

Aus der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. Hendrik Lehnert

**Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion bei Tumorerkrankungen:
Über den diagnostischen Nutzen von Copeptin**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
-Aus der Sektion Medizin-

Vorgelegt von
Anna Wuttke
Aus Berlin

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Georg Brabant

2. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Kerstin Oltmanns

Tag der mündlichen Prüfung: 11.12.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 11.12.2014

- Promotionskommission der Sektion Medizin-

Pre-Published Papers

Teile dieser Arbeit basieren auf bereits veröffentlichten Arbeiten mit anderen wissenschaftlichen Autoren.

Wuttke A, Dixit KC, Szinnai G, Werth SC, Haagen U, Christ-Crain M, Morgenthaler N, Brabant G. 2013. **Copeptin as a marker for arginine-vasopressin/ antidiuretic hormone secretion in the diagnosis of paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion.** *Endocrine* 44(3):744-9

Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, et al. 2007. **Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92(10):3973-8

Inhalt

1. Einleitung	1
1.1. ADH und Copeptin	1
1.2. Hyponatriämie	5
1.2.1. Klinik der Hyponatriämie	5
1.2.2. Differentialdiagnosen der Hyponatriämien	6
1.2.2.1. Hypovolämie Hyponatriämie	8
1.2.2.2. Euvolämie Hyponatriämie	9
1.2.2.3. Hypervolämie Hyponatriämie	9
1.2.3. SIADH	10
1.2.3.1. SIADH bei Tumorerkrankungen	12
1.2.4. Therapie der Hyponatriämien	13
1.2.4.1. Therapie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockern	16
1.3. Fragestellung	18
2. Methodik	19
2.1. Studiendesign	19
2.2. Studienteilnehmer	19
2.2.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)	19
2.2.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)	19
2.2.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)	20
2.3. Studienmethodik	20
2.3.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)	20
2.3.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)	22
2.3.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)	23
2.4. Laboruntersuchung	23

2.5. Statistische Datenanalyse	24
3. Ergebnisse	26
3.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)	26
3.1.1. Hyperosmolale Hypovolämie	27
3.1.2. Hyperosmolale Isovolämie	27
3.1.3. Hypoosmolale Hypervolämie	28
3.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)	28
3.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)	31
3.3.1. Regressionsanalyse	36
4. Diskussion	39
4.1. Normbeziehung von Copeptin-Spiegeln zur Plasma-Osmolalität	40
4.2. Methodische Einschränkungen	42
4.3. Diskussion über den diagnostischen Nutzen von Copeptin für das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion bei Tumorerkrankungen	45
4.4. Ausblick	49
5. Zusammenfassung	50
6. Literaturverzeichnis	52
7. Anhang	68
7.1. Abbildungsverzeichnis	68
7.2. Tabellenverzeichnis	68
7.3. Abkürzungen	69
Danksagung	71
Lebenslauf	72
Publikationen	73

1. Einleitung

1.1. ADH und Copeptin

Das ADH (Antidiuretisches Hormon), welches auch als Adiuretin, Vasopressin oder AVP bezeichnet wird, ist ein Peptidhormon mit osmoregulatorischen, hämodynamischen, hämostatischen, endokrinologischen und zentral nervösen Wirkungen (1).

Die Produktion des ADH erfolgt durch magnozelluläre Neurone des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus. Nach axonalem Transport wird das Hormon in der Eminentia mediana und dem Hypophysenhinterlappen gespeichert und bedarfsgerecht in die Blutbahn sezerniert (2). Den Hauptstimulus für die ADH-Sekretion stellt eine erhöhte Osmolalität dar, welche über Osmorezeptoren im Hypophysenvorderlappen gemessen wird. Aber auch eine Verminderung des Blutvolumens oder -drucks induziert über die Aktivierung von Barorezeptoren, die im Karotissinus, im Aortenbogen, in den kardialen Atrien und im pulmonal venösen System lokalisiert sind, die ADH-Freisetzung (3). Die periphere Wirkung des Hormons wird über verschiedene Rezeptoren ausgeübt. Derzeit sind drei verschiedene G-Protein-gekoppelte ADH-Rezeptoren bekannt, die sich in ihren Lokalisationen und ihren Signaltransduktionswegen unterscheiden (4).

Über den V_{1a} -Rezeptor wird Vasokonstriktion der glatten Muskulatur vermittelt (5). Dieser Regulationsweg zur Blutdrucksteigerung scheint jedoch vor allem in pathophysiologischen Zuständen wie Schock oder Sepsis eine Rolle zu spielen (6). In physiologischen Zuständen überwiegt wohl die inhibierende Wirkung des ADH auf den Sympathikus im Gehirn, was zu einem verminderten kardialen Auswurf führt (2; 7). Zudem konnten V_1 -Rezeptoren in der Area postrema nachgewiesen werden, wo über ADH der Baroreflex stimuliert wird (8-10).

Versuchsreihen mit genmutierten Mäusen, bei denen das V_{1a} -Rezeptorgen funktionsuntüchtig war, zeigten die Bedeutung des Rezeptors für die Regulation des arteriellen Blutdrucks über hormonelle und neuronale Mechanismen (11). Verglichen mit dem Wildtyp hatten Tiere mit fehlendem V_{1a} -Rezeptor einen signifikant niedrigeren Blutdruck ohne veränderte Herzfrequenz. (11). Vor allem indirekte Mechanismen, wie die Reduktion des zirkulierenden Blutvolumens und vermehrte Stickstoffmonoxid-Freisetzung aus dem vaskulären Endothel, vermitteln die Blutdrucksenkung (12). Auch die Sensitivität des Baroreflex in der Area postrema auf ADH wird bei fehlendem V_{1a} -Rezeptor herabgesetzt, was einen zusätzlichen Einfluss auf die Blutdruckhomöostase ausübt (11; 13).

Der V_{1b} -Rezeptor aktiviert hormonelle Funktionen. Er führt zur Freisetzung von adrenocorticotropen Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen (14). Neuste Studien belegen, dass ADH über den V_{1b} -Rezeptor einen bedeutsamen Einfluss auf die ACTH-Ausschüttung bei thermischem Stress hat und somit neben der osmotischen Homöostase auch den Temperaturhaushalt beeinflusst (15). Des Weiteren übt Vasopressin über V_{1b} -Rezeptoren regulatorische Eigenschaften auf den Blutzucker aus. Studien mit Knockout-Mäusen ohne V_{1b} -Rezeptor zeigten eine verminderte Insulin-Sekretion und zusätzlich eine erhöhte Insulinsensitivität durch veränderte Signalwirkung des Insulins in den Adipozyten (16).

Der für die Aquarese entscheidende ADH-Rezeptor, der V_2 -Rezeptor (V_2R), ist auf den Hauptzellen der Sammelrohre und dem vaskulären Endothel der Niere lokalisiert. Bei hohem ADH-Spiegel kommt es zur Transkription und Insertion von Aquaporin-2-Kanälen in die apikale Membran der distalen Tubuli, wodurch die Wasserpermeabilität und somit -retention gesteigert wird. Zudem wird die Sekretion von von-Willebrand Faktor, Faktor VIII und eine Vasodilatation über die Freisetzung von Stickstoffmonoxid über diesen Rezeptor initiiert (17).

Der diagnostische Nutzen von ADH scheint vielversprechend und war in den letzten Jahren Bestandteil zahlreicher Studien. Grundlage hierfür ist, dass die nicht-osmotische oder osmotisch-inadäquate ADH-Sekretion der vorherrschende Mechanismus für hyponatriäme Krankheitsbilder ist (18). Erhöhte ADH-Konzentrationen sind in den meisten Formen von Hyponatriämien messbar (19; 20). Dabei ist die ADH-Sekretion im Gegensatz zu den klinisch breit eingesetzten indirekten Parametern wie Urin-Osmolalität und Wasserclearance weder von der renalen Funktion noch von der glomerulären Filtrationsrate abhängig. Zudem besitzt es eine variable Konzentrationsbreite (21). Eine Messung des ADH-Spiegels kann aus diesem Grund prinzipiell genutzt werden, um starke und schnelle ADH-Veränderung zu erkennen und zwischen ADH-abhängigen und ADH-unabhängigen Formen einer Hyponatriämie und Konzentrierung des Urins zu unterscheiden (22; 23). Ergänzend hierzu besitzt ADH zusammen mit einem Volumen-abhängigen Parameter das Potential zwischen primären Formen der ADH-Sekretion, wie das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, sowie sekundären Formen durch hämodynamische Stimuli, wie Herzinsuffizienz und Leberzirrhose, zu differenzieren (21; 24).

Ein wichtiger Grund für die bislang nur sporadischen Daten zur klinischen Anwendung einer ADH-Messung ist in der schwierigen laborchemischen Bestimmung von ADH zu suchen. Mehr als 90% des Hormons in der Blutzirkulation sind an Thrombozyten gebunden, wodurch zu geringe Spiegel gemessen werden oder durch Zerstörung dieser, durch z.B. lange

Lagerung, ein erhöhter ADH-Wert resultiert (25; 26). Des Weiteren besitzt ADH eine sehr kurze Halbwertszeit von 24 Minuten in vivo und ist sogar bei einer Lagerung von -20°C instabil (27; 28). Aufgrund seiner geringen Molekülgröße sind bislang auch keine verlässlichen Sandwich-Immunassays entwickelt worden, die die direkte ADH-Bestimmung unter Routinebedingungen erlauben (29).

Ein entscheidender Fortschritt konnte kürzlich durch den Nachweis des Glykoproteins Copeptin erzielt werden. Es konnte gezeigt, dass dieses Peptid 1:1 mit ADH freigesetzt wird und den ADH-Spiegel in sehr vielen pathophysiologischen Zuständen repräsentiert. Copeptin ist im Serum und Plasma stabil und kann schnell und zuverlässig mittels Sandwich-Immunassay bestimmt werden (30).

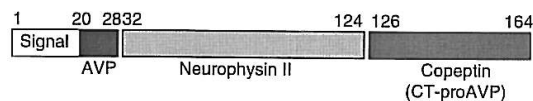


Abbildung 1 Schematische Darstellung des Präprovasopressins
Die Zahlen repräsentieren die Anzahl der Aminosäuren. Signal: Signalpeptid. AVP: Antidiuretisches Hormon. CT-proAVP: C-terminales proAntidiuretisches Hormon (30)

ADH stammt von einem 166 Aminosäure langem Vorläufermolekül, dem Präprovasopressin, ab, welches aus einem Signal-Peptid, ADH, Neurophysin II und Copeptin besteht (s. Abb. 1) (30; 31). Somit wird Copeptin, das aus 39 Aminosäuren bestehende C-terminale Ende des Vorläufermoleküls, in äquimolaren Mengen mit ADH ausgeschüttet (32; 33). Die Funktion des Copeptins ist derzeit noch nicht abschließend geklärt (34). Möglicherweise spielt es eine Rolle in der intrazellularen Prozessierung von Provasopressin und vermittelt somit die korrekte strukturelle Formierung des Vorläufermoleküls (35). Mittels Gel-Permeations-Chromatographie konnte die molekulare Masse des Copeptins mit $\sim 5\text{kDa}$ bestimmt werden. Die Lectin-Affinitätschromatographie zeigte, dass Copeptin glykolysiert ist und einen Zuckeranteil enthält (36).

Im Gegensatz zu ADH ist Copeptin ex vivo bei Raumtemperatur für mindestens 7 Tage, bei 4°C für mindestens 14 Tage stabil, sowohl im Plasma als auch im Serum (37). Die derzeit am häufigsten angewandte Methode zur Bestimmung des Copeptins ist der Sandwich-Chemilumineszenz-Assay (s. Abb. 2). Bei diesem werden 2 polyklonale Antikörper, welche die Aminosäuresequenz 132-164 des Präprovasopressins in der C-terminalen Region repräsentieren, verwendet. Nach Inkubation und abgelaufenem Immunassay wird deren Chemilumineszenz mittels Luminometer bestimmt (37). Der untere Detektionswert dieser Methode beträgt $1,7\text{pmol/L}$. Der Variationskoeffizient im Ringversuch beträgt $<20\%$ bei Proben $>2,25\text{pmol/L}$ und $<15\%$ bei Proben $>4\text{pmol/L}$. Testergebnisse sind mit dieser

Methode bereits nach 3 Stunden erhältlich, wohingegen die Bestimmung von ADH 12-24h in Anspruch nimmt (30).

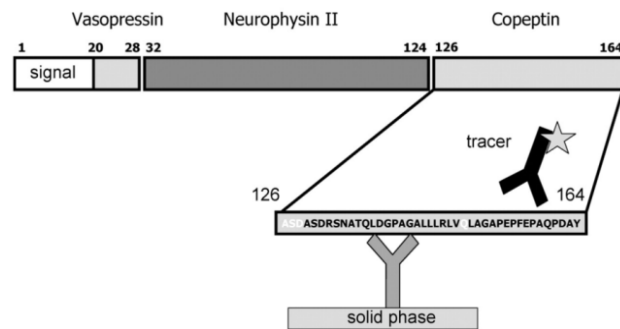


Abbildung 2 Prinzip des Copeptin Sandwich Immunoassays

Die Zahlen repräsentieren die Anzahl der Aminosäuren. Signal: Signalpeptid.
Tracer: markierter Antikörper. Solid phase: mit Antikörpern markierte Tubes (37)

Bestimmt man Copeptin bei gesunden Probanden, ergibt sich eine mittlere Plasmakonzentration von 4,2pmol/l (1-13,8pmol/l). Die mediane Copeptin-Konzentration zeigt signifikante geschlechtsspezifische Unterschiede (5,2 vs. 3,7pmol/l, männlich vs. weiblich, $p < 0,001$). Der Fluktuationbereich ist jedoch bei Gesunden bei beiden Geschlechtern gleich. Ebenso zeigt Copeptin keine Unterschiede in verschiedenen Altersklassen (36).

Eine Studie mit gesunden Probanden zeigte, dass Copeptin sich bei Veränderung des Wasser- oder Osmolalitätshaushalts wie ADH verhält (s. Abb. 3, s. Abb. 4) (21; 38). Zusammenfassend belegen diese Beobachtungen, dass Copeptin die ADH-Veränderungen in der Volumen- und Osmoregulation adäquat reflektiert und somit als alternativer Marker anstelle des ADH eingesetzt werden kann (21). Es konnte des Weiteren gezeigt werden, dass Copeptin ein zuverlässiger Parameter mit signifikant erhöhten Konzentrationen bei Erkrankungen wie Sepsis, hämorrhagischem Schock, Pneumonie und metabolischem Syndrom ist (30; 39). Auch beim Hirninfarkt und Myokardinfarkt besitzt Copeptin sowohl diagnostisches als auch prognostisches Potential (40; 41).

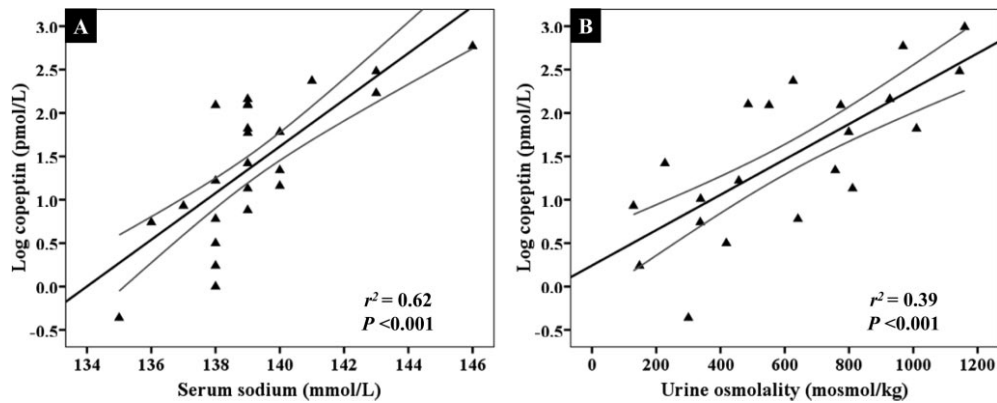


Abbildung 3 Korrelation zw. logCopeptin mit Serum-Natrium (mmol/L)(A) (21)

Abbildung 4 Korrelation zw. logCopeptin Urin-Osmolalität (mosmol/kg)(B) (21)

1.2. Hyponatriämie

Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung des Menschen. Sie repräsentiert einen Wasserüberschuss im Verhältnis zu den im Körper befindlichen gelösten Elektrolyten (42). Ein großes Spektrum von sowohl ambulant als auch stationär betreuten Patienten mit differierenden Grunderkrankungen kann von Hyponatriämien betroffen sein (s. Tbl. 1-3). Diese Patienten können sowohl asymptomatisch als auch kritisch krank sein (43). Milde Hyponatriämien (Serum-Natrium 130-135mmol/L) zeigen sich bei 15 bis 22% der hospitalisierten Patienten und bei ca. 7% der ambulanten Patienten (44). Schwere Hyponatriämien (Serum-Natrium <125mmol/L) treten bei 1 bis 7% der hospitalisierten Patienten auf (19; 45)

1.2.1. Klinik der Hyponatriämie

Die klinischen Symptome einer Hyponatriämie werden vorrangig durch einen osmotischen zellulären Flüssigkeitsshift verursacht, der zu einem zerebralen Ödem führen kann. Aus diesem Grund ist die Klinik einer Hyponatriämie vor allem neurologischer Art und abhängig sowohl von der Schwere als auch von der Schnelligkeit der Entstehung der Hyponatriämie.

Schon milde Formen der Hyponatriämien sind mit Verminderung der kognitiven Funktionen und Lebensqualität verbunden (46; 47). Auch die Fähigkeit dynamische Übungen und Sensibilitätstests zu absolvieren ist reduziert (48). Des Weiteren sind auch leichte Hyponatriämien mit einer erhöhten Prävalenz an Osteoporose, Stürzen und Frakturen verbunden (49-51). Die Klinik von symptomatischen Hyponatriämien reicht von Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten, Geschmacksstörungen und Abgeschlagenheit bei milden Hyponatriämien (Serum-Natrium 130-135mmol/L) bis hin zu Verwirrtheit, Halluzinationen, Krämpfen, Koma und Atemstillstand bei schweren (Serum-

Natrium <125mmol/L) und schnell entwickelten Hyponatriämien (52). Es konnte zudem gezeigt werden, dass

1. schwere Hyponatriämien substantiell Mortalität und Morbidität steigern,
2. die Mortalität von Patienten mit Hyponatriämien in Kombination mit anderen Erkrankungen erhöht ist,
3. eine zu schnelle Korrektur von Hyponatriämien Grund für schwere neurologische Defizite sein kann und die Mortalität durch eine pontine Myelinolyse deutlich steigert (3; 19).

Der Schwellenwert für das Auftreten von neurologischen Komplikationen scheint bei Frauen höher zu sein als bei Männern (53).

1.2.2. Differentialdiagnosen der Hyponatriämien

Die Osmolalität der Körperflüssigkeiten wird physiologischerweise in engen Grenzen von 280-295mosmol/kg gehalten und über die Sekretion von ADH und Durst reguliert. Durch Moleküle, welche die Zellmembran nicht durchqueren können, wird ein osmotischer Gradient gebildet. Entsprechend diesem Gradienten diffundiert Wasser zwischen Extra- und Intrazellularraum in Richtung der höheren Osmolalität. Natrium und Kalium sowie deren dazugehörigen Anionen bilden hierbei den Hauptbestandteil des osmotischen Gradienten (3).

Vereinfacht kann somit die Osmolalität durch folgende Gleichung ausgedrückt werden (3):

$$OSM_{ECF} = OSM_{ICF} = \frac{(ECF + ICF)}{Körperflüssigkeit} = \frac{2 \times Na^{+} + 2 \times K^{+} + Nichtelektrolyt Moleküle}{Körperflüssigkeit}$$

OSM_{ECF} : Osmolalität der Extrazellulärflüssigkeit, OSM_{ICF} : Osmolalität der Intrazellulärflüssigkeit,
ECF: Extrazellulärflüssigkeit, ICF: Intrazellulärflüssigkeit, Na^{+} : Natrium, K^{+} : Kalium

Da Natrium und seine dazugehörigen Anionen die effektivsten Plasma-Elektrolyte sind, kann Hyponatriämie in den meisten Fällen mit Hypoosmolalität gleichgesetzt werden (3).

Aufgrund zahlreicher zu berücksichtigender Differentialdiagnosen ist eine definitive Klärung der Ätiologie der Hyponatriämie nicht immer sofort möglich. International wurden eine Anzahl verschiedener Fluss-Schemata zur Differentialdiagnostik publiziert, welche anhand weniger klinisch/laborchemischer Daten im klinischen Alltag eine rasche Primärdiagnose ermöglichen sollen (s. Abb. 5).

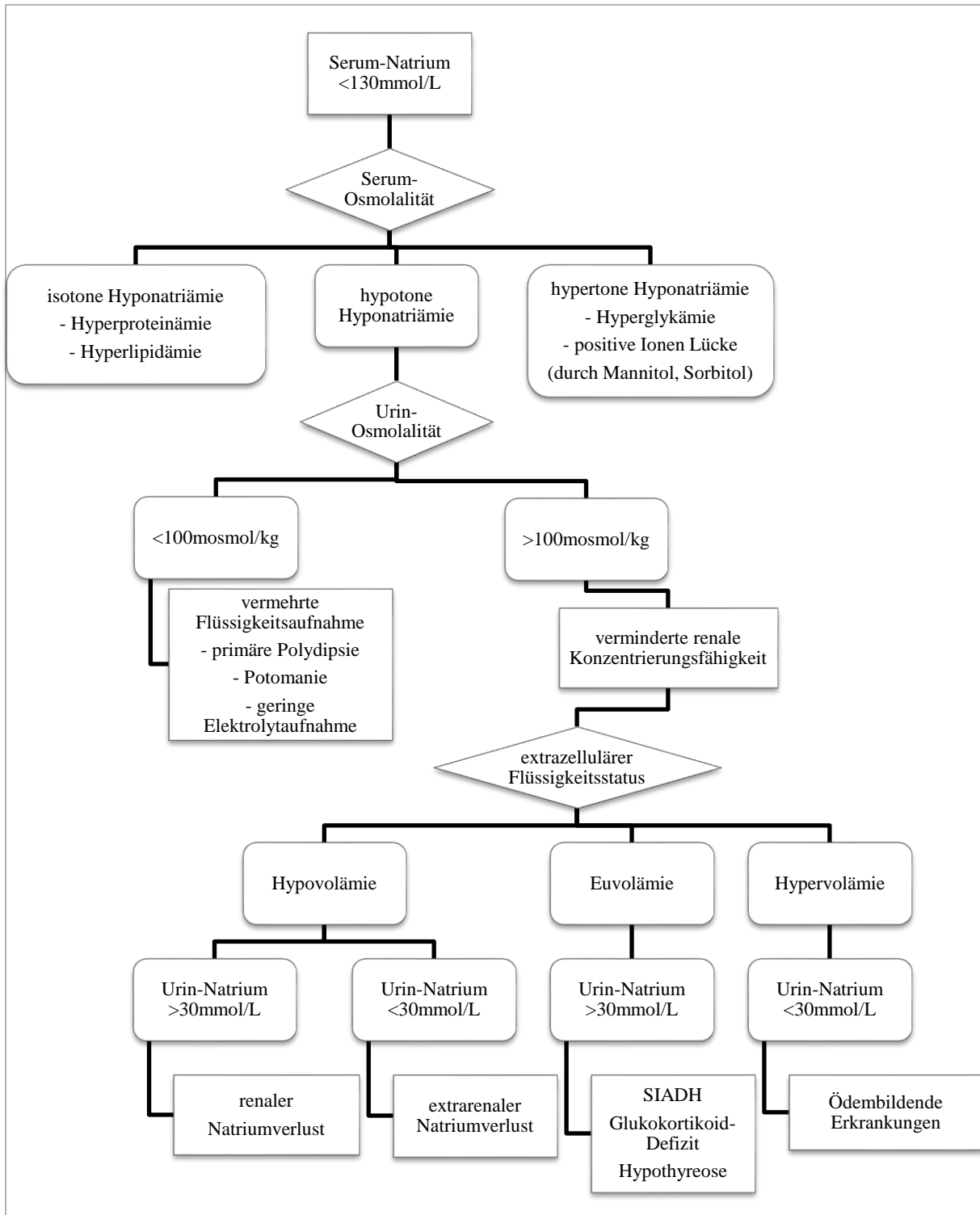


Abbildung 5 Algorithmus zur Differentialdiagnostik Hyponatriämie nach Verbalis 2003 (18; 54)

▭ Aktion gefordert ▭ klinischer Status ◊ Entscheidung gefordert

Initial muss eine Bestimmung der Serum-Osmolalität erfolgen, um diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen Hyponatriämie und Hypoosmolalität diskordant sind. Somit kann eine Pseudohyponatriämie ausgeschlossen werden, bei welcher sich durch stark erhöhte Plasmalipide oder -proteine Probleme in der Natriumbestimmung mittels

flammenphotometrischer oder indirekter ionenselektiver Methode ergeben. Die Interferenzen führen zu falsch niedrigen Natriumwerten als Ausdruck einer artifiziellen isoosmolaren Pseudohyponatriämie (55). Auch hypertone Formen der Hyponatriämie durch beispielsweise Hyperglykämie oder Mannitol- oder Sorbitolinfusionen lassen sich so ausschließen. Als zweiter Schritt erfolgt die Bestimmung der Urin-Osmolalität. Eine niedrige Urin-Osmolalität $<100\text{mmol/L}$ beweist eine erhöhte Flüssigkeitsaufnahme, häufige Ursachen hierfür sind primäre Polydipsie, Potomanie („Bier-Konsum induzierte Hyponatriämie“) oder verminderte Aufnahme von Elektrolyten. Beträgt die Urin-Osmolalität $>100\text{mmol/L}$ sollte zusätzlich die Messung des Urin-Natriums und eine klinische Einteilung des extrazellulären Flüssigkeitsstatus in Hypo-, Hyper- oder Euvolämie erfolgen. Kann die Beurteilung des Flüssigkeitsstatus durch klinische Untersuchung nicht eindeutig bestimmt werden, empfiehlt sich die Infusion von 0,5-1l 0,9% Natriumchloridlösung über 12 Stunden unter Beobachtung des Serum-Natriums und des Urin-Natriums (56). Bei der euvolämen Hyponatriämie ändert sich der Serum-Natrium Wert unter Infusion von 0,9% Natriumchloridlösung nicht, jedoch steigt die Urin-Natrium Ausscheidung. Im Gegensatz dazu steigt bei der hypovolämen Hyponatriämie das Serum-Natrium unter der Infusion von 0,9% Natriumchloridlösung an. Das Urin-Natrium bleibt hingegen nahezu unverändert (56).

Die drei Hauptgruppen der hypotonen Hyponatriämien (hypo-, eu-, hypervoläm) werden im Folgenden kurz beschrieben, die Ätiologie in den dazugehörigen Tabellen zusammengefasst:

1.2.2.1. Hypovoläme Hyponatriämie

Eine hypovoläme Hyponatriämie wird entweder durch den extrarenalen Verlust von Extrazellularflüssigkeit oder durch den renalen Verlust von Natrium oder Kalium inklusive seines Lösungswassers ausgelöst. Die Hypovolämie führt sekundär zu einem Anstieg der ADH-Sekretion und damit zur Wasserretention mit Volumenanstieg und Blutverdünnung (3). Zumeist kann die Diagnose durch die klinische Untersuchung und Anamnese gestellt werden. Als Zeichen des Flüssigkeitsmangels gelten: trockene Haut und Schleimhäute, verminderter Hautturgor und orthostatischer Abfall des Blutdrucks sowie Tachykardie. Sofern keine renalen Ursachen des Natriumverlustes vorliegen, sollte der Natriumspiegel $<30\text{mmol/L}$ in der Urinprobe betragen (s. Tbl. 1) (3). Eine Infusion mit 0,5-1l isotoner Natriumchloridlösung bewirkt bei diesen Patienten einen langsamen Anstieg des Natriumspiegels ohne Zeichen der Hypervolämie.

Hypovoläme Hyponatriämie	
Renaler Na ⁺ -Verlust	Extrarenaler Na ⁺ -Verlust
Zentrales Salzverlustsyndrom	Gastrointestinaler Verlust
	- Emesis
	- Diarrhoe
Diuretikatherapie	Hidrosis
Mineralokortikoid-Defizit	Verluste im „Dritten Raum“
- Autoimmun	- Ileus
- Adrenale Hämorrhagie	- Pankreatitis
- Infektionen	- Muskeltrauma
- Adrenales Enzym Defizit	- Verbrennung
Salzverlust Nephropathie	
Bikarbonaturie, Glucosurie, Ketonurie	

Tabelle 1 Ätiologie der hypovolämen Hyponatriämie (3)

1.2.2.2. Euvoläme Hyponatriämie

Die meisten Patienten mit einer Hyponatriämie präsentieren sich klinisch als euvoläm. Dies liegt unter anderem daran, dass das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) der häufigste Grund für eine Hyponatriämie ist (19; 57). Das extrazelluläre Natrium ist normal, die totale Körperflüssigkeit ist dazu relativ oder absolut erhöht (19; 58). Ursächlich hierfür ist in den meisten Fällen eine Unfähigkeit der Niere adäquat Wasser auszuschcheiden. Dies kann durch Effekte des ADH am V₂-Rezeptor oder durch nicht-ADH-vermittelte Mechanismen ausgelöst sein (s. Tbl. 2). Die Diagnose der Euvolämie wird ebenfalls mithilfe der Krankengeschichte, der körperlichen Untersuchung und den Laboruntersuchungen gestellt. Sofern die körperliche Untersuchung keinen Anhalt für Hypo- oder Hypervolämie ergibt, sollte eine Urinprobe abgenommen werden, die typischerweise ein Urin-Natrium >30mmol/L liefert, sofern kein sekundärer Natriumverlust vorliegt (18).

1.2.2.3. Hypervoläme Hyponatriämie

Es liegt ein vermehrtes Extrazellulärvolumen vor, welches zumeist aus erhöhten Natriumkonzentrationen hervorgeht. Durch eine Verminderung des intravasalen Volumens durch beispielsweise Leberzirrhose wird die ADH-Sekretion stimuliert. Durch die verminderte Wasserausscheidung kommt es zur Hypervolämie mit Dilutionshyponatriämie bei gleichzeitig erhöhtem Gesamtkörperrnatrium (59). Klinische Zeichen sind subkutane und pulmonale Ödeme sowie Aszites (s. Tbl. 2). Aufgrund der Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems liegt das Urin-Natrium <30mmol/L (3).

Euvoläme Hyponatriämie	Hypervoläme Hyponatriämie
SIADH	Akute/chronische Herzinsuffizienz
Glukokortikoid-Defizit	Leberzirrhose
Hypothyreose	Nephrotisches Syndrom
	akutes/chronisches Nierenversagen

Tabelle 2 Ätiologie der euvolämen und hypervolämen Hyponatriämie (3)

1.2.3. SIADH

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion ist die am häufigsten auftretende Form der euvolämen Hyponatriämie und entspricht etwa einem Drittel aller Hyponatriämien (19). Im Vergleich zur Serum-Osmolalität kommt es zu einer entweder unangemessen hohen oder niedrigen ADH-Sekretion. Durch Schwartz und Bartter wurden bereits 1967 die Diagnosekriterien eines SIADH definiert (60). Zunächst muss laborchemisch eine hypotone Hyponatriämie diagnostiziert werden, das heißt, die effektive Osmolalität muss $\leq 275 \text{ mosmol/kg}$ betragen. Des Weiteren müssen sekundäre Formen wie Pseudohyponatriämien oder Hyperglykämien ausgeschlossen werden. Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion müssen normwertig sein (60).

Ein Kortisolmangel durch Nebennierenfunktionsstörungen kann über verschiedene Mechanismen die ADH-Sekretion beeinflussen und somit zu Elektrolytstörungen führen. Zum einen wird über die Reduktion des systemischen Blutdrucks und des kardialen Auswurfs eine Hypersekretion von ADH induziert. Zum anderen wird durch den Mangel an Kortisol die Freisetzung des Corticotropin-releasing Hormons (CRH) gesteigert, was wiederum die ADH-Sekretion induziert (18; 61-63). Andererseits inhibiert Kortisol über negative Rückkopplung die CRH- und Adrenocorticotropes Hormon- (ACTH) Sekretion und ist somit zusätzlich ein direkter Inhibitor der ADH-Sekretion (61; 64-67). Ein Mangel an Mineralokortikoiden, vor allem Aldosteron, führt über das renale Salzverlustsyndrom zu einer Hypovolämie, welche wiederum die ADH-Sekretion stimuliert (68; 69). Auch eine Hypothyreose, insbesondere die primäre mit Myxödem, kann mit einer Hyponatriämie assoziiert sein (70-74). In der hypothyreoten Stoffwechsellage ist die glomeruläre Filtrationsrate vermindert, was zu einer Reduktion der freien Wassersekretion führen kann und somit in einer Verdünnungshyponatriämie resultiert (73; 74). Außerdem kommt es über Reduktion des kardialen Auswurfs zu einem Anstieg der ADH-Sekretion durch eine Stimulation der Barorezeptoren in den Carotis Sinus (71; 72; 75).

Zur Sicherung eines SIADH muss als weiteres Diagnosekriterium neben der erniedrigten effektiven Osmolalität die Urin-Osmolalität 100 mosmol/kg überschreiten. Da bei Ödemen

oder Hypovolämie die Sekretion von ADH adäquat stimuliert oder supprimiert wird, ist eine Diagnose des SIADH in Dysvolämie nur eingeschränkt möglich. Ebenso führt die Einnahme von Diuretika zum Zeitpunkt der Diagnostik zu Problemen. Eine erhöhte Natrium-Ausscheidung im Urin von $>30\text{mmol/L}$ gilt als weiteres wichtiges Diagnosekriterium um eine Hypoosmolalität aufgrund eines verminderten effektiven arteriellen Blutvolumens auszuschließen, bei der Natrium renal rückresorbiert wird (3). Jedoch kann das Urin-Natrium auch bei renalem Natrium-Verlust, zum Beispiel durch Einnahme von Diuretika oder beim Morbus Addison erhöht sein, ohne dass ein SIADH vorliegt. Im Gegensatz dazu können SIADH Patienten ein erniedrigtes Urin-Natrium aufweisen. Dies tritt vor allem bei Hypovolämie durch Flüssigkeit- und Natriumrestriktion auf. Dies bedeutet, dass, obwohl ein erhöhtes Urin-Natrium bei den meisten SIADH Patienten nachweisbar ist, ein erniedrigtes Urin-Natrium ein SIADH weder ausschließen noch ein erhöhtes Urin-Natrium dieses definitiv beweisen kann (3). Dies unterstreicht, dass das SIADH, diagnostiziert mithilfe der indirekten Parameter, eine Ausschlussdiagnose darstellt. Die Abwesenheit aller anderen potentiellen Gründe einer Hypoosmolalität muss gesichert sein (3).

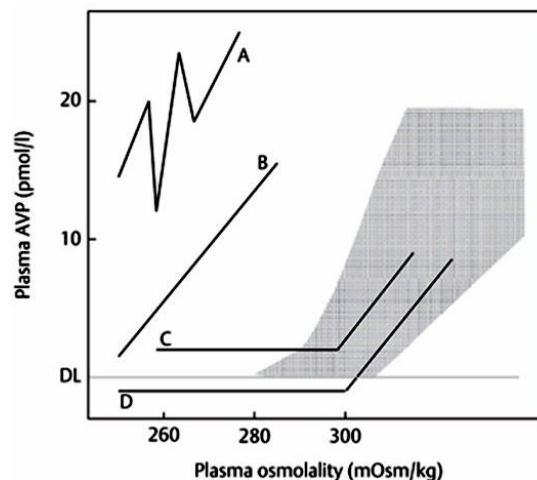


Abbildung 6 Typen des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (76; 77)

Typ A unregulierte Sekretion von ADH durch ektope Freisetzung, Typ B Schwellenwertverschiebung der ADH-Sekretion, Typ C erhöhte basale Sekretion von ADH, Typ D hypovassopressinerge Form, schraffierter Bereich repräsentiert den Normbereich des ADH

Initial wurden anhand der Analyse von 43 Patienten mit SIADH vier verschiedene Formen des Syndroms durch Zerbe et al. beschrieben (s. Abb. 6) (76). Zu diesen zählen:

A) die ektope Freisetzung von ADH. Bei dieser Form korreliert die Serum-Osmolalität nicht mit der ADH-Sekretion. Dieser Typ gilt mit ca. 30 – 40 % aller SIADH Formen als der häufigste.

B) die Schwellenwertverschiebung oder “reset osmostat“ der ADH-Freisetzung, bei welcher die ADH-Freisetzung mit der Osmolalität in Beziehung steht. Die Schwelle der Serum-Osmolalität für die Freisetzung von ADH ist aber erniedrigt (ca. 30%).

C) die Fehlregulation der neurohypophysären ADH-Freisetzung (ca. 10 – 20%), bei der Vasopressin im physiologischen Bereich angemessen sezerniert wird. Im hypotonen Bereich liegt jedoch eine mangelhafte Suppression der Sekretion vor.

D) die „hypovasopressinerge Form“ mit geringer ADH-Sekretion unabhängig von der Osmolalität (ca. 10 – 20%). Ursächlich hierfür kann eine erhöhte renale Sensitivität für ADH oder Mutationen im aquaretischen Vasopressin-Rezeptor sein (76; 78).

Die Ursachen für ein SIADH sind vielfältig und das Risiko daran zu erkranken steigt mit dem Lebensalter. Zahlenmäßig besonders bedeutsam sind die Assoziationen mit multiplen Medikamenten, aber auch Tumoren, die zusätzlich die Häufigkeit in Pflegeheimen erklären können (45). Schließlich spielen pulmonale Ursachen eine wichtige Rolle (s. Tab. 3) (52).

Maligne Erkrankungen	Pulmonale Störung	Störungen des ZNS	Medikamente	Andere
Karzinome - Lunge - Oropharynx - Gastrointestinaltrakt - Urogenitaltrakt - Endokrine Thymome	Infektionen - Bakterielle/virale Pneumonie - Abszess - Tuberkulose - Aspergillose	Infektionen - Enzephalitis - Meningitis - Abszess - AIDS - Rocky-Mountains- Fleckfieber	Stimulatoren/Wirk- verstärker des ADH - Chlorpropramid - SSRIs - Trizyklische Antidepressiva - Clofibrat	Hereditär (gain-of- function Mutation des V ₂ Rezeptors)
Lymphome	Asthma bronchiale Mukoviszidose	Hydrozephalus Hirntumore	- Carbamazepin - Vincristin	Transient - Allgemeinanästhesie
Sarkome - Ewing Sarkom	Atemnotsyndrom Überdruckbeatmung	Kranielle Blutungen - Subdurale Hämatome - Subarachnoidalblutung Andere: - Multiple Sklerose - Guillain-Barré- Syndrom - Shy-Drager- Syndrom - Delirium tremens	- Nikotin - Narkotika - Antipsychotika - Ifosfamid - Cyclophosphamid - Nichtsteroidale Antirheumatika - MDMA ADH Analoga - Desmopressin - Oxytozin - Vasopressin	- Übelkeit - Schmerz - Stress - Ausdauersport Idiopathisch

Tabelle 3 Ätiologie des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (52)

AIDS: Acquired Immune Deficiency Syndrome. SSRI: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer. MDMA: 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin.

1.2.3.1. SIADH bei Tumorerkrankungen

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion ist die führende Ursache einer Hyponatriämie bei Malignomerkrankungen. Etwa 1-2% aller Patienten mit Malignomen sind hiervon betroffen (79; 80). Am häufigsten tritt das Syndrom beim kleinzelligen Lungenkarzinom mit 11 bis 46% auf (81-85). Jedoch sind viele weitere Malignome bekannt, die ebenfalls ursächlich für ein SIADH sein können. Zu diesen zählen unter anderem gastrointestinale

Tumore, Prostata-, Mamma-, Haut- oder Hirnkarzinome sowie Lymphome und Sarkome (85). Pathophysiologisch ist die ektope Produktion von ADH in den malignen Zellen Grundlage für die Entwicklung des SIADH (58; 86; 87). Neben der ektope Produktion von ADH können noch weitere Faktoren zu einem Anstieg des Hormons bei Tumorerkrankungen führen. So kann sowohl durch Chemo- oder Strahlentherapie induzierte Übelkeit als auch Erbrechen zu einer vermehrten ADH-Freisetzung führen (88-90). Zudem sind viele Medikamente, darunter Chemotherapeutika wie Cisplatin, Vincristin und Cyclophosphamid (81; 91), Immunmodulatoren und monoklonale Antikörper (92) und Analgetika wie Morphine und Carbamazepin (87) für eine Stimulation der ADH-Sekretion bekannt. Insbesondere tumorassoziierte Schmerzsymptome sowie generell Stressfaktoren gelten als weitere Risikofaktoren (88; 91).

1.2.4. Therapie der Hyponatriämien

Nach dem gegenwärtigen Forschungsstand wird die Indikation zur Therapie bei einer Hyponatriämie anhand der Symptomatik gestellt (46). Um einen effektiven Therapieerfolg zu erzielen, sollte auch immer eine Behandlung der Grunderkrankung mit erfolgen. Ist die Ursache der Hyponatriämie unklar, bzw. nicht zeitnah zu beheben, richtet sich die Therapie nach den Symptomen und der Dauer der bestehenden Hyponatriämie (s. Abb. 7) (88; 93). Akute schwere Formen der Hyponatriämie, die sich innerhalb von 48 Stunden entwickelt haben, sollten einer schnellen Therapie unterzogen werden. Durch osmotischen Flüssigkeitsshift kann es zu einem Hirnödem und infolgedessen zu einer möglichen Herniation kommen (94; 95). Ziel ist es, das Serum-Natrium um nicht mehr als 1-2mmol/L/Stunde anzuheben. Aufgrund empirischer klinischer Untersuchungen sind folgende Therapiegrenzen zur Vermeidung von Komplikationen definiert worden: Innerhalb der ersten 24 Stunden sollte das Serum-Natrium um nicht mehr als 8-10mmol/L und innerhalb der ersten 48 Stunden um maximal 18-25mmol/L ansteigen (42; 96; 97).

Bei der Therapie der chronischen auch asymptomatischen Hyponatriämie (>48 Stunden oder unklarer Dauer) besteht zusätzlich das Risiko, dass durch eine zu schnelle Korrektur des Natriums eine osmotische Myelinolyse ausgelöst wird (98). Das Gehirn adaptiert an chronische Hyponatriämien, um der Bildung eines Hirnödems vorzubeugen, durch den Verlust an osmotisch wirksamen Substanzen wie Kalium, Chlorid, organischen Osmolyten wie Myoinositol, Glutamat und Glutamin. Bei einem zu schnellen Ausgleich der Hyponatriämie können diese fehlenden Elektrolyte nicht schnell genug ersetzt werden (99-102). Es kann zu einer osmotischen Myelinolyse kommen. Der genaue Mechanismus der Demyelinisierung ist noch nicht komplett verstanden. Als eine Erklärung wird angesehen,

dass durch die osmotische Schrumpfung des Gehirns bei schnellem Ausgleich der Hyponatriämie die Blut-Hirn-Schranke permeabel wird und Komplementfaktoren und andere zytotoxische Plasma-Komponenten in das Gehirn übertreten können. Ein anderer beschriebener Mechanismus besagt, dass durch den Ausgleich des Natriums Wasser aus der Zelle verloren geht und gleichzeitig Natrium und Kalium zurück in die Zelle geleitet wird. Dies bewirkt einen Anstieg der Kationen in der Zelle (100; 101; 103). Die Kombination dieser Mechanismen induziert eine Apoptose der Astrozyten, was zu einer gestörten Funktion der Myelin-bildenden Oligodendrozyten führt und zudem inflammatorische Zytokine freisetzt und Mikroglia aktiviert (104). Die Patienten zeigen einen stereotypen biphasischen Verlauf in der Symptomatik. Zunächst kommt es, bedingt durch den Elektrolytausgleich, zu einer klinischen Besserung. Jedoch entwickeln sich nach einem bis mehreren Tagen progressive neurologische Defizite. Die klassische zentrale pontine Myelinolyse ist sowohl assoziiert mit Dysarthrie und Dysphagie durch Affektion der kortikobulbären Bahnen als auch mit schlaffen Tetraparesen und Dezerebrationssyndrom durch Beteiligung kortikospinaler Bahnen (98). Extrapontine Myelinolyse ist charakterisiert durch Tremor und Ataxie und kann mit Bewegungsstörungen wie Mutismus, Parkinsonismus, Dystonie und Katatonie einhergehen (105). Es wird allgemein davon ausgegangen, dass sich durch eine kontrollierte Anhebung des Natriums wie oben beschrieben, das Risiko dieser schwersten neurologischen Komplikationen vermeiden lässt. Allerdings sollte bei Risikopatienten für die Entstehung einer osmotischen Myelinolyse, wie bei schwerer Mangelernährung, Alkoholismus oder fortgeschrittener Lebererkrankung, die Hyponatriämie noch deutlich langsamer und unter engmaschigen Therapiekontrollen korrigiert werden (106). Als Behandlungsziel sowohl der akuten als auch der chronischen Hyponatriämie gilt das Ende der neurologischen Symptomatik wie zum Beispiel Krämpfe (52; 88).

Hypovoläme Hyponatriämien können in den meisten Fällen allein mit isotoner Kochsalzlösung ausgeglichen werden. Die Volumenanstieg sollte so lange erfolgen, bis sich der Blutdruck und die Laborparameter normalisiert haben. Durch Normalisierung des Volumendefizits korrigiert sich der relative Wasserüberschuss selbstständig (3).

Im Gegensatz dazu sind bei der Therapie der hypervolämen Hyponatriämie diätetische Kochsalzrestriktion und Schleifendiuretika Mittel der Wahl. Wenn möglich, sollte zusätzlich eine orale Flüssigkeitsrestriktion erfolgen, um eine negative Wasserbilanz zu erzielen (3).

Auch die Therapie des SIADH, der euvolämen Hyponatriämie, muss sich zunächst grundsätzlich der Elimination der zugrunde liegenden Erkrankung oder des auslösenden Medikaments widmen (80; 86; 87). Eine erfolgreiche Tumorthherapie ist in vielen Fällen mit

einer Normalisierung des Natriums verbunden (79; 107). In Fällen von refraktären Krankheitsverläufen oder wenn ein Medikament nicht abgesetzt werden kann, müssen andere Therapieoptionen überdacht werden (85; 86). Die akute symptomatische Hyponatriämie sollte zunächst mit hypertoner 3% Natriumchloridlösung therapiert werden, da eine Hyponatriämie bei SIADH auf isotonische Natriumchloridlösung nicht ausreichend ansprechen wird (3). Die Infusionsrate kann durch die Multiplikation des Körpergewichts des Patienten in Kilogramm mal dem gewünschten Anstieg des Serum-Natriums in mmol/L pro Stunde ermittelt werden (3). Um einem Volumenüberschuss vorzubeugen, sollten parallel 20-40mg Furosemid appliziert werden (42). Zur Therapie der chronischen Hyponatriämie bei SIADH gibt es weitere mögliche Therapiemodalitäten. Die Limitierung der oralen Flüssigkeitszufuhr und die erhöhte Aufnahme an osmotisch wirksamen Substanzen wie Salz und Proteine gelten als Eckpfeiler der Therapie (52; 108). Hierbei sollten einige Ansätze berücksichtigt werden: 1. Die Volumenrestriktion muss jegliche Flüssigkeiten, nicht nur die orale Flüssigkeitsaufnahme, mit einbeziehen. 2. Der Grad der nötigen Restriktion hängt von der Urinausscheidung plus Perspiratio insensibilis ab (generell sollte die Flüssigkeitsaufnahme 500ml unter der mittleren täglichen Urinausscheidung liegen). 3. Normalerweise sind mehrere Tage notwendig um einen signifikanten Anstieg des Serum-Natriums zu erreichen. 4. Es soll nur eine Wasser-, keine Natriumrestriktion durchgeführt werden (3).

Bei Verläufen, bei denen die Hyponatriämie unter Volumenrestriktion refraktär bleibt, sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden. Generell gilt, je höher initial die Urin-Osmolalität ist, was mit einem ebenso stark erhöhten ADH einhergeht, desto unwahrscheinlicher ist ein Therapieerfolg durch alleinige Volumenrestriktion (3).

Die orale Aufnahme von Harnstoff 30g/d steigert das Serum-Natrium effektiv um 2-3mmol/L/d (109). Es korrigiert die Hypoosmolalität sowohl durch erhöhte elektrolytfreie Wassersekretion als auch durch verminderte renale Ausscheidung von Natrium. Häufig wird durch die Einnahme eine Lockerung der Flüssigkeitsrestriktion möglich (3).

Medikamente, die die ADH-Sensitivität an den Sammelrohren der Nierentubuli erhöhen, sind Demeocyclin, ein Tetracyclinderivat, und Lithium. Diese Substanzen sind zwar für die Therapie einer schweren Hyponatriämie zugelassen, jedoch aufgrund zahlreicher Nebenwirkungen, wie reversibler Azotämie und Nephrotoxizität (110), nach heutigem Wissensstand nur noch eingeschränkt zu empfehlen (110; 111).

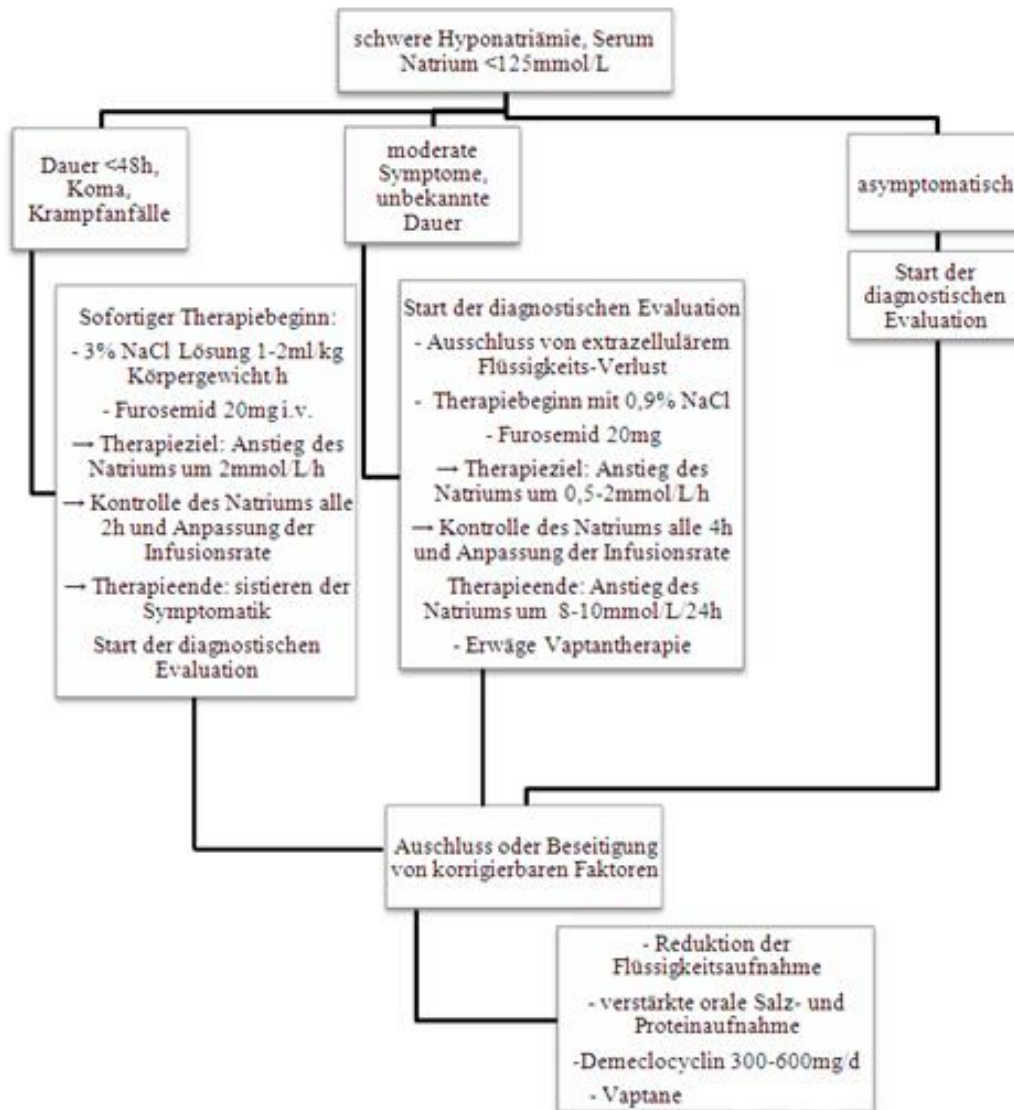


Abbildung 7 Algorithmus für die Therapie der Hyponatriämie beim SIADH nach Ellison 2007 (52)

1.2.4.1. Therapie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockern

Ein Großteil aller Hyponatriämien ist durch ein inadäquat hohes ADH charakterisiert (112). Aus einer pathologisch mangelhaften Suppression des ADH bei Hypoosmolalität resultieren Wasserretention und Hyponatriämie. Bei dem Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wird trotz Hypoosmolalität die ADH-Sekretion aufgrund unterschiedlichster Ätiologien nicht supprimiert. Eine erhöhte ADH-Sekretion durch nonosmotische Stimuli ist auch die Hauptursache für Wasserretention und Hyponatriämie sowohl bei Hypovolämie als auch bei Ödem-bildenden Erkrankungen wie Leberzirrhose oder Herzinsuffizienz (113). Patienten, deren Plasma-ADH in Relation zur Plasma-Osmolalität erhöht ist, sind potentielle Kandidaten für eine Therapie mit Vasopressin-Rezeptor-Blockern, den Vaptanen (3).

Die medikamentöse Gabe der kürzlich entwickelten Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten ist eine effektive Methode Hyponatriämien auszugleichen. Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten besetzen den Vasopressin-Rezeptor, ohne eine Signaltransduktion analog dem ADH auszulösen. Sie blockieren damit direkt die Wirkung von ADH am renalen V-Rezeptor und erhöhen selektiv die elektrolytfreie Wasserausscheidung (114; 115).

Gegenwärtig stehen verschiedene Präparate zur Verfügung. Conivaptan als Hemmstoff der V_{1b} - und V_2 -Rezeptoren ist nur zur intravenösen Applikation und nicht in Deutschland zugelassen. Dagegen wirkt Tolvaptan selektiv auf die V_2 -Rezeptoren und ist innerhalb der EU für die orale Applikation verfügbar. Weitere Präparate wie Lixivaptan, Mozavaptan und Satavaptan (V_2 -selektiv) sowie Relcovaptan (V_{1A} -selektiv) befinden sich in der Entwicklung. Verschiedene Studien haben belegt, dass diese Substanzen sowohl bei Hyponatriämie bei SIADH als auch bei Herzinsuffizienz und Leberzirrhose eine Aquarese bewirken und somit das Serum-Natrium signifikant erhöhen (116; 117). Einzelne Befunde zeigen, dass Tolvaptan auch für die längerfristige Therapie einer Hyponatriämie beispielsweise bei Tumor-assoziierten Formen des SIADH geeignet ist, auch wenn eine offizielle Zulassung bislang fehlt. So konnte ein signifikant erhöhtes Serum-Natrium nach 30 Tagen Therapie im Vergleich zur Placebo-Gruppe nachgewiesen werden. Auch bei einer 1-2 Jahrestherapie ist Tolvaptan effektiv und zeigt keine Tachyphylaxie (118). Des Weiteren wurde mit Hilfe des Short Form 12 Gesundheitsfragebogen der Medical Outcomes Study eine signifikant bessere mentale Leistung und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten unter Tolvaptantherapie beschrieben (48; 118). Nebenwirkungen der Therapie sind Mundtrockenheit und Durst, die allerdings durch Lockerung der Flüssigkeitsrestriktion unter Therapie deutlich reduziert werden können (48). Nebenwirkungen wie osmotische Myelinolyse durch Überkorrektur des Natriumspiegels sind derzeit noch nicht bekannt. Auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen am vaskulären Endothel, wie vermehrte Blutungen, wurden bisher nicht berichtet (3; 117). Eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung wurde in einer klinischen Studie beobachtet, in der die Langzeitanwendung von Tolvaptan in hohen Dosierungen bei der autosomal dominanten polyzystischen Nierenerkrankung untersucht wurde (119).

1.3. Fragestellung

Paraneoplastische Sekretion von ADH ist der häufigste Grund für das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) und somit führende Ursache einer Hyponatriämie bei Patienten mit Malignomerkrankungen. Aufgrund der Schwierigkeiten bei der laborchemischen Bestimmung ist jedoch die direkte Messung des ADH kein Bestandteil der Routinediagnostik des SIADH.

In dieser Arbeit wurden drei Probandenkollektive betrachtet, um die Korrelation des Copeptins, dem C-terminalen Teil des ADH-Vorläufermoleküls, zur Plasma-Osmolalität bei gesunden und erkrankten Probanden zu untersuchen.

Eine Gruppe von normonatriämen Krankenhauspatienten wurde auf Faktoren und Erkrankungen untersucht, die für eine Veränderung des Copeptin-Spiegels verantwortlich sein können. Um eine möglichst realitätsnahe Kohorte zu erhalten, wurden diese Daten mit den Ergebnissen einer historischen Untersuchungsgruppe Gesunder ergänzt, bei denen experimentell der ADH-/Copeptin-Spiegel durch Anhebung oder Absenkung der Plasma-Osmolalität verändert wurde. Copeptin-Konzentrationen und Plasma-Osmolalität dieser Kohorte wurden mit einer Gruppe hyponatriämer Malignompatienten verglichen.

Das diagnostische Potential des Copeptins für die paraneoplastische Hypersekretions-Form des SIADH sollte somit evaluiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es zu untersuchen, ob mit Hilfe einer Plasma-Copeptinbestimmung eine rasche und direkte Diagnose von Patienten mit SIADH Typ A oder B nach Zerbe et al., das heißt mit einer unregelmäßigen ADH-/Copeptin-Hypersekretion, möglich ist.

Es soll damit geprüft werden, ob mittels Copeptin-Messung Patienten identifiziert werden können, die von einer spezifischen und schnell eingeleiteten Therapie mit z.B. Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten profitieren.

2. Methodik

2.1. Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive Querschnittstudie, für die drei Probandenkollektive betrachtet wurden. Zuerst wurde eine Gruppe von Probanden mit einer Malignomerkrankung und einer Hyponatriämie ≤ 135 mmol/L selektiert und anschließend nach den im New England Journal of Medicine definierten konventionellen Standardkriterien für die Diagnose eines SIADH eingeteilt (3). Als Normkollektiv wurde eine Gruppe aus Gesunden-Probanden und einer aus Krankenhaus-Probanden zusammengestellt.

Die Probandendaten wurden in drei verschiedenen Zentren erhoben: Christie NHS Foundation Trust, Manchester, Großbritannien; Universitätsklinikum Basel, Basel, Schweiz; Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland.

2.2. Studienteilnehmer

Für diese Studie wurden drei verschiedene Probandenkollektive selektiert.

2.2.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)

Für diese Gruppe nutzten wir die Daten einer bereits veröffentlichten Studie (29).

Der erste Teil des Normkollektivs bestand aus 24 gesunden, nichtrauchenden Probanden ≥ 18 Jahre, die in dem Universitätsklinikum Basel rekrutiert wurden, ohne jeglichen Anhalt für ein SIADH, andere Vorerkrankungen oder Medikamenten- oder Drogeneinnahme. Die weiblichen Probanden mussten einen normalen Menstruationszyklus besitzen und seit mindestens drei Monaten keine oralen Kontrazeptiva eingenommen haben.

2.2.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)

Als zweite Teilgruppe des Normkollektivs rekrutierten wir 222 Patienten der Medizinischen Klinik I der Universitätsklinik zu Lübeck. Patienten, die in dem Zeitraum März bis Juni 2011 stationär aufgenommen worden waren und im Rahmen der medizinischen Behandlung eine Blutentnahme erhalten haben, wurden in die Studie einbezogen. Einzige Einschlusskriterien hierbei waren Normnatriämie bei der letzten Blutentnahme (Plasma-Natrium 135-150 mmol/l), Alter ≥ 18 Jahre und Einwilligungsfähigkeit. Patienten, deren vorangegangene

Pharmakotherapie und Grunderkrankungen nicht erschlossen werden konnte, wurden nicht in die Studie integriert.

2.2.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)

In diese Gruppe wurden 46 Patienten, welche im Christie NHS Foundation Trust stationär aufgenommen worden waren, eingeschlossen. Patienten, bei denen bereits in einem früheren Krankenhausaufenthalt eine Malignomerkrankung diagnostiziert worden war und bei denen ein Plasma-Natrium ≤ 135 mmol/L vorlag, wurden in die Studie integriert. Der Abstand zur letzten Chemotherapie musste mindestens drei Monate betragen. Ein Alter ≥ 18 Jahre und Einwilligungsfähigkeit waren weitere Einschlusskriterien.

Von allen Studienteilnehmern wurden schriftliche Einverständniserklärungen eingeholt. Die Studien wurden von den regionalen Ethik-Komitees (Aktenzeichen: 10-202) zugelassen.

2.3. Studienmethodik

2.3.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)

Der genaue Versuchsablauf liegt bereits veröffentlicht vor und war nicht Teil der vorliegenden Promotionsarbeit. Die Daten wurden nach Absprache mit den Autoren integriert, um ein Normkollektiv zur Evaluation der normalen Regulation von Copeptin zu konstruieren (29; 120). Zur besseren Abschätzung dieser Gruppe, welche einen wichtigen Teil des Normkollektivs repräsentiert, werden die experimentellen Bedingungen im Folgenden nochmals kurz zusammengefasst:

24 Probanden (16 Männer, 8 Frauen) wurden für diese Studie rekrutiert.

Acht Frauen und acht Männer wurden einer Dehydratation-Studie unterzogen (hyperosmolale Hypovolämie). Alle weiblichen Probanden wurden während ihrer Follikelphase (2-4 Tage nach Beginn der Menstruation) untersucht, in welcher die Empfindlichkeit für Osmolalitätsänderungen bei männlichen und weiblichen Individuen vergleichbar ist.

Der Studienversuch 1 (s. Abb. 8A) begann am Tag 1 um 8 Uhr und dauerte 28 Stunden. Nach Einnahme eines kontinentalen Frühstücks mit einem entkoffeinierten Getränk und Alkoholabstinenz für wenigstens 24 Stunden wurden von den Probanden Prädehydratationsdaten erfasst. Zu diesen zählten Plasma-Natrium, Plasma-Osmolalität und Copeptin-Spiegel sowie das Körpergewicht nach Blasenentleerung. Anschließend wurde den Probanden jegliche weitere Flüssigkeitsaufnahme untersagt. Den Probanden war es in den

folgenden Stunden erlaubt, normalen Aktivitäten auf dem Krankenhausgelände nachzugehen und eine frei gewählte Diät aus einer Liste von Nahrungsmitteln zu sich zu nehmen, die weniger als 75% Wasser enthielten (121). 6-8 Tage später wurde in randomisierter Reihenfolge bei der gleichen Probandengruppe eine Kontrollstudie (Kontroll-Gruppe, Kontrolle 1, s. Abb 8D) durchgeführt. Bei dieser war es den Probanden gestattet, alle Flüssigkeiten, ausgenommen alkoholischer und koffeinhaltiger Getränke, im selbstgewählten Maß zu konsumieren (isoosmolale Isovolumie). Am Tag 2 wurden bei beiden Versuchen nach einem Frühstück um 12 Uhr Blutentnahmen abgenommen und äquivalente Parameter wie am Tag 1 erhoben sowie das Körpergewicht bestimmt.

In einem zweiten Studienteil (Studienversuch 2, s. Abb 8B-D) wurden acht Männer randomisiert drei Studien unterzogen: hyperosmolale Isovolumie, hypoosmolale Hypervolumie und eine Kontroll-Studie (isoosmolale Isovolumie, Kontrolle 2), jeweils mit mindestens 7 Tagen Abstand.

Der Studienversuch 2 begann am Tag 1 um 20 Uhr und wurde bis 13 Uhr des Folgetages geführt.

In der Studie zur hyperosmolalen Isovolumie waren die Probanden unter oraler Wasserkarenz und erhielten 2% Natriumchloridlösung 1ml/kg/h i.v. für 12 Stunden und anschließend 5% Natriumchloridlösung 200ml/h i.v. für 5 Stunden (s. Abb. 8B).

Probanden der hypoosmolalen Hypervolumie Studie wurde 2-mal im Abstand von 12 Stunden 4µg Desmopressin i.v. appliziert. Zusätzlich sollten 2-2,5 Liter Wasser über Nacht aufgenommen werden. Von 8-13 Uhr des Versuchstages erhielten die Probanden 0,4% Natriumchloridlösung 200ml/h i.v. (s. Abb. 8C).

In der darauf folgenden Kontrollstudie (Kontroll-Gruppe, Kontrolle 2, s. Abb 8D) war es den Probanden gestattet, eine frei gewählte Menge an Getränken zu sich zu nehmen, ausgenommen koffein- und alkoholhaltiger Getränke (s. Abb. 8D).

Jeweils zu den Start- und Endpunkten der Versuche sowie um 10 und um 12 Uhr wurden Copeptin, Plasma-Natrium, Plasma-Osmolalität und Körpergewicht aller Probanden bestimmt.

In den Studien zur hyperosmolalen Isovolumie und zur hypoosmolalen Hypervolumie wurde den Probanden zusätzlich für metabolische Studien eine variable Menge an 20% Glucose- und Aminosäure-Lösungen appliziert (122).

	8 Uhr	20 Uhr	8 Uhr	12 Uhr	13 Uhr
A) Hyperosmolale Hypovolämie	Durst				
B) Hyperosmolale Isovolämie	Durst				
	2% NaCl 1ml/kg/h i.v.		5% NaCl 200ml/h i.v.		
C) Hyposomolale Hypervolämie	2l H ₂ O p.o.		0,4% NaCl 200ml/h i.v.		
	Desmopressin 4µg i.v.		Desmopressin 4µg i.v.		
D) Kontroll-Gruppe *	Freie orale Flüssigkeitsaufnahme				

Abbildung 8 Ablauf der Versuche zur Veränderung der Osmolalität und Volumenstatus (29)

*bestehend aus Kontrolle 1 und Kontrolle 2

2.3.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)

Eingeschlossen in die Studie wurden unselektiert alle Patienten, die im Rahmen ihrer medizinischen Behandlung im Krankenhaus eine Blutentnahme erhielten und deren Plasma-Natrium bei der letzten Blutentnahme zwischen 135-150mmol/L lag.

Am Versuchstag erfolgte die Gewinnung einer Blutprobe durch Punktion einer geeigneten Armvene. Je ein 2,4ml EDTA-, Heparin-Plasma- und Serum-Blutentnahmeröhrchen wurden gefüllt, zusätzlich wurde je ein 4,9ml Serum- und EDTA-Blutentnahmeröhrchen gewonnen. Nach Gewinnung aller Blutproben des Tages wurden die 2,4ml Blutentnahmeröhrchen der klinischen Chemie der Universität zu Lübeck zugesandt. Hier erfolgte die Bestimmung folgender Parameter: Natrium, Kalium, Chlorid, Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Glukose, Gesamtprotein, Albumin, Triglyzeride, Gesamtcholesterin, kleines Blutbild, fT3, fT4, TSH, Kortisol.

Die Weiterverarbeitung der 4,9ml Serum- und EDTA-Blutproben wurde in der Klinisch-Experimentellen Forschungseinrichtung Lübeck durchgeführt. Hier wurde zunächst das Serum-Blut zentrifugiert (10min/4000rpm/20°C), anschließend ebenfalls das EDTA-Blut (15min/2500rpm/4°C). Es folgte eine Aliquotierung der Proben. Hierbei wurde je 1ml des Serums bzw. des Plasmas in je ein 2ml Eppendorfgefäß überführt. Zusätzlich wurden zwei Mal je 300µl des Plasmas bzw. Serums in 4 weitere 2ml Eppendorfgefäße pipettiert. Die Eppendorfgefäße wurden beschriftet und bei -80°C eingefroren.

Nach dem Sammeln aller 222 Proben wurden die mit 1ml Serum bzw. Plasma gefüllten Eppendorfgefäße zur Auswertung der Copeptin-Spiegel genutzt. Die weiteren Proben wurden für eventuelle Kontrolluntersuchungen bei -80°C gefroren gelagert.

Des Weiteren wurden von jedem Patienten detaillierte klinische Informationen gesammelt. Zu diesen gehörten Vitalparameter wie Blutdruck, Puls, Temperatur, Größe und Gewicht am

Studientag sowie extrazellulärer Volumenstatus am Aufnahmetag. Vorerkrankungen, Einweisungsdiagnose sowie derzeitige Medikation wurden dokumentiert. Eine eventuelle venöse Flüssigkeitszufuhr in den letzten 24 Stunden wurde aufgezeichnet.

2.3.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)

Der überwiegende Teil dieser Studie wurde am Christie Hospital, Manchester, Großbritannien durchgeführt.

Patienten mit einer nachgewiesenen Malignomerkrankung und zusätzlich einer Hyponatriämie ≤ 135 mmol/L wurden für die Studie ausgewählt. Bei einer Gruppe von 46 Patienten wurden detaillierte klinische und laborchemische Untersuchungen durchgeführt und aufgezeichnet. Diese bestanden aus der Evaluation der medizinischen Vorgeschichte, den Behandlungsmethoden und einer körperlichen Untersuchung sowie der Messung von Plasma-Natrium, Plasma-Osmolalität, Kreatinin und Harnstoff im Blut und von Osmolalität, Natrium, Kalium, Chlorid und Kreatinin im Urin. Bei allen Patienten wurden Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion sowie Lipidstatus erhoben. Copeptin-Konzentrationen wurden bestimmt. Die Patienten mussten eine Visuelle Analogskala für Schmerz und Übelkeit ausfüllen. Es wurde ausgeschlossen, dass innerhalb der letzten drei Wochen Chemotherapeutika appliziert wurden. Alle weiteren Medikamente sowie Ernährung und orale und venöse Flüssigkeitszufuhr wurden dokumentiert. Das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen wurde nach standardisierter klinischer Evaluation erhoben.

2.4. Laboruntersuchung

Die biochemische Evaluation beinhaltete die Messung von folgenden Parametern mit Hilfe von automatisierten Standardverfahren in den Zentrallaboren der Institute: Plasma-Natrium, Kalium, Chlorid (alle durch Ionensensitive Elektroden-Messung), Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamteiweiß, Albumin, Triglyzeride, Cholesterin, Erythrozyten, Leukozyten, Kortisol, freies Thyroxin (fT4), freies Thyronin (fT3), Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH), Hämoglobin, Hämatokrit, Mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), Mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH), Mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC), Thrombozyten, Thrombozytenvolumen (MPV).

Ebenso wurden Urin-Proben in der Malignom-Gruppe gesammelt und Natrium, Kalium, Chlorid und Kreatinin durch standardisierte Routineverfahren ermittelt (Siemens Medical Solution Diagnostic, ADVIA Centaur 1800/2120).

Plasma- und Urin-Osmolalität der Malignom- und Gesunden-Gruppe wurden über Gefrierpunktserniedrigung bestimmt (Advanced Instruments Model 3320 osmometer).

Die Plasma-Osmolalität der Krankenhaus-Gruppe wurde nach der Formel von Bhagat et al. errechnet (123):

$$\begin{aligned} \text{Osmolalität} \left(\frac{\text{mosmol}}{\text{kg}} \right) \\ = 1,89Na \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) + 1,38K \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) + 1,03\text{Harnstoff} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) + 1,08\text{Glucose} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) + 7,45 \end{aligned}$$

Um möglichst vergleichbare Copeptin-Spiegel zu erhalten, wurden diese zentral bestimmt. Zunächst wurden alle Plasma-Copeptin-Proben in EDTA-Röhrchen gesammelt. Vor Auswertung der Proben wurden diese in senkrechter Position mindestens 30 Minuten gelagert. Plasma-Copeptin wurde durch einen kommerziellen Sandwich-Chemilumineszenz-Assay gemessen (B.R.A.H.M.S. LUMItest CT-proAVP, B.R.A.H.M.S. AG Henningsdorf/Berlin, Deutschland). Die Analyse erfolgte in Verblindung der Daten und jeweils eine Charge pro Patientengruppe. Es wurden 2 polyklonale Antikörper verwendet, welche die C-terminale Region des Copeptins repräsentieren. Zunächst wurde der erste Antikörper mit einem Akridinium-Ester inkubiert. Nach 15 Minuten wurden die markierten Antikörper mittels Gel-Permeations-Chromatographie von unmarkierten getrennt. Markierte Antikörper fanden als Tracer Verwendung. Anschließend wurden Polystyren-Tubes mit einem zweiten Antikörper beschichtet. Als Kalibrator diente ein verdünntes Peptid aus Pferde-Serum. Der Immunassay fand durch die 2-stündige Inkubation von Tracer und Kalibrator in den beschichteten Tubes unter Raumtemperatur (18-24°C) und Zentrifugation (170-300rpm) statt. Die Tubes wurden mit LUMItest wash solution 4-mal gewaschen und die Chemilumineszenz mittels Luminometer (Berthold) bestimmt (37). Im Gegensatz zu vorher beschriebenen Sandwich-Immunassays wurde bei der Bestimmung des Copeptins in unserer Studie der initiale Tracer-Antikörper mit der Aminosäuresequenz 132-164 durch einen murinen monoklonalen Antikörper ersetzt, welcher an den Aminosäuren 137-144 (GPAGAL) des proAVP bindet. Diese Modifikation verbessert die Sensitivität des Assays, sodass der untere Detektionswert des Assays 0,4pmol/L und der Variationskoeffizient im Ringversuch <20% bei Proben <1pmol/L beträgt.

2.5. Statistische Datenanalyse

Die Daten der Probanden wurden je nach Charakteristikum differenziert ausgewertet.

Die statistischen Analysen wurden mit der SPSS Software (Version 12.0 und 17.0 für Windows, SPSS, Chicago, IL) durchgeführt.

Kategorische Daten wurden in Häufigkeiten (in Prozent) angegeben. Für normalverteilte Variablen wurden Mittelwerte, Minimal- und Maximalwerte und die Standardabweichung bestimmt. Für nicht-normalverteilte Variablen wurden Mediane (25. und 75. Perzentile) ermittelt.

Als statistische Testverfahren kamen zur Anwendung:

1. Zunächst wurden die Daten auf das Vorliegen von Normalverteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.
2. Der Spearmans-Rho-Rangkorrelationstest wurde zur Beschreibung der Beziehung zwischen Copeptin, Natrium und Osmolalität angewandt.
3. Die Erstellung eines Boxplots wurde zur graphischen Darstellung des Medians, der Quartile und der Extremwerte der Copeptin-Spiegel verwendet.
4. Der verteilungsfreie Rangsummentest nach Mann-Whitney-U wurde zur Berechnung der Signifikanzen zwischen dem Copeptin der einzelnen Probanden-Gruppen genutzt.
5. Um den diagnostischen Nutzen des Markers Copeptin darzustellen, wurden Regressionsanalysen mit einem 95% Konfidenzintervall durchgeführt.

Für alle Testverfahren wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1. Gesunde unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe)

Die genauen Ergebnisse sind bereits veröffentlicht (29).

24 gesunde, nichtrauchende Probanden (16 Männer, 8 Frauen) wurden in diese Studie integriert. Das mittlere Alter betrug 26 ± 4 Jahre (s. Tbl. 4).

Geschlecht		Häufigkeit (in %)	N
	Männlich	66,7	16
	Weiblich	33,3	8
Alter(in Jahre)		Mittelwert \pm SD	
		26 ± 4	24

Tabelle 4 Demographische Daten der Gesunden-Gruppe

Die mittlere Copeptin-Konzentration lag in der Gruppe gesunder Probanden unter experimenteller Modulation der Plasma-Osmolalität (Gesunde-Gruppe) bei $4,6 \pm 2,6$ pmol/L mit einem Minimalwert von 1,3 pmol/L und einem Maximalwert von 15,6 pmol/L. Die mittlere Plasma-Osmolalität betrug $287,1 \pm 4,2$ mosmol/kg mit einem Minimum von 278 mosmol/kg und einem Maximum von 298 mosmol/kg (s. Tbl. 5). Die Ausgangswerte des Copeptins waren bei den weiblichen Probanden signifikant geringer als bei den männlichen (weiblich $4,2 \pm 1,9$ vs. männlich $5,8 \pm 3,6$ pmol/L, $p < 0,05$), wohingegen sich die Plasma-Osmolalität ähnlich in beiden Gruppen darstellte (weiblich $289,5 \pm 3,6$ vs. Männlich $288,8 \pm 3,6$ mosmol/kg, p nicht signifikant) (s. Tbl. 5).

	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	N
Copeptin(in pmol/L)	1,3	15,6	$4,6 \pm 2,6$	80
Osmolalität(in mosmol/kg)	278	298	$287,1 \pm 4,2$	71
Copeptin männlich(in pmol/L)			$5,8 \pm 3,6$	16
Osmolalität männlich(in mosmol/kg)			$288,8 \pm 3,6$	16
Copeptin weiblich(in pmol/L)			$4,2 \pm 1,9$	8
Osmolalität weiblich(in mosmol/kg)			$289,5 \pm 3,6$	8

Tabelle 5 Copeptin (pmol/L) und Osmolalität (mosmol/kg) in der Gesunden-Gruppe

Die Copeptin-Spiegel korrelierten mit der Plasma-Osmolalität ($r = 0,585$, $p < 0,001$) (s. Tbl. 6). Auch bei Betrachtung der gesunden Probanden (Gesunde-Gruppe) zusammen mit den

hospitalisierten Probanden exklusive ADH-beeinflussender Erkrankungen (Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien) zeigte sich eine positive Korrelation ($r=0,495$, $p<0,001$) (s. Tbl. 6).

Auf Korrelation zu untersuchende Gruppe	Spearman's-Rho-Korrelationsindex	Signifikanz (2-tailed)
Copeptin – Osmolalität der Gesunden-Gruppe	0,585	0,000
Copeptin – Osmolalität der Gesunden-Gruppe und Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien	0,495	0,000

Tabelle 6 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität in der Gesunde-Gruppe

3.1.1. Hyperosmolale Hypovolämie

Während der 28 Stunden Wasserrestriktion stieg das Plasma-Natrium der Probanden im Mittel von $139,4 \pm 2,1$ auf $140,8 \pm 2,1$ mmol/L ($p<0,01$) und die Plasma-Osmolalität von $289,8 \pm 4,7$ auf $294,8 \pm 4,3$ mosmol/kg ($p<0,01$). Das Copeptin stieg von $4,8 \pm 1,7$ auf $9,2 \pm 5,2$ pmol/L ($p<0,001$) und das Körpergewicht sank im Mittel um 1,7 kg ($p<0,01$) (s. Tbl. 7). Alle Copeptin-Spiegel nach 28 Stunden Wasserrestriktion waren höher als die Grundwerte.

In der Kontroll-Gruppe (Kontrolle 1) mit isoosmolaler Isovolumie stiegen weder Plasma-Natrium, Plasma-Osmolalität noch Copeptin-Konzentrationen signifikant an.

Die Veränderungen in Körpergewicht ($p<0,001$), Plasma-Osmolalität ($p<0,01$) und Copeptin ($p<0,01$) im Wasserrestriktionsversuch (hyperosmolale Hypovolämie) waren signifikant unterschiedlich zu der Kontroll-Gruppe (Kontrolle 1).

3.1.2. Hyperosmolale Isovolumie

Nach 17 Stunden Infusion von 2% bzw. 5% Natriumchloridlösung mit gleichzeitigem Dursten stieg das Plasma-Natrium von $141,9 \pm 1,6$ auf $148 \pm 1,6$ mmol/L ($p<0,001$) und die Plasma-Osmolalität von $284,9 \pm 3,4$ auf $296,1 \pm 3,4$ mosmol/kg ($p<0,01$). Das Copeptin zeigte einen Anstieg von $4,9 \pm 3,0$ auf $19,9 \pm 4,8$ pmol/L ($p<0,001$) (s. Tbl. 7). Im Gegensatz zur Gruppe der hyperosmolalen Hypovolämie zeigte sich keine signifikante Änderung des Körpergewichts. Alle Copeptin-Spiegel waren nach dem Versuch signifikant höher als die Ausgangswerte. In der Kontroll-Gruppe (Kontrolle 2) veränderten sich weder Plasma-Natrium, Plasma-Osmolalität noch die Copeptin-Spiegel signifikant. Die Konzentrationen des Plasma-Natriums ($p<0,001$), der Plasma-Osmolalität ($p<0,001$) und des Copeptins ($p<0,001$) veränderten sich unter Induktion einer hyperosmolalen Isovolumie signifikant zu der Kontroll-Gruppe (Kontrolle 2).

3.1.3. Hypoosmolale Hypervolämie

Die Infusion von hypotoner 0,4% Natriumchloridlösung und Desmopressin-Gabe induzierte einen Abfall des Plasma-Natriums von $142,0 \pm 1,4$ auf $134,1 \pm 1,1$ mmol/L ($p < 0,001$) und der Plasma-Osmolalität von $284,6 \pm 3,3$ auf $271,3 \pm 4,1$ mosmol/kg ($p < 0,001$) (s. Tbl. 7). Im Gegensatz dazu stieg das Körpergewicht um $1,6 \pm 0,5$ kg ($p < 0,001$) an. Unter hypoosmolaler Hypervolämie sank das Copeptin von $6,2 \pm 2,4$ auf $2,4 \pm 2,1$ mmol/L ($p < 0,01$). Nur bei einem Probanden stieg das Copeptin im Vergleich zum Ausgangswert. Die Veränderungen im Körpergewicht ($p < 0,001$), Plasma-Natrium ($p < 0,001$), Plasma-Osmolalität ($p < 0,001$) und dem Copeptin ($p < 0,001$) waren signifikant unterschiedlich verglichen mit der Kontrollgruppe (Kontrolle 2).

	Kontrolle 1	Hyperosmolale Hypovolämie	Kontrolle 2	Hyperosmolale Isovolumie	Hypoosmolale Hypervolumie
Natrium (in mmol/L)	$138,7 \pm 1,8$ $138,9 \pm 1,9$	$139,4 \pm 2,1$ $140,8 \pm 2,1$	$142,1 \pm 2,0$ $141,0 \pm 1,2$	$141,9 \pm 1,6$ $148,6 \pm 1,6$	$142,0 \pm 1,4$ $134,1 \pm 1,1$
Osmolalität(in mosmol/kg)	$288,3 \pm 1,6$ $287,8 \pm 3,5$	$289,8 \pm 4,7$ $294,8 \pm 4,3$	$286,4 \pm 1,1$ $284,3 \pm 2,7$	$284,9 \pm 3,4$ $296,1 \pm 3,4$	$284,6 \pm 3,3$ $271,3 \pm 4,1$
Copeptin (in pmol/L)	$5,5 \pm 3,1$ $4,2 \pm 3,2$	$4,8 \pm 1,7$ $9,2 \pm 5,2$	$4,8 \pm 2,3$ $4,0 \pm 2,0$	$4,9 \pm 3,0$ $19,9 \pm 4,8$	$6,2 \pm 2,4$ $2,4 \pm 2,1$

Tabelle 7 Natrium-, Osmolalitäts- und Copeptin-Spiegel in der Gesunden-Gruppe nach Szinnai (29)

Vor und nach experimenteller Modulation des Flüssigkeitshaushalts

3.2. Hospitalisierte Patienten mit normalen Natriumspiegeln (Krankenhaus-Gruppe)

Die Auswahl der Probanden in diese Gruppe erfolgte unselektiert aus einem Kollektiv von stationär aufgenommen Patienten. Es nahmen 118 männliche und 104 weibliche Probanden an der Studie teil, womit sich ein Verhältnis von männlich zu weiblich von 53,2% zu 46,8% ergab (s. Tbl. 8). Das mittlere Alter betrug $67,4 \pm 15,6$ Jahre mit einer Altersspanne zwischen 20 und 98 Jahren (s. Tbl. 8).

Geschlecht			Häufigkeit(in %)	N
	Männlich		53,2	118
	Weiblich		46,8	104
Alter(in Jahre)	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	
	20	98	$67,4 \pm 15,6$	222

Tabelle 8 Demographische Daten der Krankenhaus-Gruppe

Unter den 222 untersuchten Probanden befanden sich 5 mit unvollständigen Datensätzen. Diese wurden aus den finalen Analysen ausgegliedert. Bei keinem der Probanden konnte eine Hybernatriämie nachgewiesen werden (Plasma-Natrium >150mmol/L). 17 der hospitalisierten Probanden zeigten hyponatriämie Plasma-Spiegel (Plasma-Natrium <135mmol/L). Auf einen retrospektiven Ausschluss wurde verzichtet.

Die mittlere Copeptin-Konzentration der Krankenhaus-Gruppe lag bei $28,7 \pm 41,0$ pmol/L. Die Spiegel schwankten zwischen 1,1 bis 378 pmol/L (s. Tbl. 9). Es zeigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied mit höheren Copeptin-Spiegeln bei Männern als bei Frauen (männlich $31,4 \pm 42,6$ pmol/L vs. weiblich $25,7 \pm 39,2$ pmol/L, $p < 0,004$) (s. Tbl. 9 und 10). Die Osmolalität in dieser Gruppe betrug im Mittel $289,4 \pm 8,3$ mosmol/kg (s. Tbl. 9). Hier gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Geschlechtern (männlich $290 \pm 8,9$ mosmol/kg vs. weiblich $288,6 \pm 7,5$ mosmol/kg, $p = 0,34$) (s. Tbl. 9 und Tbl. 10).

Copeptin-Konzentrationen in der Krankenhaus-Gruppe zeigten signifikant höhere Spiegel im Vergleich zu denen der Gesunden-Gruppe ($p < 0,001$, s. Tbl. 10).

	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	N
Copeptin (in pmol/L)	1,1	378	$28,7 \pm 41,0$	217
Osmolalität (in mosmol/kg)	266,3	316,7	$289,4 \pm 8,3$	217
Copeptin männlich (in pmol/L)	2,5	378	$31,4 \pm 42,6$	116
Osmolalität männlich (in mosmol/kg)	271,2	316,7	$290 \pm 8,9$	116
Copeptin weiblich (in pmol/L)	1,1	202	$25,7 \pm 39,2$	101
Osmolalität weiblich (in mosmol/kg)	266,3	311,1	$288,6 \pm 7,5$	101
Copeptin Gesunde (in pmol/L)	1,3	15,6	$4,6 \pm 2,6$	80
Osmolalität Gesunde (in mosmol/kg)	278	298	$287,1 \pm 4,2$	71

Tabelle 9 Copeptin (pmol/L), Osmolalität (mosmol/kg) in der Krankenhaus-Gruppe

Auf Signifikanz zu untersuchende Gruppen	Mann-Whitney-U	Asympt. Signifikanz (2-seitig)	N
Männliches vs. Weibliches Copeptin Krankenhaus-Gruppe	4537,5	0,004	116 101
Männliche vs. Weibliche Osmolalität Krankenhaus-Gruppe	5420,5	0,343	116 101
Copeptin der Gesunden-Gruppe vs. Krankenhaus-Gruppe	1499,5	0,000	80 217

Tabelle 10 Signifikanzniveaus in der Krankenhaus-Gruppe

Um den Unterschied der Copeptin-Konzentrationen zwischen der Gesunden-Gruppe und der Krankenhaus-Gruppe zu analysieren, wurde die Krankenhaus-Gruppe auf Erkrankungen

untersucht, die für eine Alteration von ADH/Copeptin verantwortlich sein könnten. Es zeigten sich signifikante Unterschiede der Copeptin-Konzentrationen bei einigen Erkrankungen im Vergleich zu den Copeptin-Konzentrationen der Gesunden-Gruppe plus der Krankenhaus-Gruppe exklusive dieser Pathologien. Zu diesen gehörten: Sepsis, Pneumonie, Myokardinfarkt, Leberinsuffizienz und/oder Aszites (Gesunde-Gruppe und Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien vs. Sepsis $p=0,001$; vs. Pneumonie $p<0,001$; vs. Myokardinfarkt $p=0,027$; vs. Aszites $p<0,001$; vs. Leberinsuffizienz $p=0,002$) (s. Tbl. 11 und 12, s. Abb. 9).

Eine Untersuchung des Verhältnisses von Plasma-Copeptin zur Plasma-Osmolalität in der Gesamtkohorte der Krankenhauspatienten zeigte eine signifikante Relation im Spearman-Rho-Korrelationsindex mit $r=0,416$ ($p<0,001$) bzw. von $r=0,494$ ($p<0,001$) nach Ausschluss aller oben diskutierten Einflussfaktoren bekannter Pathologien (s. Tbl. 13).

ADH-abhängige Erkrankung	Geschlecht		Copeptin (in pmol/L) Minimum	Copeptin (in pmol/L) Maximum	Copeptin (in pmol/L) Mittelwert \pm SD	N
	Männlich	Weiblich				
Aszites	11	4	5,0	103	30,2 \pm 25,7	15
Leberzirrhose	13	3	2,6	103	32,6 \pm 30,7	16
Pneumonie	17	16	2,5	378	47,1 \pm 70,4	33
Sepsis	4	3	15,6	168	48,7 \pm 53,3	7
Herzinfarkt	8	3	4,9	60,8	20,2 \pm 17,7	11

Tabelle 11 Copeptin der einzelnen Pathologien der Krankenhaus-Gruppe

Auf Signifikanz des Copeptins zu untersuchende Pathologie vs. Gesunde-Gruppe + Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologie	Mann-Whitney-U	Asympt. Signifikanz (2-seitig)	N
Aszites	1178,5	0,000	15
Leberinsuffizienz	1505	0,002	16
Pneumonie	2921,5	0,000	33
Myokardinfarkt	1160,5	0,027	11
Sepsis	302,5	0,001	7

Tabelle 12 Signifikanzniveaus in den Pathologie-Gruppen

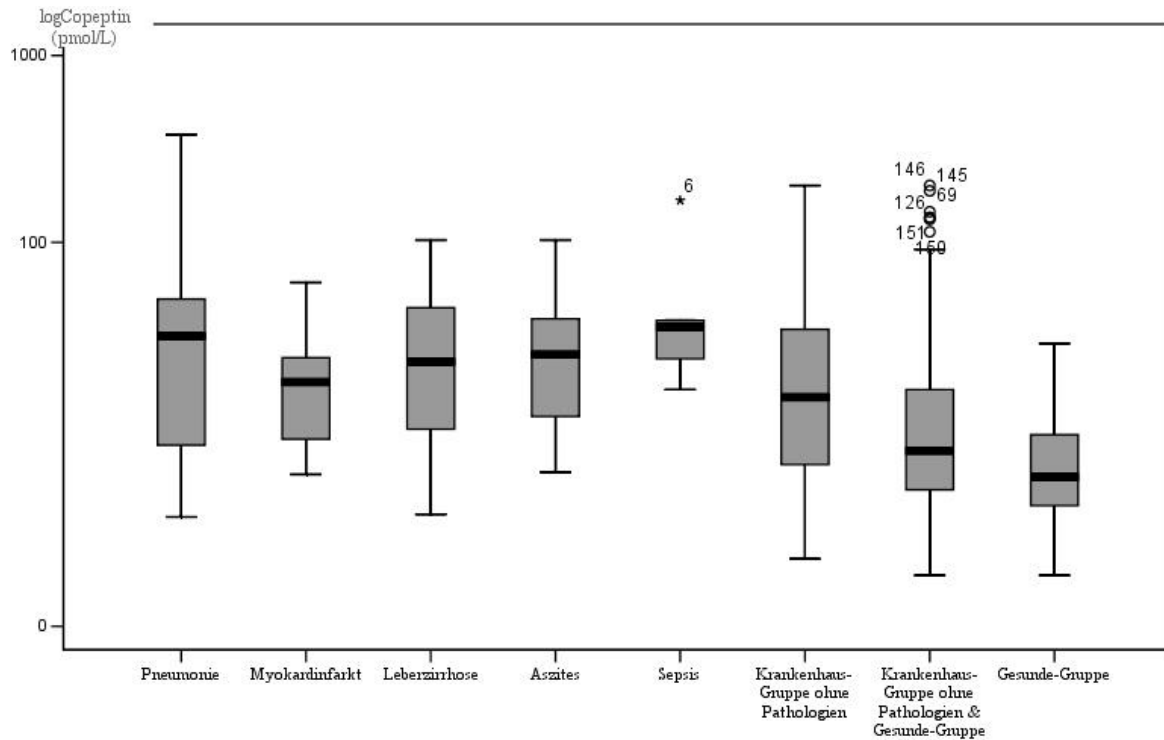


Abbildung 9 Boxplot des logCopeptins in den einzelnen Krankenhaus-Gruppen (Gesunde-Gruppe, Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien plus Gesunde-Gruppe, Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien; einzelne Pathologie-Gruppen: Pneumonie, Myokardinfarkt, Sepsis, Leberzirrhose, Aszites). Dargestellt sind Median, Quartile sowie Extremwerte

Auf Korrelation zu untersuchende Gruppe	Spearman's-Rho-Korrelationsindex	Signifikanz (2-tailed)
Copeptin – Osmolalität der Krankenhaus-Gruppe	0,416	0,000
Copeptin – Osmolalität der Krankenhaus-Gruppe ohne Pathologien	0,494	0,000

Tabelle 13 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität in Krankenhaus-Gruppe

3.3. Gruppe von Patienten mit Malignomen (Malignom-Gruppe)

Es wurden unselektiv 46 Patienten mit einer Malignomerkkrankung und einer Hyponatriämie ≤ 135 mmol/L auf SIADH untersucht. Dabei handelte es sich um 25 Männer und 21 Frauen. Dies entspricht einem Verhältnis von 54,3% zu 45,7% (s. Tbl. 14). Im Mittel waren die Patienten $61,3 \pm 12,9$ Jahre alt, wobei das niedrigste Alter 20 Jahre und das älteste Alter 82 Jahre betrug (s. Tbl. 14).

Geschlecht			Häufigkeit(in %)	N
	Männlich		54,3	25
	Weiblich		45,7	21
Alter(in Jahre)	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	
	20	82	61,3 \pm 12,9	46

Tabelle 14 Demographische Daten der Malignom-Gruppe

7 Probanden wurden aus den finalen Analysen wegen unvollständiger Datensätze aussortiert.

Tabelle 15 fasst die klinischen Details der Malignom-Gruppe inklusive Tumortyp, Alter, Geschlecht und eventuellem Gebrauch von Diuretika zusammen.

Tumorerkrankung	Diagnose	Alter	Geschlecht	Diuretika
Karzinom				
Lunge				
	NSCLC	63	W	N
	NSCLC	59	W	N
	NSCLC	82	M	N
	NSCLC	70	W	N
	NSCLC	47	W	N
	SCLC	68	W	N
	SCLC	53	M	Furosemid
	SCLC	66	W	N
	SCLC	53	W	N
	SCLC	67	M	N
	SCLC	66	M	N
	SCLC	58	W	N
	NET	42	W	N
Pharynx				
	Nasopharyngeales Ca	79	M	N
	Hypopharynx Ca	71	M	Bendrofluazid
	Plattenepithel Ca Zunge	63	M	N
	Plattenepithel Ca Oropharynx	67	M	N
Gastrointestinaltrakt				
	Adenokarzinom Gallenblase	60	M	N
	Adenokarzinom Ampulle	66	M	N
	Adenokarzinom Pankreas	66	M	N
	Adenokarzinom Pankreas	68	M	N
	Adenokarzinom Pankreas	62	W	N
	Adenokarzinom Pankreas	52	W	N
	Kolorektales Ca	71	M	N
Urogenitalsystem				
	Nierenzell Ca	79	W	

Nierenzell Ca	66	W	Bendrofluazid
Prostata Ca	44	M	N
Adenokarzinom Ovar	50	W	N
Adenokarzinom Ovar	58	W	Furosemid
Adenokarzinom Ovar	70	W	N
Adenokarzinom Ovar	82	W	N
Endometrium Ca	66	W	Bendrofluazid
Plattenepithel Ca Penis	74	M	Furosemid
Testikuläres Sarkom	45	M	N
Lymphom			
Hodgkin Lymphom	20	M	N
NHL	78	W	N
ALL	46	M	N
AML	54	M	N
APML	69	M	N
CLL	62	W	N
CLL	77	M	N
Plasmozytom	73	M	Hydrochlorothiazid
Andere			
Malignes Melanom	51	M	N
CUP	37	F	N

Tabelle 15 Klinische Details der Malignom-Gruppe

NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; SCLC: kleinzelliges Bronchialkarzinom; NET: Neuroendokriner Tumor; Ca: Karzinom; NHL: Non-Hodgkin Lymphom; ALL: Akute lymphatische Leukämie; AML: akute myeloische Leukämie; APML: akute Promyelozytenleukämie; CLL: Chronisch lymphatische Leukämie; CUP: Karzinom unklaren Ursprungs; M: Männlich; W: Weiblich, N: Nein

Die Copeptin-Spiegel der Malignom-Gruppe lagen im Mittel bei $16,9 \pm 37,5$ pmol/L mit einem Minimalwert von 0,3 pmol/l und einem Maximalwert bei 233 pmol/L (s. Tbl. 16). Kein signifikanter Unterschied des Copeptins zwischen den Geschlechtern konnte ermittelt werden (Mittelwert männlich $13,3 \pm 12,5$ pmol/L, weiblich $21,1 \pm 54,2$ pmol/L, $p=0,388$, s. Tbl. 16, s. Tbl. 17). Die Osmolalität betrug im Mittel $266,1 \pm 8,1$ mosmol/kg (s. Tbl. 16). Nach Auftrennung der Geschlechter ergab sich kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen (männlich $266 \pm 9,0$ mosmol/kg vs. weiblich $266,2 \pm 7,1$ mosmol/kg, $p=0,966$) (s. Tbl. 16 und Tbl. 17).

Es zeigten sich signifikant unterschiedliche Copeptin-Spiegel im Vergleich zu der Krankenhaus-Gruppe ($p<0,001$, s. Tbl. 17, s. Abb. 10), jedoch kein signifikanter Unterschied der Copeptin-Spiegel zwischen Malignom-Gruppe und Gesunder-Gruppe ($p=0,147$, s. Tbl. 17, s. Abb. 10).

	Minimum	Maximum	Mittelwert \pm SD	N
Copeptin(in pmol/L)	0,3	233	16,9 \pm 37,5	39
Osmolalität(in mosmol/kg)	245	282	266,1 \pm 8,1	39
Copeptin SIADH Patienten(pmol/L)	1,1	233,0	21,3 \pm 48,9	22
Copeptin nichtSIADH Patienten(pmol/L)	0,3	43,3	11,2 \pm 12,3	17
Copeptin männlich(in pmol/L)	0,6	53,5	13,3 \pm 12,5	21
Osmolalität männlich(in mosmol/kg)	245	282	266 \pm 9,0	21
Copeptin weiblich(in pmol/L)	0,3	233	21,1 \pm 54,2	18
Osmolalität weiblich(in mosmol/kg)	248	276	266,2 \pm 7,1	18
Copeptin Gesunde (in pmol/L)	1,3	15,6	4,6 \pm 2,6	80
Osmolalität Gesunde (in mosmol/kg)	278	298	287,1 \pm 4,2	71

Tabelle 16 Serum-Copeptin-Spiegel und Osmolalität in der Malignom-Gruppe

Auf Signifikanz zu untersuchende Gruppen	Mann-Whitney-U	Asympt. Signifikanz (2-seitig)	N
Männliches vs. Weibliches Copeptin Malignom-Gruppe	156,5	0,388	22 17
Männliche vs. Weibliche Osmolalität Malignom-Gruppe	187,5	0,966	21 18
Copeptin der Malignom-Gruppe vs. Krankenhaus-Gruppe	2654	0,000	39 217
Copeptin der Malignom-Gruppe vs. Gesunde-Gruppe(Kontrollen)	1304	0,147	39 80

Tabelle 17 Signifikanzniveaus in der Malignom-Gruppe

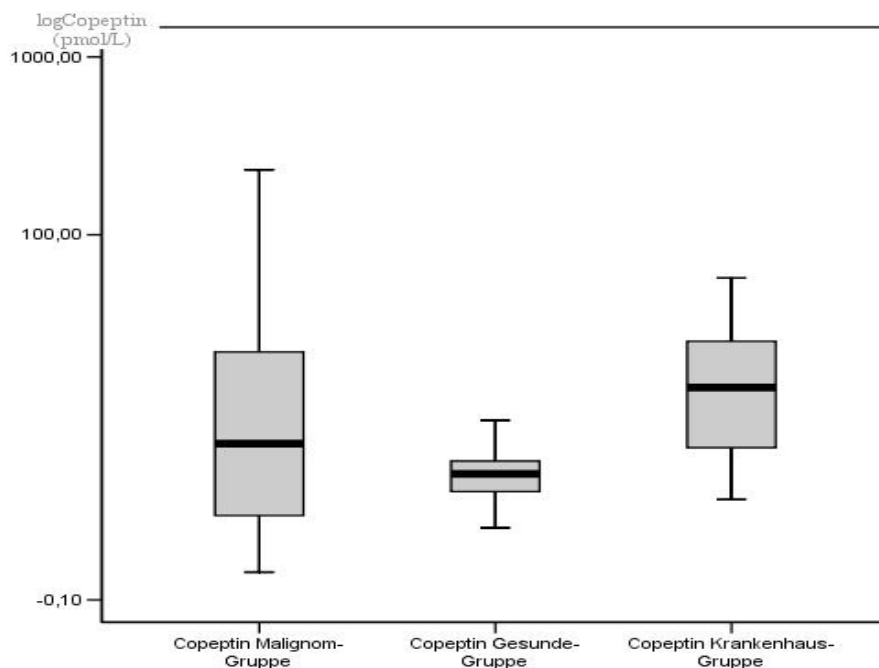


Abbildung 10 Boxplot des logCopeptins in den einzelnen untersuchten Gruppen (Malignom-Gruppe gesamt, Gesunde-Gruppe, Krankenhaus-Gruppe gesamt). Dargestellt sind Median, Quartile, sowie Extremwerte.

Bei allen Probanden der Malignom-Gruppe lagen normwertige Schilddrüsen- und Nebennierenfunktionen (TSH im Serum 0,27-4,2mIU/L, Kortisol im Serum 171-535nmol/L) vor. Hyperglykämie oder Hyperlipoproteinämie fand sich bei keinem der Probanden. Die Urin-Osmolalität war bei allen Probanden $>100\text{mosmol/kg}$. Drei der Probanden hatten eine Plasma-Osmolalität von $>275\text{mosmol/kg}$ (von 276-282mmomol/kg reichend). 22 der verbliebenen Probanden zeigten einen Natriumwert im Urin von $>30\text{mmol/L}$ und erfüllten somit alle konventionellen Kriterien eines SIADH.

Mithilfe Visueller Analogskalen (VAS) bewerteten wir den Grad von Schmerz und Übelkeit bei den Probanden. Auf der Schmerz-Skala wurde bei 9 Probanden ein Wert größer 5 angegeben. Der mittlere Copeptin-Wert lag bei diesen Probanden bei 10,8pmol/L. Die übrigen 30 Probanden mit einem VAS-Wert für Schmerz kleiner 5 hatten einen Copeptin-Wert von 19pmol/L (p nicht signifikant). Ähnlich hierzu bewerteten nur 4 Probanden das Kriterium Übelkeit auf der VA-Skala mit über 5 zum Zeitpunkt der Untersuchung (mittlerer Copeptin-Spiegel 26,0pmol/L). Die Copeptin-Konzentrationen der übrigen Probanden zeigten sich nur gering, jedoch nicht signifikant niedriger (mittlere Copeptin-Konzentration 16,6pmol/L, nicht signifikant). Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den Copeptin-Konzentrationen und Übelkeit und Schmerz(s. Abb. 11).

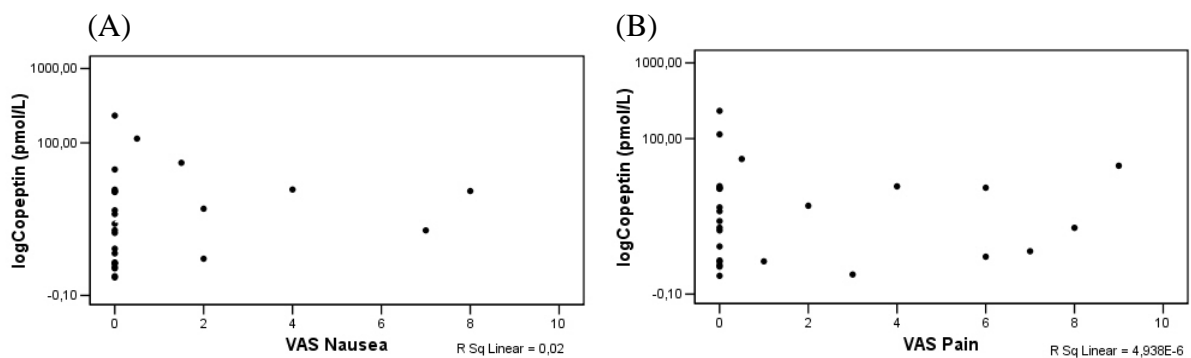


Abbildung 11 Relation des logCopeptins (pmol/L) zu Übelkeit (A) und Schmerz (B) dargestellt mittels VAS (visueller Analogskala; 0 geringste 10 höchste Ausprägung)

Des Weiteren testeten wir die Korrelation der Copeptin-Spiegel in Relation zum Natrium im Plasma ($p=0,446$) und Urin ($p=0,191$) sowie zur Plasma-Osmolalität ($p=0,683$). Es zeigte sich weder eine signifikante Relation der Copeptin-Spiegel zum Plasma-Natrium, noch zum Natrium im Urin, noch zur Plasma-Osmolalität (s. Abb. 12, s. Tbl. 18).

Auch nach Auftrennung der Malignom-Gruppe in Probanden mit klinisch gesichertem SIADH und potentiell nicht-SIADH-Probanden konnte keine Korrelation des Copeptins zur Plasma-Osmolalität nachgewiesen werden ($p=0,489$ bzw. $p=0,261$, s. Tbl. 18).

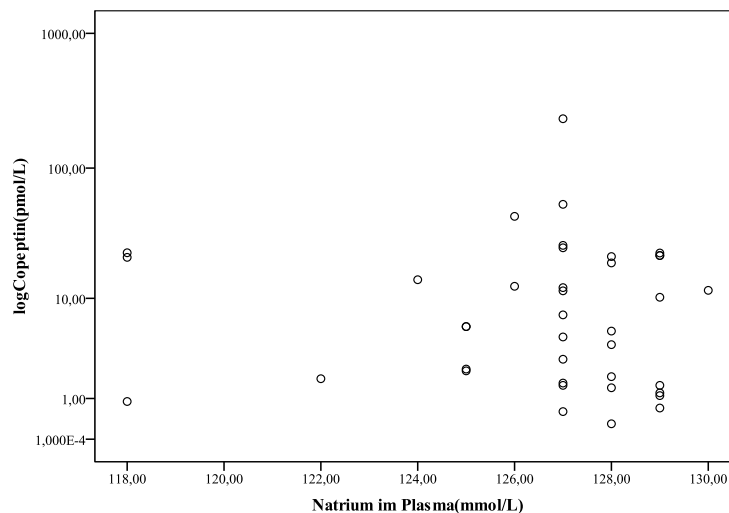


Abbildung 12 Relation von logCopeptin (pmol/L) zu Plasma-Natrium (mmol/L)

Auf Korrelation zu untersuchende Gruppe	Spearman's-Rho-Korrelationsindex	Signifikanz (2-tailed)
Copeptin – Osmolalität der Malignom-Gruppe	0,067	0,683
Copeptin – Plasma-Natrium der Malignom-Gruppe	-0,126	0,446
Copeptin – Urin-Natrium der Malignom-Gruppe	0,214	0,191
Copeptin – Osmolalität der SIADH-Gruppe	-0,156	0,489
Copeptin – Osmolalität der nicht-SIADH-Gruppe	0,289	0,261

Tabelle 18 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität, Natrium im Plasma und Urin in Malignom-Gruppe

3.3.1. Regressionsanalyse

Um den diagnostischen Nutzen des Markers Copeptin darzustellen, wurden Regressionsanalysen mit einem 95% Konfidenzintervall durchgeführt.

Vor der Durchführung der Regressionsanalyse wurden 62 Probanden, bei denen anamnestisch Erkrankungen vorlagen, die eine Alteration des ADH/Copeptins verursachen können, aus der Krankenhaus-Gruppe ausgegliedert. Zu diesen Erkrankungen zählen: Sepsis, Pneumonie, Herzinfarkt, Leberzirrhose und/oder Aszites.

Es wurde überprüft, ob eine lineare Regression zwischen dem Copeptin und der Osmolalität der Gesunden-Gruppe und der Krankenhaus-Gruppe ohne oben genannte Pathologien (Normkollektiv) vorliegt. Hierfür wurde ein Spearman's-Rho-Korrelationskoeffizient ermittelt und eine Assoziation der Parameter mit $r=0,495$ ($p<0,001$) errechnet (s. Tbl. 6). In einem Scatterplot konnte eine lineare Regressionsgerade mit einem 95% Konfidenzintervall erstellt werden ($r^2=0,309$) (s. Abb. 13). Die Copeptin-Konzentrationen wurden aufgrund einer Normalverteilung der Werte logarithmiert.

Copeptin-Spiegel und Plasma-Osmolalität der Malignom-Gruppe wurden mit diesem Nomogramm verglichen (s. Abb.13). Die Analyse zeigte, dass 17 von 39 Probanden mit Malignomen (43,6%) ein logCopeptin oberhalb des 95% Konfidenzintervalls aufwiesen. Bei 10 von diesen 17 Probanden (58,8%) lag nach Standardkriterien des New England Journal of Medicine (3) ein nach allen konventionellen Kriterien gesichertes SIADH vor. Bei 12 der 22 Probanden, deren logCopeptin-Werte unterhalb des 95% Konfidenzintervalls lagen, lag nach Standardkriterien ebenfalls ein SIADH vor. Dies ergibt ein Verhältnis von SIADH-Probanden oberhalb und innerhalb des 95% Konfidenzintervalls von 10 zu 12. 58,8% der SIADH-Probanden, diagnostiziert nach Standardkriterien, lagen demnach oberhalb des 95% Konfidenzintervalls.

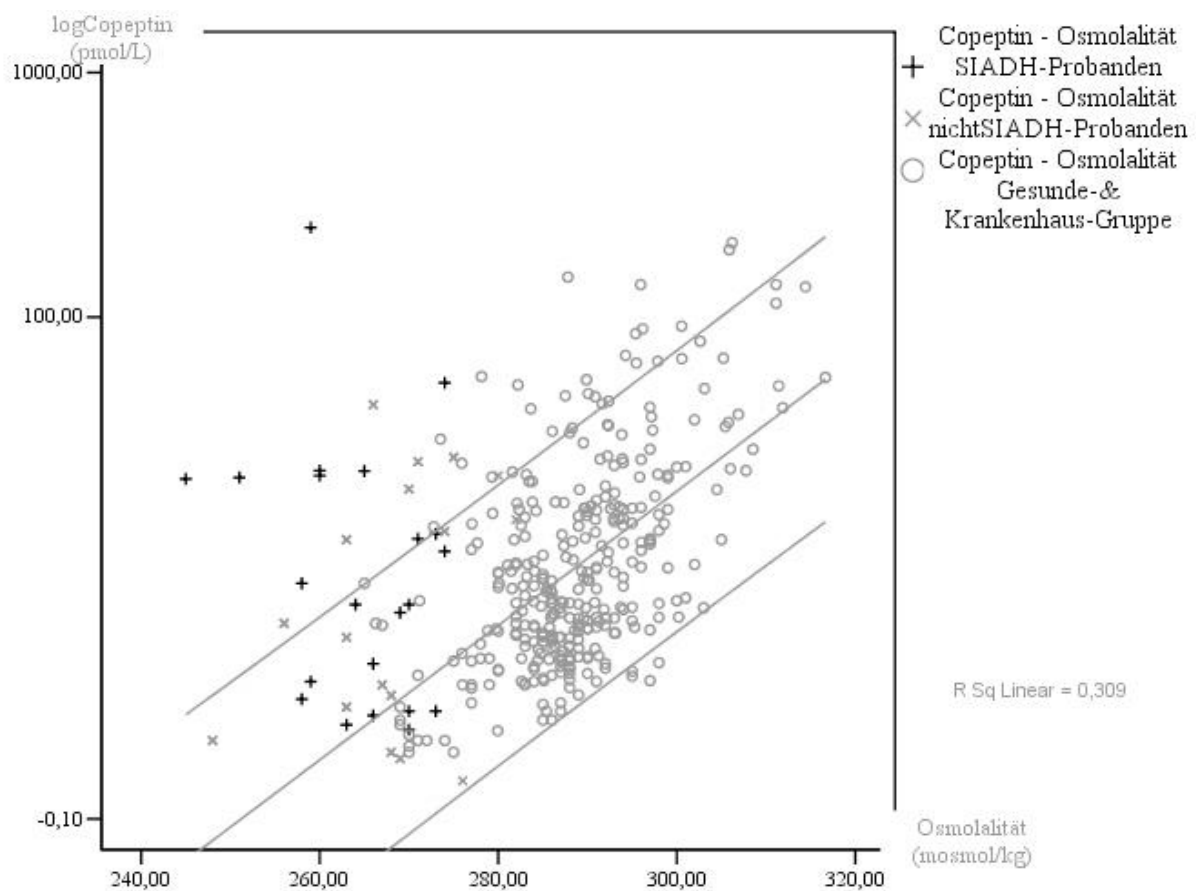


Abbildung 13 Korrelation des logCopeptins (pmol/L) zur Plasma-Osmolalität (mosmol/kg) I

In einem Normkollektiv (Gesunde- und Krankenhaus-Gruppe) im Vergleich zur hyponatriämischen Malignom-Gruppe ($Na \leq 135 \text{ mmol/L}$). Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall sind dargestellt

Eine weitere Regressionsanalyse wurde anhand der 17 hyponatriämischen Probanden der Krankenhaus-Gruppe durchgeführt. Von diesen 17 hyponatriämischen Probanden wiesen acht Krankheitsbilder auf, die für eine Alteration des Copeptins bekannt sind (Aszites, Myokardinfarkt). Von den verbliebenen neun Patienten lagen fünf (55,5%) über dem 95% Konfidenzintervall der Regressionsgerade von logCopeptin und Plasma-Osmolalität (s. Abb.

14). Bei zwei der fünf Probanden konnte neben der Hyponatriämie eine Plasma-Osmolalität <275 mosmol/kg und eine Malignomerkrankung (multiples Myelom vom IgG-Kappa-Typ und Pankreaskopfkarzinom) evaluiert werden.

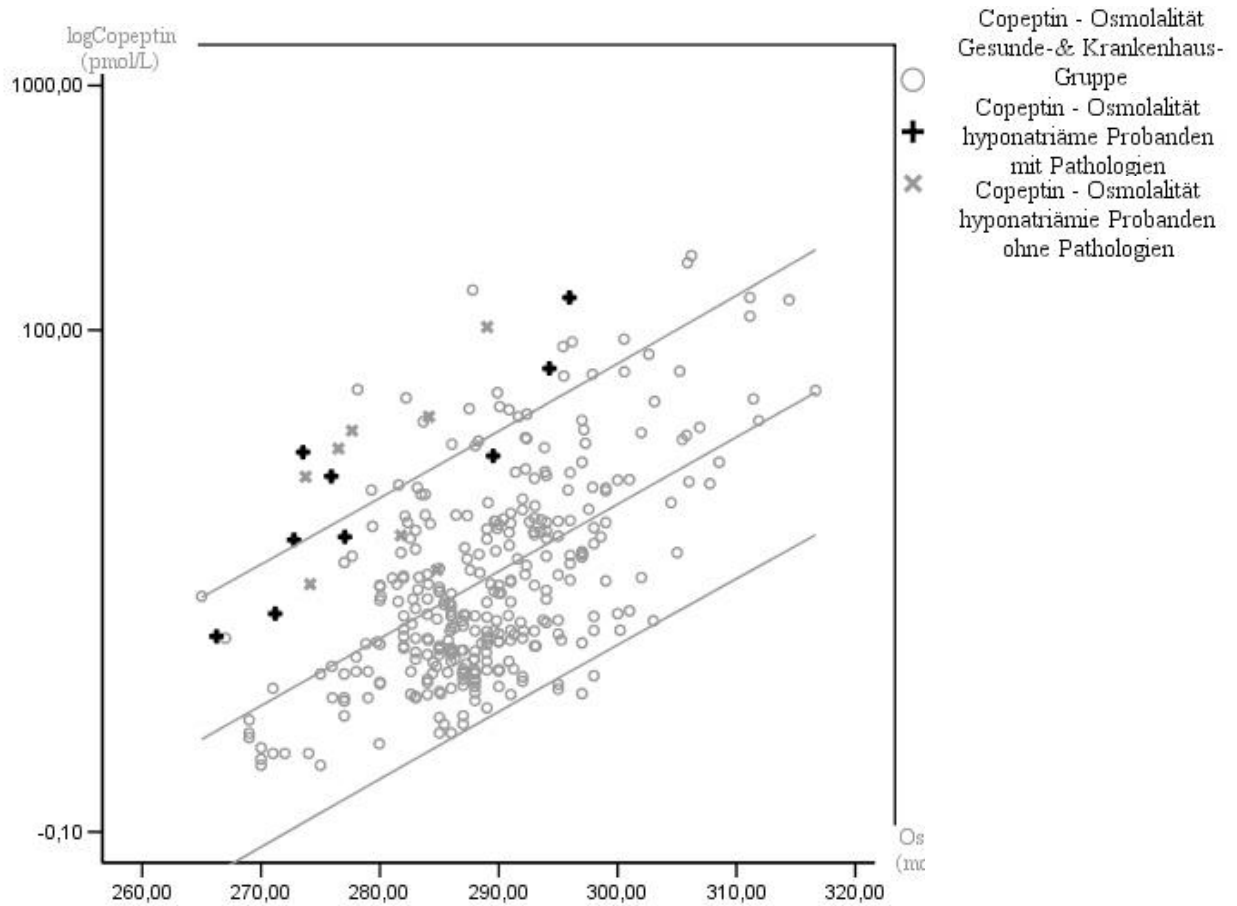


Abbildung 14 Korrelation des logCopeptins (pmol/L) zur Plasma-Osmolalität (mosmol/kg) II

In einem Normkollektiv (Gesunde- und Krankenhaus-Gruppe) im Vergleich zu hyponatriämischen Krankenhaus-Probanden ($\text{Na} \leq 135 \text{ mmol/L}$). Regressionsgerade und 95% Konfidenzintervall sind dargestellt

4. Diskussion

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann verstanden werden als Selbstbericht von sozialen, psychischen, körperlichen und alltagsnahen Aspekten von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit (124). Die Hyponatriämie, welche die häufigste Elektrolytstörung des Menschen ist (43) und gehäuft bei Patienten mit Malignomkrankungen auftritt (125), kann einen bedeutenden Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten haben (48). Ursächlich für die Krankheitssymptomatik bei hyponatriämischen Patienten ist häufig nicht nur die Grunderkrankung als solche. Die Hyponatriämie trägt entscheidend zur Schwere der Beschwerden bei. Aufgrund von Gangstörungen sind Hyponatriämien mit einem substantiell erhöhten Risiko von Stürzen verbunden (49; 51). Auch milde Hyponatriämien sind assoziiert mit kognitiven Funktionsverlusten. Die Fähigkeit von Patienten mit chronischer Hyponatriämie dynamische oder sensitive Tests durchzuführen, ist im Vergleich zu Gesunden vermindert. Des Weiteren zeigen Patienten mit erfolgreicher Therapie einer Hyponatriämie, auch wenn diese nur in einer milden Form vorlag, eine signifikante und klinisch relevante Verbesserung der subjektiven gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand des SF-12, dem Short Form 12 Gesundheitsfragebogen der Medical Outcomes Study (48; 126). Die Untersuchungen legen nahe, dass nicht nur schwere Formen von Hyponatriämien, die zu Übelkeit und Erbrechen, Krämpfen und Koma führen, einer Behandlung bedürfen, sondern auch Patienten mit milden Hyponatriämien von einer Therapie profitieren.

Die häufigste Ursache einer Hyponatriämie bei Patienten mit Malignomkrankungen ist mit ca. 30% das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) (125; 127). Es können aber auch andere Einflussfaktoren wie z.B. Volumenbelastung oder Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen zugrunde liegen (52). Mit Hilfe direkter ADH-Messungen postulierten Zerby et al. 1980 das Vorhandensein von vier unterschiedlichen Typen eines SIADH. Typ A, die bei Malignompatienten mit einem Anteil von ca. 30% am häufigsten auftretende Form des SIADH (112), beruht auf einer autonomen Hypersekretion des ADH durch den Tumor und kann somit eine Hyponatriämie bei den Patienten auslösen (76). Auch ein Typ B, der einem verschobenen Schwellenwert der Regulation von ADH entspricht, ist mit erhöhten zirkulierenden Spiegeln des Hormons verbunden. Eine Messung inadäquat hoher ADH-Spiegel bei erniedrigter Plasma-Osmolalität bzw. Hyponatriämie erscheint aufgrund dieser pathophysiologischen Ausgangssituation als der direkteste Weg das Krankheitsbild zu diagnostizieren. Die Neuentwicklung von effektiven Methoden den Vasopressin-2-Rezeptor (V2-Rezeptor) medikamentös zu blockieren und damit eine Hypersekretion von ADH bei Typ

A und B eines SIADH zu verhindern, hat in jüngster Zeit die Notwendigkeit zur genauen Klassifikation eines SIADH deutlich erhöht.

Allerdings basiert die Routinediagnostik des SIADH bislang nicht auf einer routinemäßigen Bestimmung von ADH, sondern wird als Ausschlussdiagnose über die Messung indirekter Parameter nachgewiesen. Dies ist auf die eingeschränkte Verfügbarkeit und die technischen Schwierigkeiten der ADH-Messung zurückzuführen. Daher werden zur Routinediagnostik eines SIADH Natrium und Osmolalität im Blut und im Urin gemessen und nach dem Fehlen von Faktoren gefahndet, die ADH beeinflussen können, wie eine klinische Dysvolämie, Schilddrüsen- und Nebennierenfunktionsstörung oder Medikamenteneinnahme (3; 52; 128). Allerdings ist eine Einteilung nach der Klassifikation des SIADH, als Grundlage für eine erfolgreiche Therapie mit V2-Rezeptor-Blockern, mit dieser Herangehensweise nicht möglich. Zudem stellt die Abhängigkeit von den Parametern aus dem Urin eine Limitation in der Praktikabilität dar. Da immer mehr Tumorpatienten ambulant betreut werden und das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion erst nach Bestimmung des Natriums im Blut vermutet werden kann, sind diese Parameter häufig nicht vorhanden (3; 129; 130).

Auf der Suche nach einem alternativen und einfach verfügbaren Parameter zur Diagnostik des SIADH untersuchten wir in unserer Studie erstmalig den Nutzen einer Bestimmung von Plasma-Copeptin-Spiegeln bei Patienten mit einem tumorassoziiertem SIADH. Im Gegensatz zu ADH ist Copeptin, der C-terminale Teil des ADH-Vorläufermoleküls, stabil und einfach in der Routinediagnostik zu bestimmen. Es wurde beschrieben, dass es ein sensitiver Marker für die ADH-Freisetzung ist und ähnlich wie das Haupthormon auf osmotische Stimuli und Hypotension reagiert (30).

4.1. Normbeziehung von Copeptin-Spiegeln zur Plasma-Osmolalität

Um die Bedeutung des Copeptins in der Diagnostik eines paraneoplastischen SIADH beurteilen zu können, war es zunächst notwendig, ein Kollektiv zu erstellen, welches das physiologische Verhalten des Copeptins repräsentiert. Als einen Teil des Normkollektivs nutzten wir die Daten einer bereits veröffentlichten Studie mit gesunden Probanden (29). Diese wurden einer experimentellen Modulation des Flüssigkeitshaushalts unterzogen. Die Copeptin-Konzentrationen und die Plasma-Osmolalität konnten somit unter hyperosmolaler Hypovolämie, hyperosmolaler Isovolumämie, hypoosmolaler Hypervolumämie und isoosmolaler Isovolumämie gemessen werden. Wir erstellten ein Nomogramm und konnten hier eine positive lineare Korrelation zwischen den Copeptin-Spiegeln und der Plasma-Osmolalität nachweisen,

nachdem Copeptin zunächst aufgrund von Normalverteilung der Werte logarithmiert worden war.

Um ein möglichst realistisches Normkollektiv für die Copeptin-Konzentrationen zu erhalten, die auch eine Übertragung der Ergebnisse in den klinischen Alltag ermöglicht, untersuchten wir in einer zweiten Probandengruppe hospitalisierte Patienten mit einem breiten Spektrum unterschiedlicher Grunderkrankungen und einem Plasma-Natrium ≥ 135 mmol/L. In unseren Analysen konnten wir belegen, dass das Copeptin in dieser Gruppe signifikant im Vergleich zu den gesunden Probanden erhöht ist. Überraschenderweise korrelierten die Copeptin-Spiegel in der gesamten Gruppe allerdings nur schwach mit der Plasma-Osmolalität.

Als Ursache der Copeptin-Erhöhung dieser Gruppe von Krankenhaus-Probanden im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, können eine Reihe von Ursachen diskutiert werden. Zum einen konnten wir in einer Analyse von Subgruppen Grunderkrankungen identifizieren, die ursächlich für eine Copeptin-Erhöhung sein können. Patienten mit Sepsis, Pneumonie, Myokardinfarkt oder Leberinsuffizienz mit und ohne Aszites zeigten signifikant höhere Copeptin-Spiegel als das Kontrollkollektiv ohne diese Erkrankungen. Die Ergebnisse bestätigten die früheren Resultate anderer Arbeitsgruppen (113; 131-133). Zum anderen ist eine Vielzahl von Medikamenten bekannt, die ursächlich für eine ADH-Stimulation und somit auch einen Copeptin-Anstieg sein können. Als wichtige Gruppe sind Psychopharmaka im Speziellen Oxcarbazepin und die selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer (SSRI) (134-136) sowie Chemotherapeutika wie Cisplatin, Vincristin und Cyclophosphamid zu nennen (81; 91). Aber auch Opioide und ACE-Hemmer können einen ADH-Anstieg bewirken (137; 138). Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass die Kombination mehrerer Medikamente signifikant die ADH-/Copeptin-Sekretion verstärken kann (134). Eine weitere Erklärung für die Erhöhung der Copeptin-Spiegel können auch Stresssituationen sein, denen Krankenhauspatienten vermehrt ausgesetzt sind (139). Auch Schmerz oder Übelkeit könnte bei Krankenhauspatienten zu einem zusätzlichen Anstieg der Copeptin-Konzentration führen (88). In unserer Gruppe wurde dies nicht formal durch visuelle Analogskalen evaluiert und dokumentiert, erscheint allerdings aufgrund der klinischen Einschätzung als weniger wahrscheinlich.

Nach Ausschluss der Probanden, bei denen nachweisbare Ursachen einer Copeptin-Erhöhung festgestellt werden konnten, fand sich eine klar signifikante positive lineare Korrelation von Plasma-Osmolalität und Copeptin entsprechend der Ergebnisse der Gesunden, welche durch Manipulation der Osmolalität in ihren Copeptin-Spiegeln verändert worden waren. Es war daher möglich, beide Gruppen zu fusionieren und den Erwartungsbereich der Copeptin-

Spiegel bei Gesunden sowie Patienten ohne Hinweise auf Veränderungen der Copeptin-Spiegel zu definieren. Diese Normierung des möglichst realitätsnahen Normkollektivs ermöglicht es erstmals, erhöhte oder auch erniedrigte Copeptin-Spiegel bei Kranken für eine gegebene Plasma-Osmolalität zu definieren und stellt daher einen ersten Schritt zum Einsatz von Copeptin in der Primärdiagnostik einer pathologisch gestörten Copeptin-Sekretion dar.

Um diese Befunde zu verifizieren, haben wir als nächsten Schritt eine Gruppe von 46 Patienten mit verschiedenen Malignomerkkrankungen getestet, die mit allen gegenwärtig akzeptierten und verfügbaren Standardkriterien auf das Vorliegen eines SIADH untersucht worden waren (3). Eine Korrelation von Copeptin und Plasma-Osmolalität war in dieser Gruppe nicht nachweisbar. Auch zeigte sich keine Korrelation des Copeptins zum Plasma-Natrium oder Urin-Natrium.

Wir verglichen die Copeptin-Spiegel dieser Malignom-Gruppe mit denen des Normkollektivs aus Gesunder- und Krankenhaus-Gruppe. Bei ca. 50 % der Malignom-Probanden waren die Copeptin-Spiegel im Verhältnis zur Plasma-Osmolalität deutlich, das heißt um mehr als zwei Standardabweichungen gegenüber des Normkollektivs, erhöht. Die andere Hälfte der Probanden zeigte normale oder erniedrigte Copeptin-Konzentrationen.

Um eine Stimulation der Copeptin-Spiegel in der Malignom-Gruppe durch externe Faktoren auszuschließen, berechneten wir die Korrelation zwischen Copeptin und Schmerz sowie Copeptin und Übelkeit gemessen anhand Visueller Analogskalen (VAS). Ein Zusammenhang in unserer Malignom-Gruppe konnte nicht nachgewiesen werden. Als ursächlich für die erhöhten Copeptin-Konzentrationen kommen ebenfalls Medikamente, insbesondere Chemotherapeutika, in Betracht. Unser Studiendesign schreibt jedoch einen Mindestabstand der letzten Chemotherapie vor der Copeptin-Messung von drei Wochen vor, sodass der Einfluss der Medikation auf die Copeptin-Spiegel weitgehend reduziert wurde. Als wahrscheinlichste Ursache für die überdurchschnittlich hohen Copeptin-Spiegel in der Malignom-Gruppe kann somit das SIADH vom Hypersekretionstyp Typ A nach Zerbe et al. angesehen werden, möglich aber weniger wahrscheinlich auch der Typ B.

4.2. Methodische Einschränkungen

Die Bestimmung aller Copeptin-Konzentrationen erfolgte zentral mittels eines kommerziellen Sandwich-Chemilumineszenz-Assay, um eine optimale Vergleichbarkeit der Ergebnisse aller Probandengruppen zu gewährleisten.

Die Analyse der Copeptin-Spiegel zeigte sowohl in der Gesunden- als auch in der Krankenhaus-Gruppe signifikant höhere Konzentrationen bei männlichen im Vergleich zu den

weiblichen Probanden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit vorangegangenen Studien (36; 131; 140). Im Gegensatz dazu stellten sich die Copeptin-Spiegel in der Malignom-Gruppe im Geschlechtervergleich nicht signifikant unterschiedlich dar. Auch dies unterstützt Aussagen anderer Studien, die auf eine große Variationsbreite der Copeptin-Spiegel hinweisen und die geschlechtsunspezifische Erhöhung bei verschiedenen Krankheitsbildern angeben (21; 30).

Im Gegensatz zum Copeptin wurde die Plasma-Osmolalität durch zwei verschiedene Methoden bestimmt. Einerseits wurden die Proben der Malignom- und der Gesunden-Gruppe mittels Gefrierpunktserniedrigung gemessen (insgesamt 70 Probanden, 117 Werte). Andererseits wurde die Osmolalität der Krankenhaus-Gruppe mithilfe der Formel von Bhagat et al. errechnet (insgesamt 222 Probanden, 222 Werte). Somit ist von einer gewissen Varianz zwischen den verschiedenen Kollektiven auszugehen. Mit einer Standardabweichung von 3,2 und einem Standardfehler von 0,32 entwickelte Bhagat et al. jedoch eine akkurate Formel zur Berechnung der Osmolalität (123). Bei einem Fehler zwischen gemessener und errechneter Osmolalität von weniger als 6,4mmol/kg ist eine Homogenisierung beider Kollektive legitim (123).

Die bereits publizierten Daten der Basler Studiengruppe stellen die Beziehung von Copeptin zur Osmolalität dar (29). Im Gegensatz zu deren Untersuchung haben wir die Daten für Copeptin logarithmiert und konnten damit erstmals eine enge loglineare Beziehung von Plasma-Copeptin zur Plasma-Osmolalität bestätigen und diese in einem Nomogramm darstellen. Diese analytische Methode macht die Integration von neu erhobenen Daten neuer Probanden einfacher. Vor einer Anwendung neuer Daten in das Nomogramm muss jedoch ausgeschlossen werden, dass bei den Patienten bekannte Gründe einer Copeptin-/ADH-Erhöhung vorliegen. Dies konnten wir durch die Analyse der Krankenhaus-Gruppe bestätigen. Erst nach Elimination von Patienten mit Sepsis, Pneumonie, Myokardinfarkt, Leberinsuffizienz und/oder Aszites fand sich die erwartete loglineare Beziehung von Osmolalität und Copeptin. Weitere Analysen in größeren Kollektiven müssen zeigen, ob auch Medikamente oder andere Krankheitsentitäten wie das metabolische Syndrom (39), Hirninfarkt (141), COPD (142) oder Schmerz (88) berücksichtigt werden müssen. In unserer Pilotstudie waren die Fallzahlen hierzu zu klein, sodass wir keine Korrekturen vornehmen konnten.

Dieser letzte Punkt weist allerdings auf eine wichtige Einschränkung der vorliegenden Studie hin. Alle Ergebnisse sollten in größeren Fallzahlen und an einem unabhängigen Kollektiv erneut bestätigt werden, um die diagnostische Präzision und die Tauglichkeit der Bestimmung

von Copeptin in Korrelation zur Plasma-Osmolalität im klinischen Routineeinsatz zu bestätigen.

Weitere Studien müssen zudem die derzeit fehlenden longitudinalen Untersuchungen zur Dauer einer Copeptin-Erhöhung bei den relevanten Krankheitsbildern ergänzen. So ist bislang unklar, wie lange nach Myokardinfarkt, nach Infekten oder bei Sepsis die Copeptin-Spiegel unter Therapie erhöht bleiben. Diese differentialdiagnostischen Erwägungen müssen allerdings erbracht werden, bevor das vorgeschlagene Nomogramm als diagnostischer Standard verwendet werden kann. In der vorliegenden Untersuchung waren die Copeptin-Spiegel nicht am Tag der Diagnose abgenommen worden, sondern an einem zufälligen Tag des klinischen Aufenthalts. Somit wurden eventuell nicht die Peak Werte des Copeptins dargestellt. Dies könnte zum Beispiel die relativ niedrigen Copeptin-Spiegel in der Gruppe Myokardinfarkt im Vergleich zu bekannten Studien erklären (143; 144).

Unser Studiendesign schrieb ein Plasma-Natrium von 135-150mmol/l im Kollektiv der Krankenhaus-Gruppe als Einschlusskriterium vor, sodass sich unsere Arbeit weitestgehend auf die Betrachtung von normonatriämien Krankenhaus-Probanden beschränkte. Um das gesamte Spektrum eines realistischen Krankenhauskollektivs hinsichtlich der Korrelation von Copeptin zur Plasma-Osmolalität umfassend beurteilen zu können, wäre jedoch sowohl die Betrachtung von normonatriämien als auch von hypo- und hypernatriämien Patienten von Nöten. 17 unserer Probanden entwickelten zwischen Einschluss in die Studie und Blutabnahme hyponatriämie Werte. Auf einen retrospektiven Ausschluss wurde verzichtet und die Daten für eine orientierende Analyse genutzt, die die Beziehung von Copeptin zur Plasma-Osmolalität bei hyponatriämien Probanden darstellt. Von diesen 17 Probanden wiesen jedoch acht Krankheitsbilder auf, die für eine Alteration des Copeptins bekannt sind (Aszites, Myokardinfarkt). Aus den verbleibenden neun Probanden lassen sich noch keine validen Aussagen über das Verhalten von Copeptin zur Plasma-Osmolalität treffen. Zusätzlich lagen zwei der verbliebenen neun Probanden oberhalb des 95% Konfidenzintervalls bei Betrachtung der Regressionsanalyse von $\log\text{Copeptin}$ zur Plasma-Osmolalität. Zusammen mit der Anamnese einer Malignomkrankung (multiples Myelom vom IgG-Kappa-Typ und Pankreaskopfkarcinom) und einer Hypoosmolalität im Plasma liegt bei diesen Probanden in Hinblick auf unsere Arbeit potentiell ein SIADH vom Hypersekretionstyp vor.

Schließlich fehlen auch Untersuchungen zum Ausmaß von Einflussfaktoren wie Schmerz oder Übelkeit. In unserer Untersuchung in der Malignom-Gruppe wurden diese Daten erhoben und es fand sich keine eindeutige Korrelation. Auch hier muss ein größeres Kollektiv von Probanden mit ausgeprägten Schmerzzuständen sowie mit deutlicher Übelkeit untersucht

werden, um den Einfluss dieser Faktoren auf die Sicherheit eines solchen Nomogramms in klinischen Alltag besser zu charakterisieren.

4.3. Diskussion über den diagnostischen Nutzen von Copeptin für das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion bei Tumorerkrankungen

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) ist mit einem Anteil von einem Drittel die häufigste Ursache einer Hyponatriämie (19). Von besonderer Bedeutung ist das SIADH bei Patienten mit einer malignen Grunderkrankung, da es die Morbidität und Mortalität steigert sowie substantiell die Lebensqualität reduziert (3; 19). Etwa 1-2% aller Patienten mit Malignomen sind hiervon betroffen (79; 80). Die Diagnose eines SIADH ist derzeit nur über indirekte Parameter und als Ausschlussdiagnose möglich, wobei vor allem Faktoren wie der Hydratationsstatus, Grunderkrankungen und therapeutische Interventionen eine sichere Diagnose erschweren (3). Der pathophysiologischen Grundlage zum Trotz ist die ADH-Bestimmung aufgrund technischer Schwierigkeiten bei der Messung des Hormons kein Bestandteil der Routinediagnostik des SIADH.

Um das diagnostische Prozedere für Patienten mit einer hypersekretorischen Form des SIADH Typ A oder B nach Zerbe et al. zu beschleunigen, untersuchten wir erstmalig das diagnostische Potential von Copeptin, dem C-terminalen Ende des Vorläufermoleküls von ADH, als diagnostischen Marker für die paraneoplastische Hypersekretionsform des SIADH. Bei unserer Arbeit handelt es sich um eine Pilotstudie, in der wir erstmalig das Verhältnis zwischen logCopeptin und Plasma-Osmolalität in einem Nomogramm darstellen konnten. Bei Studienplanung versuchten wir hierfür ein möglichst realitätsnahes Normkollektiv zu erstellen, bestehend aus einer Gruppe Gesunder (Gesunde-Gruppe), deren ADH-Spiegel experimentell durch Flüssigkeitsmodulation verändert wurde und einer Gruppe hospitalisierter Patienten (Krankenhaus-Gruppe), die keine Erkrankungen aufwiesen, die für eine ADH-Alteration bekannt sind. Mithilfe dieses Nomogramms ließ sich erstmals eine Hypersekretion von Copeptin quantifizieren und direkt aus einem Diagramm ablesen.

Wir untersuchten zum ersten Mal systematisch hyponatriämie Patienten mit Malignomen auf ihre Copeptin- und Osmolalitätsspiegel (Malignom-Gruppe). Durch den detaillierten Vergleich zum Normkollektiv konnten wir darlegen, dass ca. 50 % aller untersuchten Probanden der Malignom-Gruppe Copeptin-Spiegel aufwiesen, die oberhalb der 95. Perzentile des Normkollektivs liegen. Diese Subgruppe zeigt keinerlei Korrelation zur Osmolalität. Da die genaue klinische Analyse zur Überprüfung anderer Faktoren, die ADH

erhöhen können, keine Anhalte für unabhängige Störungen erbrachte, liegt in dieser Gruppe eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer inadäquaten ADH-Sekretion vor. Eine Klassifizierung dieser Subgruppe als Typ A oder gegebenenfalls Typ B nach Zerbe et al. als am ehesten paraneoplastische Form eines SIADH erscheint daher hochwahrscheinlich. Durch konventionelle Methoden konnte bei ca. 60% ein SIADH bestätigt werden. Von einem zusätzlichen Nutzen von Copeptin in der Differentialdiagnostik des SIADH kann somit ausgegangen werden kann.

Bei den Probanden der Malignom-Gruppe mit einer Hypoosmolalität und Copeptin-Spiegeln im Normbereich kann per definitionem ein SIADH Typ C oder D nach Zerbe et al. vorliegen, nach anderen Ursachen muss hier jedoch zusätzlich gesucht werden. Ein Elektrolytverlust oder aber eine diskrete klinisch nicht apparente Hypervolämie sind hier sicherlich in Erwägung zu ziehen.

Die Definition des Volumenstatus ist generell schwierig. Da das intravaskuläre Volumen nicht ohne invasive Methoden gemessen werden kann, sind für eine möglichst genaue Einschätzung Vitalzeichen, körperliche Untersuchung und gegebenenfalls Laborparameter von Nöten. Klinische Untersuchungsbefunde, wie eingesunkene Augen, trockene Schleimhäute, reduzierter Hautturgor oder Verwirrtheit zur Einschätzung einer Hypovolämie gelten jedoch als nicht-sensitive Marker und gewinnen nur in Kombination der Symptome an Signifikanz (145; 146). Auch Vitalzeichen, wie Tachykardie, systolische Hypotonie oder diastolische Hypertonie weisen eine geringe Sensitivität zur Einschätzung des Hydratationsstatus auf und sind häufig nur bei zum Beispiel großem Blutverlust oder Schock auffällig (145). Bei älteren Patienten gelten die klinischen Zeichen als noch unzuverlässiger (147). Zusätzliche Laborparameter müssen bei klinischer Unsicherheit eine Hypovolämie verifizieren. Als Zeichen einer Hypovolämie kann eine Oligurie auftreten, bei eingeschränkter Konzentrationsfähigkeit kann diese jedoch auch fehlen. Ein erniedrigtes Natrium im Urin gilt als sicherer Parameter. Doch gibt es zahlreiche pathophysiologische Zustände, die das Ergebnis verfälschen können. So kann aufgrund von Diuretikagebrauch, renaler Ischämie oder metabolischer Alkalose der Natriumspiegel im Urin trotz Hypovolämie erhöht sein (18; 148). Auch die Diagnose einer Hypervolämie stützt sich auf klinische Symptome und Labortestungen. Periphere Ödeme, Aszites, pulmonale Ödeme oder rasche Gewichtszunahme lassen den Verdacht auf eine Hypervolämie zu (3; 149). Doch zeigen zahlreiche Untersuchungen, dass es auch diesen klinischen Zeichen an Sensitivität mangelt (150).

Dies verdeutlicht, dass eine Diagnose des SIADH nach den gegenwärtig geltenden, konventionellen Kriterien, bei welcher eine Diagnose von der Erhebung des Volumenstatus

und weiteren indirekten Parametern abhängig ist, im klinischen Alltag schwer umsetzbar ist. Zudem ist keine Differenzierung des SIADH nach den Typen möglich, was für eine Therapieentscheidung notwendig wäre.

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, dass die direkte Messung von Copeptin im Gegensatz zu der herkömmlichen Bestimmung der konventionellen Parameter die Diagnose eines paraneoplastischen hypersekretorischen SIADH beschleunigen könnte.

Unter therapeutischem Aspekt ist die schnelle Diagnose des SIADH Typ A oder B nach Zerbe et al., bei der die klinischen Probleme durch inappropriat hohe ADH-Sekretion ausgelöst werden, von signifikanter Bedeutung. Sowohl eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität (48) als auch ein schnellerer Wiedereinstieg in die tumorspezifische Therapie, die häufig aufgrund von Hyponatriämien pausiert werden müssen, könnte durch eine schnelle Therapie gewährleistet werden (151).

Sollte sich unsere Pilotstudie in einem größeren Kollektiv bestätigen, würde dies eine starke Vereinfachung der Diagnostik eines paraneoplastischen SIADH bedeuten. Die alleinige Bestimmung des Plasma-Copeptin und der Plasma-Osmolalität sowie der Ausschluss ADH-beeinflussender Erkrankungen würden für eine Diagnose ausreichen. Die laborchemische Kombination aus einer stark erhöhten Copeptin-Konzentration zusammen mit einer Hypoosmolalität im Plasma würde darauf hinweisen, dass konventionelle therapeutische Maßnahmen wie eine Flüssigkeitsrestriktion oder Applikation von Kochsalzlösung nicht ausreichen würden, die Hyponatriämie auszugleichen. Eine zeitnahe Therapie mit einem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten könnte in einem solchen Fall in Erwägung gezogen werden. Dagegen sollte eine leichte isolierte Erhöhung von Copeptin dazu führen, eine Dehydratation des Patienten sicher auszuschließen. Da dies nicht immer leicht gelingt, könnte auch eine erste Maßnahme eine Applikation von Flüssigkeit sein. In Fällen guter Hydratation kann direkt eine Intervention mit einem Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten diskutiert werden (s. Abb 15). In der Tat zeigen aktuelle Untersuchungen, dass die Behandlung schon mit niedrigen Dosen von Vaptanen in dieser Gruppe zu einer persistierenden Normalisierung der Natriumspiegel bei paraneoplastischer ADH-Sekretion und Hyponatriämie führt (152).

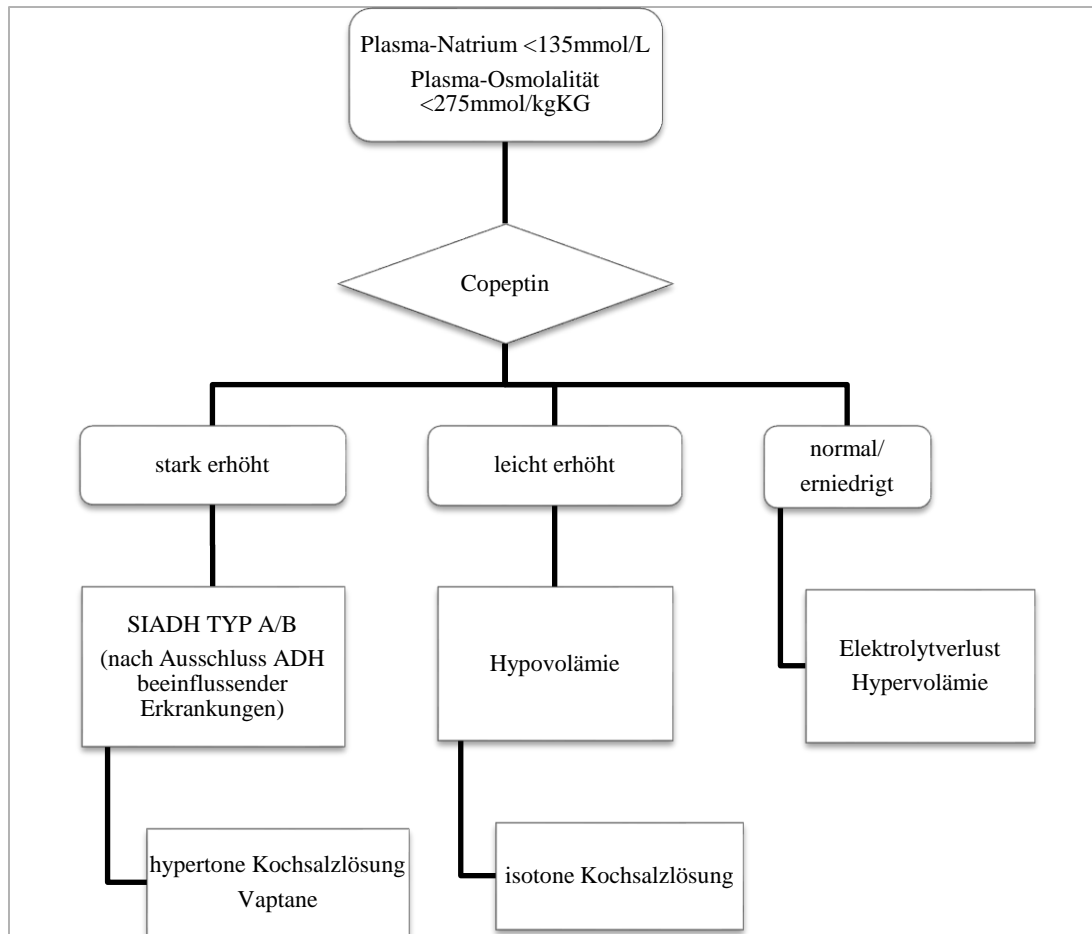


Abbildung 15 Algorithmus zur Differentialdiagnose und Therapie der Hyponatriämie unter Einbezug des Copeptin

Aktion gefordert
 klinischer Status
 Entscheidung gefordert

Das Design unserer Studie ermöglicht allerdings keine longitudinale Betrachtung der Malignom-Gruppe unter Therapie. Um jedoch zu sichern, dass bei unseren Probanden tatsächlich ein SIADH vom Typ A oder B nach Zerbe et al. vorliegt, sind Follow-up-Studien mit konventioneller Therapie und unter Therapie mit Vaptanen notwendig. Auch ist zu beachten, dass es sich bei unserer Malignom-Gruppe um eine zahlenmäßig kleine Fallgruppe handelt. Zudem wurde im Normkollektiv nur eine geringe Anzahl an hypo- und hypernatriämen Probanden untersucht. Weitere Studien mit größeren Zahlen an Probanden, die sowohl das Normkollektiv erweitern als auch das der SIADH-Patienten, werden von Nöten sein, um unsere Daten zu untermauern und die Bedeutung des Copeptins zu erhärten. Mithilfe unserer Arbeit konnte erstmalig ein Nomogramm, welches die Beziehung zwischen Osmolalität und Copeptin darstellt, erstellt werden. Anhand von diesem konnten wir darlegen, dass ein Großteil von Tumorpatienten mit einer Hyponatriämie an einer hypersekretorischen Form des SIADH leidet. Außerdem konnte gezeigt werden, dass dieses Krankheitsbild schnell und kostengünstig durch Messungen von Plasma-Osmolalität und Copeptin und dem Vergleich der Werte mit einem Normkollektiv diagnostiziert werden kann. Ein schneller und

zuverlässiger Ansatz zur Diagnostik des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion bei Tumorerkrankungen stünde somit durch das Copeptin zur Verfügung.

4.4. Ausblick

Die Bedeutung des Copeptins, dem C-terminalen Ende des Vorläufermoleküls des ADH, als Biomarker und Surrogatmarker für verschiedene Krankheitsbilder konnten bereits viele Studien belegen (21; 30; 153; 154). Wie bei allen Markern gibt es auch Limitationen für das Copeptin und eine Betrachtung im klinischen Kontext ist von Nöten. So können zum Beispiel Medikamente die Regulation des Copeptins beeinflussen und sowohl zu einem Anstieg als auch zu einer Erniedrigung der Konzentrationen führen. Auch viele andere Faktoren und Erkrankungen, die derzeit nur inkomplett verstanden sind, können Einfluss auf den Marker nehmen. Das Wissen über die Charakteristiken des Immunassays mit seiner Sensitivität und optimale Cut-off-Werte in einem bestimmten klinischen Setting sind die geforderten Voraussetzungen für den optimalen Gebrauch eines Markers in der klinischen Routine (155). Trotzdem ist der Wert eines Biomarkers durch den Grad an Informationen gekennzeichnet, mit dem es die klinische Evaluation ergänzt und somit die Entscheidung zu einer therapeutischen Konsequenz erleichtert (156).

Wir konnten zeigen, dass mithilfe des Copeptins in nur einer Blutprobe das diagnostische Prozedere zur Klärung der Ätiologie einer Hyponatriämie bei Malignompatienten beschleunigt werden kann. Über die Hälfte aller SIADH-Patienten mit dem hypersekretorischen Typ A und Typ B konnten durch die zusätzliche Copeptin-Messung erkannt werden. Die Bestimmung von Plasma-Osmolalität und Copeptin und Vergleich dieser Konzentrationen mit einem Normkollektiv kann somit zur schnelleren Differenzialdiagnostik des SIADH bei Malignompatienten beitragen, was eine große Bedeutung für die schnelle und zielgerichtete Therapie der Patienten haben kann. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und Interventionsstudien, die unter anderem die Patienten unter Osmolalitätsänderungen und Therapie mit Vaptanen betrachten, sind jedoch notwendig, um den Wert des Copeptins bei der Verbesserung der Patientenmanagements zu bestätigen.

5. Zusammenfassung

Hyponatriämien sind die häufigsten Elektrolytstörungen des Menschen (46). Sie haben einen bedeutsamen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten (48). Eine schnelle diagnostische Einordnung ist klinisch bedeutsam, da schon milde Formen der Hyponatriämien mit Verminderung kognitiver Funktionen, Gangunsicherheit und verminderter Lebensqualität verbunden sind. Schwere Hyponatriämien können außerdem zu Krampfanfällen, Atemdepression und Tod führen (52).

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, welche Bedeutung eine direkte Bestimmung von Copeptin, dem C-terminalen Fragment des Vorläufermoleküls von ADH, für das diagnostische Prozedere zukommt. Ziel war es, zunächst normative Daten für Copeptin in Bezug zur Plasma-Osmolalität zu generieren und zweitens die Trennschärfe der Diagnostik am Beispiel einer paraneoplastischen Sekretion von Copeptin bei Tumorpatienten mit SIADH zu prüfen. Gerade dieses Beispiel erscheint besonders geeignet, da eine rasche Diagnose einer paraneoplastischen Erhöhung von Copeptin therapeutische Konsequenzen durch eine zielgerichtete Therapie mit V2-Rezeptorblocker erlaubt (48).

Anhand einer Gruppe aus hospitalisierten und gesunden Probanden konnte erstmals eine positive lineare Korrelation des Copeptins zur Plasma-Osmolalität belegt werden. Mittels einer Regressionsanalyse an diesem Normkollektiv konnte ein Nomogramm erstellt werden. Wenn man die Werte für Copeptin und Plasma-Osmolalität aus einer Gruppe von hyponatriämischen Probanden mit Malignomen in diesem Nomogramm vergleicht, lässt sich zeigen, dass etwa die Hälfte der Probanden inadäquat erhöhte Copeptin-Spiegel im Vergleich zur Plasma-Osmolalität aufweisen. Bei diesen Probanden liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Typ A oder gegebenenfalls Typ B nach Zerbe et al. als am ehesten paraneoplastische Form des SIADH vor. Durch konventionelle Methoden konnte dies in ca. 60% bestätigt werden.

Diese Daten legen nahe, dass die Bestimmung von Copeptin in dieser pathophysiologischen Situation einen wichtigen Beitrag zur schnelleren Diagnose des SIADH Typ A und Typ B nach Zerbe et al. leisten kann. Die Klassifikation der Hyponatriämie und die Einteilung des SIADH kann somit mit nur einer Blutprobe vorangetrieben werden. Sowohl die schwierige Einschätzung des Hydratationszustandes als auch die Abhängigkeit von den Urinproben, die bei ambulant betreuten Malignompatienten häufig nicht verfügbar sind, wird somit umgangen.

Dies ermöglicht wiederum eine schnellere und spezifischere Therapieeinleitung der Hyponatriämie der Patienten, z.B. mit Vasopressin-Rezeptor-Blockern, und sichert den Erhalt

einer guten Lebensqualität und einen schnelleren Wiedereinstieg in eine tumorspezifische Therapie.

6. Literaturverzeichnis

1. Dunser MW, Wenzel V, Mayr AJ, Hasibeder WR. 2003. Management of vasodilatory shock: defining the role of arginine vasopressin. *Drugs* 63:237-56
2. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. 2004. Science Review: Vasopressin and the cardiovascular system part 2 - clinical physiology. *Critical care (London, England)* 8:15-23
3. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. 2007. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *The American journal of medicine* 120:S1-21
4. Thibonnier M, Conarty DM, Preston JA, Wilkins PL, Berti-Mattera LN, Mattera R. 1998. Molecular pharmacology of human vasopressin receptors. *Advances in experimental medicine and biology* 449:251-76
5. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. 2003. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1--receptor physiology. *Critical care (London, England)* 7:427-34
6. Laszlo FA, Laszlo F, Jr., De Wied D. 1991. Pharmacology and clinical perspectives of vasopressin antagonists. *Pharmacological reviews* 43:73-108
7. Abboud FM, Floras JS, Aylward PE, Guo GB, Gupta BN, Schmid PG. 1990. Role of vasopressin in cardiovascular and blood pressure regulation. *Blood vessels* 27:106-15
8. Bishop VS, Hay M. 1993. Involvement of the area postrema in the regulation of sympathetic outflow to the cardiovascular system. *Frontiers in neuroendocrinology* 14:57-75
9. Hasser EM, Bishop VS. 1990. Reflex effect of vasopressin after blockade of V1 receptors in the area postrema. *Circulation research* 67:265-71
10. Scheuer DA, Bishop VS. 1996. Effect of vasopressin on baroreflex control of lumbar sympathetic nerve activity and hindquarter resistance. *The American journal of physiology* 270:H1963-71

11. Koshimizu TA, Nasa Y, Tanoue A, Oikawa R, Kawahara Y, et al. 2006. V1a vasopressin receptors maintain normal blood pressure by regulating circulating blood volume and baroreflex sensitivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103:7807-12
12. Aki Y, Tamaki T, Kiyomoto H, He H, Yoshida H, et al. 1994. Nitric oxide may participate in V2 vasopressin-receptor-mediated renal vasodilation. *Journal of cardiovascular pharmacology* 23:331-6
13. Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, Hiroyama M, Nonoguchi H, Tanoue A. 2012. Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiological reviews* 92:1813-64
14. Itoh S, Yamada S, Mori T, Miwa T, Tottori K, et al. 2006. Attenuated stress-induced catecholamine release in mice lacking the vasopressin V1b receptor. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 291:E147-51
15. Jasnici NI, Djordjevic J, Vujovic P, Lakic I, Djurasevic S, Cvijic G. 2013. The effect of vasopressin 1b receptors (V1bRs) blockade on the HPA axis activity in rats exposed to acute heat stress. *The Journal of experimental biology*
16. Fujiwara Y, Hiroyama M, Sanbe A, Aoyagi T, Birumachi J, et al. 2007. Insulin hypersensitivity in mice lacking the V1b vasopressin receptor. *The Journal of physiology* 584:235-44
17. Knepper MA. 1997. Molecular physiology of urinary concentrating mechanism: regulation of aquaporin water channels by vasopressin. *The American journal of physiology* 272:F3-12
18. Schrier RW. 2006. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 17:1820-32
19. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. 1985. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Annals of internal medicine* 102:164-8

20. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. 1979. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *The American journal of physiology* 236:F321-32
21. Fenske W, Stork S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. 2009. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94:123-9
22. Robertson GL. 1994. The use of vasopressin assays in physiology and pathophysiology. *Seminars in nephrology* 14:368-83
23. Cadnapaphornchai MA, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Knepper MA, Schrier RW. 2003. Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance. *American journal of physiology. Renal physiology* 285:F965-71
24. Henriksen JH, Moller S. 1998. Haemodynamics and fluid retention in liver disease. *Italian journal of gastroenterology and hepatology* 30:320-32
25. Preibisz JJ, Sealey JE, Laragh JH, Cody RJ, Weksler BB. 1983. Plasma and platelet vasopressin in essential hypertension and congestive heart failure. *Hypertension* 5:1129-38
26. Kluge M, Riedl S, Erhart-Hofmann B, Hartmann J, Waldhauser F. 1999. Improved extraction procedure and RIA for determination of arginine⁸-vasopressin in plasma: role of premeasurement sample treatment and reference values in children. *Clinical chemistry* 45:98-103
27. Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. 1973. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *The Journal of clinical investigation* 52:2340-52
28. Baumann G, Dingman JF. 1976. Distribution, blood transport, and degradation of antidiuretic hormone in man. *The Journal of clinical investigation* 57:1109-16
29. Szinnai G, Morgenthaler NG, Berneis K, Struck J, Muller B, et al. 2007. Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 92:3973-8

30. Morgenthaler NG, Struck J, Jochberger S, Dunser MW. 2008. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 19:43-9
31. Land H, Schutz G, Schmale H, Richter D. 1982. Nucleotide sequence of cloned cDNA encoding bovine arginine vasopressin-neurophysin II precursor. *Nature* 295:299-303
32. Holwerda DA. 1972. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *European journal of biochemistry / FEBS* 28:334-9
33. Holwerda DA. 1972. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. 2. Primary structure. *European journal of biochemistry / FEBS* 28:340-6
34. Smyth DG, Massey DE. 1979. A new glycopeptide in pig, ox and sheep pituitary. *Biochemical and biophysical research communications* 87:1006-10
35. Barat C, Simpson L, Breslow E. 2004. Properties of human vasopressin precursor constructs: inefficient monomer folding in the absence of copeptin as a potential contributor to diabetes insipidus. *Biochemistry* 43:8191-203
36. Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A. 2005. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, is elevated in serum of sepsis patients. *Peptides* 26:2500-4
37. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. 2006. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clinical chemistry* 52:112-9
38. Robertson GL, Athar S. 1976. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 42:613-20
39. Saleem U, Khaleghi M, Morgenthaler NG, Bergmann A, Struck J, et al. 2009. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of

- insulin resistance and metabolic syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 94:2558-64
40. Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, et al. 2009. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 54:60-8
 41. Urwyler SA, Schuetz P, Fluri F, Morgenthaler NG, Zweifel C, et al. 2010. Prognostic value of copeptin: one-year outcome in patients with acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 41:1564-7
 42. Adroge HJ, Madias NE. 2000. Hyponatremia. *The New England journal of medicine* 342:1581-9
 43. Kumar S, Berl T. 1998. Sodium. *Lancet* 352:220-8
 44. Hawkins RC. 2003. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 337:169-72
 45. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. 2006. Incidence and prevalence of hyponatremia. *The American journal of medicine* 119:S30-5
 46. Adroge HJ. 2005. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *American journal of nephrology* 25:240-9
 47. Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. 2009. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie* 56:151-67
 48. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, et al. 2006. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *The New England journal of medicine* 355:2099-112
 49. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, et al. 2010. Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25:554-63
 50. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. 2010. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture

- occurrence. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 5:275-80
51. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. 2006. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *The American journal of medicine* 119:71 e1-8
 52. Ellison DH, Berl T. 2007. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *The New England journal of medicine* 356:2064-72
 53. Arieff AI. 2006. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *The American journal of medicine* 119:S59-64
 54. Verbalis JG. 2003. Disorders of body water homeostasis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 17:471-503
 55. Weisberg LS. 1989. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *The American journal of medicine* 86:315-8
 56. Ellis SJ. 1995. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 88:905-9
 57. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. 2000. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 8:192-7
 58. Baylis PH. 2003. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *The international journal of biochemistry & cell biology* 35:1495-9
 59. Abraham WT, Schrier RW. 1994. Body fluid volume regulation in health and disease. *Advances in internal medicine* 39:23-47
 60. Bartter FC, Schwartz WB. 1967. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American journal of medicine* 42:790-806
 61. Wolfson B, Manning RW, Davis LG, Arentzen R, Baldino F, Jr. 1985. Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin mRNA in neurones after adrenalectomy. *Nature* 315:59-61
 62. Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB, Jr., et al. 1996. Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin

- release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *The Journal of clinical investigation* 97:2045-50
63. Papanek PE, Raff H. 1994. Physiological increases in cortisol inhibit basal vasopressin release in conscious dogs. *The American journal of physiology* 266:R1744-51
64. Raff H. 1987. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *The American journal of physiology* 252:R635-44
65. Watts AG, Tanimura S, Sanchez-Watts G. 2004. Corticotropin-releasing hormone and arginine vasopressin gene transcription in the hypothalamic paraventricular nucleus of unstressed rats: daily rhythms and their interactions with corticosterone. *Endocrinology* 145:529-40
66. Kovacs KJ, Foldes A, Sawchenko PE. 2000. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 20:3843-52
67. Ma XM, Aguilera G. 1999. Differential regulation of corticotropin-releasing hormone and vasopressin transcription by glucocorticoids. *Endocrinology* 140:5642-50
68. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. 1982. Neurogenic disorders of osmoregulation. *The American journal of medicine* 72:339-53
69. Mount DB. 2009. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Seminars in nephrology* 29:196-215
70. Kilpatrick ES. 2006. Disorders of sodium balance: hypothyroidism and hyponatraemia: an old wives' tale? *BMJ (Clinical research ed.)* 332:854
71. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. 2006. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clinical endocrinology* 64:598-9
72. Shakir MK, Krook LS, Schraml FV, Hays JH, Clyde PW. 2008. Symptomatic hyponatremia in association with a low-iodine diet and levothyroxine withdrawal prior to I131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 18:787-92

73. Davison JM, Shiells EA, Philips PR, Lindheimer MD. 1990. Influence of humoral and volume factors on altered osmoregulation of normal human pregnancy. *The American journal of physiology* 258:F900-7
74. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, et al. 1997. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 156:1669-78
75. Chute JP, Taylor E, Williams J, Kaye F, Venzon D, Johnson BE. 2006. A metabolic study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 12:888-96
76. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. 1980. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Annual review of medicine* 31:315-27
77. Fenske W, Allolio B. 2010. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone: Diagnostic and Therapeutic Advances. *Horm Metab Res* 42:691-702
78. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, et al. 2005. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *The New England journal of medicine* 352:1884-90
79. Glover DJ, Glick JH. 1987. Metabolic oncologic emergencies. *CA: a cancer journal for clinicians* 37:302-20
80. Silverman P, Distelhorst CW. 1989. Metabolic emergencies in clinical oncology. *Seminars in oncology* 16:504-15
81. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. 2000. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 11:1061-5
82. Campling BG, Sarda IR, Baer KA, Pang SC, Baker HM, et al. 1995. Secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin by small cell lung cancer. *Cancer* 75:2442-51

83. Comis RL, Miller M, Ginsberg SJ. 1980. Abnormalities in water homeostasis in small cell anaplastic lung cancer. *Cancer* 45:2414-21
84. Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DP, Jr., Brennan J, et al. 1993. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer research* 53:67-74
85. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. 1995. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *Journal of internal medicine* 238:97-110
86. Kinzie BJ. 1987. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clinical pharmacy* 6:625-33
87. Langfeldt LA, Cooley ME. 2003. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in malignancy: review and implications for nursing management. *Clinical journal of oncology nursing* 7:425-30
88. Decaux G, Soupart A. 2003. Treatment of symptomatic hyponatremia. *The American journal of the medical sciences* 326:25-30
89. Goh KP. 2004. Management of hyponatremia. *American family physician* 69:2387-94
90. Robertson GL. 2001. Antidiuretic hormone. Normal and disordered function. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 30:671-94, vii
91. Poe CM, Taylor LM. 1989. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: assessment and nursing implications. *Oncology nursing forum* 16:373-81
92. Berghmans T. 1996. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 4:341-50
93. Berl T. 1990. Treating hyponatremia: what is all the controversy about? *Annals of internal medicine* 113:417-9

94. Sjoblom E, Hojer J, Ludwigs U, Pirskanen R. 1997. Fatal hyponatraemic brain oedema due to common gastroenteritis with accidental water intoxication. *Intensive care medicine* 23:348-50
95. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. 1987. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *The New England journal of medicine* 317:1190-5
96. Janicic N, Verbalis JG. 2003. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 32:459-81, vii
97. Palmer BF, Gates JR, Lader M. 2003. Causes and management of hyponatremia. *The Annals of pharmacotherapy* 37:1694-702
98. Laurenco R, Karp BI. 1997. Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Annals of internal medicine* 126:57-62
99. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS, Jr. 1986. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *The New England journal of medicine* 314:1535-42
100. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. 1991. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *The Journal of clinical investigation* 88:303-9
101. Strange K. 1992. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 3:12-27
102. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. 1995. Regulation of cell volume in health and disease. *The New England journal of medicine* 333:1260-6
103. Sterns RH, Silver SM. 2006. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *The American journal of medicine* 119:S12-6
104. Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A, Boom A, Schiettecatte J, et al. 2011. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 22:1834-45

105. Martin RJ. 2004. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 75 Suppl 3:iii22-8
106. Karp BI, Lauren R. 1993. Pontine and extrapontine myelinolysis: a neurologic disorder following rapid correction of hyponatremia. *Medicine* 72:359-73
107. Elisaf MS, Konstantinides A, Siamopoulos KC. 1996. Chronic hyponatremia due to reset osmostat in a patient with colon cancer. *American journal of nephrology* 16:349-51
108. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. 1957. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The American journal of medicine* 23:529-42
109. Decaux G. 2001. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin receptor antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *The American journal of medicine* 110:582-4
110. Miller PD, Linas SL, Schrier RW. 1980. Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 243:2513-5
111. Forrest JN, Jr., Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. 1978. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *The New England journal of medicine* 298:173-7
112. Robertson GL. 2006. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *The American journal of medicine* 119:S36-42
113. Schrier RW. 2006. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *The American journal of medicine* 119:S47-53
114. Schrier RW. 1985. Treatment of hyponatremia. *The New England journal of medicine* 312:1121-3

115. Verbalis JG. 2002. Vasopressin V2 receptor antagonists. *Journal of molecular endocrinology* 29:1-9
116. Palm C, Pistrosch F, Herbrig K, Gross P. 2006. Vasopressin antagonists as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *The American journal of medicine* 119:S87-92
117. Greenberg A, Verbalis JG. 2006. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney international* 69:2124-30
118. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, et al. 2010. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 21:705-12
119. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, et al. 2012. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *The New England journal of medicine* 367:2407-18
120. Szinnai G, Schachinger H, Arnaud MJ, Linder L, Keller U. 2005. Effect of water deprivation on cognitive-motor performance in healthy men and women. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology* 289:R275-80
121. Kluthe R. 1987. Praxisorientiertes Dialogsystem für Ernährung und Diätberatung. *Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft*
122. Berneis K, Ninnis R, Haussinger D, Keller U. 1999. Effects of hyper- and hypoosmolality on whole body protein and glucose kinetics in humans. *The American journal of physiology* 276:E188-95
123. Bhagat CI, Garcia-Webb P, Fletcher E, Beilby JP. 1984. Calculated vs measured plasma osmolalities revisited. *Clinical chemistry* 30:1703-5
124. Bullinger M. 2000. Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36 Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt* 43:190-7
125. Matsuura T. 2012. [Hyponatremia in cancer patients]. *Nihon Jinzo Gakkai shi* 54:1016-22
126. Tarlov AR, Ware JE, Jr., Greenfield S, Nelson EC, Perrin E, Zubkoff M. 1989. The Medical Outcomes Study. An application of methods for monitoring the

- results of medical care. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 262:925-30
127. Bliss DP, Jr., Battey JF, Linnoila RI, Birrer MJ, Gazdar AF, Johnson BE. 1990. Expression of the atrial natriuretic factor gene in small cell lung cancer tumors and tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute* 82:305-10
128. Thompson C, Berl T, Tejedor A, Johannsson G. 2012. Differential diagnosis of hyponatraemia. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* 26 Suppl 1:S7-15
129. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Stork S. 2010. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *The American journal of medicine* 123:652-7
130. Krol M, Koopman M, Uyl-de Groot C, Punt CJ. 2007. A systematic review of economic analyses of pharmaceutical therapies for advanced colorectal cancer. *Expert opinion on pharmacotherapy* 8:1313-28
131. Khan SQ, Dhillon OS, O'Brien RJ, Struck J, Quinn PA, et al. 2007. C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester Acute Myocardial Infarction Peptide (LAMP) study. *Circulation* 115:2103-10
132. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Muller C, et al. 2007. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *European journal of clinical investigation* 37:145-52
133. Jochberger S, Morgenthaler NG, Mayr VD, Luckner G, Wenzel V, et al. 2006. Copeptin and arginine vasopressin concentrations in critically ill patients. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91:4381-6
134. Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, et al. 2012. Hyponatraemia during psychopharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 15:739-48

135. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. 1998. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *International journal of geriatric psychiatry* 13:12-5
136. Kirby D, Harrigan S, Ames D. 2002. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *International journal of geriatric psychiatry* 17:231-7
137. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T, Deray G. 2002. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clinical pharmacology and therapeutics* 71:503-7
138. Castrillon JL, Mediavilla A, Mendez MA, Cavada E, Carrascosa M, Valle R. 1993. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *Journal of internal medicine* 233:89-91
139. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, Konig C, et al. 2008. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro endocrinology letters* 29:341-6
140. Bhandari SS, Loke I, Davies JE, Squire IB, Struck J, Ng LL. 2009. Gender and renal function influence plasma levels of copeptin in healthy individuals. *Clinical science (London, England : 1979)* 116:257-63
141. Katan M, Fluri F, Morgenthaler NG, Schuetz P, Zweifel C, et al. 2009. Copeptin: a novel, independent prognostic marker in patients with ischemic stroke. *Annals of neurology* 66:799-808
142. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, et al. 2007. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 131:1058-67
143. Giannopoulos G, Deftereos S, Panagopoulou V, Kossyvakis C, Kaoukis A, et al. 2013. Copeptin as a biomarker in cardiac disease. *Current topics in medicinal chemistry* 13:231-40

144. Charpentier S, Lepage B, Maupas-Schwalm F, Cinq-Frais C, Bichard-Breaud M, et al. 2013. Copeptin Improves the Diagnostic Performance of Sensitive Troponin I-Ultra but Cannot Rapidly Rule Out Non-ST-Elevation Myocardial Infarction at Presentation to an Emergency Department. *Annals of emergency medicine*
145. Sinert R, Spektor M. 2005. Evidence-based emergency medicine/rational clinical examination abstract. Clinical assessment of hypovolemia. *Annals of emergency medicine* 45:327-9
146. McGee S, Abernethy WB, 3rd, Simel DL. 1999. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA : the journal of the American Medical Association* 281:1022-9
147. Cohn JN. 1967. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 199:118-22
148. Sherman RA, Eisinger RP. 1982. The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 247:3121-4
149. Bonios MJ, Terrovitis JV, Kaldara E, Ntalianis A, Nanas JN. 2011. The challenge of treating congestion in advanced heart failure. *Expert review of cardiovascular therapy* 9:1181-91
150. Stevenson LW, Perloff JK. 1989. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 261:884-8
151. Rianthavorn P, Cain JP, Turman MA. 2008. Use of conivaptan to allow aggressive hydration to prevent tumor lysis syndrome in a pediatric patient with large-cell lymphoma and SIADH. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 23:1367-70
152. Ectopic ADHSTRG, Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, et al. 2011. Clinical implication of the antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonist mozavaptan hydrochloride in patients with ectopic ADH syndrome. *Japanese journal of clinical oncology* 41:148-52

153. Boertien WE, Meijer E, Zittema D, van Dijk MA, Rabelink TJ, et al. 2012. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 27:4131-7
154. Morgenthaler NG. 2010. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function. *Congestive heart failure (Greenwich, Conn.)* 16 Suppl 1:S37-44
155. Katan M, Christ-Crain M. 2010. The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness. *Swiss medical weekly* 140:w13101
156. Marshall JC, Reinhart K. 2009. Biomarkers of sepsis. *Critical care medicine* 37:2290-8

7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Schematische Darstellung des Präprovasopressins	3
Abbildung 3 Korrelation zw. logCopeptin mit Serum-Natrium (mmol/L)(A) (21)	5
Abbildung 4 Korrelation zw. logCopeptin Urin-Osmolalität (mosmol/kg)(B) (21)	5
Abbildung 2 Prinzip des Copeptin Sandwich Immunoassays	4
Abbildung 5 Algorithmus zur Differentialdiagnostik Hyponatriämie n.Verbalis 2003 (18; 52)7	
Abbildung 6 Typen des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (74; 75)	11
Abbildung 7 Algorithmus für die Therapie der Hyponatriämie beim SIADH n. Ellison (50)	16
Abbildung 8 Ablauf der Versuche zur Veränderung der Osmolalität und Volumenstatus(29)22	
Abbildung 9 Boxplot des logCopeptins in den einzelnen Krankenhaus-Gruppen	31
Abbildung 10 Boxplot des logCopeptins in den einzelnen untersuchten Gruppen	34
Abbildung 11 Relation des logCopeptins (pmol/L) zu Übelkeit (A) und Schmerz (B)	35
Abbildung 12 Relation von logCopeptin (pmol/L) zu Plasma-Natrium (mmol/L)	36
Abbildung 13 Korrelation des logCopeptins(pmol/L) zur Plasma-Osmolalität(mosmol/kg)I	37
Abbildung 14 Korrelation des logCopeptins(pmol/L) zur Plasma-Osmolalität(mosmol/kg)II	38
Abbildung 15 Algorithmus zur Differentialdiagnose und Therapie der Hyponatriämie unter Einbezug des Copeptin	48

7.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ätiologie der hypovolämen Hyponatriämie (3)	9
Tabelle 2 Ätiologie der euvolämen und hypervolämen Hyponatriämie (3)	10
Tabelle 3 Ätiologie des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (50)	12
Tabelle 4 Demographische Daten der Gesunden-Gruppe	26
Tabelle 5 Copeptin (pmol/L) und Osmolalität (mosmol/kg) in der Gesunden-Gruppe	26
Tabelle 6 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität in der Gesunden-Gruppe	27
Tabelle 7 Natrium-, Osmolalitäts- und Copeptin-Spiegel in der Gesunden-Gruppe (29)	28
Tabelle 8 Demographische Daten der Krankenhaus-Gruppe	28
Tabelle 9 Copeptin (pmol/L), Osmolalität (mosmol/kg) in der Krankenhaus-Gruppe	29
Tabelle 10 Signifikanzniveaus in der Krankenhaus-Gruppe	29
Tabelle 11 Copeptin der einzelnen Pathologien der Krankenhaus-Gruppe	30
Tabelle 12 Signifikanzniveaus in den Pathologie-Gruppen	30

Tabelle 13 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität in Krankenhaus-Gruppe	31
Tabelle 14 Demographische Daten der Malignom-Gruppe	32
Tabelle 15 Klinische Details der Malignom-Gruppe	33
Tabelle 16 Serum-Copeptin-Spiegel und Osmolalität in der Malignom-Gruppe	34
Tabelle 17 Signifikanzniveaus in der Malignom-Gruppe	34
Tabelle 18 Korrelationen zwischen Copeptin und Osmolalität, Natrium im Plasma und Urin in Malignom-Gruppe	36

7.3. Abkürzungen

µl	Mikroliter
°C	Grad in Celsius
%	Prozent
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ADH	Antidiuretisches Hormon
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AVP	Arginin-Vasopressin
Bzw.	beziehungsweise
CRH	Corticotropin-releasing Hormon
d	Tag
ECF	Extrazellularflüssigkeit
g	Gramm
h	Stunde/n
H ₂ O	Wasser
ICF	Intrazellularflüssigkeit
i.v.	intravenös
K ⁺	Kalium
kDa	kiloDalton
l	Liter
MDMA	3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol/L	Millimol pro Liter
mosmol/kg	Milliosmol pro Kilogramm

N	Anzahl
Na ⁺	Natrium
NEJM	New England Journal of Medicine
NaCl	Natriumchlorid
OSM _{ECF}	Osmolalität der Extrazellularflüssigkeit
OSM _{ICF}	Osmolalität der Intrazellularflüssigkeit
pmol/L	picomol pro Liter
p.o.	per os
rpm	rounds per minute
SF-12	Short Form 12 Gesundheitsfragebogen
SD	Standardabweichung
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSRI	Serotonin-Wiederaufnahme Hemmer
Tbl.	Tabelle
V ₂ R	Vasopressin-2-Rezeptor
vs.	versus
VAS	Visuelle Analogskala

Danksagung

Ich danke Herrn Direktor Prof. Dr. med. Hendrick Lehnert für die Möglichkeit, meine Arbeit an der Medizinischen Klinik I der Universität zu Lübeck durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Georg Brabant für die Überlassung des Themas sowie der Möglichkeit der Veröffentlichung meiner Ergebnisse. Des Weiteren danke ich ihm für die umfangreiche Unterstützung während der gesamten Erstellung und Überarbeitung der Arbeit, für die konstruktive Kritik und das immer offene Ohr bei Fragen.

Des Weiteren danke ich Herrn Stephan Werth für die Einführung in die Thematik und die organisatorische Hilfestellung.

Ganz herzlich möchte ich mich auch bei allen Mitarbeitern der Klinisch-Experimentellen Forschungseinrichtung Lübeck bedanken, die mir vor allem während der Durchführung der Experimente immer hilfreich zur Seite standen und für eine angenehme Arbeitsatmosphäre gesorgt haben. Hierfür danke ich im Besonderen Kirstin Nordhausen, Kerstin Wernecke, Carla Schulz und Angela Oldörp.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Familie, meinen Eltern Monika Wuttke und Stephan Wuttke sowie meinem Bruder Robert Wuttke, für die unermüdliche Unterstützung während des gesamten Studiums und den unendlichen Rückhalt in allen Bereichen des Lebens.

Lebenslauf

Name: Anna Wuttke
Geboren am: 01.06.1987, in Berlin



Hochschulstudium

2006-2012 Universität zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
Studium der Humanmedizin

Praktisches Jahr

April – Juni 12 Schön Klinik Neustadt, Neustadt in Holstein, Deutschland
Klinik für Neurologie, klinische Neurophysiologie
Feb – April 12 Sana Klinik Eutin, Eutin, Deutschland
Klinik der Unfall- und Viszeralchirurgie
Dez – Feb 12 Universitätsklinik zu Lübeck, Lübeck, Deutschland
Klinik für Gefäßchirurgie
Aug – Dez 11 Medizinische Klinik Borstel, Borstel, Deutschland
Fachkrankenhaus für Lungenerkrankungen, Infektionen, Allergien

Praktika

Jan – März 2013 Elmina Urban Health Centre, Elmina, Ghana
März 11 Kardiologische Arztpraxis Altmann & Claus, Berlin, Deutschland
September 11 Radiologische Praxis, Graf, Kern, Shogi, Wetzlar, Deutschland
März 10 Universitätsklinikum Charité, Berlin, Deutschland
Klinik für Infektiologie und Pneumologie
Aug – Sep 09 Christian Fellowship Hospital, Oddanchatram, Indien
Klinik für Intensivmedizin, Gynäkologie, Chirurgie, Innere Medizin
März 07 Edith Cavell Hospital, Peterborough, Großbritannien
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Beruflicher Werdegang

Seit April 2013 Assistenzärztin in der Klinik für Pneumologie und Beatmungsmedizin
Klinikum Bremen Ost, Bremen, Deutschland

Zeitraum der Dissertation

März 11 – Feb 2012 Probensammlung, -analyse und -auswertung

Bremen, den 12.03.2014

Publikationen

Wuttke A, Dixit KC, Szinnai G, Werth SC, Haagen U, Christ-Crain M, Morgenthaler N, Brabant G. 2013. **Copeptin as a marker for arginine-vasopressin/ antidiuretic hormone secretion in the diagnosis of paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion.** *Endocrine* 44(3):744-9

Bei dem vorliegenden Artikel handelt es sich nicht um die finale Version. Diese ist unter link.springer.com verfügbar.