch Algorithmus klassifizierte Patienten / alle Patienten berechnet.

Die Overall accuracy oder auch Gesamtgenauigkeit gibt den Anteil aller durch den Algorithmus korrekt erzeugten Klassifizierungen an. Sie wird in Prozent ausgedrückt, wobei eine Gesamtgenauigkeit von 100% eine perfekte Übereinstimmung der durch den Algorithmus erzeugten Klassifizierung und der Referenz-Klassifizierung (Expertenmeinung) darstellt. Die Overall accuracy stellt somit den gewichteten Durchschnitt von Sensitivität und Spezifität dar, wobei die Sensitivität durch die Prävalenz ( $p$ ) des Ergebnisses in der Studienpopulation und die Spezifität durch die Ergänzung der Prävalenz gewichtet wird<sup>50</sup>.

Bei der Producer's accuracy wird für jede Kategorie einzeln die Anzahl der laut dem Algorithmus korrekten Klassifizierungen durch die Anzahl der laut Expertenmeinung korrekten Klassifizierungen dividiert. Bei der User's accuracy wird für jede Kategorie einzeln die Anzahl der laut Expertenmeinung korrekten Klassifizierungen durch die Anzahl der laut dem Algorithmus korrekten Klassifizierungen dividiert.

Als statistisches Maß der Übereinstimmung (Interrater reliability) wurde Cohen's kappa ermittelt. Kappa kann Werte von +1 (vollständige Übereinstimmung) bis -1 (vollständige Nicht-Übereinstimmung) annehmen. Der Wert von Kappa = 0 bedeutet, dass die Übereinstimmung so groß ist, wie man es zufällig annehmen kann. Ein Wert von Kappa  $\leq 0,1$  zeigt keine Übereinstimmung. Der Wert von 0,1 bis  $\leq 0,4$  zeigte eine schwache Übereinstimmung und ein Wert von 0,4 bis  $\leq 0,6$  zeigte eine deutliche Übereinstimmung. Werte von  $> 0,6$  zeigen eine starke bis vollständige Übereinstimmung an<sup>51-52</sup>.



## 4. Ergebnisse

### 4.1. Beschreibung der Kohorte

In dem hier untersuchten Zeitraum vom 01.01.2008 bis zum 03.03.2013 wurden in der Universitätsklinik Köln insgesamt 285.603 Patienten stationär behandelt. Bei 2.067 (0,7%) dieser stationären Behandlungsfälle wurde eine schwere Hyponatriämie bei Aufnahme oder während des Aufenthaltes identifiziert. Die Analyse stützte sich auf diese Patienten. 1.653 Patienten (80%) hatten ein Plasmanatrium von 121-125 mmol/L, 271 (13,1%) ein Natrium von 116-120 mmol/L und 143 (6,9%) hatten ein Natrium von  $\leq 115$  mmol/L.

Lediglich bei 582 Patienten (28%) war ein Urinnatrium als zentraler, für die weitere Abklärung essentieller Parameter zeitgleich mit der Diagnose einer Hyponatriämie erhoben worden

Alle Behandlungsfälle mit einem Urinnatrium wurden in die initiale Aktenanalyse einbezogen.

Bei insgesamt 294 Patienten waren a) ausreichend klinische Daten, b) konsistente und verwertbare Laborbefunde und c) stringente und konklusive Verlaufsdokumentationen vorhanden, sodass eine eindeutige Klassifizierung der Hyponatriämie-Ätiologie durch die Experten erfolgen konnte. Diese 294 Patienten stellen die Analysegruppe dar. Folgendes Flussdiagramm fasst den Ablauf zusammen:

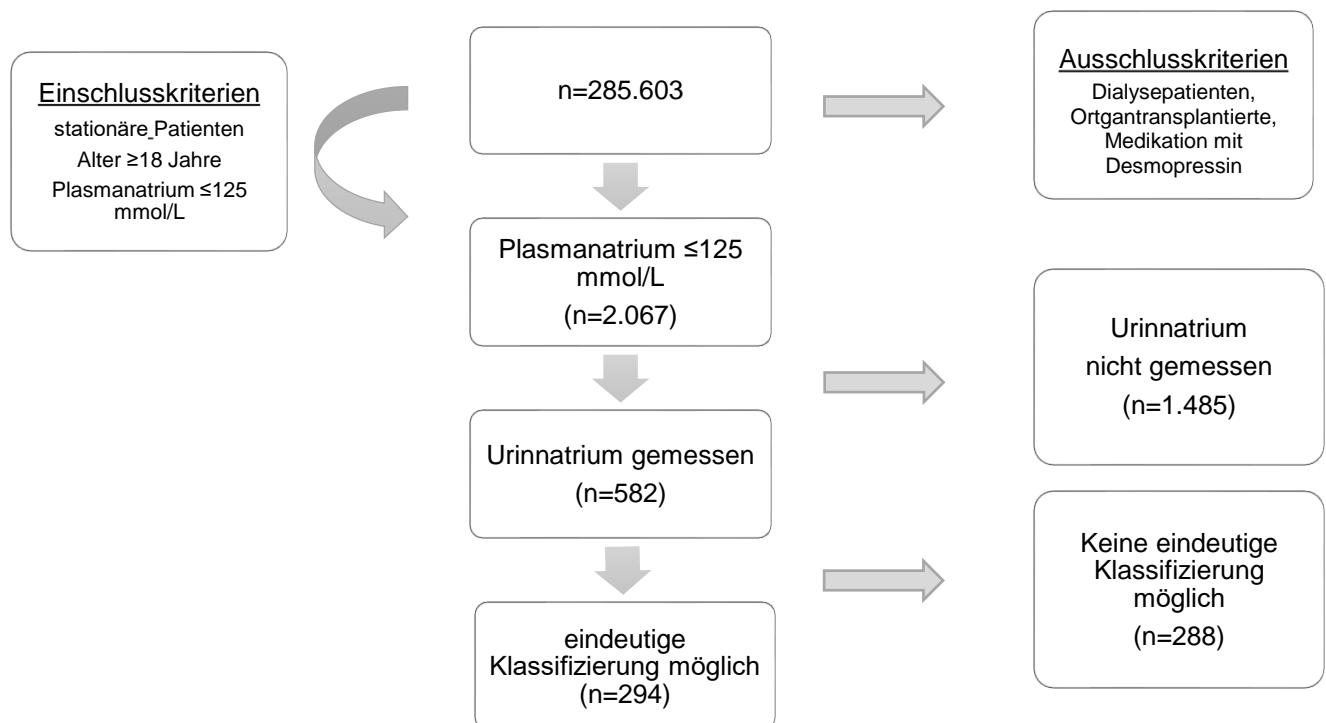


Abbildung 6: Flowchart der Patientenauswahl

Die Charakteristik der Analysegruppe gibt Tab. 3 wieder:

Analysegruppe	294 Patienten
Anzahl Frauen	146 (49,7%)
Anzahl Männer	148 (50,3%)
Durchschnittsalter in Jahren, Median (IQR) / MW (SD)	65,5 (18) / 63,9 (13,9)
Durchschnittsgewicht in kg, Median (IQR) / MW (SD)	70,6 (21,7) / 71,9 (17,3)
Mittlerer arterieller Blutdruck in mmHg, Median (IQR) / MW (SD)	100 (27,5) /100,3 (19,6)
Herzfrequenz pro Minute, Median (IQR) / MW (SD)	80 (21) /82,6 (18,3)
Na <sup>+</sup> i.P. mmol/L Median (IQR) / MW (SD)	121(7) /119,7(5,3)
Na <sup>+</sup> i.P.121-125 mmol/L	167 (56,8%)
Na <sup>+</sup> i.P. 116-120 mmol/L	74 (25,2%)
Na <sup>+</sup> i.P. ≤115 mmol/L	53 (18%)
Akute HN	13 (4%)
Chronische HN	281 (96%)
Symptome, die durch die Hyponatriämie erklärt werden können:	
Krampf	22 (7,5%)
Koma	4 (1,4%)
Erbrechen	46 (15,7%)
Andere neurologische Symptomatik	118 (40,1%)
Potentiell HN-induzierende Vormedikation:	
NSAR	38 (12,9%)
Neuroleptika	20 (6,8%)
Antikonvulsiva	36 (12,2%)
Antidepressiva	34 (11,6%)
Thiazide	73 (24,8%)
Sonstige	238 (80,9%)
Behandelnde Abteilung:	
Zentrale Notfallambulanz	61 (20,7%)
Nephrologie	97 (32,9%)
Gastroenterologie	28 (9,5%)
Onkologie	27 (9,2%)
Neurologie	19 (6,5%)
Intensivmedizin	15 (5,1%)
Neurochirurgie	14 (4,8%)
Kardiologie	10 (3,4%)
Orthopädie	7 (2,4%)
Viszeralchirurgie	5 (1,7%)
Urologie	4 (1,4%)
Dermatologie	4 (1,4%)
Gynäkologie	1 (0,3%)
Herzchirurgie	1 (0,3%)
Anästhesie	1 (0,3%)

Tabelle 3: Charakteristik der Analysegruppe

198 (67,3%) der Patienten hatten schon bei Aufnahme eine schwere Hyponatriämie. 13 Patienten wiesen eine akute Hyponatriämie auf. Bei 115 Patienten war eine chronische Hyponatriämie festzustellen. Bei den restlichen Fällen war der zeitliche Verlauf unklar, weshalb wir nach der gängigen Literatur und Leitlinie auch bei diesen von chronischen Fällen ausgegangen sind.

Es wurden die in den Akten dokumentierten Symptome erfasst, die durch die Hyponatriämie erklärt werden können. Wie in Tab. 3 zu sehen ist, zeigten fast 25% der Patienten schwere Symptome wie Krampfanfall, Koma oder Erbrechen. Andere neurologische Symptome umfassen Gangstörung, Verwirrtheit oder Kopfschmerzen.

262 (89,1%) der Patienten hatte eine Hyponatriämie-induzierende Vormedikation. Hier machen Thiazide den größten Anteil aus.

#### 4.1.1. Ätiologie der Hyponatriämie durch Expertenevaluation

Tab. 4 stellt die definitive Ätiologie der Analysegruppe in dieser Arbeit dar. In Tab. 5 werden die Unterklassen der eu-, hypo-, und hypervolämischen Hyponatriämie dargestellt. Die Thiazid-induzierte Hyponatriämie wird aufgrund ihrer Sonderrolle gesondert dargestellt, obwohl sie per se zu der euvolämischen Hyponatriämie gehört.

Ätiologie	Anzahl
Nicht-hypotone HN	2 (0,7%)
Wasserintoxikation	7 (2,4%)
Hypervolämische HN	51 (17,3%)
Hypovolämische HN	101 (34,4%)
Diuretikaehinnahme oder Nierenversagen	36 (12,2%)
Euvolämische HN	97 (33,0%)

Tabelle 4: Ätiologie der Hyponatriämie nach Expertenmeinung, überführt in die Klassifikation der EBPG

Ätiologie	Anzahl
Hypervolämische HN	51
Herzinsuffizienz	14 (27,5%)
Leberzirrhose	34 (66,7%)
Nephrotisches Syndrom	2 (3,9%)
Sonstige	1 (1,9%)
Hypovolämische HN	101
Diarrhoe-induziert	19 (18,8%)
Erbrechen-induziert	8 (7,9%)
Diarrhoe und Erbrechen-induziert	4 (3,9%)
Diuretika-induziert	34 (33,7%)
NNRI-assoziiert	1 (1,0%)
Sonstige	35 (34,7%)
Euvolämische HN, SIADH	97
ZNS-Pathologie	33 (34,0%)
Pulmonale Pathologie	19 (19,6%)
Tumor-induziert	11 (11,3%)
Medikamenten-induziert	19 (19,6%)
NNRI-assoziiert	2 (2,1%)
Sonstige	13 (13,4%)
Thiazid-induzierte HN	19

Tabelle 5: Unterklassen der ätiologischen Kategorien

#### 4.1.2. Diagnostische Abklärung

Ein effektives Management der Hyponatriämie setzt in jedem Fall eine umfängliche klinische und laborseitige Abklärung voraus. Wie oben schon erwähnt, wurde lediglich bei 28,16% ein Urinnatrium als minimale Labordiagnostik erhoben. Eine vollständige Erfassung der zur Diagnostik empfohlenen Parameter inklusive Cortisol und TSH wurde nur bei 40 Patienten (13,6%) vorgenommen.

Bei knapp der Hälfte (46,6%) der Patienten waren die sogenannten Bartter-Kriterien nicht komplett vorhanden. Nur bei 219 Fällen (74,5%) wurde die Hyponatriämie überhaupt in der Diagnoseliste der behandelnden Ärzte erfasst. 118 Fälle (54%) von diesen wurden durch die Behandler weiter klassifiziert in eu-, hypo- oder hypervolämische Hyponatriämie.

Eine deskriptive Übersicht diesbezüglich gibt folgende Tab. 6.

Diagnostik	Anzahl
Sämtliche Bartter-Kriterien vorhanden	157 (53,4%)
Hyponatriämie als Diagnose erfasst	219 (74,5%)
Potentiell HN-induzierende Vormedikation abgesetzt	70 (26,7%)
TSH im Serum vorhanden	283 (96,3%)
Cortisol im Serum vorhanden	67 (22,8%)
DHEAS im Serum vorhanden	30 (10,2%)
Aldosteron im Serum vorhanden	33 (11,2%)
Renin im Serum vorhanden	25 (8,5%)
FENa berechenbar	203 (69,0%)
FEUrea berechenbar	96 (32,7%)
FEUA berechenbar	172 (58,5%)

Tabelle 6: Klinische und diagnostische Parameter

Mithilfe von Tab. 7 haben wir die gestellte Diagnose vom behandelnden Arzt mit unserer Expertenmeinung verglichen. Anhand dieser kann man sehen, dass der behandelnde Arzt bei 176 Behandlungsfällen (60%) die Hyponatriämie nicht diagnostiziert und/oder keine weitere ätiologische Einordnung vorgenommen hat. Wurde diese Einordnung vorgenommen, stimmte die gestellte Diagnose bei 86 Fällen (72,8%) mit unserer Expertenmeinung überein. Cohen´s kappa betrug 0,561 und zeigte somit eine deutliche Übereinstimmung.

Diagnose nach betreuendem Arzt:	Referenz (nach Expertenmeinung):						
	Euvolämische HN	Hypovolämische HN	Hypervolämische HN	Wasserintoxikation	Nierenversagen	Nicht-hypotone HN	Σ
Euvolämische HN	16	2	0	0	1	0	19
Hypovolämische HN	11	52	7	1	3	1	75
Hypervolämische HN	1	2	18	1	2	0	24
Wasserintoxikation	0	0	0	0	0	0	0
Nierenversagen	0	0	0	0	0	0	0
Nicht-hypotone HN	0	0	0	0	0	0	0
Keine Diagnose	88	45	26	5	11	1	176
Σ	116	101	51	7	17	2	294

Tabelle 7: Vergleich zwischen der Diagnose der Expertenmeinung und des behandelnden Arztes

## 4.2. Therapie

Trotz der ausgeprägten Hyponatriämie, erhielten 23 Patienten (7,8%) überhaupt keine Therapie, bei 13 Patienten (4,42%) wurde die Therapie nicht am Tag der Diagnosestellung begonnen. Bei fast der Hälfte der Fälle (46%) wurde im Zeitraum 0-6h das Plasmanatrium nicht wie empfohlen kontrolliert. Nach 6-12h wurde das Natrium nur bei 39%, nach 12-24h bei immerhin 80% der Patienten kontrolliert.

### 4.2.1 Natriumanstieg nach Therapie:

Nach den ersten 12-24h steigt das Natrium im Durchschnitt um 4,8 mmol/L (4,9 mmol/L) an, nach 24-48h um 7,2 mmol/L (6,6 mmol/L). Dabei ist die Anstiegsgeschwindigkeit umso höher, je niedriger das Ausgangs-Natrium – je ausgeprägter also die Hyponatriämie – war. Bei einer Hyponatriämie mit  $\leq 115$  mmol/L haben wir nach 12-24h einen Mittelwert von 7,3 mmol/L (4,8 mmol/L). Bei einem Ausgangs-Natrium von 116-20 mmol/L liegt der Durchschnitt bei 5,8 mmol/L (4,8 mmol/L). Bei einem Plasmanatrium von 121-125 liegt der Anstieg nur noch bei 3,1 mmol/L (4,4 mmol/L).

Ebenfalls bestehen unterschiedliche Anstiegsgeschwindigkeiten in (24h bzw. 48h) in Abhängigkeit von der zugrunde liegenden Ätiologie: Hypervolämische Hyponatriämie 3,7 mmol/L (3,8 mmol/L / 4,7 mmol/L (5,6 mmol/L), euvolämische Hyponatriämie 4,2 mmol/L (5,5 mmol/L) / 6,5 mmol/L (6,8 mmol/L) hypovolämische Hyponatriämie 5,7 mmol/L (4,4 mmol/L) / 8,4 mmol/L (5,8 mmol/L).

12-24h nach Therapieinitiierung findet sich bei 141 Patienten (60%) ein wirksamer Natriumanstieg. Bei 62 Patienten (26%) war die Therapie nicht wirksam. Bei 32 (14%) trat eine Überkorrektur mit einem  $\Delta \text{Na}^+$  von  $>10$  mmol/L auf.

#### 4.2.2. Eingesetzte Therapieformen

Tab. 8 stellt die gegebenen Therapien in der gesamten Analysegruppe und abhängig von dem Volumenstatus dar. Sie zeigt außerdem welche Therapie Patienten mit schwerwiegenden Symptomen wie Erbrechen, Krampfanfall oder Koma bekommen haben. Bemerkenswert ist, dass die Patienten mit schweren Symptomen am meisten NaCl 0,9% bekommen haben und nicht, wie in der EBPG empfohlen, NaCl 3%.

Therapieform	Gesamte Analysegruppe	Hypovolämische HN	Hypervolämische HN	Euvolämische HN	Patienten mit schweren Symptomen
NaCl 0,9%	109 (37%)	63 (62%)	9 (18%)	27 (23%)	22 (32%)
NaCl 3%	40 (14%)	11 (11%)	3 (6%)	23 (19%)	17 (25%)
FR	32 (11%)	6 (6%)	3 (6%)	18 (15%)	5 (7%)
Tolvaptan	18 (6%)	1 (1%)	1 (2%)	16 (13%)	5 (7%)
Diuretikum	22 (8%)	2 (2%)	10 (19%)	6 (5%)	2 (3%)
FR & NaCl 0,9%	8 (3%)	4 (4%)	2 (4%)	2 (2%)	4 (6%)
Diuretikum & NaCl 0,9%	10 (3%)	2 (2%)	4 (8%)	4 (3%)	2 (3%)
Diuretikum & FR	15 (5%)	2 (2%)	11 (21%)	1 (1%)	3 (4%)
Medikamente abgesetzt	12 (4%)	3 (3%)	4 (8%)	5 (4%)	3 (4%)
Keine Therapie	23 (8%)	6 (6%)	4 (8%)	10 (8%)	4 (6%)
Salztabletten	1 (0%)	0	0	1 (1%)	0
Andere Therapien	4 (1%)	1 (1%)	0	3 (6%)	2 (3%)
$\Sigma$	294	101	51	116	69

Tabelle 8: Therapieformen in der gesamten Analysegruppe und bei hypo-, hyper-, und euvolämischer Hyponatriämie sowie bei Patienten mit schweren Symptomen, FR: Flüssigkeitsrestriktion

Bei Hypovolämie wurde erwartungsgemäß am häufigsten isotone Kochsalzlösung gegeben.

Bei Hypervolämie wurde am häufigsten ein Diuretikum gegeben, NaCl 0,9%, oder die Kombination aus Diuretikum und Flüssigkeitsrestriktion.

Bei den Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie wurde am häufigsten NaCl 0,9%, NaCl 3%, Tolvaptan oder Flüssigkeitsrestriktion gegeben.

### 4.2.3. Wirksamkeit der Therapie

Tab. 9 zeigt die Wirksamkeit der einzelnen Therapieformen in der gesamten Analysegruppe und in Abhängigkeit vom Volumenstatus.

Therapieform	Analysegruppe			Hypovolämie			Hypervolämie			Euvolämie		
	unwirksam	wirksam	Überkorrektur	unwirksam	wirksam	Überkorrektur	unwirksam	wirksam	Überkorrektur	unwirksam	wirksam	Überkorrektur
NaCl 0,9%	12 (13%)	64 (71%)	14 (16%)	4 (7%)	41 (79%)	7 (14%)	1 (17%)	5 (83%)	0	7 (29%)	12 (50%)	5 (21%)
NaCl 3%	10 (26%)	21 (55%)	7 (19%)	1 (10%)	7 (70%)	2 (20%)	0	3 (100%)	0	9 (41%)	9 (41%)	4 (18%)
FR	13 (48%)	12 (45%)	2 (7%)	2 (40%)	3 (60%)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	10 (62%)	5 (32%)	1 (6%)
Tolvaptan	4 (25%)	6 (37,5%)	6 (37,5%)	0	0	0	1 (100%)	0	0	3 (20%)	6 (40%)	6 (40%)
Diuretikum	6 (43%)	8 (57%)	0	0	0	0	2 (33%)	4 (67%)	0	2 (50%)	2 (50%)	0
FR & NaCl 0,9%	4 (50%)	4 (50%)	0	3 (75%)	1 (25%)	0	1 (50%)	1 (50%)	0	0	2 (100%)	0
Diuretikum & NaCl 0,9%	3 (33%)	6 (67%)	0	1 (100%)	0	0	1 (25%)	3 (75%)	0	1 (25%)	3 (75%)	0
Diuretikum & FR	3 (25%)	8 (67%)	1 (8%)	0	2 (100%)	0	2 (22%)	6 (67%)	1 (11%)	1 (100%)	0	0
Medikamente abgesetzt	2 (25%)	5 (63%)	1 (12%)	0	2 (100%)	0	2 (100%)	0	0	0	3 (75%)	1 (25%)
Keine Therapie	4 (44%)	4 (44%)	1 (12%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	0	1 (100%)	0	1 (33%)	2 (67%)	0

Tabelle 9: Effektivität der gesamten Analysegruppe

Wichtig zu erwähnen ist, dass NaCl 0,9% die wirksamste Therapie darstellt. Am schlechtesten sieht es bei Patienten aus, die keinerlei Therapie bekommen haben. Bei den Patienten, die Tolvaptan bekommen haben, gab es die meisten Überkorrekturen.

Bei den hypovolämischen Patienten war NaCl 0,9% oder NaCl 3% die wirksamste Therapie. Bei hypervolämischen Patienten war NaCl 3% oder 'keine Therapie' am wirksamsten. Bei den euvolämischen Patienten war die Kombinationstherapie aus Flüssigkeitsrestriktion & NaCl 0,9% die wirksamste.

### 4.3. Untersuchung der Algorithmen

#### 4.3.1. Evaluation des diagnostischen Algorithmus nach der EBPG

Die Klassifikationsgenauigkeit der durch den Algorithmus der EBPG gestellte Diagnose lag bei 53,4% (Tab. 10), 131 Patienten wurden durch den EBPG-Algorithmus falsch klassifiziert. Cohen's Kappa betrug 0,409 und zeigte somit eine mäßige Übereinstimmung. Wichtig zu erwähnen ist, dass hier 13 Fälle ohne dokumentierte oder berechenbare Urinosmolalität nicht in der Analyse berücksichtigt wurden. Daher ist hier die Gesamtzahl n=281.

Ätiologie nach EBPG:	Referenz (nach Expertenmeinung)						Σ	User's accuracy
	Nicht-hypotone HN	Wasser-intoxikation	Hyper-volämische HN	Hypo-volämische HN	Diuretika/ ANV	Euvolämische HN		
Nicht-hypotone HN	1	0	1	1	2	2	7	0,14
Wasser-intoxikation	0	2	0	0	0	0	2	1
Hyper-volämische HN	0	0	20	11	1	5	37	0,54
Hypovolämische HN	1	3	2	47	1	9	63	0,75
Diuretika/ ANV	0	0	5	15	30	19	69	0,43
Euvolämische HN	0	2	1	14	0	50	67	0,75
„All other causes“ (nicht eindeutig klassifizierbar)	0	0	14	9	2	11	36	/
Σ	2	7	43	97	36	96	281	/
Producer's accuracy	0,5	0,29	0,47	0,49	0,83	0,52		/

Nicht eindeutig klassifizierbar (36): 35 mit erhöhtem ECF (Hypervolämie); 1 mit normalem ECF (Euvolämie)

Tabelle 10: Vergleich zwischen der Diagnose nach EBPG und der Expertenmeinung, ANV: Akutes Nierenversagen



Entfernt man die Patienten, die durch den Algorithmus gar nicht eindeutig klassifiziert werden können („all other causes“), so ergibt sich bei einem n=245 eine Overall accuracy von 61,2% mit einem Cohen's Kappa von 0,487.

Entfernt man dazu noch die Patienten der Kategorie „Diuretika/ANV“, ergibt sich bei einem n=176 eine Overall accuracy von 68,2% mit einem Cohen's Kappa von 0,530.

Folgende Tab. 11 zeigt die diagnostische Güte der einzelnen Diagnosen der EBPG anhand derer man sehen kann, in welchen Unterpunkten die größte bzw. die geringste Übereinstimmung vorlag, im Vergleich zur Expertenmeinung.

Diagnosen	Übereinstimmung	PPV	Sensitivität	Spezifität
Nicht-hypotone HN	97,5%	14,3%	50%	97,8%
Wasserintoxikation	98,2%	100%	28,6%	100%
Hypervolämische HN	85,8%	54,1%	46,5%	92,9%
Hypovolämische HN	76,5%	74,6%	48,5%	91,3%
Diuretika/ANV	84,3%	43,5%	83,3%	84,1%
Euvolämische HN	77,2%	74,6%	52,1%	90,8%

Tabelle 11: Diagnostische Güte der einzelnen Diagnosen nach EBPG, PPV: positive Vorhersagewert

#### 4.3.2. Evaluation der therapeutischen Empfehlungen nach der EBPG

Tab. 12 und 13 zeigt die Anwendung des therapeutischen Algorithmus nach EBPG und deren Übereinstimmung mit der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Patienten mit schweren Symptomen (n=69) nicht berücksichtigt wurden (s. 3.7), da diese nach allen gängigen Empfehlungen mit einer uniformen Notfalltherapie in Form von hypertoner Kochsalzinfusion (NaCl 3%) behandelt werden sollten. Daher haben wir ein n=225. Die allgemeine Übereinstimmung im Vergleich mit der Therapieempfehlung lag bei 61,8%. Nur bei 139 Fällen konnte demnach die EBPG eine richtige Empfehlung aussprechen. Cohen's Kappa betrug 0,264 und zeigte somit eine schwache Übereinstimmung.

		Therapie nach der EBPG:		
		NaCl 0,9%	FR	Σ
Mögliche Therapieoptionen nach Expertenmeinung:	NaCl 0,9%	28	62	90
	Tolvaptan	1	20	21
	FR	2	14	16
	Tolvaptan oder FR	1	42	43
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	3	52	55
Σ		35	190	225

Tabelle 12: Vergleich zwischen dem therapeutischen Algorithmus nach EPBG und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne die Patienten mit schweren Symptomen

		Therapie nach der EBPG:		Σ
		NaCl 0,9%	FR	
<b>Mögliche Therapieoptionen nach Expertenmeinung:</b>	NaCl 0,9%	38	88	126
	Tolvaptan	2	24	26
	FR	2	15	17
	Tolvaptan oder FR	1	50	51
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	5	69	74
Σ		48	246	294

Tabelle 13: Vergleich zwischen dem therapeutischen Algorithmus nach EPBG und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung

Wenn man die Patienten mit schweren Symptomen in dieser Analyse mitberücksichtigt (n=294) beträgt die Übereinstimmung 60,2% mit einem unveränderten Cohen's Kappa von 0,260.

#### 4.3.3. Evaluation der vereinfachten Algorithmen

Tab. 14 und 15 zeigen die Anwendung des vereinfachten Algorithmus 1 und deren Übereinstimmung mit der Expertenmeinung mit und ohne Patienten mit schweren Symptomen. Die Übereinstimmung liegt bei 76% bzw. 76,2%.

Cohen's Kappa betrug 0,54 bzw. 0,53 und zeigte somit eine deutlich bessere Übereinstimmung als die EBPG.

		Algorithmus 1		Σ
		NaCl 0,9%	FR	
<b>Expertenmeinung</b>	NaCl 0,9%	67	23	90
	Tolvaptan	19	2	21
	FR	7	9	16
	Tolvaptan oder FR	3	40	43
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	39	16	55
Σ		135	90	225

Tabelle 14: Vergleich zwischen Algorithmus 1 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne schwere Symptome

		Algorithmus 1		Σ
		NaCl 0,9%	FR	
<b>Expertenmeinung</b>	NaCl 0,9%	92	34	126
	Tolvaptan	23	3	26
	FR	7	10	17
	Tolvaptan oder FR	3	48	51
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	55	19	74
Σ		180	114	294

Tabelle 15: Vergleich zwischen Algorithmus 1 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung

Tab. 16 und 17 zeigen die Anwendung des vereinfachten Algorithmus 2 und deren Übereinstimmung mit der Expertenmeinung mit und ohne Patienten mit schweren Symptomen. Die Übereinstimmung liegt bei 65,9% bzw. 62,6%.

Cohen's Kappa betrug 0,34 bzw. 0,31 und zeigte somit eine schwache Übereinstimmung.

Da bei 6 Patienten kein Serumkreatinin bestimmt worden war, haben wir in den Tabellen 16/17 ein n=220/288.

		Algorithmus 2		Σ
		Tolvaptan	NaCl 0,9%	
<b>Expertenmeinung</b>	NaCl 0,9%	56	32	88
	Tolvaptan	20	0	20
	FR	9	7	16
	Tolvaptan oder FR	40	3	43
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	46	7	53
Σ		171	49	220

*Tabelle 16: Vergleich zwischen Algorithmus 2 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne schwere Symptome*

		Algorithmus 2		Σ
		Tolvaptan	NaCl 0,9%	
<b>Expertenmeinung</b>	NaCl 0,9%	83	40	123
	Tolvaptan	24	1	25
	FR	10	7	17
	Tolvaptan oder FR	48	3	51
	NaCl 0,9%, Tolvaptan oder FR	63	9	72
Σ		228	60	288

*Tabelle 17: Vergleich zwischen Algorithmus 2 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung*

Da der vereinfachte Algorithmus 1 den Empfehlungen der EBPG und dem vereinfachten Algorithmus 2 überlegen ist, untersuchten wir nachfolgend, ob die hypothetischen Empfehlungen des vereinfachten Algorithmus 1 tatsächlich auf die erhobenen Daten angewandt worden waren und dort effektiv waren, also inwiefern bei nicht-hypervolämischen Patienten NaCl 0.9% und bei hypervolämischen Patienten FR effektiv waren.

Dafür wurde bei Patienten, die in der Studie auch wirklich eine Therapie gemäß der Empfehlung des Algorithmus 1 bekommen haben, die Effektivität der Therapie untersucht. Algorithmus 1 hat NaCl 0,9% bei 180 Patienten empfohlen, Flüssigkeitsrestriktion wurde bei 114 empfohlen. Folgend dem Algorithmus 1 haben insgesamt 42 Patienten NaCl 0,9% und 6 Patienten die Therapie mit einer Flüssigkeitsrestriktion bekommen. Diese wird in Abb. 7 dargestellt:

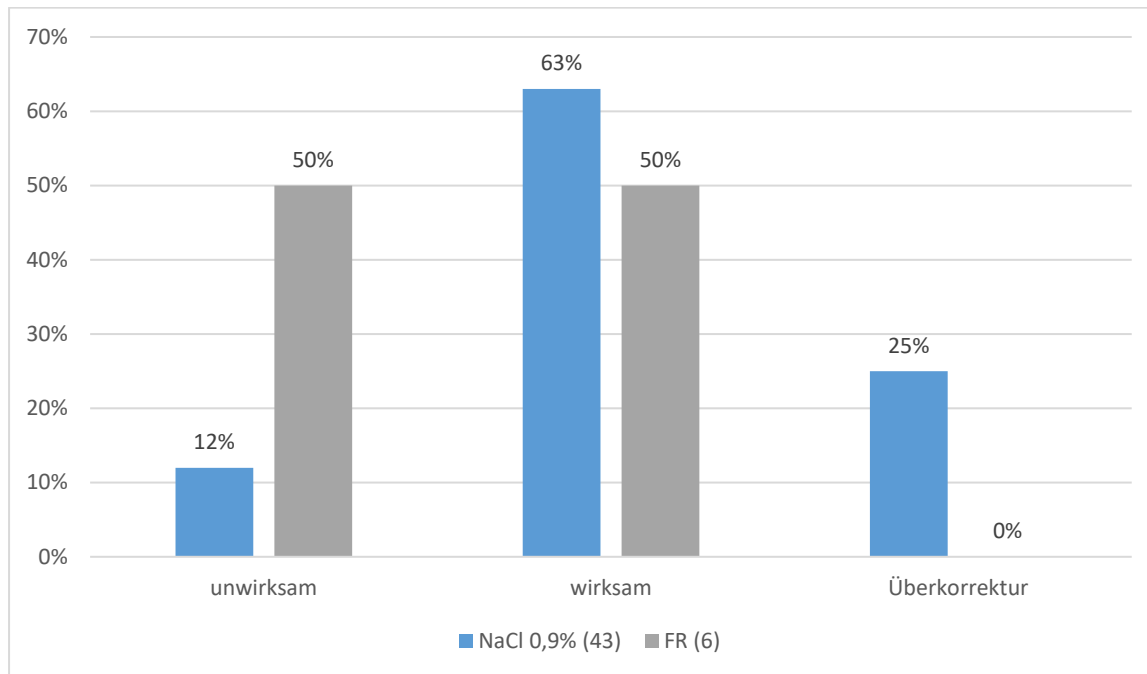


Abbildung 7: Natriumanstieg bei Patienten, die in Wirklichkeit auch die von Algorithmus 1 empfohlene Therapie bekommen haben

Es zeigt sich, dass Flüssigkeitsrestriktion nie zu einer Überkorrektur führt, allerdings in der Gruppe der Patienten mit Hypervolämie – nur hier schlägt der Algorithmus 1 FR vor - auch nur begrenzt wirksam war. Demgegenüber ist die Anwendung von NaCl 0.9% bei Patienten mit nicht-hypervolämischer Hyponatriämie nur in 12% nicht effektiv, allerdings ist Vorsicht geboten, da eine Überkorrektur in 25% der Fälle beobachtet wurde.

Um diese Therapieeffektivität besser einordnen zu können, werden in den Abb. 8 und 9 die Wirksamkeit aller in der Kohorte angewandten Therapien bei nicht-hypervolämischen und hypervolämischen Patienten dargestellt.

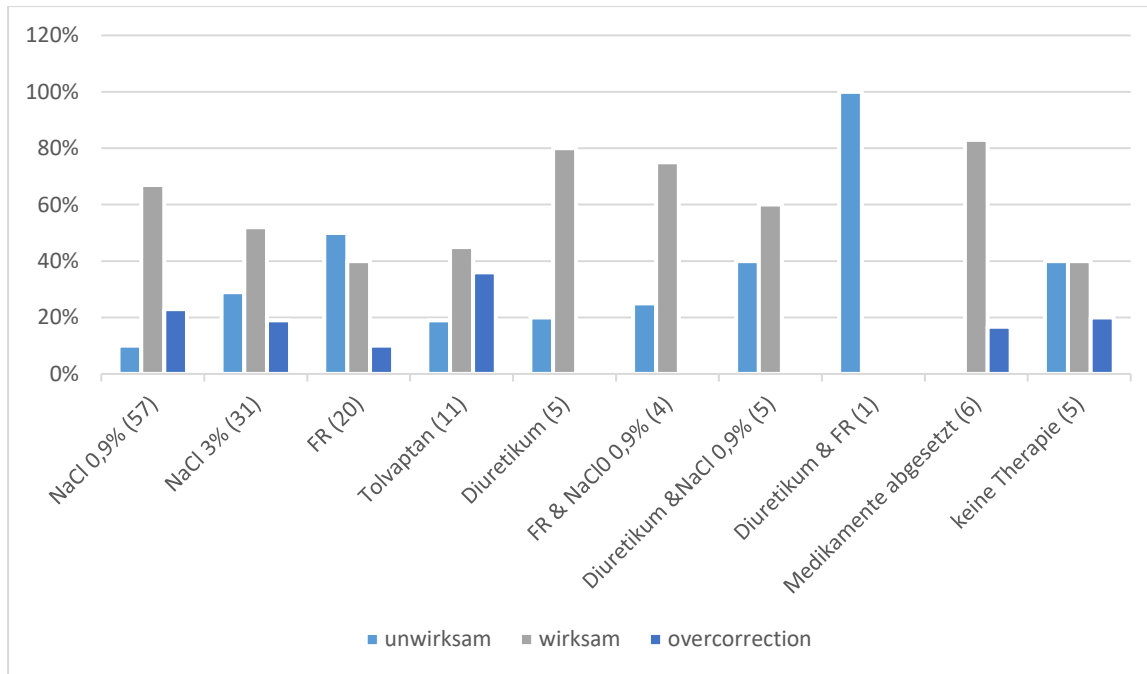


Abbildung 8: Wirksamkeit der Therapien bei nicht-hypervolämischen Patienten

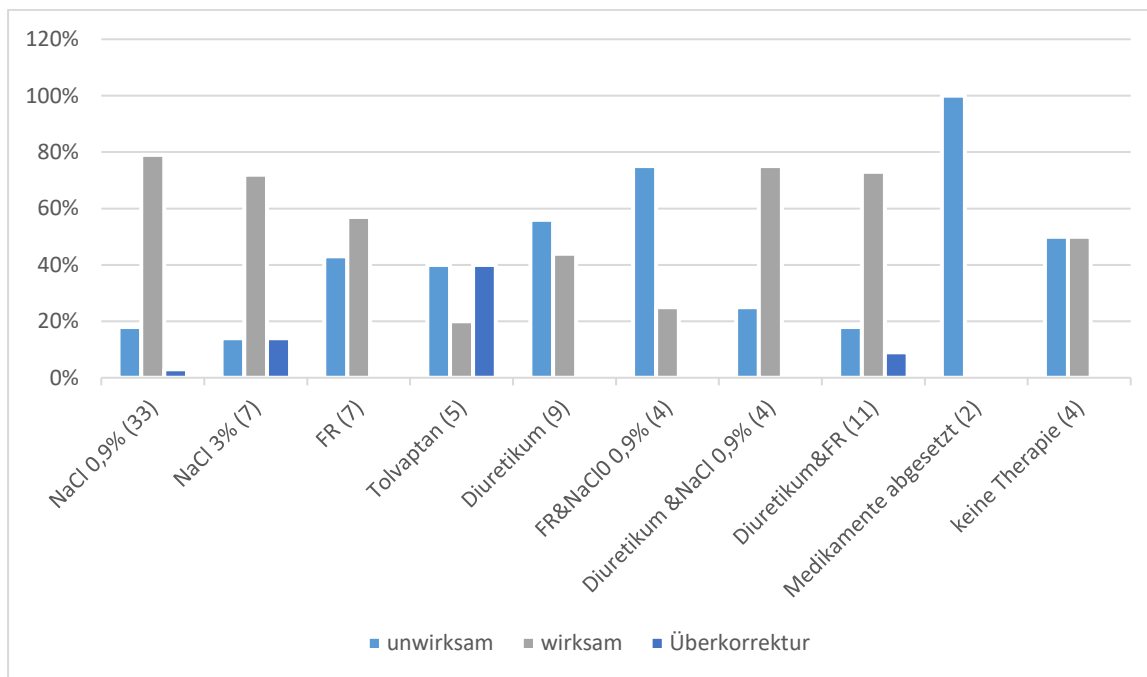


Abbildung 9: Wirksamkeit der Therapien bei klinisch hypervolämischen Patienten

Interessanterweise sind NaCl 0,9% und NaCl 0,9%-beinhaltende Therapien in beiden Subgruppen die am häufigsten eingesetzte Behandlungsoptionen. Darüber hinaus gehören sie zu den effektivsten Therapieoptionen – auch in der Gruppe der hypervolämischen Patienten.

## 5. Diskussion

### 5.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In dieser Arbeit wurde erstmals der diagnostische Algorithmus zur Abklärung einer Hyponatriämie nach der EBPG auf seine Wertigkeit überprüft. Hierfür wurden alle zwischen dem 01.01.2008 und dem 03.03.2013 stationär in der Universitätsklinik Köln behandelten Patienten hinsichtlich der Plasmanatriumwerte untersucht. Bei 2.067 dieser Patienten lag eine schwere Hyponatriämie mit einer Natriumkonzentration im Plasma von  $\leq 125$  mmol/L vor (Prävalenz 0,7%).

Selbst bei diesen Fällen mit schwerer Hyponatriämie wurde nur bei 28% eine minimale diagnostische Aufarbeitung in Form einer Messung der Natriumkonzentration im Urin durchgeführt. Wie zu erwarten, erfolgte die Erhebung weiterer diagnostischer Laborparameter umso häufiger, je niedriger das Plasmanatrium war. Die primäre Analysegruppe, bei der eine eindeutige ätiologische Klassifizierung durch erfahrene Experten möglich war, umfasste daher noch einmal deutlich weniger Patienten (n=294). Bei nur 219 dieser Fälle (75%) war die Hyponatriämie überhaupt als Diagnose in der ärztlichen Dokumentation erfasst worden und nur 54% wurden wiederum vom behandelnden Arzt weiter in eu-, hypo- oder hypovolämische Hyponatriämie klassifiziert. Der Vergleich dieser weiter klassifizierten Fälle mit dem Goldstandard (Expertenmeinung) zeigte eine mäßige Übereinstimmung (Tab. 7).

In dieser Analysengruppe waren Männer und Frauen gleichmäßig vertreten. Das Durchschnittsalter betrug 64 Jahre (Tab. 3). Am häufigsten waren in der Analysegruppe die Diagnose einer euvolämischen und hypovolämischen Hyponatriämie vertreten (Tab. 4). Die meisten Patienten haben als Therapie isotone Kochsalzlösung bekommen (Tab. 8). Diese war zugleich auch die wirksamste Therapie (Tab. 9).

Die gestellte Diagnose durch den Algorithmus nach der EBPG zeigte im Vergleich mit dem Goldstandard eine nur mäßige Übereinstimmung mit 61,2% (Tab. 10-11). Die Schwäche des Algorithmus zeigte sich bei der unklaren Zuordnung einiger Patienten, insbesondere solche, die an einem Nierenversagen leiden oder Diuretika erhalten.

Algorithmus 1 zeigte eine klare Überlegenheit gegenüber Algorithmus 2 und dem therapeutischen Algorithmus nach der EBPG (Tab. 12-17). Die Therapieempfehlung mit isotoner Kochsalzlösung hat sich in vielen Konstellationen als wirksam gezeigt.

## 5.2. Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1. Analyse der Kohorte

Eine Hyponatriämie ist zweifellos die häufigste Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes bei stationären Patienten mit einer Inzidenz von 15-30%<sup>53</sup>. Je schwerer die Hyponatriämie ist, desto mehr steigt die Mortalität. Abb. 10 veranschaulicht dies:

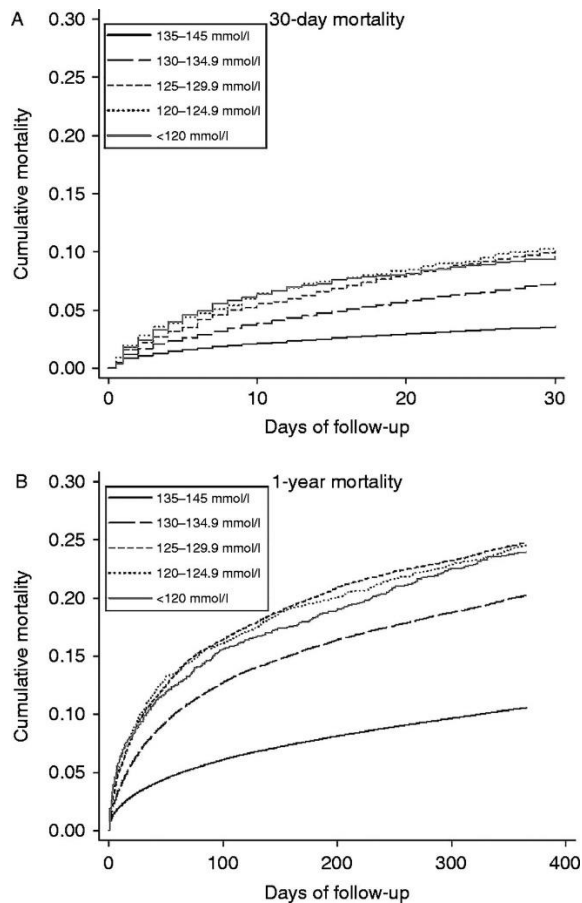


Abbildung 10: Kumulierte (A) Dreißig-Tage- und (B) 1-Jahres-Sterblichkeit nach Schweregrad der HN bei Einlieferung in das Krankenhaus

Hierzu passend hatten 24,6% unserer Analysegruppe schwere Symptome und waren vital gefährdet.

Als bedeutende Risikofaktoren für eine Hyponatriämie sind in der Literatur ein hohes Alter und weibliches Geschlecht genannt<sup>54-56</sup>. Das durchschnittliche Alter der untersuchten Kohorte lag bei 64 Jahren. Ein überwiegender Anteil an weiblichem Geschlecht konnte indes nicht bestätigt werden (s. Tab. 3.)

Insbesondere die chronische Form einer Hyponatriämie wurde in vielen Studien untersucht und hat eine erhöhte Prävalenz, insbesondere in der älteren Bevölkerung gezeigt<sup>20, 55</sup>. Der Anteil an chronischer Hyponatriämie lag in unserer Analysegruppe bei 96%.

In der untersuchten Gesamtkohorte (n=2.067) lag die Prävalenz einer schweren Hyponatriämie mit einer Natriumkonzentration im Plasma von  $\leq 125$  mmol/L bei 0,7%. Unsere Ergebnisse sind in ihrer Größenordnung vergleichbar mit anderen Studien<sup>57-60</sup>. Die dänische Studie von Holland-Bill L et al. mit einer ähnlichen hohen Fallzahl wie unsere Studie (n=279.508) gibt z.B. eine Prävalenz von 1,6 an<sup>22</sup>. Probleme der Vergleichbarkeit erwachsen aus unterschiedlichen Cut-offs.

In der Analysegruppe wurden am häufigsten eine hypovolämische Hyponatriämie (34%) und SIADH (33%) beschrieben (Tab. 4-5).

Andere Studien kommen auf ähnliche Ergebnisse<sup>61</sup>, wobei SIADH in manchen Studien als die häufigste Ursache einer Hyponatriämie beschrieben wird<sup>9, 62-63</sup>. Die Diskrepanz zu anderen Studien kann dadurch erläutert werden, dass ein SIADH traditionell überdiagnostiziert wird<sup>64</sup> und eine Unterscheidung zwischen einer euvolämischer und hypovolämischer Hyponatriämie auch nach gründlicher diagnostischer Aufarbeitung oft nicht eindeutig erscheint<sup>1</sup>.

### **5.2.2. Analyse des Managements**

Eine schwere Hyponatriämie ist eine ernsthafte Erkrankung, bei der im klinischen Alltag die diagnostische Aufarbeitung und, darauf aufbauend, die Therapie häufig unzureichend sind<sup>9</sup>. Dies konnte auch in dieser retrospektiven Analyse des Managements der Hyponatriämie in der Uniklinik Köln im untersuchten Zeitraum festgestellt werden. Bei schwerer Hyponatriämie wurde nur bei 28% der Patienten ein Urinnatrium gemessen. Selbst in der Analysegruppe wurde nur bei 14% alle empfohlenen Parameter (inklusive Cortison und TSH) gemessen. Bei 46,6% waren nicht alle Bartter-Kriterien vorhanden (Tab. 6).

Vergleichbare Daten wurden auch in anderen international durchgeführten Studien berichtet, wobei eine angemessene Untersuchung der Hyponatriämie nur bei 26–52% der Patienten auftrat<sup>65-67</sup>. Ebenso fanden Huda et al., dass nur 27% der Patienten eine Messung der Urinosmolalität und nur 10% eine Messung des Urinnatriums hatten<sup>9</sup>, obwohl gezeigt werden konnte, dass Versäumnisse bei der Messung der Osmolarität mit einem schlechteren Ergebnis und höherer Mortalität vergesellschaftet sind<sup>68</sup>. Nicht verwunderlich erfolgte umso häufiger eine tiefergehende Abklärung mit Erhebung zusätzlicher Befunde, je niedriger das initiale Natrium bei Diagnosestellung war.



262 (89,1%) der Patienten hatten eine potentiell Hyponatriämie-induzierende Vormedikation. Nur bei 70 (26,7%) wurde das Medikament auch abgesetzt. Wie zu erwarten, wurde über die Hälfte der Fälle mit einer schweren Hyponatriämie in den internistischen Abteilungen festgestellt. Aufgrund der neurologischen Symptomatik der Hyponatriämie, folgen den internistischen Kliniken wie erwartet die Neurologie und Neurochirurgie (s. Tab. 3 und 6).

Bemerkenswerterweise zeigte die vorliegende Analyse, dass die Kodierung/Dokumentation der Hyponatriämie in unserer Analysegruppe sehr weit von der tatsächlichen Prävalenz dieser Erkrankung bei stationären Patienten entfernt war. Bei 25,5% der Patienten war die Hyponatriämie als Diagnose nicht dokumentiert. Wir konnten feststellen, dass bei 40% eine Hyponatriämie vom behandelnden Arzt nicht diagnostiziert bzw. eine weitere Einordnung der Hyponatriämie nicht erfolgt ist. In den weiter klassifizierten Fällen kam es in 27,2% zu einer Fehldiagnose (Tab. 7). In der Literatur stößt man auf ähnliche Ergebnisse<sup>9-10, 67, 69</sup>.

Das diagnostische Management der Hyponatriämie wurde genauer von Huda et al. untersucht, die feststellten, dass die ätiologische Einordnung der Hyponatriämie durch die initial behandelnden Ärzte bei 42% nicht mit den verfügbaren klinischen Parametern und Untersuchungsdaten übereinstimmte<sup>9</sup>.

Bei 8% der Patienten ist keine Therapie erfolgt. Andere Studien geben hier sogar Werte zwischen 20-40% an<sup>9, 23</sup>. Insgesamt kam es in unserer Studie bei 40% der Patienten zu keinem wirksamen Natriumanstieg. Dem gegenüber steht eine Überkorrekturrate von 14%.

Zusammengenommen machen diese Analysen deutlich, dass im untersuchten Zeitraum auch an der Uniklinik Köln das Management der schweren Hyponatriämie als unzureichend angesehen werden muss.

Der Grund hierfür kann dadurch erklärt werden, dass erstens die Hyponatriämie aus Sicht der meisten Ärzte sekundär zum Hauptzustand des Patienten dazugehört und eine weitere diagnostische Abklärung nicht erforderlich erscheint. Zweitens scheinen Ärzte ein geringes Bewusstsein für die Bedeutung der Hyponatriämie und ihre klinischen Auswirkungen zu haben.

Ein Teilaspekt ist – angesichts der hohen diagnostischen Fehlerrate trotz vorliegender Laborbefunde - dabei sicher auch die Komplexität der Befundinterpretation. Einfache, leicht zu interpretierende Algorithmen wären in diesem Kontext daher sehr wünschenswert. Hierzu sind Leitlinien geeignet. Die seit 2014 veröffentlichte EBPg ist jedoch komplex und lang (60 Seiten) und der vorgegebene Algorithmus in der Leitlinie ist auf seine diagnostische Wertigkeit nicht überprüft. Daher soll dies im nächsten Abschnitt näher beleuchtet werden.

### 5.2.3. Evaluation des diagnostischen Algorithmus nach der EBPG

Unsere Analysen zeigen, dass die ätiologische Einordnung der hyponatriämischen Patienten durch den Algorithmus der EPBG unzureichend ist. Tatsächlich stimmte fast die Hälfte (47%) der durch den Algorithmus vorgeschlagenen Diagnosen nicht mit der Expertenmeinung überein. Damit war die EBPG-gestützte diagnostische Einordnung sogar schlechter als die Klassifizierung durch die behandelnden Ärzte (sofern eine solche überhaupt stattgefunden hatte) s. Tab. 7. Allgemein zeigte sich zwar eine befriedigende Spezifität des Algorithmus in Bezug auf die einzelnen Ätiologien, jedoch eine relativ niedrige Sensitivität.

Ein bedeutsamer Grund für die schlechte Performance liegt in einer lückenhaften Logik des Algorithmus. So werden Patienten mit einem Urinnatrium  $>30$  mmol/L, die weder ein Nierenversagen haben noch Diuretika einnehmen und klinische Zeichen einer Hypervolämie zeigen sowie Patienten mit einem Urinnatrium  $\leq 30$  mmol/L und einer Euvolämie im EBPG-Algorithmus gar nicht explizit berücksichtigt (Abb. 2).

Eine weitere Schwäche des EBPG Algorithmus ist die Interpretation von Patienten mit einem Urinnatrium  $>30$  mmol/L, die Diuretika eingenommen haben oder bei denen ein Nierenversagen vorliegt. In diesem Fall bietet der Algorithmus als mögliche Entitäten: Diuretika-induzierte Hyponatriämie, Nierenversagen oder „all other causes“ an. Der Algorithmus endet hier also ohne eine klare Zuordnung und macht auch keine Empfehlung für die weiteren differentialdiagnostischen Schritte. In unserer Auswertung fassten wir die Entitäten Diuretika-induzierte Hyponatriämie und Nierenversagen zusammen. Während nach Expertenmeinung lediglich 36 Patienten in diese Klasse eingeordnet wurden, waren es laut EBPG 69 Patienten. Von den 36 korrekt in diese Klasse eingeordneten Patienten hatte dagegen der EBPG-Algorithmus nur 30 erkannt, so dass der Algorithmus also in diese Klasse insgesamt 39 fehlerhafte Zuordnungen machte. Die meisten der so fehldiagnostizierten Patienten hatten in Wahrheit eine hypovolämische Hyponatriämie ( $n=15$ ) oder eine euvolämische Hyponatriämie ( $n=19$ , Tab. 10). In Tab. 11 wurden die einzelnen Diagnosen/Kategorien des Algorithmus mit den einzelnen Diagnosen/Kategorien der Expertenmeinung mit Hilfe allgemein bekannter statistischer Parameter verglichen. Hierbei konnte festgestellt werden, dass der Algorithmus den niedrigsten positiven Vorhersagewert unter anderem in der Kategorie „Diuretika-induzierte Hyponatriämie /Nierenversagen“ zeigt.

In der Kategorie „All other causes“ fanden sich 36 Patienten, die sich in der Expertenklassifizierung mehrheitlich und zu etwa gleichen Teilen auf die Ätiologien hypervolämische Hyponatriämie, hypovolämische Hyponatriämie und euvolämische Hyponatriämie (14:9:11) aufteilten. 75 der insgesamt 95 Fehldiagnosen (79%) generierte der Algorithmus in diesen Kategorien.

Bei einem Vergleich des Algorithmus ohne die Fälle mit „All other causes“ und „Diuretika/ANV“ kommt es zu einer Besserung des Overall accuracy von 53,4% auf 68,2% und Cohen's kappa von 0,409 auf 0,530. Damit liegt ein Hauptgrund für die schlechte Trennschärfe des Algorithmus in einer fehlerhaften intrinsischen Logik.

Die Autoren der Leitlinie beschreiben, dass in der Gruppe der Patienten mit Urinnatrium <30 mmol/L und Diuretika-Einnahme/Nierenversagen auch jede andere Ursache einer Hyponatriämie vertreten sein kann. Sie sprechen bei Patienten, die Diuretika einnehmen, von einer „diagnostischen Schwierigkeit“ da die Einnahme von Diuretika häufig zu Fehleinschätzungen und falschen Behandlungsschlussfolgerungen führt<sup>10</sup>. Bei diesen Patienten kann das ECF normal, erhöht oder verringert sein und die Natriumkonzentration im Urin erniedrigt oder erhöht, abhängig vom Zeitpunkt der letzten Diuretika-Einnahme und unabhängig von dem zugrunde liegenden Volumenstatus. Außerdem weisen sie daraufhin, dass die durch Diuretika induzierte Natriuresis eine vermehrte ADH-Expression verursachen kann, die durch eine Abnahme der EABV anschließend zu einer Verschlechterung der Hyponatriämie führt. Diuretika können somit einen SIADH-ähnlichen Zustand verursachen, der durch normales oder leicht erhöhtes ECF gekennzeichnet ist<sup>1, 70-71</sup>. Schließlich vermerken sie, dass auch eine Diuretika-Resistenz vorliegen kann. In diesem Fall kann z.B. die Natriumkonzentration im Urin bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Leberzirrhose aufgrund verminderter EABV niedrig sein, auch wenn diese Diuretika einnehmen<sup>1, 72</sup>.

Somit macht die Leitlinie deutlich, dass in dieser Kategorie die Verwendung von Diuretika andere Ursachen einer Hyponatriämie nicht ausschließt. Andere Ursachen besonders bei anhaltender Hyponatriämie trotz Absetzen des Diuretikums sollten laut der Leitlinie in diesem Fall in Erwägung gezogen werden und ein Experte zur diagnostischen Beratung aufgesucht werden<sup>1</sup>.

Hieraus lässt sich schließen, dass in den genannten Fällen eine korrekte Klassifizierung per se nicht durch einen Algorithmus allein erfolgen kann. Wir konnten in unserer Analyse zeigen, dass diese nicht sicher ätiologisch einzuordnende Gruppe fast ein Drittel aller Patienten ausmacht. Damit muss attestiert werden, dass der Sinn und Zweck eines diagnostischen Algorithmus klar verfehlt wird.

Die vermeintliche Vereinfachung der Diagnostik durch den Algorithmus führt im Gegenteil zu einem erklecklichen Anteil von Fehldiagnosen, da der Algorithmus der Komplexität der Hyponatriämie nicht gerecht werden kann.

Es stellt sich daher die Frage, ob dem Urinnatrium als zentralem Parameter der diagnostischen tatsächlich der Stellenwert gebührt, der ihm in der EBPg beigemessen wird. Die EBPg stützt sich hierbei auf 5 Studien<sup>44, 73-76</sup>. In diesen Studien konnte das Urinnatrium tatsächlich als diagnostischer Marker eine hohe Sensitivität bei der Diagnose einer Euvolämie/SIADH vorweisen, allerdings bei niedriger Spezifität. Wir konnten in unserer Studie zeigen, dass das Urinnatrium bei der Differenzierung zwischen einer hypovolämischen und einer euvolämischen Hyponatriämie, vor allem im Falle einer Diuretika-einnahme oder einer vorliegenden Nierenschwäche nur wenig Wert besitzt. Die Leitlinie weist in diesem Zusammenhang auf die diagnostische Nützlichkeit von FEUrea hin<sup>1, 77</sup> und betont, dass bei Patienten, die Diuretika einnehmen, die Bestimmung von FEUrea besser sein kann in der Differenzierung zwischen einer Hypovolämie und einem SIADH als zugrunde liegende Ursache der Hyponatriämie<sup>44</sup>. Jedoch wird auch angegeben, dass die Bestimmung und Berechnung der FEUrea nicht überall möglich ist. In unserer Studie war z.B. nur bei 33% der Analysegruppe FEUrea berechenbar (Tab. 6).

#### **5.2.4. Evaluation der therapeutischen Algorithmen**

Vor dem Hintergrund der hohen diagnostischen Fehlerquote des EBPg-Algorithmus ist es nicht verwunderlich, dass die sich daraus ableitenden Therapieempfehlungen für eine jeweilige First-line-Therapie lediglich in knapp über 60% der Fälle laut Expertenmeinung als geeignet zeigen (Tab. 12-13). Da aber das vordringliche Ziel im klinischen Alltag nicht primär eine akkurate ätiologische Einordnung sein kann, sondern vielmehr eine sichere und effektive Anhebung des Natriumspiegels, bedarf es einfacherer Algorithmen, die ein pragmatisches Management erlauben. Wir untersuchten daher die theoretische Wertigkeit zweier einfacher Algorithmen, die basierend auf klinischer Erfahrung und pathophysiologischen Überlegungen entwickelt wurden. Aus klinischer Sicht ist eine hypervolämische Hyponatriämie in der Regel leicht zu identifizieren, die Therapie besteht in der Regel aus Flüssigkeitsrestriktion, Behandlung der Grunderkrankung z.B. mit Diuretika, und prinzipiell mit Tolvaptan (was in dieser Indikation bislang allerdings nicht in der EU zugelassen ist). Die Schwierigkeit liegt diagnostisch in der zuverlässigen Unterscheidung zwischen hypovolämischer und euvolämischer Hyponatriämie.

Im Algorithmus 1 wird bei klinisch nicht-hypervolämischen Patienten die Gabe von isotoner Kochsalzlösung empfohlen. Bei Vorhandensein von klinischen Zeichen einer Hypervolämie wird die Therapie mit Flüssigkeitsrestriktion vorgeschlagen.

Im Hyponatriämie-Register sind NaCl 0,9% und FR bei weitem die häufigsten Therapien, insbesondere die Therapie mit NaCl 0,9%<sup>24, 78</sup>. Auch in unserer Kohorte haben die meisten Patienten diese Therapie bekommen (37%, Tab. 8). In der Literatur wird häufig vor dem Einsatz von isotonen Infusionen bei Patienten mit euvolämischer Hyponatriämie (SIADH) gewarnt, da dies bei hoher Urinosmolalität zu einer weiteren Aggravierung der Hyponatriämie führen kann. Dennoch wird im klinischen Alltag – möglicherweise aus einem fehlenden pathophysiologischen Verständnis heraus – regelhaft NaCl 0,9% verabreicht.

Der zweite Algorithmus setzt zentral auf die Blockierung von ADH durch Tolvaptan in den Fällen, die keinen Anstieg des Serumkreatinins als Ausdruck einer Hypovolämie zeigen. Tolvaptan ist sehr wirksam bei ADH-vermittelter Hyponatriämie<sup>79-80</sup>. Somit stellt der 2. Algorithmus einen pharmakologisch sinnvollen und dennoch simplen Ansatz dar.

Beide Algorithmen benötigen also nicht eine vorangestellte ätiologische Abklärung, die wiederum aufwändige Diagnostik erfordert, sondern geht von einer klinischen Minimaleinschätzung aus, um direkt einen Therapieversuch zu starten. Wichtig dabei ist, dass selbstverständlich die für die spätere diagnostische Aufarbeitung benötigten Materialien (Serum, Urin) vor Beginn des Therapieversuches asserviert werden sollten, deren Befunde jedoch eben nicht abgewartet werden müssen. Tatsächlich liefert das Ansprechen auf die Therapie weitere wichtige Informationen über die Ätiologie, so dass eine frühe Therapie und die Interpretation der Therapieantwort durchaus von großem diagnostischem Wert sind.

In unserer Analyse konnte festgestellt werden, dass Algorithmus 1 in 76% der Fälle eine als effektiv eingeschätzte Therapieoption vorschlägt und damit klar den Therapieempfehlungen (62%) der EPBG überlegen ist (Tab. 14-15). Algorithmus 2 zeigte dagegen mit 66% eine gegenüber der EBPG nur geringfügig bessere Performance (Tab. 16-17). Zudem ist Algorithmus 1 in der Umsetzung sehr einfach (bei Zeichen einer Hypervolämie wie z.B. Ödeme oder Aszites eine Flüssigkeitsrestriktion, bei Fehlen dieser Zeichen wird NaCl 0,9%) und darüber hinaus kostengünstig.

Die Überlegenheit von Algorithmus 1 konnten wir auf folgende Punkte zurückführen:

Die Behandlung einer hypervolämischen Hyponatriämie kann durch Flüssigkeitsrestriktion oder die Gabe von Vaptanen erfolgen. Für die Behandlung einer nicht-hypervolämischen Hyponatriämie kommen Flüssigkeitsrestriktion und die Gabe von NaCl 0,9%, NaCl 3%, Harnstoff p.o., Vaptane und andere Substanzen in Frage<sup>1</sup>. Am häufigsten wird im klinischen Alltag NaCl 0,9% eingesetzt. Wie oben schon erwähnt, birgt die Gabe von NaCl 0,9% bei euvolämischer Hyponatriämie eine Verschlechterung und wird daher von vielen Experten kritisch betrachtet<sup>48-49</sup>. Bei nicht-hypervolämischen Patienten kann in diesem Fall die Gabe von NaCl 0,9% jedoch trotzdem zur Differenzierung zwischen hypovolämischer und euvolämischer Hyponatriämie genutzt werden<sup>74</sup>. Schließlich konnten auch wir in dieser Arbeit sehen, dass bei Patienten mit einer hypovolämischen Hyponatriämie das Plasmanatrium, im Vergleich zu anderen Formen der Hyponatriämie, am meisten angestiegen ist (s. 4.2.1.) und die Therapie mit NaCl 0,9% bei diesen Patienten am wirksamsten war (Tab. 9). Zudem haben diese Patienten am meisten NaCl 0,9% bekommen (Tab. 8).

Um die tatsächliche Wirksamkeit des Algorithmus 1 anhand der retrospektiven Daten abzuschätzen, wurde bei Patienten, die eine Therapie gemäß der Empfehlung des Algorithmus 1 bekommen haben, die Wirksamkeit dieser Therapie untersucht (Abb. 7). Hier konnte bei Patienten, die NaCl 0,9% erhielten, eine Wirksamkeit von 63% festgestellt werden. Nur bei 12% der Patienten war diese Therapie nicht wirksam. Allerdings war bei 25% der Fälle eine Überkorrektur vorhanden. Bei Patienten, die Flüssigkeitsrestriktion erhielten, zeigte sich keine Überkorrektur. Dafür war aber die Therapie begrenzt wirksam (50%), dies alles jedoch bei nur geringer Fallzahl.

Erstaunlicherweise war in unserer Gesamtkohorte sogar bei Patienten mit einer euvolämischen Hyponatriämie NaCl 0,9% wirksamer als eine Therapie mit Tolvaptan, Flüssigkeitsrestriktion oder NaCl 3% und wurde am häufigsten eingesetzt (Tab. 8-9). NaCl 0,9% war sowohl in der Kohorte mit klinischer Hypervolämie als auch in der ohne klinische Hypervolämie eine der häufigsten und wirksamsten Therapien (Abb. 8-9). Bei klinisch hypervolämischen Patienten konnte eine Therapie mit Flüssigkeitsrestriktion gegenüber einer Therapie mit Tolvaptan, NaCl 0,9% oder einer Therapie mit einem Diuretikum (als Monotherapie oder in Kombination mit NaCl 0,9% oder Flüssigkeitsrestriktion) keine Überlegenheit vorweisen (Abb. 9). Auch in der Gruppe der Patienten mit einer hypervolämischen Hyponatriämie war die Therapie mit einer Flüssigkeitsrestriktion den anderen Therapien unterlegen (Tab. 9). Bemerkenswert ist, dass eine Therapie mit NaCl 0,9% auch in dieser Gruppe eine überdurchschnittliche Wirksamkeit von 83% zeigte.

Sogar in der Gruppe der Patienten, die NaCl 0,9% bekommen haben, obwohl dies vom Algorithmus 1 nicht empfohlen war, zeigte sich eine Wirksamkeit von 79%. Dies wird in der folgenden Abb. 11 veranschaulicht.

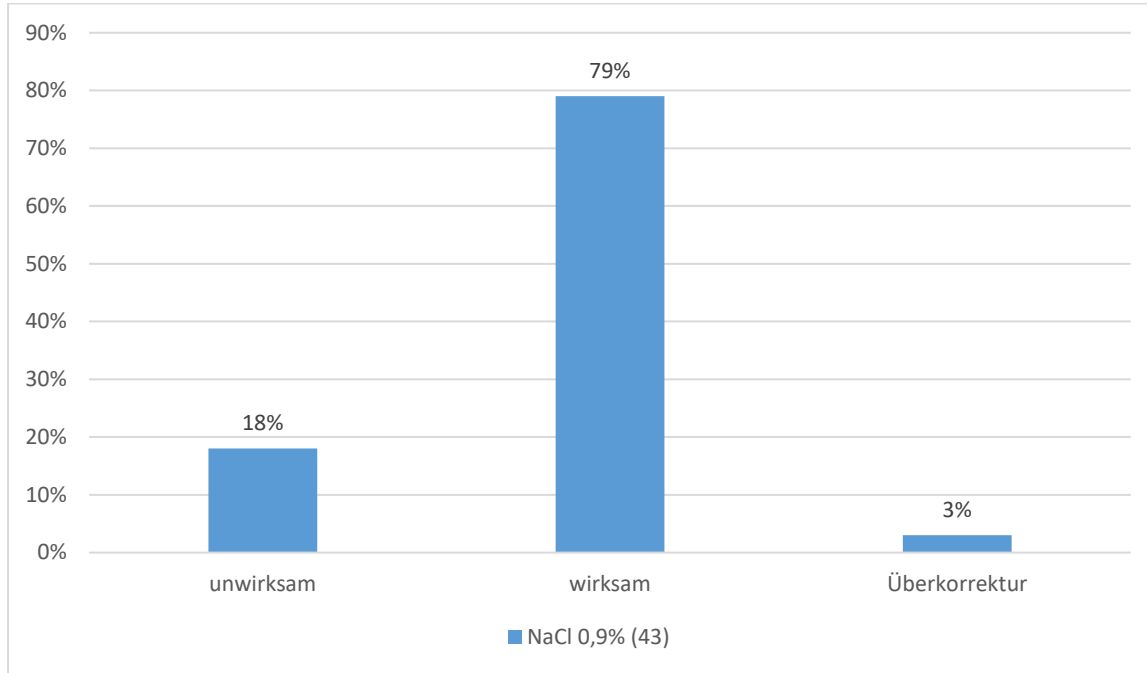


Abbildung 11: Natriumanstieg bei Patienten, die NaCl 0,9% bekommen haben, obwohl dies von Algorithmus 1 nicht empfohlen war

Tolvaptan zeigte in allen Gruppen keinen guten Therapieerfolg (Tab. 9, Abb. 8-9). Überkorrekturen waren vermehrt, wobei zu bemerken ist, dass die Auswertung hier anhand der wenigen Fälle nicht eindeutig war. Es wurde nur bei 18 Patienten (6%) Tolvaptan gegeben (Tab. 8).

### 5.3. Stärken und Limitationen

Die von uns erstellte Datenbank basiert auf eine retrospektive Aktenanalyse und rigorose Filterung derjenigen Patienten, die eine vollständige diagnostische Aufarbeitung erlauben. Alle Fälle wurden in einem sehr arbeits- und zeitintensiven Verfahren individuell von erfahrenen Nephrologen analysiert und bewertet. Somit repräsentiert die hier vorgestellte Analysegruppe eine exzellent charakterisierte Patientenpopulation mit vollständigen Datensätzen, die weitreichende Aussagen über Ätiologie und Therapieansprechen möglich machen. Trotz der hohen Qualität des Datensatzes und der unabhängigen Fallbeurteilung durch mehrere Nephrologen, muss davon ausgegangen werden, dass die tatsächliche Ätiologie nicht in 100% erkannt wurde. Aus Mangel eines faktischen diagnostischen Goldstandards, kann die hier gemachte Experten-Klassifikation jedoch durchaus als ein solcher gelten.

Die Anwendung einer Syntax-basierten maschinellen Klassifizierung ermöglichte darüber hinaus die weitgehende Vermeidung eines Untersucherbias.

Limitationen ergeben sich aus der retrospektiven Erfassung klinischer Routinedaten. Die Symptome einer Hyponatriämie wurden aus der ärztlichen und pflegerischen Dokumentation, die mehrmals täglich gemeinsam in der Klinik durchgeführt wird, entnommen. Obwohl die Symptome engmaschig dokumentiert wurden, war die Zuordnung des Symptoms zu dem Krankheitsbild einer Hyponatriämie nicht immer sehr einfach, z.B. kann Erbrechen ein Symptom der Hyponatriämie sein, es kann aber auch Ausdruck einer gastrointestinalen Erkrankung sein. In vielen Fällen konnte durch einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Symptomatik und dem Auftreten der Hyponatriämie die korrekte Zuordnung des Symptoms erfolgen. Die Dokumentation einer Therapie ist auch in diesem Kontext zu bewerten. Die Durchführung und Art der Therapie wurde aus der täglichen Kurvendokumentation extrahiert. Hierbei war es nicht ersichtlich, ob die Therapie zielgerichtet für die Hyponatriämie war. Analog zu den Symptomen wurde hier versucht, dies im zeitlichen Zusammenhang zu bewerten. Weiterhin sind sämtliche Betrachtungen der Therapieeffektivität in dieser Arbeit nicht mit angewendeten Dosierungen verknüpft worden.

Eine tiefgreifende Schwäche der Analyse des Therapieansprechens besteht darin, dass wir auf der Grundlage aller verfügbaren Daten die Effektivität einer Therapie nur postulieren können. Wenngleich diese Prädiktion auf langjähriger Erfahrung und publizierten Studien fußt, ist sie keineswegs gewiss. Hierbei ist vor allem auch zu bedenken, dass lediglich antizipiert werden kann, ob eine Therapieoption zu einem Natriumanstieg führen wird.



In keinem Fall jedoch ist eine quantitative Aussage zum Ausmaß des Natriumanstiegs und damit auch für das Risiko einer Überkorrektur möglich. Damit kann diese Analyse nur einen Teil der für das Management der Hyponatriämie bedeutsamen Fragen beantworten. Um dies klar herauszustellen, erfolgte der Vergleich mit den tatsächlich erhobenen Therapie-assoziierten Daten. In unserer Analyse konnte bei 25% der Fälle, welche entsprechend dem Algorithmus 1 NaCl 0,9% hätten bekommen sollen und auch tatsächlich bekommen haben, eine Überkorrektur beobachtet werden. Umgekehrt konnten wir auch zeigen, dass tatsächlich nur in einem sehr geringen Anteil die Therapie mit NaCl 0,9% unwirksam war. Letztlich können nur kontrollierte prospektive Studien die hier dargelegten Limitationen überwinden.

#### **5.4. Ausblick**

Unsere Ergebnisse beweisen einmal mehr, dass das Management – im Hinblick sowohl auf Diagnostik als auch Therapie – mangelhaft ist. Die Analyse des EBPg-Algorithmus zur ätiologischen Einordnung zeigt, dass ein Hauptgrund hierfür in der Komplexität der Pathophysiologie und damit der Diagnostik liegt, die nicht durch einen diagnostischen Algorithmus allgemeinverständlich abgebildet werden kann. Wir konnten aber auch zeigen, dass ein pragmatischer primärer Therapiealgorithmus möglicherweise sinnvoller zum Einsatz kommen kann als die bisher propagierte sequenzielle Abfolge von Diagnose und nachfolgend Behandlung. Die hier vorgestellten retrospektiven Betrachtungen basieren zum Teil auch gut begründeten, jedoch nicht beweisbaren Voraussagen bzgl. der Therapieeffektivität. Ebenso erlauben sie nicht die Risikoabschätzung einer Überkorrektur. Dennoch können die Daten sehr wohl als Ausgangspunkt für eine gut begründete, prospektive Studie dienen.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, *et al.* Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology* 2014; **170**: G1–47.
- 2 Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity-Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; **75**: 272–86.
- 3 Stiefelhagen P. [Behavioural change and ataxia - think about hyponatremia]. *MMW Fortschr Med* 2018; **160**: 42–3.
- 4 Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2003; **95**: 335–43.
- 5 Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; **314**: 1529–35.
- 6 Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 2017; **28**: 1340–9.
- 7 Reddy P, Mooradian AD. Diagnosis and management of hyponatraemia in hospitalised patients. *Int J Clin Pract* 2009; **63**: 1494–508.
- 8 Hsu Y-J, Chiu J-S, Lu K-C, Chau T, Lin S-H. Biochemical and etiological characteristics of acute hyponatremia in the emergency department. *J Emerg Med* 2005; **29**: 369–74.
- 9 Huda MSB, Boyd A, Skagen K, *et al.* Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 2006; **82**: 216–9.
- 10 Fenske W, Maier SKG, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010; **123**: 652–7.
- 11 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, *et al.* Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; **126**: S1-42.
- 12 Nagler EV, Haller MC, Van Biesen W, Vanholder R, Craig JC, Webster AC. Interventions for chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **2018**: CD010965.
- 13 Leaf A. The Clinical and Physiologic Significance of the Serum Sodium Concentration. *New England Journal of Medicine* 1962; **267**: 77–83.
- 14 McGee S, Abernethy WB, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; **281**: 1022–9.

- 15 Burst V, Grundmann F, Kubacki T, *et al.* Euvolemic hyponatremia in cancer patients. Report of the Hyponatremia Registry: an observational multicenter international study. *Support Care Cancer* 2017; **25**: 2275–83.
- 16 Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; **23**: 529–42.
- 17 Burst V. Etiology and Epidemiology of Hyponatremia. *Front Horm Res* 2019; **52**: 24–35.
- 18 Sterns RH. Treating hyponatremia: why haste makes waste. *South Med J* 1994; **87**: 1283–7.
- 19 Ayus JC, Fuentes NA, Negri AL, *et al.* Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2016; **31**: 1662–9.
- 20 Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; **119**: 71.e1-8.
- 21 Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; **23**: 1140–8.
- 22 Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, *et al.* Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015; **173**: 71–81.
- 23 Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; **21**: 70–6.
- 24 Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, *et al.* Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int* 2015; **88**: 167–77.
- 25 Bennani S-L, Abouqal R, Zeggwagh A-A, *et al.* [Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care]. *Rev Med Interne* 2003; **24**: 224–9.
- 26 Sim JK, Ko R-E, Na SJ, Suh GY, Jeon K. Intensive care unit-acquired hyponatremia in critically ill medical patients. *J Transl Med* 2020; **18**: 268.
- 27 Hao J, Li Y, Zhang X, *et al.* The prevalence and mortality of hyponatremia is seriously underestimated in Chinese general medical patients: an observational retrospective study. *BMC Nephrol* 2017; **18**: 328.
- 28 Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003; **337**: 169–72.

- 29 Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 1995; **43**: 1410–3.
- 30 Sunderam SG, Mankikar GD. Hyponatraemia in the elderly. *Age Ageing* 1983; **12**: 77–80.
- 31 Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; **122**: 857–65.
- 32 Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JBJ, *et al.* Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011; **26**: 1822–8.
- 33 Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013; **126**: 1127-1137.e1.
- 34 Lichtwarck-Aschoff M, Dietrich B, Breitschaft D. Dysnatriämien bei Intensivpatienten. *Der Anaesthetist* 2009; **58**: 543–61.
- 35 Grant P, Ayuk J, Bouloux P-M, *et al.* The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. *Eur J Clin Invest* 2015; **45**: 888–94.
- 36 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *The American Journal of Medicine* 2007; **120**: S1–21.
- 37 Lien Y-HH, Shapiro JJ. Hyponatremia: Clinical Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* 2007; **120**: 653–8.
- 38 Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL. Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures. *PLoS One* 2014; **9**: e88272.
- 39 Goh KP. Management of Hyponatremia. *AFP* 2004; **69**: 2387–94.
- 40 Mut null. Biertrunksucht häufiger Grund für Hyponatriämie. *MMW Fortschr Med* 2017; **159**: 23.
- 41 Furst H, Hallows KR, Post J, *et al.* The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci* 2000; **319**: 240–4.
- 42 Van Aubel RAMH, Smeets PHE, van den Heuvel JJMW, Russel FGM. Human organic anion transporter MRP4 (ABCC4) is an efflux pump for the purine end metabolite urate with multiple allosteric substrate binding sites. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; **288**: F327-333.
- 43 Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002; **62**: 2223–9.

- 44 Fenske W, Störk S, Koschker A-C, *et al.* Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**: 2991–7.
- 45 Selmer C, Madsen JC, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Faber J. Hyponatremia, all-cause mortality, and risk of cancer diagnoses in the primary care setting: A large population study. *Eur J Intern Med* 2016; **36**: 36–43.
- 46 Darmon M, Diconne E, Souweine B, *et al.* Prognostic consequences of borderline dysnatremia: pay attention to minimal serum sodium change. *Crit Care* 2013; **17**: R12.
- 47 Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care* 2008; **12**: R162.
- 48 Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome. *Crit Care Clin* 2001; **17**: 125–38.
- 49 Yee AH, Burns JD, Wijdicks EFM. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2010; **21**: 339–52.
- 50 Alberg AJ, Park JW, Hager BW, Brock MV, Diener-West M. The Use of “Overall Accuracy” to Evaluate the Validity of Screening or Diagnostic Tests. *J Gen Intern Med* 2004; **19**: 460–5.
- 51 Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; **33**: 159–74.
- 52 Greve W, Wentura D. Wissenschaftliche Beobachtung: eine Einführung. 1997. DOI:10.22028/D291-27212.
- 53 Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; **119**: S30-35.
- 54 Aicale R, Tarantino D, Maffulli N. Prevalence of Hyponatremia in Elderly Patients with Hip Fractures: A Two-Year Study. *Med Princ Pract* 2017; **26**: 451–5.
- 55 Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008; **101**: 583–8.
- 56 Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010; **17**: 308–19.
- 57 Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R. Hyponatremia in a hospital population. *J Med* 1991; **22**: 83–96.
- 58 Kennedy PG, Mitchell DM, Hoffbrand BI. Severe hyponatraemia in hospital inpatients. *Br Med J* 1978; **2**: 1251–3.

- 59 Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; **166**: 1056–62.
- 60 Gill G, Huda B, Boyd A, *et al.* Characteristics and mortality of severe hyponatraemia—a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; **65**: 246–9.
- 61 Dineen R, Thompson CJ, Sherlock M. Hyponatraemia – presentations and management. *Clin Med (Lond)* 2017; **17**: 263–9.
- 62 Thompson CJ. Hyponatraemia: new associations and new treatments. *Eur J Endocrinol* 2010; **162 Suppl 1**: S1-3.
- 63 Samal S, Sahu S, Kanwar J, Ray S. Aetiological evaluation of hyponatremia in hospitalised patients and its prognostic implication in disease outcome. *International Journal of Research in Medical Sciences* 2019; **7**. DOI:10.18203/2320-6012.ijrms20191025.
- 64 Gill G, Leese G. Hyponatraemia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J* 1998; **74**: 516–23.
- 65 Saeed BO, Beaumont D, Handley GH, Weaver JU. Severe hyponatraemia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol* 2002; **55**: 893–6.
- 66 Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, *et al.* Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med* 2016; **129**: 537.e9-537.e23.
- 67 Berkman K, Haigh K, Li L, *et al.* Investigation and management of moderate to severe inpatient hyponatraemia in an Australian tertiary hospital. *BMC Endocr Disord* 2018; **18**: 93.
- 68 Whyte M, Down C, Miell J, Crook M. Lack of laboratory assessment of severe hyponatraemia is associated with detrimental clinical outcomes in hospitalised patients. *International Journal of Clinical Practice* 2009; **63**: 1451–5.
- 69 Correia L, Ferreira R, Correia I, *et al.* Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; **59**: 642–7.
- 70 Hamburger S, Koprivica B, Ellerbeck E, Covinsky JO. Thiazide-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Time course of resolution. *JAMA* 1981; **246**: 1235–6.
- 71 Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; **110**: 24–30.

- 72 Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med* 1988; **319**: 1127–34.
- 73 Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; **83**: 905–8.
- 74 Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995; **99**: 348–55.
- 75 Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2001; **32**: 475–93.
- 76 Hato T, Ng R. Diagnostic value of urine sodium concentration in hyponatremia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus hypovolemia. *Hawaii Med J* 2010; **69**: 264–7.
- 77 Gross P, Pusl T. [Causes, diagnosis and differential diagnosis of hyponatremia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; **141**: 1543–8.
- 78 Otsuka America Pharmaceutical. An Observational Prospective Registry to Identify Demographic and Clinical Characteristics of Patients Hospitalized With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia and Assess the Comparative Effectiveness of Available Treatments and the Impact on Resource Utilization. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), 2015 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01240668> (accessed March 27, 2022).
- 79 Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2099–112.
- 80 Ginès P. Vaptans: a promising therapy in the management of advanced cirrhosis. *J Hepatol* 2007; **46**: 1150–2.

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Krankenhausmortalität von Patienten mit HN nach Alterskategorie.....	17
Abbildung 2: Algorithmus für die Diagnose der Hyponatriämie (EBPG) Grüne Kästen: Hervorhebung der diagnostischen Kategorien .....	18
Abbildung 3: Therapeutischer Algorithmus der EBPG .....	23
Abbildung 4: Algorithmus 1 .....	30
Abbildung 5: Algorithmus 2.....	30
Abbildung 6: Flowchart der Patientenauswahl .....	32
Abbildung 7: Natriumanstieg bei Patienten, die in Wirklichkeit auch die von Algorithmus 1 empfohlene Therapie bekommen haben.....	43
Abbildung 8: Wirksamkeit der Therapien bei nicht-hypervolämischen Patienten.....	44
Abbildung 9: Wirksamkeit der Therapien bei klinisch hypervolämischen Patienten.....	44
Abbildung 10: Kumulierte (A) Dreißig-Tage- und (B) 1-Jahres-Sterblichkeit nach Schweregrad der HN bei Einlieferung in das Krankenhaus.....	46
Abbildung 11: Natriumanstieg bei Patienten, die NaCl 0,9% bekommen haben, obwohl dies von Algorithmus 1 nicht empfohlen war .....	54



## 7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ursachen der Hyponatriämie.....	14
Tabelle 2:	Ätiologische Einordnung der HN nach dem diagnostischen Algorithmus der EBPG .....	19
Tabelle 3:	Charakteristik der Analysegruppe .....	33
Tabelle 4:	Ätiologie der Hyponatriämie nach Expertenmeinung, überführt in die Klassifikation der EBPG.....	34
Tabelle 5:	Unterklassen der ätiologischen Kategorien .....	34
Tabelle 6:	Klinische und diagnostische Parameter.....	35
Tabelle 7:	Vergleich zwischen der Diagnose der Expertenmeinung und des behandelnden Arztes.....	36
Tabelle 8:	Therapieformen in der gesamten Analysegruppe und bei hypo-, hyper-, und euvolämischer Hyponatriämie sowie bei Patienten mit schweren Symptomen, FR: Flüssigkeitsrestriktion.....	37
Tabelle 9:	Effektivität der gesamten Analysegruppe .....	38
Tabelle 10:	Vergleich zwischen der Diagnose nach EBPG und der Expertenmeinung, ANV: Akutes Nierenversagen .....	39
Tabelle 11:	Diagnostische Güte der einzelnen Diagnosen nach EBPG, PPV: positive Vorhersagewert .....	40
Tabelle 12:	Vergleich zwischen dem therapeutischen Algorithmus nach EPBG und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne die Patienten mit schweren Symptomen .....	40
Tabelle 13:	Vergleich zwischen dem therapeutischen Algorithmus nach EPBG und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung .....	41
Tabelle 14:	Vergleich zwischen Algorithmus 1 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne schwere Symptome.....	41
Tabelle 15:	Vergleich zwischen Algorithmus 1 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung .....	41
Tabelle 16:	Vergleich zwischen Algorithmus 2 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung ohne schwere Symptome.....	42
Tabelle 17:	Vergleich zwischen Algorithmus 2 und der Therapieempfehlung nach Expertenmeinung .....	42

### 7.3. Syntax für den diagnostischen Algorithmus aus der EBPG

Erläuterungen werden vor dem jeweiligen Schritt mit dem Zeichen \*vermerkt.

\* berechne EBPG-Algorithmus.

\*Spasovksy ist die Ausgabevariable von dem Algorithmus nach EBPG.

\*Vorbereitung: Generiere die Variable ‚Spasovsky‘.

```
compute Spasovksy=999.
```

```
VARIABLE LABELS Spasovsky Spasovsky-Kategorie'.
```

```
VALUE LABELS Spasovsky
```

```
0 'Nicht-hypotone Hyponatriämie'
```

```
1 'Wasserintoxikation'
```

```
2 'Hypervolämische Hyponatriämie'
```

```
3 'Hypovolämische Hyponatriämie 1'
```

```
4 'Diuretika oder ANV
```

```
5 ‚Hypovolämische Hyponatriämie 2‘
```

```
6 'Euvolämische Hyponatriämie'
```

```
7 ‚Sonstige‘
```

```
MISSING VALUES Spasovsky (999).
```

```
FORMATS Spasovsky (f2.0).
```

```
execute.
```

**\*1. Schritt:** Nicht-hypotone Hyponatriämie =Spasovsky=0

Schließe Hyperglykämie aus --> korrigiere Plasmanatrium nach Serumglucose und verifiziere Korr\_Na <135 mmol/L.

Fälle mit einer Serumosmolalität von >280 mosm/L oder einem korrigiertem Plasmanatrium (Korr\_NA) bei Hyperglykämie von  $\geq 135$  mmol/L wurden zur Variablen ‚Nicht-hypotonen Hyponatriämie‘ zugeordnet. Für die Korrektur wurde die folgende Formel verwendet:  $\text{Plasmanatrium} + ((\text{Serumglucose}-100)/100) * 2.4$ .

```
compute Korr_Na=999.
```

```
VARIABLE LABELS Korr_Na 'BZ-korrigiertes Na'.
```

```
MISSING VALUES Korr_Na(999).
```

```
FORMATS Korr_Na (f3.2).
```

```
execute.
```

```
if (missing(Na)=0) Korr_Na = Na.
```

```
if (missing(Na)=1) Korr_Na = Wert_Natrium_unter125.
```

```
execute.
```

```
if (missing(gluc) = 0 AND missing(Korr_Na)=0) Korr_Na = Na + ((gluc-100)/100) * 2.4.
```

```
execute.
```

```
if (missing(gluc) = 1 AND missing(OSMO) = 0 AND OSMO > 280) Korr_Na = 150.
```

```
execute.
```

```
DO IF (Korr_Na < 135 AND missing(Korr_Na)=0).
```

```
compute Spasovsky = 1.
```

```
ELSE IF (missing(Korr_Na)=0).
```

```
compute Spasovsky = 0.
```

```
END IF.
```

execute.

**\*2. Schritt** Wasserintox = Spasovsky = 1.

Fälle mit einer Urinosmolalität von >100 mosm/l haben wir zur Variablen ‚Wasserintoxikation‘ zugeordnet. Für die Ermittlung der Urinosmolalität wurde die in der Datenbank dokumentierte Wert verwendet. Falls sie nicht vorlag, wurde diese nach der Formel  $2 \cdot (\text{Urinnatrium} + \text{Urinkalium}) + (\text{Urinharnstoff} / 6.006)$ ,  $2 \cdot (\text{Urinnatrium} + \text{Urinkalium})$  oder  $2 \cdot (\text{Urinnatrium}) + (\text{Urinharnstoff} / 6.006)$  berechnet.

\*Zähler für potentiell falsch bewertete Kriterien: Wenn keine Urin-Osmo bestimmt oder berechenbar ist oder wenn Urin-Osmo berechenbar ist, aber wegen zu weniger Daten (z.B. nur Urinnatrium) <100 ist. Dann geht der Algorithmus davon aus, dass eine Wasserintoxikation vorliegt, das könnte aber falsch sein.

\*Zähler gibt also an, wie viele potentiell zu viel als Spasovsky 1=Wasserintoxikation gewertet werden.

compute Zähler\_Spasovsky\_1=0.

VARIABLE LABELS Zähler\_Spasovsky\_1 'Zähler für potentielle Fehler für Spasovsky = 1'.

MISSING VALUES Zähler\_Spasovsky\_1(999).

FORMATS Zähler\_Spasovsky\_1 (f2.0).

execute.

compute calculated\_Urine\_osmo = 2\*U\_Na.

VARIABLE LABELS calculated\_Urine\_osmo 'errechnete Urinosmolalität'.

MISSING VALUES calculated\_Urine\_osmo(9999).

FORMATS calculated\_Urine\_osmo (f4.0).

if (missing(U\_K) = 0 AND missing(U\_HST) = 0) calculated\_Urine\_osmo =  
2\*(U\_Na + U\_K) + (U\_HST / 6.006).

if (missing(U\_K) = 0 AND missing(U\_HST) = 1) calculated\_Urine\_osmo =  
2\*(U\_Na + U\_K).

if (missing(U\_K) = 0 AND missing(U\_HST) = 1) Zähler\_Spasovsky\_1=1.

if (missing(U\_K) = 1 AND missing(U\_HST) = 0) calculated\_Urine\_osmo =  
2\*(U\_Na) + (U\_HST / 6.006).

if (missing(U\_K) = 1 AND missing(U\_HST) = 0) Zähler\_Spasovsky\_1=1.

if (missing(U\_K) = 1 AND missing(U\_HST) = 1) calculated\_Urine\_osmo =  
2\*U\_Na.

if (missing(U\_K) = 1 AND missing(U\_HST) = 1) Zähler\_Spasovsky\_1=1.

execute.

do if (missing(U\_OSMO) = 0).

compute Algorithmus\_Urine\_osmo = U\_OSMO.

else if (missing(calculated\_Urine\_osmo) = 0).

compute Algorithmus\_Urine\_osmo = calculated\_Urine\_osmo.

ELSE.

compute Algorithmus\_Urine\_osmo = 9999.

end if.

VARIABLE LABELS Algorithmus\_Urine\_osmo 'für den Algorithmus  
verwendete Urinosmolalität'.

MISSING VALUES Algorithmus\_Urine\_osmo(9999).

FORMATS Algorithmus\_Urine\_osmo (f4.0).

execute.

```
do if ((Spasovsky = 1) AND (missing(Algorithmus_Urine_osmo) = 0) AND  
(Algorithmus_Urine_osmo > 100)).
```

```
compute Spasovsky = 2.
```

```
else if ((Spasovsky = 1) AND (missing(Algorithmus_Urine_osmo) = 0) AND  
(Algorithmus_Urine_osmo <= 100) AND (missing(U_OSMO)=1)).
```

```
compute Zähler_Spasovsky_1=1.
```

```
end if.
```

execute.

\*Fälle, bei denen aufgrund fehlendem Urinharnstoff und Urinkalium die Urinosmolalität auch nicht berechnet werden konnte, wurden oben mit der Variablen ‚Zähler\_Spasovsky\_1‘ als potentielle Fehler in der Syntax vermerkt und mit folgendem Filter für die weitere Programmierung entfernt. Insgesamt waren es 13 Fälle, die so gefiltert wurden.

```
COMPUTE filter_$=(Zähler_Spasovsky_1 = 0 | (Zähler_Spasovsky_1 = 1 &  
Algorithmus_Urine_osmo >100)).
```

```
VARIABLE LABELS filter_$ 'Zähler_Spasovsky_1 = 0 | (Zähler_Spasovsky_1  
= 1 & '+ 'Algorithmus_Urine_osmo >100) (FILTER)'.  
'
```

```
VALUE LABELS filter_$ 0 'Not Selected' 1 'Selected'.
```

```
FORMATS filter_$ (f1.0).
```

```
FILTER BY filter_$.
```

```
EXECUTE.
```

**\*3. Schritt:** linke Seite des Algorithmus: Urinnatrium  $\leq 30$ :

\* Die ECF im Algorithmus wurde als Variable definiert und mit den Werten „Euvolämie“, „Hypovolämie“, „Hypervolämie“ und „Nicht-hypervoläm“ versehen. Patienten mit Ödemen oder

Aszites wurden zur Hypervolämie zugeordnet. Patienten, die vom behandelnden Arzt eindeutig als hypovolämisch oder euvolämisch klassifiziert wurden, wurden auch hier so klassifiziert. Der Rest wurde zu „Nicht-hypervoläm“ zugeteilt. Patienten mit einem Urinnatrium  $\leq 30$  mmol/L und ‚Hypervolämie‘ wurden zu ‚hypervolämische Hyponatiämie‘ zugeteilt. Patienten mit einem Urinnatrium  $\leq 30$  mmol/L und ‚Hypovolämie‘ oder ‚nicht-hypervoläm‘ zu ‚hypovolämische Hyponatriämie 1‘. Fälle mit einem Urinnatrium  $\leq 30$  mmol/L und ‚Euvolämie‘ landeten unter ‚Sonstige‘.

$U_{Na} \leq 30 \rightarrow$  hypervoläme HN = Spasovsky 2 / hypovoläme HN = Spasovsky = 3; andere = Spasovsky = 7.

compute ECF=999.

VARIABLE LABELS ECF 'ECF klinisch'.

value labels ECF

1 'Euvolämie'

2 'Hypovolämie'

3 'Hypervolämie'

4 'Nicht-hypervoläm'

MISSING VALUES ECF(999).

FORMATS ECF (f2.0).

execute.

do if (Symptome\_Ödeme = 1 OR Symptome\_Aszites = 1).

compute ECF = 3.

else if (Volumenstatus = 1).

compute ECF = 1.

else if (Volumenstatus = 2).

compute ECF = 2.

ELSE.

compute ECF = 4.

end if.

execute.

do if (Spasovsky = 2 AND U\_Na > 30).

compute Spasovsky = 4.

else if (Spasovsky = 2 AND ECF = 3).

compute Spasovsky = 2.

else if (Spasovsky = 2 AND ECF = 2).

compute Spasovsky = 3.

else if (Spasovsky = 2 AND ECF = 4).

compute Spasovsky = 3.

else if (Spasovsky = 2 AND ECF = 1).

compute Spasovsky = 7.

end if.

execute.

**\*4. Schritt:** rechte Seite Algorithmus: Urinnatrium >30

Fälle mit einem Urinnatrium >30 mmol/L, die Thiazide in der Medikation haben oder einen Serumkreatinin > 5 mg/dl, wurden zu ‚Diuretika oder Nierenversagen‘ zugeordnet. Patienten mit einem Urinnatrium >30 mmol/L und ‚Hypovolämie‘ zu ‚Hypovolämischer Hyponatriämie 2. Patienten mit Urinnatrium >30 mmol/L und ‚Euvolämie‘ oder ‚nicht-hypervoläm‘ wurden zu ‚euvolämischer Hyponatriämie‘



zugeteilt. Fälle mit Urinnatrium >30 mmol/L und ‚Hypervolämie landeten unter ‚Sonstige‘:

U\_Na > 30 --> Diuretika (HCT) oder Nierenversagen (NI)= Spasovsky 4, Hypo = 5, Eu = 6, andere = 7.

```
compute kidney_diuretics = 0.
```

```
VARIABLE LABELS kidney_diuretics 'Diuretika oder NI'.
```

```
MISSING VALUES kidney_diuretics (999).
```

```
FORMATS kidney_diuretics (f3.0).
```

```
execute.
```

```
if (Medikation_Thiazid = 1 OR KREA > 5) kidney_diuretics = 1.
```

```
execute.
```

```
do if (Spasovsky = 4 AND kidney_diuretics = 1).
```

```
compute Spasovsky = 4.
```

```
else if (Spasovsky = 4 AND ECF = 2).
```

```
compute Spasovsky = 5.
```

```
else if (Spasovsky = 4 AND ECF = 1).
```

```
compute Spasovsky = 6.
```

```
else if (Spasovsky = 4 AND ECF = 4).
```

```
compute Spasovsky = 6.
```

```
else if (Spasovsky = 4 AND ECF = 3).
```

```
compute Spasovsky = 7.
```

```
end if.
```

execute.

\*Match-Spasovsky: Unsere Klassifizierung dargestellt als Spasovsky-Klassifizierung.

compute Match\_Spasovsky=999.

VARIABLE LABELS Match\_Spasovsky 'Unsere Klassifizierung als Spasovsky-Kategorie'.

value labels Match\_Spasovsky

0 'Match Nicht-hypotone Hyponatriämie'

1 'Match Wasserintoxikation'

2 'Match Hypervolämische Hyponatriämie'

3 'Match Hypovolämische Hyponatriämie 1'

4 'Match Diuretika oder ANV'

5 'Match Hypovolämische Hyponatriämie 2'

6 'Match Euvolämische Hyponatriämie'.

MISSING VALUES Match\_Spasovsky(999).

FORMATS Match\_Spasovsky (f3.0).

execute.

Do if (Klassifikation = 6).

compute Match\_Spasovsky = 0.

else if (Klassifikation = 4).

compute Match\_Spasovsky = 1.

else if (Klassifikation = 3).

compute Match\_Spasovsky = 2.

else if ((Klassifikation = 2) AND ((Hypovolämie = 1) OR (Hypovolämie = 2) OR (Hypovolämie = 4))).

compute Match\_Spasovsky = 3.

else if (Klassifikation = 5).

compute Match\_Spasovsky = 4.

else if (Klassifikation = 1 AND Euvolämie = 5).

compute Match\_Spasovsky = 4.

else if ((Klassifikation = 2) AND ((Hypovolämie = 0) OR (Hypovolämie = 3) OR (Hypovolämie = 5) OR (Hypovolämie = 6))).

compute Match\_Spasovsky = 5.

else if (Klassifikation = 1).

compute Match\_Spasovsky = 6.

end if.

execute.

\* Für die Auswertung wurden die Kategorien „Hypovolämische Hyponatriämie 1“ und „Hypovolämische Hyponatriämie 2“ zusammengefasst unter „Hypovolämische HN“. Hierdurch konnte eine bessere Vergleichbarkeit erreicht werden >> Kategorien 3 und 5 auf 3 vereint

compute Spasovsky\_hypovol\_zusammen =999.

VARIABLE LABELS Spasovsky\_hypovol\_zusammen 'Spasovsky-Kategorie, beide hypovolämen Kategorien vereint'.

value labels Spasovsky\_hypovol\_zusammen

0 'Nicht-hypotone Hyponatriämie'

- 1 'Wasserintoxikation'
- 2 'Hypervolämische Hyponatriämie'
- 3 'Hypovolämische Hyponatriämie 1'
- 4 'Diuretika oder ANV'
- 5 'Hypovolämische Hyponatriämie 2'
- 6 'Euvolämische Hyponatriämie'
- 7 'Sonstige'.

MISSING VALUES Spasovsky\_hypovol\_zusammen (999).

FORMATS Spasovsky\_hypovol\_zusammen (f3.0).

compute Spasovsky\_hypovol\_zusammen = Spasovsky.

if (Spasovsky = 5) Spasovsky\_hypovol\_zusammen = 3.

execute.

compute Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen =999.

VARIABLE LABELS Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen 'Unsere Klassifizierung als Spasovsky-Kategorie, beide hypovoämen Kategorien vereint'.

value labels Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen

- 0 'Match Nicht-hypotone Hyponatriämie'
- 1 'Match Wasserintoxikation'
- 2 'Match Hypervolämische Hyponatriämie'
- 3 'Match Hypovolämische Hyponatriämie 1'
- 4 'Match Diuretika oder ANV'

5 'Match Hypovolämische Hyponatriämie 2'

6 'Match Euvolämische Hyponatriämie'..

MISSING VALUES Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen(999).

FORMATS Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen (f3.0).

compute Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen = Match\_Spasovsky.

if (Match\_Spasovsky = 5) Match\_Spasovsky\_hypovol\_zusammen = 3.

execute.

#### **7.4. Syntax für den therapeutischen Algorithmus aus der EBPG**

Für den besseren Vergleich wurden alle Patienten mit schwerwiegenden Symptomen wie Erbrechen, Koma oder Krampfanfällen nicht berücksichtigt, da diese laut der EBPG eine aktive Therapie mit NaCl 3% bekommen sollen, wir aber in unserer Studie nur eine ursachenspezifische Therapie empfehlen. Insgesamt wurden somit 69 Patienten gefiltert

\*Vorliegen von schwerwiegenden Symptomen.

IF (Symptome\_Krampf =0 & symptome\_Koma=0 &symptome\_Erbrechen=0)  
schwere\_symptome=0.

IF (Symptome\_Krampf =1 | symptome\_Koma=1 | symptome\_Erbrechen=1)  
schwere\_symptome =1.

VARIABLE LABELS schwere\_symptome 'Vorliegen von schwerwiegenden Symptomen'.

VALUE LABELS schwere\_symptome

0 'Nein'

1 'Ja'.

EXECUTE.

\*Filter für schwere symptome

COMPUTE filter\_E= schwere\_symptome =0.

VARIABLE LABELS filter\_E 'schwere\_symptome'=0.(FILTER)'.  
VALUE LABELS filter\_E 0 'Not Selected' 1 'Selected'.  
FORMATS filter\_E (f1.0).  
FILTER BY filter\_E.  
EXECUTE.

\* Formulieren der Therapiemöglichkeiten aus der EBPG. Analog zu dem diagnostischen Algorithmus aus der EBPG wird auch hier nach der ECF kategorisiert.

ECF:

1 'Euvolämie'

2 'Hypovolämie'

3 'Hypervolämie'

4 'Nicht-hypervoläm'

\*Laut der EPBG erhalten Patienten mit „reduced circulating volume“=Hypovolämie isotone Kochsalzlösung. Patienten mit „expanded extracelullar fluid“=Hypervolämie eine Flüssigkeitsrestriktion. Alle anderen Patienten erhalten laut Firstlinientherapie auch eine Flüssigkeitsrestriktion. Auf die Zweitlinientherapie mit oralem Harnstoff oder Kombination aus Diuretikum und Salztabletten wird nicht eingegangen.

DO IF (ECF=2).

COMPUTE Spasovsky\_NaCL0\_9=1.

COMPUTE Spasovsky\_flüssigkeitsrestriktion =0.

END IF.

VALUE LABELS Spasovsky\_NaCL0\_9 Spasovsky\_flüssigkeitsrestriktion

0 'Nein'

1 'Ja'.

EXECUTE.

DO IF (ECF NE 2).

COMPUTE Spasovsky\_NaCL0\_9=0.

COMPUTE Spasovsky\_flüssigkeitsrestriktion =1.

END IF.

VALUE LABELS Spasovsky\_NaCL0\_9 Spasovsky\_flüssigkeitsrestriktion

0 'Nein'

1 'Ja'.

EXECUTE.

