

Aus der Medizinischen Klinik II des Zentrums für Innere Medizin der  
Universitätsmedizin Rostock  
Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten  
Direktor: Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

# STUDIE ZUM AUFTRETEN VON HYPONATRIÄMIE BEI INTENTIONELLER HYPOTHYREOSE VOR RADIOIODTHERAPIE

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

der

Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von

Rebecca Anna Sophie Dräger | Geb. 11.11.1993 in Berlin

aus Lunow-Stolzenhagen

Rostock | 2023

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00005122](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005122)

**Erstgutachter:** Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg

Einrichtung: Sektion Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten im Zentrum für Innere Medizin, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock

**Zweitgutachter:** Prof. Dr.med. Bernd J. Krause

Einrichtung: Klinik für Nuklearmedizin, Gertrudenplatz 1, 18057 Rostock

**Drittgutachter:** Priv.-Doz. Dr. med. Nicole Unger

Einrichtung: Universitätsklinikum Essen - Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel, Hufelandstr. 55, 45122 Essen

Jahr der Einreichung: 2023

Jahr der Verteidigung: 2025

### Danksagung

Ich bedanke mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Holger S. Willenberg für die Zuweisung des interessanten Themas und die durchgehend herzliche Betreuung und professionelle Unterstützung.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Krause und Herrn Dr. med. Heuschkel für die Unterstützung bei der Organisation und Beschaffung der Patientendaten.

Weiterhin danke ich Julia Quilitz und Elisabeth Heinrichs, die mir bei Formulierungsfragen stets zur Seite standen und mich immer wieder motivierten.

Meinen Eltern, Geschwistern und Großeltern sowie meinen Freunden gilt ebenfalls großer Dank für die Unterstützung während meines Studiums und im Berufseinstieg. Sie haben mich auf dem Weg zur Promotion begleitet und mir durch ihre Hilfe oft die nötige Zeit für die Arbeit an der Dissertation verschafft.

Inhaltsverzeichnis

---

		<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>2</b>
1.1	Definition und Pathophysiologie der Hyponatriämie	2
1.2	Ätiologie der Hyponatriämie	3
1.3	Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie	6
1.4	Schilddrüsenhormonregelkreis	7
1.4	Hyponatriämie und Hypothyreose	9
1.5	Fragestellung	10
<b>2</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>12</b>
2.1	Studiendesign	12
2.2	Daten und Studienspezifische Untersuchungen	13
2.3	Statistische Analysen	13
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>15</b>
3.1	Klinische Charakteristika	15
3.2	Laborchemische Charakteristika	15
3.3	Korrelation zwischen Schilddrüsenparametern und Natrium	18
3.4	Korrelation von Schilddrüsenparametern mit anderen Elektrolyten	21
3.5	Einfluss von RAAS-Inhibitoren und Diuretika auf die Serumnatriumkonzentrationen	22
3.6	Einfluss von RAAS-Inhibitoren und Diuretika auf andere Elektrolyte	22
3.7	Korrelation von Schilddrüsenfunktionsparametern und Kreatinin	22
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>25</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>29</b>
<b>6</b>	<b>Thesen der Dissertation</b>	<b>31</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>32</b>
	<b>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</b>	<b>33</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>34</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>38</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>40</b>

### 1 Einleitung

---

#### 1.1 Definition und Pathophysiologie der Hyponatriämie

---

Die Hyponatriämie wird als die häufigste Störung des Elektrolythaushaltes im klinischen Alltag beschrieben (Upadhyay *et al.* 2006) und ist zumeist als Elektrolytverschiebung mit Serumnatriumwerten  $<135$  mmol/l (Spasovski *et al.* 2014) definiert. Laut einer dänischen Studie liegt die Prävalenz bei hospitalisierten Patienten bei ca. 15 % (Holland-Bill *et al.* 2015). Im intensivmedizinischen Bereich steigt die Prävalenz sogar bis auf 30 % an (Oude Lansink-Hartgring *et al.* 2016; Sim *et al.* 2020; DeVita *et al.* 1990). Eine Hyponatriämie kann zu einer Vielzahl unterschiedlicher Symptome in variabler Ausprägung führen und wird mit einer erhöhten Mortalität und längerer Verweildauer im Krankenhaus assoziiert (Upadhyay *et al.* 2009; Waikar *et al.* 2009; Holland-Bill *et al.* 2015). Man unterscheidet zwischen akuter ( $<48$  h) und chronischer ( $>48$  h) Hyponatriämie. Neben dieser Einteilung kann auch nach dem Schweregrad in mild (134–130 mmol/l), moderat (129–125 mmol/l) und schwer ( $<125$  mmol/l) oder nach der Symptomausprägung (mild oder schwer) unterteilt werden. Die Symptome können in milder Ausprägung zum Beispiel in Form von Kopfschmerzen, leichten Gedächtnisstörungen, Übelkeit oder erhöhter Fallneigung auftreten (Renneboog *et al.* 2006). Bei chronisch bestehender Hyponatriämie wurden zudem mehrfach Fälle von Osteoporose und Frakturen beobachtet (Hoorn *et al.* 2011, Ayus *et al.* 2016). In schweren Fällen kann die akute Hyponatriämie auch zu Erbrechen, Krampfanfällen und tiefer Somnolenz, bis hin zum Koma führen. Die Entwicklung dieser schweren und mitunter lebensbedrohlichen Symptome beruht auf dem erhöhten intrakraniellen Druck im Zuge eines Hirnödems. Die Hyponatriämie führt zu einem Ungleichgewicht der Osmolalität zwischen Gehirn und Plasma mit der Folge, dass Wasser vom extrazellulären Raum in den intrazellulären Raum übergeht und die Zellen des Gehirns anschwellen lässt. Natrium ist mit seinen begleitenden Anionen Chlorid und Bicarbonat maßgeblich für die Serumosmolalität verantwortlich. Es handelt sich pathophysiologisch grundlegend um einen relativen Überschuss an Gesamtkörperwasser bezogen auf das Gesamtkörpernatrium und -kalium. Für die Regulation dieses Verhältnisses spielen verschiedene Mechanismen und Hormone eine wichtige Rolle, einschließlich das im Hypophysenhinterlappen gebildete Hormon Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH), das natriumretinierende Hormon Aldosteron, welches in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) eingebunden ist, das Cortisol und andere Gluko- und Mineralokortikoide, natriuretische Peptide und – aktuell noch kontrovers diskutiert – die Schilddrüsenhormone (Spasovski *et al.* 2014). Die Vasopressinsekretion wird bei veränderter Osmolalität durch hypothalamische Osmorezeptoren angeregt. Ein weiterer wichtiger Regulationsmechanismus ist die Baroregulation. Detektieren die Barorezeptoren des Atriums, des Carotis-Sinus und des Aortenbogens eine Verminderung des Blutdruckes, führt dies zur vermehrten Ausschüttung von Vasopressin. Vasopressin führt über eine rezeptorvermittelte Signalkaskade zum Einbau von Aquaporinen, wasserdurchlässigen Kanälen, in das Tubulussystem der Niere und somit zur Resorption von Wasser. Die Baro- und Osmoregulation können die ADH-Ausschüttung unabhängig voneinander beeinflussen. Die ADH-Ausschüttung stimuliert gleichzeitig über den G-Protein gekoppelten V3-Rezeptor die Ausschüttung von adrenokortikotropem Hormon. Dadurch wird die Cortisolbildung in der *Zona fasciculata* der Nebennierenrinde gefördert. Erhöhte Cortisolspiegel

führen dann über einen negativen Feedbackmechanismus zur Hemmung der ADH-Sekretion aus der Hypophyse.

Liegt eine unregulierte Synthese und Ausschüttung von ADH vor, so spricht man vom Syndrom der inadäquaten Sekretion von antidiuretischem Hormon (SIADH) oder als Synonym aufgrund der Namensgeber vom Schwartz-Bartter-Syndrom (Schwartz *et al.* 1957).

### 1.2 Ätiologie der Hyponatriämie

---

Man kann die Hyponatriämie anhand des osmotischen Druckes in hypertone, isotone und hypotone Formen unterscheiden (Spasovski *et al.* 2014). Die Ätiologie der unterschiedlichen Formen ist sehr vielfältig und bis heute noch nicht vollständig erklärt (Verbalis *et al.* 2013).

#### *Hypertone Hyponatriämie*

Bei physiologischem Gesamtkörpertonium wird die effektive Serumosmolalität in diesem Fall durch andere Substanzen stark erhöht und es kommt zu einem Einstrom von Wasser aus dem intrazellulären in das extrazelluläre Kompartiment. Dadurch fällt der gemessene Serum-Natriumspiegel. Ein entgleister Diabetes mellitus oder Mannitol-Infusionen, beispielsweise im Rahmen der Behandlung eines Hirnödems, können diese Form der Hyponatriämie auslösen (Spasovski *et al.* 2014). Wichtig ist hierbei die Unterscheidung zwischen der effektiven Serumosmolalität und der gemessenen Serumosmolalität. In die effektive Osmolalität können nur Substanzen einbezogen werden, die auf den extrazellulären Raum beschränkt und nicht membrangängig sind. Aus diesem Grund werden zur Berechnung der effektiven Osmolalität Serum-Natrium, Serum-Kalium und Serum-Glukose herangezogen (Carlotti *et al.* 2001). Zur Berechnung der Serumosmolalität kann folgende Formel (Spasovski *et al.* 2014) angewendet werden:

$$\text{effektive Serumosmolalität (mmol/kg H}_2\text{O)} = 2 \times (\text{Serum-Na (mmol/l)} + \text{Serum-K (mmol/l)}) + \text{Serum Glukose (mmol/l)}.$$

Die Differenz zwischen gemessener und errechneter Osmolalität wird als osmotische Lücke bezeichnet. Wenn diese mehr als 10 mmol/l beträgt, kann von einer hypertonen Hyponatriämie ausgegangen werden. Zu beachten ist hierbei, dass bei Vorliegen einer Hyperglykämie ein Anstieg der Serumglukose um 5,5 mmol/l über den Normwert einen Abfall des Serumnatriums um durchschnittlich 2,4 mmol/l auslöst. Deshalb sollte die gemessene Serumnatriumkonzentration bei Vorliegen einer Hyperglykämie korrigiert werden. Für jeden Anstieg der Serumglukose um 5,5 mmol/l über den Normwert, addiert man 2,4 mmol/l zur Serumnatriumkonzentration (Hillier TA *et al.* 1999). Hierfür kann folgende Formel angewendet werden:

$$\text{korrigiertes Serum-Na (mmol/l)} = \text{Serum-Na (mmol/l)} + 2,4 \times [\text{Serum-Glukose (mmol/l)} - 5,5 \text{ (mmol/l)}] \div 5,5 \text{ (mmol/l)}$$

### *Isotone Hyponatriämie*

Im Falle einer isotonen Hyponatriämie wird die effektive Serumosmolalität ebenfalls durch osmotisch aktive Teilchen wie Glukose (zum Beispiel im Rahmen einer Hyperglykämie), Mannitol oder Glycin (Absorption im Rahmen urologischer oder gynäkologischer Eingriffe mit monopolem Instrument) erhöht (Madduri *et al.* 2006; Rassweiler *et al.* 2006), und es kommt zu einer Verschiebung von Wasser aus dem intrazellulären in den extrazellulären Raum. Das Resultat ist ein erniedrigter Serum-Natriumspiegel bei gleichbleibender effektiver Serumosmolalität (Pokaharel *et al.* 2011).

### *Hypotone Hyponatriämie*

Die hypotone Hyponatriämie entsteht durch die Erschöpfung der renalen Kapazität die Wasserausscheidung an die Wasseraufnahme und die osmotischen Verhältnisse im extrazellulären Kompartiment anzupassen. Je nach Volumenstatus kann die hypotone Hyponatriämie unterteilt werden in hypovolämische, normovolämische und hypervolämische Hyponatriämie. Diese Subtypen werden im Folgenden erklärt.

### *Hypovolämische Hyponatriämie*

Die hypovolämische Hyponatriämie ergibt sich aus einem parallel bestehenden Defizit an Gesamtkörperwasser und Gesamtkörpernatrium, wobei der Natriummangel verhältnismäßig größer ist. Die Abnahme des Plasmavolumens wird von den Barorezeptoren detektiert und es kommt zu einem Anstieg des Sympathikotonus mit begleitend vermehrter ADH-Sekretion um den Blutdruck aufrecht zu erhalten. Durch die verminderte renale Perfusion kommt es zur gesteigerten Freisetzung von Renin und Angiotensin was letztlich zur Aldosteronsekretion aus den Nebennieren führt und eine vermehrte  $\text{Na}^+$ -Rückresorption aus dem distalen Tubulus der Nieren bewirkt. Da sich in den weiter distalen Tubulussegmenten kaum noch osmotisch aktive Teilchen befinden, kommt zu einer zunehmenden Ausscheidung von freiem Wasser, Zusätzlich wirkt das Angiotensin als Durst-Stimulus, sodass im Zusammenspiel dieser Mechanismen eine Hyponatriämie entsteht.

Diuretika, vor allem Thiazid- und Schleifendiuretika, begünstigen die Entstehung einer hypovolämischen Hyponatriämie, welche dann mit einer hohen Urinnatriumkonzentration einhergeht. Thiaziddiuretika hemmen den  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Kotransporter im distalen Tubulus, wodurch es zur vermehrten Ausscheidung von  $\text{NaCl}$  und Wasser kommt (Salurese). Die physiologische Reaktion auf diesen Salzverlust ist eine gesteigerte Rückresorption über einen  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Austausch weiter distal im Tubulussystem. Es kommt somit zu Salzverlust und daraus resultierender Hypotonie begleitet von einer Hypokaliämie. Die Thiaziddiuretika lassen so ein künstliches Gitelman-Syndrom entstehen. Beim Gitelmansyndrom liegt ein Funktionsverlust des  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$ -Kotransporters aufgrund einer Genmutation vor (Viering *et al.* 2022).

Schleifendiuretika führen über die Hemmung des  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporters ein hypertones medulläres Interstitium herbei und steigern somit die Diurese. Dies entspricht dem Pathomechanismus beim Bartter-Syndrom, wobei hier ein Defekt der tubulären Transportproteine vorliegt (Bartter *et al.* 1998; Ravarotto *et al.* 2022)

Alle Diuretika bewirken letztlich eine Aldosteronausschüttung aus der Nebennierenrinde im Sinne eines sekundären Hyperaldosteronismus. Dadurch wird das Natrium im Sammelrohr fast vollständig rückresorbiert. Erst in der Kombination mit Inhibitoren des RAAS und somit einer Unterbrechung der physiologischen Gegenregulation, kommt es zur Ausbildung einer relevanten Hyponatriämie.

Weiterhin kann ein Volumenmangel bei parallel bestehendem Natriumverlust zum Beispiel im Zuge eines gastrointestinalen Infektes oder durch starkes Schwitzen zur Elektrolytentgleisung führen.

Das zerebrale Salzverlust-Syndrom und Hormonstörungen wie die primäre Nebenniereninsuffizienz werden in der Literatur ebenfalls als Ursachen aufgeführt (Spasovski *et al.* 2014).

### *Hypervolämische Hyponatriämie*

Die hypervolämische Hyponatriämie basiert auf einer Zunahme der extrazellulären Flüssigkeit mit verhältnismäßig geringerer Zunahme des Gesamtkörpernatriums. Pathophysiologisch können verschiedene Mechanismen zu dieser Form der Hyponatriämie führen. Eine ungleiche Volumenverteilung im venösen und arteriellen System kann zur barorezeptorvermittelten Ausschüttung von Vasopressin und natriuretischem Peptid führen wodurch es zur Flüssigkeitsretention und gesteigerter renaler Na<sup>+</sup>-Ausscheidung kommt. Ein sekundärer Hyperaldosteronismus kann über die Angiotensin-II vermittelte Durststimulation kombiniert mit einer medikamentösen Aldosteronantagonisierung und der damit einhergehenden verminderten Na<sup>+</sup>-Rückresorption ebenfalls zur hypervolämischen Hyponatriämie führen. Ein weiterer Entstehungsmechanismus ist die schlichte Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit konsekutiv verminderter Flüssigkeitsausscheidung und dem renalen Unvermögen zur Urinverdünnung (Ghaleb H. 2018). Klinisch präsentiert sich diese Form der Hyponatriämie z.B. im Zuge einer Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder beim nephrotischen Syndrom und geht häufig mit einer Ödembildung einher (Spasovski *et al.* 2014).

### *Normovolämische Hyponatriämie*

Die hypotone normovolämische Hyponatriämie entsteht durch eine Zunahme des Gesamtkörperwassers als Folge von erhöhter Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit verminderter Flüssigkeitsausscheidung. Bei initial normalem Gesamtkörpernatrium entsteht ein Verdünnungseffekt welcher zur Hyponatriämie führt.

Das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) beschreibt eine hypophysäre, oder im Rahmen von Tumorerkrankungen auch ektope Vasopressin-Sekretion, unabhängig von der effektiven Serumosmolalität und führt zu einer starken Antidiurese mit daraus folgender Hyponatriämie. Neben der vermehrten Vasopressinsekretion kann nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen auch eine Mutation im Vasopressin-2-Rezeptor zur erhöhten Wasserreabsorption und chronischer Hyponatriämie führen (Ranieri *et al.* 2019).

Die sekundäre Nebenniereninsuffizienz ist gekennzeichnet durch einen Mangel an Cortisol. Da Cortisol physiologischer Weise über einen negativen Feedbackmechanismus die Freisetzung von *Corticotropin-releasing* Hormon und Vasopressin hemmt, fehlt die Vasopressinsuppression und es kommt zur

verstärkten Wasserretention mit resultierender Hyponatriämie. Die Aldosteronproduktion wird bei der sekundären Nebenniereninsuffizienz weniger stark gehemmt als bei der primären Form, sodass die Hyponatriämie nur in geringem Maß auf den renalen Natriumverlust zurückgeführt werden kann (Fautini *et al.* 2006).

Psychogene Polydipsie und übermäßiges Trinken destillierten Wassers führen bei zu hoher Flüssigkeits- und verhältnismäßig geringer Salzzufuhr, ebenfalls zur Hyponatriämie. Vasopressin ist hier nicht beteiligt und die Urinsmolalität ist gering mit  $<100$  mOsm/kg (González *et al.* 2008, Musch *et al.* 2003). Die renale Kapazität zur Flüssigkeitsausscheidung richtet sich nach der Menge der zur Ausscheidung verfügbaren Osmolyte. Ist die Kapazität erschöpft, kann das zugeführte Wasser nicht mehr ausreichend ausgeschieden werden und es entsteht eine Verdünnung. Dies ist beim übermäßigen Konsum von Bier oder anderen geringprozentigen alkoholischen Getränken („Beer potomania“) (Joshi *et al.* 2018) oder einer salz- und proteinarmen Diät wie sie bei Patienten mit Anorexia nervosa vorliegt der Fall.

Auch die Hypothyreose wird in den diagnostischen Algorithmus der Hyponatriämie in der aktuellen Leitlinie mit einbezogen, obwohl der genaue Pathomechanismus nicht klar ist. Möglicherweise resultiert die schilddrüsenassoziierte Hyponatriämie aus einer reduzierten kardialen Leistung und verminderter GFR (Spasovski *et al.* 2014). Auf das Zusammenspiel von Hypothyreose und Hyponatriämie wird in den folgenden Kapiteln noch weiter eingegangen.

Im klinischen Alltag existieren häufig Mischformen aus organischer Grunderkrankung (z.B. Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz) kombiniert mit einer antihypertensiven und diuretischen Therapie, welche in die physiologischen Regelkreise (z.B. RAAS) eingreifen (Ghaleb H. 2018).

### *Pseudohyponatriämie*

Die Pseudohyponatriämie ist von den zuvor genannten „echten“ Hyponatriämien abzugrenzen, denn sie beschreibt einen Messartefakt, der durch einen stark erhöhten Lipid-, Glukose- oder Proteingehalt im Blut entstehen kann. Die nicht-wässrigen Bestandteile des Serums sind in diesem Fall erhöht, wodurch der Anteil wässriger Bestandteile erniedrigt ist. Dies führt dazu, dass sich der prozentuale Anteil des Wassers, in dem sich das Natrium befindet, verringert. Werden zur Natriumbestimmung Methoden verwendet, die auf einer Verdünnung der Plasma- oder Serumprobe beruhen, zeigt sich eine falsch tiefe Natriumkonzentration. Bei der Flammenfotometrie und der indirekten Potentiometrie ist dies der Fall (Turchin *et al.* 2003). Bei den moderneren ionenselektiven Elektroden wird Natrium direkt gemessen und derartige Messartefakte treten kaum noch auf.

## **1.3 Diagnostik und Therapie der Hyponatriämie**

---

Die Therapie der Hyponatriämie richtet sich nach dem zugrundeliegenden Pathomechanismus. Die Leitlinie von Spasovski *et al.* 2014 bietet einen diagnostischen Leitfaden im Sinne eines Entscheidungsbaumes. Demnach soll zunächst mittels Serumglukosebestimmung und Ermittlung der Serumsmolalität eine hyper- oder isotone Hyponatriämie ausgeschlossen werden, da sich die Therapie entsprechend der Genese wesentlich von der einer hypotonen Hyponatriämie unterscheidet. Anschließend muss die

Symptomschwere beurteilt werden um die Dringlichkeit des Therapiebeginns festzulegen. Wenn der Zustand des Patienten stabil ist, gibt die Bestimmung der Urinosmolalität Auskunft über die Konzentration des Harns. Eine Urinosmolalität von  $\leq 100$  mOsm/kg deutet auf einen starken Verdünnungseffekt z.B. im Rahmen einer primären Polydipsie oder z.B. Biergenuss mit parallel geringer Salzzufuhr hin. Wenn die Urinosmolalität  $\geq 100$  mOsm/kg ist, erlaubt die Bestimmung der Urinnatriumkonzentration eine weitere Differenzierung. Bei einer Urinnatriumkonzentration von  $\leq 30$  mmol/l ist von einem verminderten arteriellen Volumen auszugehen. Je nach klinischem Erscheinungsbild und extrazellulärem Flüssigkeitsstatus kann die Hyponatriämie dann z.B. einer Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder einem gastrointestinalen Infekt zugeordnet werden. Eine Urinnatriumkonzentration von  $\geq 30$  mmol/l könnte auf die Einnahme von Diuretika hindeuten oder für eine Niereninsuffizienz sprechen. Wenn beides ausgeschlossen ist, kommen z.B. ein SIADH, eine primäre oder sekundäre Nebenniereninsuffizienz, zerebrales Salzverlustsyndrom oder eine Hypothyreose als Ursache in Frage. Die Leitlinie empfiehlt bei Patienten unter diuretischer Therapie, diese immer auch als auslösenden Faktor der Hyponatriämie einzubeziehen und weist darauf hin, dass die Aussagekraft der Urinnatriumkonzentration unter Einnahme von Diuretika geschwächt ist. In der überwiegenden Anzahl der Fälle ist die Hyponatriämie nicht einer einzelnen Ursache zuzuordnen, sondern muss als multifaktoriell bedingt betrachtet werden. Das Vorkommen dieser Mischformen erschwert die Diagnostik zusätzlich (Ghaleb H. 2018)

Das therapeutische Vorgehen ist je nach Symptomschwere unterschiedlich. Wenn eine Hyponatriämie mit schweren Symptomen vorliegt, wird die prompte Einleitung einer intravenösen 3 %igen Kochsalzlösung unter kardiorespiratorischem Monitoring mit engmaschigen laborchemischen Kontrollen empfohlen. Wenn die Serumnatriumkonzentration um 5 mmol/l gestiegen ist, sollte auf eine 0,9 %ige Infusion umgestiegen werden. In den ersten 24 Stunden sollte die Serumnatriumkonzentration insgesamt um maximal 10 mmol/l gesteigert werden. Nach klinischer Stabilisierung des Patienten kann anschließend die weiterführende Diagnostik wie oben beschrieben eingeleitet und eine spezifische Therapie je nach auslösender Grunderkrankung begonnen werden. Bei Abwesenheit von schweren Symptomen wird empfohlen direkt den diagnostischen Algorithmus anzuwenden und so schnell wie möglich eine spezifische Therapie einzuleiten. Parallel kann initial einmalig eine 150 ml Infusion mit 3 %iger Kochsalzlösung verabreicht werden. Auch die Anwendung eines Vasopressinantagonisten, z.B. Tolvaptan, kann erwogen werden, wenn eine Exsikkose ausgeschlossen ist. In allen Konstellationen sollte bei ausbleibender klinischer Besserung weitere, z.B. bildgebende, Diagnostik erfolgen um differentialdiagnostisch andere Ursachen für die Symptome zu erkennen.

### **1.4 Schilddrüsenhormonregelkreis**

---

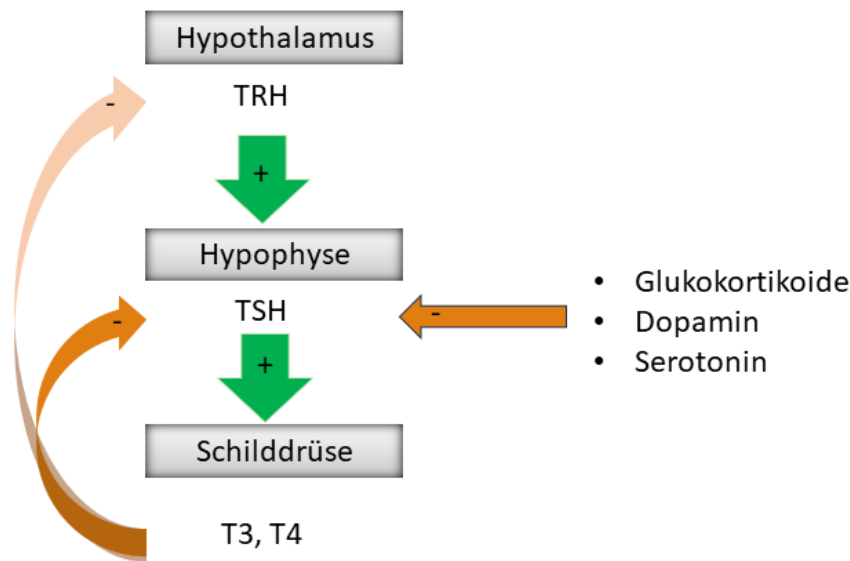
Die Schilddrüse ist ein endokrines Organ zur Produktion und Speicherung der Schilddrüsenhormone Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Tetraiodthyronin ( $T_4$ , Thyroxin). Das schmetterlingsförmige Organ liegt ventral im Bereich des Halses und besteht aus zwei Lappen, welche mittig über einen Steg, den sogenannten Isthmus verbunden sind. Das Schilddrüsenparenchym wird durch bindegewebige Septen in Läppchen (Lobuli) unterteilt. In diesen Lobuli befinden sich die hormonaktiven Schilddrüsenfollikel, welche zwei endokrine Zellarten, die Thyreozyten und die C-Zellen, beinhalten. Die Thyreozyten speichern und sezernieren Kolloid, ein gallertiges Sekret mit dem Hauptbestandteil Thyreoglobulin. Mit Thyreoglobulin

wird im Bedarfsfall das Schilddrüsenhormon aus den Thyreozyten freigesetzt. Diese Freisetzung unterliegt der Hypothalamus-Hypophysenachse, einem Regelkreis mit Feedbackmechanismus. Wird der Hypothalamus über Reize wie z.B. Kälte, Stress oder körperliche Belastung stimuliert, so wird Thyreoliberin, auch *Thyreotropin-releasing* Hormon (TRH) genannt, freigesetzt. Dieses bindet an G-Protein-gekoppelte Rezeptoren thyreotroper Zellen im Hypophysenvorderlappen und veranlasst im Sinne einer Signalamplifikation über die Phospholipase C und das dabei entstehende Inositoltriphosphat letztendlich eine Stimulation der Synthese von Thyroideastimulierendem Hormon (TSH). Dieses Glykoprotein stimuliert dann ebenfalls über einen G-Protein-gekoppelten Rezeptor an den Thyreozyten die Synthese und Ausschüttung von  $T_3$  und  $T_4$ , sowie die Aufnahme von Iodid in die Thyreozyten über den Natriumiodidsymporter. Steigende Serumkonzentrationen an  $T_3$  und  $T_4$  hemmen die TSH-Produktion in der Hypophyse im Sinne eines negativen Feedbackmechanismus. Ebenfalls hemmend wirken Somatostatin, Dopamin und Glukokortikoide. Die hypothalamische Ausschüttung von TRH wird durch die Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $T_4$  in geringerem Maß als an der Hypophyse ebenfalls gehemmt.

Im Serum liegt meist das weniger aktive  $T_4$  vor welches über das Enzym Deiodase in der Peripherie in das stärker wirksame  $T_3$  umgewandelt werden kann. Physiologischer Weise wirken die Schilddrüsenhormone  $T_3$  und  $T_4$  an verschiedenen Zielorganen im menschlichen Körper. Im kardiovaskulären System kommt es zur Zunahme der Kontraktilität und Herzfrequenz durch die vermehrte Expression von kardialen  $\beta$ -Rezeptoren. Dies führt zur Steigerung des Herzzeitvolumens und beeinflusst über die Durchblutung der Nieren auch das renale Tubulussystem. Der Grundumsatz wird durch den gesteigerten Sauerstoffverbrauch und die Erhöhung der Körpertemperatur ebenfalls erhöht. Außerdem ist das Schilddrüsenhormon für die Proteinsynthese, den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, das Wachstum von Skelett- und Nervensystem sowie für die Psyche von großer Bedeutung. Aus dem vielfältigen Wirkungsspektrum der Schilddrüsenhormone lassen sich die Symptome bei deren Fehlen ableiten. Diese sind unspezifisch, z.B. Müdigkeit, Haut-/Haar-Veränderungen, Konzentrationsstörungen, Kälteintoleranz, Menstruationsstörungen und Kurzatmigkeit können auftreten (Wilson *et al.* 2021; Carlé *et al.* 2015).

Neben den Thyreozyten befinden sich auch C-Zellen in den Schilddrüsenfollikeln, welche hauptsächlich das Hormon Calcitonin produzieren. Calcitonin ist als Gegenspieler des in den Nebenschilddrüsen gebildeten Parathormons an der Regulation der Serumkalzium- und Phosphatspiegel beteiligt. Es senkt den Kalziumspiegel über die Hemmung der Osteoklasten und führt über die Hemmung der renalen Kalziumrückresorption zur gesteigerten Kalziumausscheidung.

Abbildung 1 – Hormonregelkreis Schilddrüse



Die Schilddrüsenhormonausschüttung unterliegt einem Regelkreis mit Feedbackmechanismus. Wenn ausreichend Triiodthyronin (T3) und Tetraiodthyronin (T4) vorliegen, hemmt dies die Ausschüttung von *Thyreotropin-releasing* Hormon (TRH) und Thyroidea stimulierendem Hormon (TSH) aus dem Hypothalamus bzw. der Hypophyse. Zusätzlich haben auch Glukokortikoide, Dopamin und Serotonin einen hemmenden Einfluss auf Hypophysenebene.

#### 1.4 Hyponatriämie und Hypothyreose

Die Hypothyreose ist in den diagnostischen Algorithmus der Hyponatriämie oftmals fest eingebunden, obwohl die wissenschaftlichen Erkenntnisse über den Zusammenhang von Hyponatriämie und Hypothyreose nicht eindeutig sind (Reynolds *et al.* 2006; Fenske *et al.* 2010; Verbalis *et al.* 2013; Adrogé *et al.* 2014; Schäffler *et al.* 2015). In der aktuellen Leitlinie wird empfohlen, die Hypothyreose als Ursache abzuklären, bis durch weitere Forschungsarbeiten die Datenlage über den Zusammenhang von Hypothyreose und Hyponatriämie verbessert wurde (Spasovski *et al.* 2014). Die Hypothyreose beschreibt eine Unterversorgung des Körpers mit den Schilddrüsenhormonen. Sie kann angeboren oder erworben sein und man unterscheidet drei Formen: die primäre, sekundäre und tertiäre Hypothyreose. Die primäre Hypothyreose entsteht häufig autoimmun (zum Beispiel im Zuge einer Autoimmunthyreoiditis), kann jedoch auch iatrogen oder durch eine Minderversorgung durch Iod entstehen (Zimmermann *et al.* 2015). Die sekundäre und tertiäre Hypothyreose entsteht in Folge einer Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens (sekundäre Hypothyreose) oder des Hypothalamus (tertiäre Hypothyreose), wodurch sich ein Mangel an Thyroidea-stimulierendem-Hormon oder *Thyreotropin-releasing* Hormon ergibt (Devdhar *et al.* 2007). Zusätzlich wird die primäre Hypothyreose in latent (TSH oberhalb des Referenzbereiches, freies T<sub>4</sub> innerhalb des Referenzbereiches) und manifest (TSH oberhalb des Referenzbereiches, freies T<sub>4</sub> unterhalb des Referenzbereiches) untergliedert. In Europa liegt die Prävalenz der manifesten Hypothyreose in der Allgemeinbevölkerung je nach Definition, zwischen 0,2 % und 5,3 % (Chaker

*et al.* 2017), wobei Frauen häufiger betroffen sind als Männer (Garber *et al.* 2012; Melchert *et al.* 2003). Die Patienten leiden unter anderem an Müdigkeit, körperlichem Leistungsabfall, Kurzatmigkeit, Haarverlust, Veränderungen des Hautbildes, Kälteintoleranz und eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit (Carlé *et al.* 2015). Die Entstehung einer Hyponatriämie als Folge einer Hypothyreose kann durch unterschiedliche Pathomechanismen erklärt werden. Bei chronischer Hypothyreose nimmt die ADH-vermittelte verminderte Ausscheidung freien Wassers über die Nieren einen hohen Stellenwert ein (Liamis *et al.* 2017). Die vermehrte ADH-Sekretion resultiert aus der reduzierten kardialen Auswurfleistung, welche zur Stimulation von Barorezeptoren des *Sinus caroticus* führt. Die Abnahme des Herz-Zeit-Volumens führt durch die verminderte Durchblutung der Nieren und folglich reduzierter glomerulärer Filtrationsrate ebenfalls zur Vasopressin-Sekretion (Udovicic *et al.* 2017; Filippatos *et al.* 2013). Ein weiterer Auslöser ist die Abnahme des arteriellen Volumens durch die Flüssigkeitsverschiebung ins Interstitium bei Patienten mit Myxödem (Abuzaid *et al.* 2015). Auch unabhängig von der ADH-Sekretion wirkt sich die reduzierte GFR durch die verminderte Bereitstellung von Flüssigkeit im Tubulussystem negativ auf die Wasserausscheidung aus (Schmitz *et al.* 2001). Ein anderer Mechanismus wird bei Patienten in Vorbereitung auf eine Radioiodtherapie beschrieben. Die Patienten erhalten eine iodarme Diät und viel Flüssigkeit. Vor allem bei älteren und/oder weiblichen Patienten, sowie bei Patienten die mit Diuretika behandelt werden, soll dies eine Hyponatriämie begünstigen (Li *et al.* 2016). Tatsächlich ist der Entstehungsmechanismus der Hypothyreose-bedingten Hyponatriämie noch nicht vollständig verstanden und der Zusammenhang beider Krankheiten nicht einheitlich wissenschaftlich belegt. Die diesbezüglich vorhandenen Studien zeigen nur eine sehr schwache Verbindung zwischen Hypothyreose und Hyponatriämie (Croal *et al.* 1997; Baajafer *et al.* 1999; Asami *et al.* 2004). Mit einem Serum-Natriumabfall von nur 0,14 mmol/l je 10 µU/ml TSH-Anstieg konnte zwar eine Korrelation beider Parameter belegt werden, aber die klinische Relevanz bleibt fragwürdig (Warner *et al.* 2006). Aktuellere Studienergebnisse aus Japan zeigen hingegen eine steigende Hypothyreoseprävalenz bei zunehmendem Schweregrad der Hyponatriämie und unterstützen somit die Theorie der Hypothyreose-induzierten Hyponatriämie (Nagata *et al.* 2018). Des Weiteren wird in verschiedenen Fallberichten die Hyponatriämie im Rahmen eines Myxödems bei Hypothyreose beschrieben (Kargili *et al.* 2010; Schmitz *et al.* 2001; Koide *et al.* 1982).

### 1.5 Fragestellung

---

Für die Einleitung der richtigen Behandlung einer Hyponatriämie ist die Kenntnis über deren Ätiologie von großer Bedeutung. Die diagnostischen Maßnahmen sollen möglichst zielführend und evidenzbasiert durchgeführt werden. Zu diesem Zweck existieren Leitlinien, die von Experten nach aktueller Datenlage erstellt werden und den Stand der Wissenschaft widerspiegeln. In der aktuellen Leitlinie wird ein klinisch relevanter Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und Hypothyreose bezweifelt, die Berücksichtigung von Schilddrüsenfunktionsparametern wird im Rahmen der Diagnostik jedoch empfohlen, wie auch gezielte Untersuchungen zum Zusammenhang beider Krankheitsbilder in wissenschaftlichen Studien.

Diese Unsicherheit aufgreifend, definierten wir als Ziel dieser Arbeit, anhand einer retrospektiven Analyse die Serumelektrolytkonzentrationen ambulanter Patienten in hypothyreoter und eu- bzw. mild hyperthyreoter Stoffwechsellage zu vergleichen und somit folgende Fragestellungen zu beantworten.

- Ist es notwendig, die Hypothyreose als Ursache einer Hyponatriämie weiterhin in das diagnostische Prozedere der Hyponatriämie einzubinden?
- Welchen Einfluss haben antihypertensive Medikamente, die in das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eingreifen, auf die Veränderung der Serumelektrolyte Natrium, Kalium und Kalzium verglichen mit hypo- und eu- bzw. mild hyperthyreoten Zuständen?
- Ist eine etwaige Veränderung der Serumnatriumkonzentrationen an die Änderung der Schilddrüsenfunktion oder mehr an die Nierenfunktion gebunden, und wird letzteres durch die Änderung der Schilddrüsenfunktion beeinflusst?

Die damit verfolgte Haupthypothese lässt sich demnach wie folgt formulieren:

Die unkomplizierte akute Hypothyreose korreliert mit Serum-Natrium-Veränderungen im Sinne einer Hyponatriämie, und die Einbeziehung der Hypothyreose in die Diagnostik der Hyponatriämie hat ihre Berechtigung.

Die Überprüfung dieser Hypothese soll durch eine Studie in einer schilddrüsen-abladierten Patientenkohorte erfolgen, in der Elektrolytkonzentrationen vor und nach Radioiodtherapie, das heißt in hypothyreoter und eu- bzw. mild hyperthyreoter Stoffwechsellage untersucht und systematisch verglichen werden.

### 2 Patienten und Methoden

---

#### 2.1 Studiendesign

---

Die vorliegende Studie wurde im Rahmen der SHIP-PAGE Studie (*steroid hormones in patients with pituitary, adrenal and gonadal endocrinopathies*) durchgeführt und ist unter dem Aktenzeichen A2016-0088 bei der Ethikkommission an der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock registriert. Es wurden retrospektiv die Daten von Patienten erfasst, welche sich im Zeitraum von 2013 bis 2017 einer Radioiodtherapie in der Abteilung für Nuklearmedizin der Universitätsmedizin Rostock unterzogen haben. Alle Patienten wurden aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bereits chirurgisch durch eine Schilddrüsenablation behandelt. Für die Entfernung von eventuell vorhandenem Restgewebe unterzogen sie sich anschließend einer Radioiodtherapie. Um eine möglichst gute Aufnahme des radioaktiven Iod 131 zu erzielen, mussten sich die Patienten in einer hypothyreoten Stoffwechsellage befinden. Hohe TSH-Spiegel im Rahmen einer Hypothyreose induzieren die Expression des Natrium-Jodid-Symporters und regen somit das Schilddrüsengewebe besonders zur Iodaufnahme an. Die hohen TSH-Konzentrationen wurden entweder durch das Absetzen der L-Thyroxin-Substitution („echte“ Hypothyreose) oder durch die Verabreichung rekombinanten TSHs erreicht. Für die Untersuchungen in dieser Studie wurden nur die Daten von Patienten mit „echter“ Hypothyreose nach Absetzen des L-Thyroxins herangezogen. Im Anschluss an die Radioiodtherapie erhielten die Patienten wieder eine Substitution mit L-Thyroxin und kehrten in die Euthyreose und mitunter leichte Hyperthyreose zurück. Der TSH-Spiegel sollte möglichst niedrig sein, um potentiell zurückgebliebenen krankhaften Zellen keinen Wachstumsreiz zu bieten. Nach drei Monaten erschienen die Patienten erneut in der Klinik, um den Erfolg der Therapie mittels Schilddrüsenszintigrafie und erneuter TSH-Bestimmung zu überprüfen. Den Patienten wurde jeweils vor Beginn der Radioiodtherapie und zum Zeitpunkt der Kontrolle Blut abgenommen, sodass sich Serum-Elektrolytspiegel und Schilddrüsenfunktionsparameter in hypothyreoter und eu- bzw. hyperthyreoter Stoffwechsellage analysieren ließen. Patienten die die folgenden Kriterien erfüllten, wurden in die statistische Auswertung einbezogen:

- durchgeführte Radioiodtherapie und Kontrolluntersuchung innerhalb des Betrachtungszeitraums
- Vorliegen einer manifesten Hypothyreose mit TSH > 4  $\mu$ U/ml und freies T<sub>4</sub> unterhalb des Referenzbereichs (10,1 $\pm$ 1,2 SD bis 22,1 $\pm$ 2,3 SD pmol/l) (Schübel *et al.* 2016 DEGAM Leitlinie) zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie
- Vorliegen einer Eu- /Hyperthyreose zum Zeitpunkt der Kontrolle
- Volljährigkeit ( $\geq$ 18 Jahre)
- Abwesenheit schwerer Nierenfunktionsstörungen (eGFR < 15 ml/h).

Patienten welche sich unter einer antihypertensiven medikamentösen Therapie mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und/oder unter diuretischer Therapie befanden, wurden zu einer Untergruppe zusammengefasst und den Patienten ohne entsprechende Medikation gegenübergestellt. Dadurch sollte der Einfluss von Angiotensin-*Converting*-Enzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-1-Rezeptor-Inhibitoren (AT-1-Rezeptor-Inhibitoren) und Diuretika auf die Serum-Elektrolytspiegel untersucht werden.

### 2.2 Daten und Studienspezifische Untersuchungen

---

Die erhobenen Daten entstammen dem in der Klinik verwendeten Klinik-Informationssystem von SAP und dem elektronischen Verzeichnis von Arztbriefen. Mithilfe einer Liste der Patienten, die sich einer Radioiodtherapie unterzogen haben, konnte in diesen Programmen für jeden Patienten eine Suchanfrage gestellt werden. Von allen Patienten wurden die Angaben über Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, systolischer und diastolischer Blutdruck sowie die Medikamentenanamnese zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie und zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle in die Datensammlung aufgenommen. Außerdem wurden die schilddrüsenspezifischen Laborparameter TSH in  $\mu\text{U/ml}$ ,  $\text{fT}_3$  und  $\text{fT}_4$  in  $\text{pmol/l}$ , Kreatinin in  $\mu\text{mol/l}$  und die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kalzium in  $\text{mmol/l}$ , jeweils zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie und der Kontrolle, in eine Excel-Tabelle eingetragen. Die chemischen Analysen des Serumkreatinins und der Serumelektrolyte wurden mittels UniCel DxC 800 Synchron Clinical Systems (Beckann Coulter) durchgeführt. Die Bestimmung der Serumelektrolytkonzentrationen von Natrium und Kalium erfolgte mittels Potentiometrie und die des Calciums mittels Photometrie. Die Hyponatriämie wurde als Serumnatriumspiegel  $\leq 135 \text{ mmol/l}$  definiert, wobei eine weitere Differenzierung in milde ( $130\text{--}135 \text{ mmol/l}$ ), moderate ( $125\text{--}129 \text{ mmol/l}$ ) und schwere ( $\leq 124 \text{ mmol/l}$ ) Hyponatriämie erfolgte. Die Referenzkonzentrationen für Kalium und Kalzium wurden als  $3,6\text{--}5,1 \text{ mmol/l}$  und  $2,20\text{--}2,60 \text{ mmol/l}$  definiert. Die Bestimmung des Serum-TSH, des  $\text{fT}_3$  und  $\text{fT}_4$  erfolgte per Electrochemiluminescence Immunoassays Cobas e411 (Roche, Mannheim). Es galten hierbei Referenzwerte für TSH von  $0,27\text{--}4,2 \mu\text{U/ml}$ , für  $\text{fT}_3$  von  $3,13\text{--}6,76 \text{ pmol/l}$  und für  $\text{fT}_4$  von  $11,8\text{--}24,6 \text{ pmol/l}$ .

Parallel erfolgte eine Literaturrecherche über PubMed mit folgenden Stichpunkten: *Hyponatremia*, *Hypothyroidism*, *Hyponatremia AND Hypothyroidism*, *Creatinine AND Hypothyroidism*, *Hypokalemia AND Hypothyroidism*.

### 2.3 Statistische Analysen

---

Die Daten wurden mithilfe von Microsoft Excel tabellarisch geordnet und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS (IBM, Version 25) ausgewertet. Im ersten Schritt der Auswertung wurde eine deskriptive Statistik der untersuchten Laborwerte sowie der Patientencharakteristika Alter, Körpergewicht, Körpergröße, BMI, systolischer und diastolischer Blutdruckwert erstellt. Für die grafische Darstellung der Datenverteilung wurden Boxplots erstellt, welche zusätzlich Auskunft über die Streuung geben. Mithilfe des One-Sample-Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde anschließend jeder Parameter auf Normalverteilung getestet. Zusätzlich wurden die jeweils zu den Parametern gehörigen Histogramme unter Einbeziehung von Schiefeit und Exzess betrachtet. Für normalverteilte Daten wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Bei nicht normal verteilten Daten erfolgte die Berechnung von Median und 25. bzw. 75. Perzentile. Da es sich in diesem Studiendesign um eine verbundene Stichprobe handelt, wurden Änderungen eines Parameters vom Zeitpunkt der Radioiodtherapie (Hypothyreose) zum Zeitpunkt der Kontrolle (Euthyreose/Hyperthyreose) mit dem *Wilcoxon-Signed-Rank-Test* auf Signifikanz untersucht. Da die Daten in diesem Datensatz größtenteils keine Normalverteilung aufzeigten und zusätzlich eine große Streuung der Werte vorlag, wurde die Korrelation der verschiedenen Parameter untereinander mittels des Tests nach Spearman untersucht. Eine Signifikanz war gegeben, wenn

$p < 0,05$  war. Die Stärke der Korrelation wurde anschließend nach den Richtlinien von Cohen interpretiert (Cohen, J. 1988). Die Korrelation wurde zudem graphisch anhand von Streudiagrammen dargestellt.

Da sich von allen Patienten Daten in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose boten, konnte das Auftreten von Serumnatriumkonzentrationen  $< 135$  mmol/l in beiden Stoffwechsellagen verglichen werden. Die Anzahl an Patienten mit entsprechend niedrigen Natriumkonzentrationen wurde für beide Stoffwechsellagen ausgezählt und anschließend in Form von Kreuztabellen und mithilfe des Chi-Quadrattests ausgewertet. Um den Einfluss von besonders hohen TSH- und besonders niedrigen  $fT_3$ - und  $fT_4$ - Spiegeln in Hypothyreose zu untersuchen, wurden jeweils die 10 % der Patienten mit den höchsten TSH- bzw. niedrigsten  $fT_3$ - und  $fT_4$ - Spiegeln herausgestellt und das Auftreten von Fällen mit Serumnatriumkonzentrationen  $< 135$  mmol/l mit den übrigen Patienten verglichen. Um die beobachteten und erwarteten Werte in den Gruppen auf Signifikanz zu prüfen, wurde hier ebenfalls der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Ebenso wurde der Einfluss verschiedener Medikamente auf die Hyponatriämieprävalenz in der Kohorte getestet, indem die Patienten mit relevanter Medikation in einer Gruppe zusammengefasst und den übrigen Patienten gegenübergestellt wurden. Die Hyponatriämie wurde hierbei ebenfalls als Serumnatrium  $< 135$  mmol/l definiert.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika

Die Studie umfasst 152 Patienten, wovon 71 Patienten die Einschlusskriterien für die statistische Auswertung erfüllt haben. In Tabelle 1 wurden die klinischen Charakteristika der Patienten zusammengefasst. Der Anteil an weiblichen Patienten (n=49) lag mit 69 % deutlich über dem der Männer (n=22). Das durchschnittliche Alter lag bei 51,8 Jahren, wobei der jüngste Patient 19 und der älteste Patient 81 Jahre alt war. Der Anteil an Patienten, welche AT-1-Inhibitoren, ACE-Inhibitoren und/oder Diuretika einnehmen lag bei 35,2 %.

Tabelle 1 – klinische Charakteristika

Patienten	71
weiblich, n (%) / männlich, n (%)	49 (69) / 22 (31)
Alter in Jahren	51,8 (±15,5)
Größe in cm	172,4 (±10,0)
Gewicht in kg	85 (74–105)
BMI in kg/m <sup>2</sup>	30,6 (±6,7)
RR syst. in mmHg	140 (130–150)
RR dias. in mmHg	90 (80,0–96,3)

Die klinischen Charakteristika der Patienten werden gezeigt. Der Anteil weiblicher Patienten überwiegt. Die ganze Kohorte ist im Mittel adipös und zeigt leicht hypertensive Blutdruckwerte. Die in Klammern stehenden Werte entsprechen der Standardabweichung bzw. der 25.–75. Perzentile.

#### 3.2 Laborchemische Charakteristika

Von insgesamt 71 Patienten konnten die Schilddrüsenparameter und Serumelektrolytkonzentrationen in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose ausgewertet werden. In Hypothyreose lag der TSH-Wert im Mittel bei 70,7 (±30,1) µU/ml, fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> lagen im Median bei 1,1 (0,7–1,7) pmol/l bzw. 2,2 (1,3–3,2) pmol/l. In Euthyreose war erwartungsgemäß eine signifikante Änderung dieser Werte im Sinne eines TSH- Abfalles und fT<sub>3</sub>-/fT<sub>4</sub>-Anstieges zu beobachten. Auch die Serumkonzentrationen von Natrium, Kalium und Kreatinin veränderten sich statistisch signifikant (Wilcoxon). So lag der Median der Serumnatriumkonzentration in Hypothyreose bei 139,0 (138,0–141,0) mmol/l und in Euthyreose bei 140,0 (139,0–142,0) mmol/l. Die Serumkaliumkonzentrationen stiegen von Hypo- zu Euthyreose ebenfalls leicht an, von im Mittel 3,8 (±0,4) mmol/l auf 4,0 (±0,3) mmol/l. Besonders auffällig war die Reduktion des Serumkreatinins in euthyreoter Stoffwechsellage, sodass die diesbezüglichen Daten in einem gesonderten Kapitel beschrieben werden. Lediglich die Serumkalziumkonzentration zeigte keine

## ERGEBNISSE

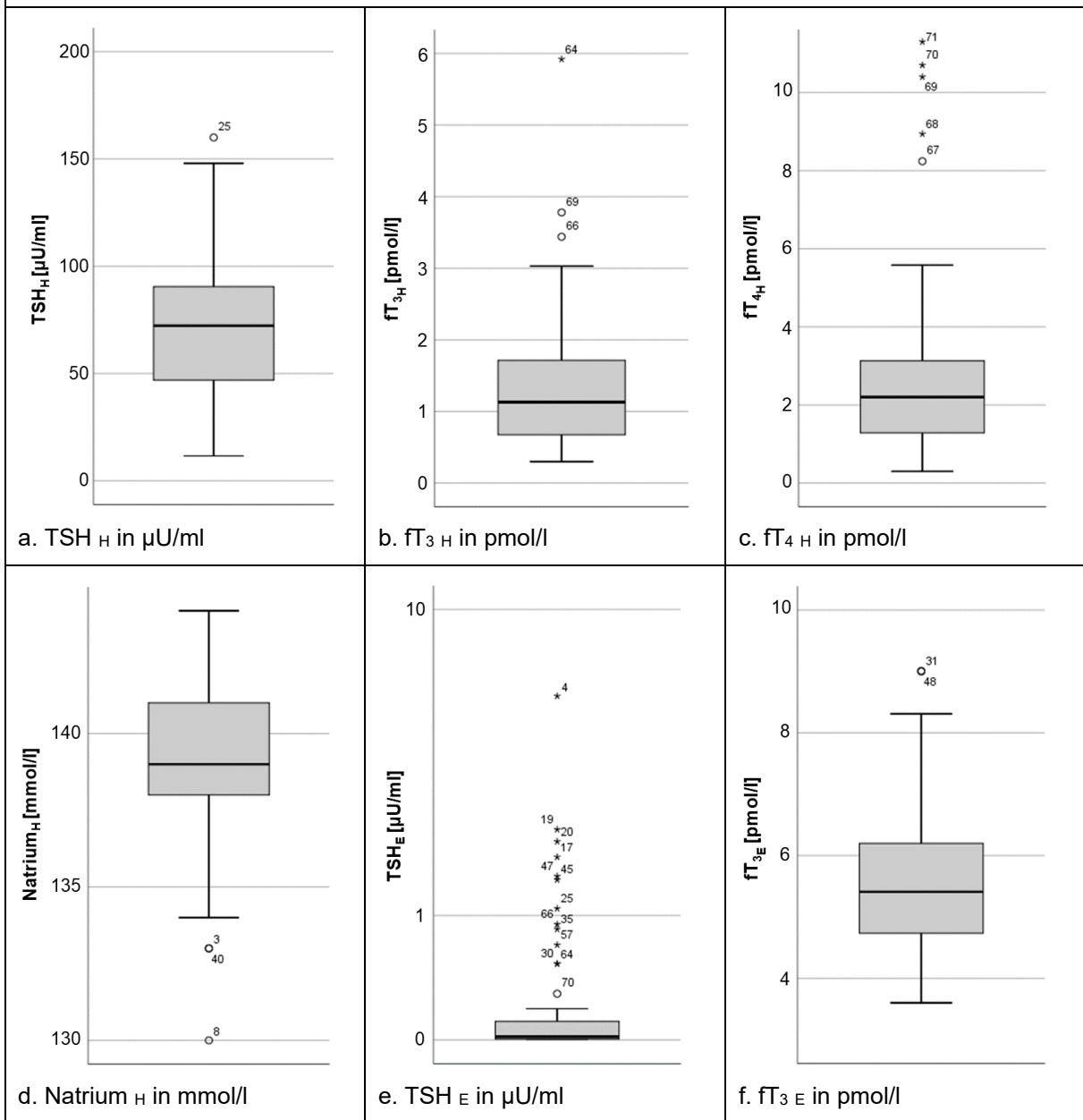
signifikante Änderung zwischen Hypo- und Euthyreose. Einen Überblick über die eben genannten Ergebnisse bietet Tabelle 2. Da in dieser Studie vor allem der Zusammenhang zwischen Schilddrüsenfunktion und Serumnatriumkonzentration beleuchtet werden soll, wurden die Serumkonzentrationen für TSH,  $fT_3$  und  $fT_4$  sowie Natrium in beiden Stoffwechsellagen in Abbildung 2 in Form von Boxplots grafisch dargestellt.

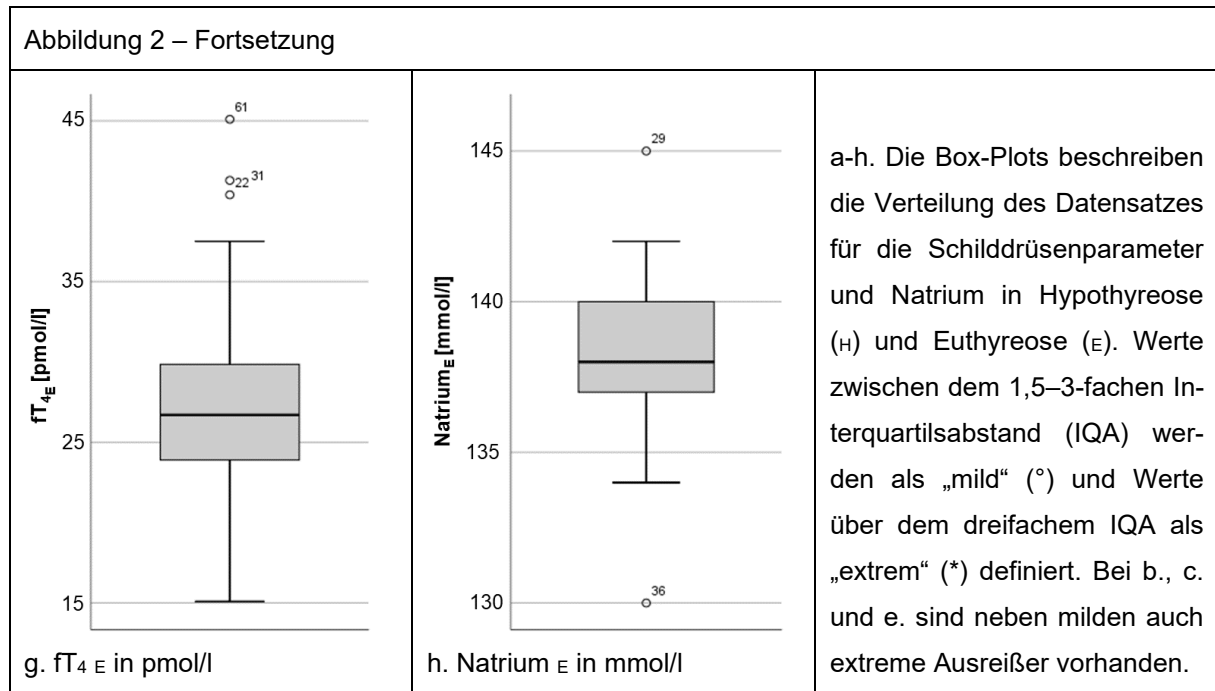
Tabelle 2 – laborchemische Charakteristika

	Hypothyreose	Eu/Hyperthyreose	Signifikanz
TSH ( $\mu$ U/ml)	71,05 ( $\pm$ 30,18)	0,02 (0,01–0,11)	$p < 0,001$
freies T3 (pmol/l)	11 (0,7–1,7)	5,4 (4,7–6,3)	$p < 0,001$
freies T4 (pmol/l)	2,2 (1,3–3,2)	26,7 (23,8–29,9)	$p < 0,001$
Natrium (mmol/l)	139,0 (138,0–141,0)	140,0 (139,0–142,0)	$p < 0,001$
Kalium (mmol/l)	3,8 ( $\pm$ 0,4)	4,0 ( $\pm$ 0,3)	$p < 0,001$
Kalzium (mmol/l)	2,3 (2,2–2,4)	2,3 ( $\pm$ 0,15)	$p = 0,249$
Kreatinin ( $\mu$ mol/l)	83,4 (71,7–95,3)	65,9 (14,1)	$p < 0,001$

Laborchemische Charakteristika zum Zeitpunkt der Radioiodtherapie (Hypothyreose) und zum Zeitpunkt der Kontrolle (Eu-/Hyperthyreose). Lediglich die Kaliumkonzentrationen zeigen sich in beiden Stoffwechsellagen als normalverteilt. Mit Ausnahme von Kalzium änderten sich alle Serumkonzentrationen der Parameter von Hypothyreose zu Euthyreose signifikant.

Abbildung 2 – grafische Darstellung der Serumkonzentration von Schilddrüsenfunktionsparametern und Natrium in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose





### 3.3 Korrelation zwischen Schilddrüsenparametern und Natrium

Obwohl die Serumnatriumkonzentration in der Hypothyreose etwas niedriger war als in der Eu-/Hyperthyreose, bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Schilddrüsenparametern und der Natriumkonzentration. Die Ergebnisse der Korrelationsuntersuchungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Graphisch wird dies in den Abbildungen 3 bis 5 in Form von Streudiagrammen abgebildet. In der gesamten Kohorte traten in Hypothyreose 4 Fälle und in Euthyreose 1 Fall von Hyponatriämie auf. Die Serumnatriumkonzentrationen dieser Patienten bewegten sich zwischen 130–134 mmol/l, was in diesem Studiendesign einer milden Hyponatriämie entspricht. Das gehäufte Auftreten von Serumnatriumwerten <135 mmol/l in der Hypothyreose gegenüber der Euthyreose zeigte im Chi-Quadratstest keinen signifikanten Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Werten (asymptotische Signifikanz  $p=0,172$ ). Zwei der vier Patienten in Hypothyreose befanden sich unter relevanter medikamentöser Therapie mit Ramipril und einer Kombination aus Ramipril, Hydrochlorothiazid (HCT) und Amlodipin.

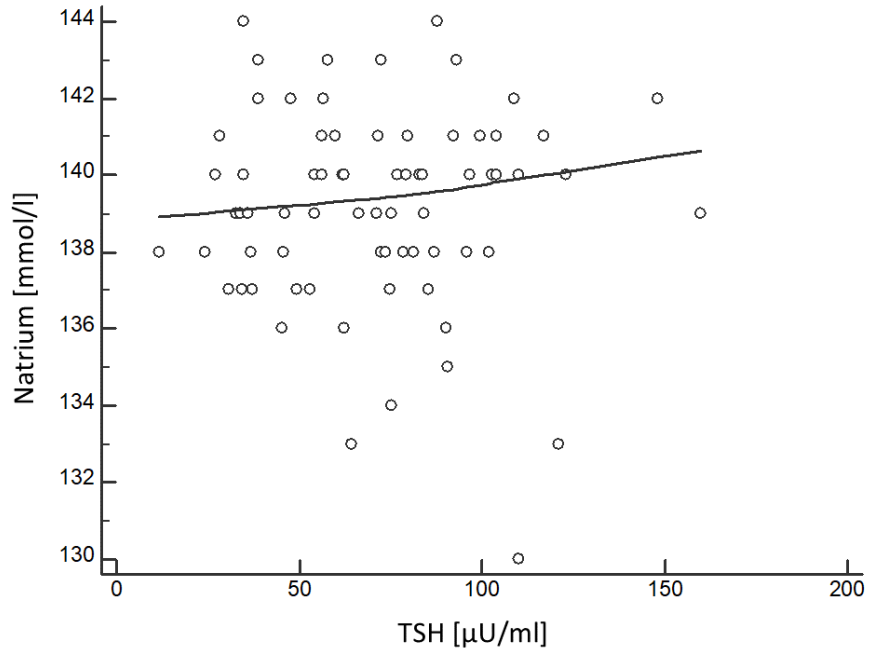
Um den Effekt besonders hoher TSH-Spiegel und besonders niedriger  $fT_3$ - und  $fT_4$ -Spiegel zu untersuchen, wurden aus den uns vorliegenden Patientendaten in Hypothyreose die Fälle entsprechend sortiert und analysiert. Unter den 10 % ( $n=7$ ) der Patienten mit den höchsten TSH-Spiegeln befanden sich 2 der insgesamt 4 Patienten mit Hyponatriämie. Die anderen 2 Patienten mit Serumnatriumkonzentrationen <135 mmol/l befanden sich entsprechend unter den restlichen 90 % ( $n=64$ ). In der Gegenüberstellung dieser Zahlen innerhalb einer Kreuztabelle ergab der Chi-Quadratstest eine asymptotische Signifikanz von  $p=0,005$ . Es liegt dementsprechend ein signifikanter Unterschied zwischen den beobachteten und erwarteten Werten vor. Unter den 10 % der Patienten mit den niedrigsten  $fT_4$ -Konzentrationen traten ebenfalls 2 Fälle mit Hyponatriämie auf. Die Kreuztabelle und der Chi-Quadratstest lieferten daher das gleiche Ergebnis wie bei den höchsten TSH-Spiegeln. Dahingegen zeigten sich bei den 10 % der

## ERGEBNISSE

---

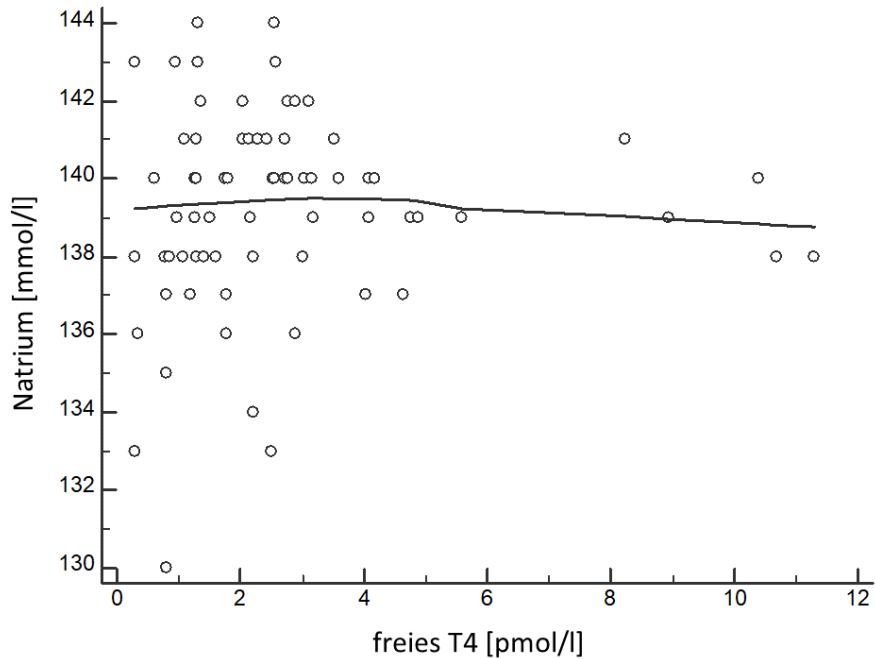
Patienten mit den niedrigsten  $fT_3$ -Konzentrationen keine Serumnatriumkonzentrationen  $<135$  mmol/l und die asymptotische Signifikanz im Chi-Quadratstest lag bei 0,499.

Abbildung 3 – Assoziation zwischen TSH und Natrium in Hypothyreose



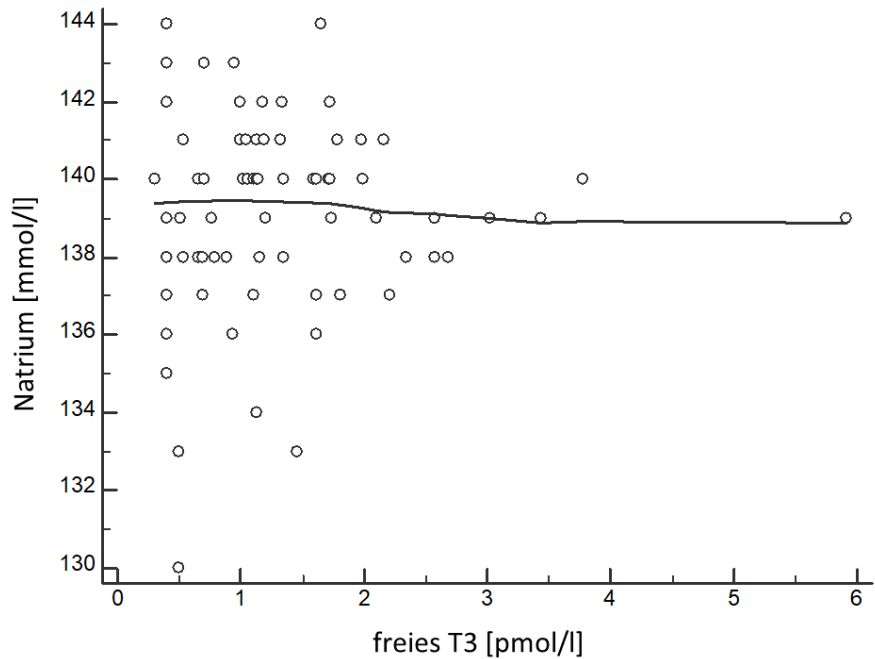
Diese Abbildung stellt die Verteilung von TSH-Spiegeln und Serumnatriumkonzentrationen dar und lässt erkennen, dass die Assoziation schwach ist. Statistisch lässt sich keine Korrelation nachweisen.

Abbildung 4 – Assoziation zwischen freiem T4 und Natrium in Hypothyreose



Diese Abbildung stellt die Verteilung von  $ft_4$ -Konzentrationen und Serumnatriumkonzentrationen dar und lässt erkennen, dass die Assoziation schwach ist. Statistisch lässt sich keine Korrelation nachweisen.

Abbildung 5 – Assoziation zwischen freiem T3 und Natrium in Hypothyreose



Diese Abbildung stellt die Verteilung von  $ft_3$ -Konzentrationen und Serumnatriumkonzentrationen dar und lässt erkennen, dass die Assoziation schwach ist. Statistisch lässt sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

### 3.4 Korrelation von Schilddrüsenparametern mit anderen Elektrolyten

Neben der Analyse der Serumnatriumspiegel erfolgte im Rahmen dieser Studie auch die Untersuchung von Serumkalium- und Kalziumkonzentrationen in hypo- und eu- bzw. mild hyperthyreoter Stoffwechsellege. Der mittlere Serumkaliumspiegel lag in Hypothyreose bei 3,8 ( $\pm 0,4$ ) mmol/l und in Euthyreose bei 4,0 ( $\pm 0,3$ ) mmol/l. In der weiteren Datenanalyse erwies sich dieser Unterschied im Vorzeichentest bei verbundener Stichprobe als signifikant ( $p < 0,001$ ). In Hypothyreose zeigten 16 und in Euthyreose 6 Patienten eine Hypokaliämie mit Serumkaliumkonzentrationen  $< 3,6$  mmol/l. Eine Hyperkaliämie wurde zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen. Unter der Annahme, dass die Serumkaliumkonzentration mit den Schilddrüsenfunktionsparametern korrelieren, erfolgten entsprechend weitere Tests. Es zeigt sich in Hypothyreose eine signifikante Korrelation nach Spearman zwischen Serumkaliumkonzentrationen und TSH-Spiegeln ( $p = 0,022$ ;  $r = -0,271$ ). Diese Korrelation lässt sich im euthyreoten Zustand ( $p = 0,019$ ;  $r = 0,277$ ) ebenfalls nachweisen. In der Interpretation nach Cohen ist die Korrelation jedoch als schwach einzuordnen. Eine Assoziation zwischen Kalium und den freien Schilddrüsenhormonen  $fT_3$  und  $fT_4$  war weder in Hypothyreose [ $fT_3$  ( $p = 0,173$  /  $r = 0,164$ );  $fT_4$  ( $p = 0,271$  /  $r = 0,132$ )] noch in Eu- bzw. milder Hyperthyreose [ $fT_3$  ( $p = 0,405$  /  $r = 0,100$ );  $fT_4$  ( $p = 0,122$  /  $r = -0,185$ )] sichtbar.

Bezüglich der Serumkalziumspiegel zeigten sich die Werte nur in Eu- bzw. milder Hyperthyreose normalverteilt. Der Median der Serumkalziumkonzentrationen lag in Hypothyreose bei 2,3 (2,2–2,4) mmol/l und der Mittelwert in Euthyreose bei 2,3 ( $\pm 0,1$ ) mmol/l. Nach Wilcoxon besteht zwischen den Serumkalziumkonzentrationen in Hypo- und Euthyreose kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,249$ ).

Tabelle 3 – Korrelation der Schilddrüsenfunktionsparameter und Serumelektrolyte in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose

	Natrium	Kalium	Kreatinin
Hypothyreose			
TSH	$r = 0,07$ , $p = 0,561$	$r = -0,271$ , $p = 0,022$	$r = 0,146$ , $p = 0,229$
$fT_3$	$r = 0,032$ , $p = 0,789$	$r = 0,164$ , $p = 0,173$	$r = -0,565$ , $p < 0,001$
$fT_4$	$r = 0,112$ , $p = 0,351$	$r = 0,132$ , $p = 0,271$	$r = -0,639$ , $p < 0,001$
Eu-/Hyperthyreose			
TSH	$r = -0,017$ , $p = 0,889$	$r = 0,277$ , $p = 0,019$	$r = 0,287$ , $p = 0,015$
$fT_3$	$r = 0,102$ , $p = 0,399$	$r = -0,100$ , $p = 0,405$	$r = -0,431$ , $p < 0,001$
$fT_4$	$r = 0,094$ , $p = 0,436$	$r = -0,185$ , $p = 0,122$	$r = -0,156$ , $p = 0,194$

Mittels Test nach Spearman's rho lässt sich keine Korrelation zwischen den Schilddrüsenfunktionsparametern und Natrium nachweisen. Es bestehen partiell Korrelationen zwischen den Schilddrüsenfunktionsparametern und Kreatinin.

### 3.5 Einfluss von RAAS-Inhibitoren und Diuretika auf die Serumnatriumkonzentrationen

---

Von 71 Patienten befanden sich 35,2 % (n=25) der Patienten unter einer medikamentösen Therapie mit einem Inhibitor des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und/oder einem Diuretikum. Im Detail erhielten 14 Patienten einen ACE-Inhibitor, davon 4 in Kombination mit einem Diuretikum. 9 Patienten wurden mit AT-1-Rezeptor-Antagonisten behandelt, wovon 4 eine Kombination aus AT-1-Rezeptor-Inhibitor und Diuretikum erhielten. 20 der 25 Patienten nahmen zusätzlich noch weitere Antihypertensiva wie Betablocker oder Calciumantagonisten. Die 25 Patienten wurden als „Gruppe A“ zusammengefasst und mit den übrigen Patienten (Gruppe B; n=46) verglichen. Im Rahmen dieser Studie war dabei vor allem die Anzahl an Fällen von Hyponatriämie in den jeweiligen Gruppen interessant. In Gruppe A und B traten jeweils zweimal Serumnatriumkonzentrationen <135 mmol/l auf. In der Gegenüberstellung beider Gruppen in einer Kreuztabelle wurde mittels Chi-Quadratstest eine asymptotische Signifikanz von  $p=0,524$  errechnet. Es liegt dementsprechend kein signifikanter Zusammenhang vor. Die beiden Patienten aus Gruppe A waren 80 und 68 Jahre alt, wobei erstgenannter Patient Ramipril einnahm und eine Serumnatriumkonzentration von 130 mmol/l aufwies. Der zweite Patient nahm eine Kombination aus Ramipril und Hydrochlorothiazid ein und zeigte eine Serumnatriumkonzentration von 134 mmol/l. Nach erfolgter Radioiodtherapie zeigte sich bei dem Patienten mit Ramipril als Monotherapie eine normalisierte Serumnatriumkonzentration (136 mmol/l), während der andere Patient weiterhin eine Hyponatriämie aufwies (132 mmol/l). Da vor allem die Kombination aus Diuretikum und RAAS-Inhibition eine Hyponatriämie begünstigt, wurde hier nochmal eine Untergruppe zusammengefasst. 9 Patienten erhielten eine fixe Kombinationstherapie, unter diesen befand sich einer der beiden bereits erwähnten Hyponatriämie-Kandidaten ohne Korrektur des Serumnatriums in Euthyreose.

### 3.6 Einfluss von RAAS-Inhibitoren und Diuretika auf andere Elektrolyte

---

Bezogen auf die Serumkaliumkonzentration lassen sich unter oben beschriebener Gruppe A in Hypothyreose insgesamt 7 Patienten mit einer Hypokaliämie (Serumkalium < 3,6 mmol/l) detektieren. Gruppe B weist dagegen 9 Patienten mit einer Hypokaliämie auf. Im Chi-Quadratstest ist dies ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,417$ ).

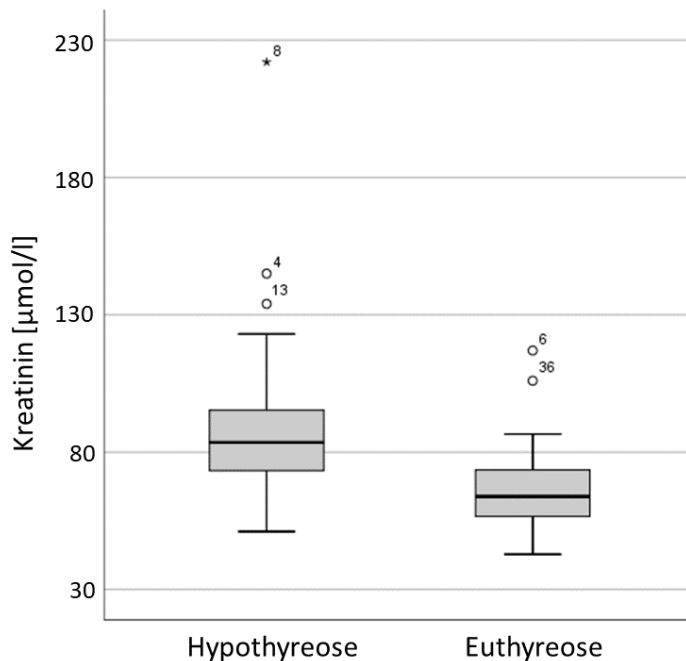
Eine Hypokalzämie (Serumkalzium <2,2 mmol/l) lag in Hypothyreose bei 5 Patienten der Gruppe A und bei 12 Patienten der Gruppe B vor. Dies ist im Chi-Quadratstest ebenfalls nicht signifikant ( $p=0,566$ ). 24 von 71 Patienten erhielten bereits eine Kalziumsubstitution, davon 8 in Gruppe A und 16 in Gruppe B.

### 3.7 Korrelation von Schilddrüsenfunktionsparametern und Kreatinin

---

Anhand der vorliegenden Daten konnten auch die Serumkreatininkonzentrationen in Hypothyreose und Euthyreose analysiert werden. Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, lag der Median aller Kreatininwerte in Hypothyreose bei 83,4 (71,7–95,3)  $\mu\text{mol/l}$  und der Mittelwert in Euthyreose bei 65,9 ( $\pm 14,1$ )  $\mu\text{mol/l}$ . Grund für die Angabe als Median und Mittelwert ist die lediglich in Euthyreose vorliegende Normalverteilung der Kreatininwerte. Die Verteilung der Kreatininwerte in unserem Datensatz aus Hypo- und Euthyreose wird in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

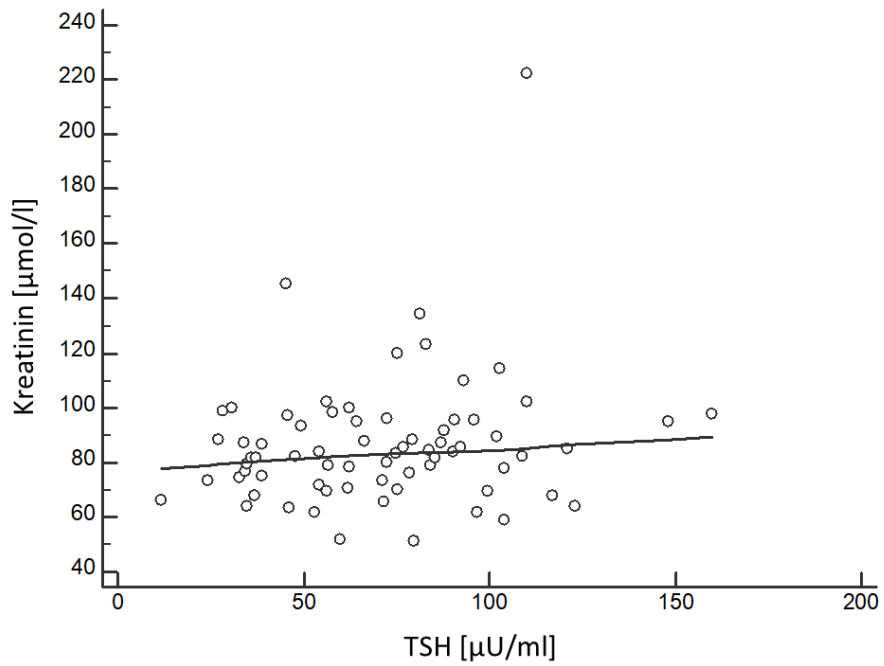
Abbildung 6 – Kreatininwerte in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose



Es wird die Verteilung von Serumkreatininwerten in Hypothyreose und Euthyreose dargestellt. Die Serumkreatininkonzentrationen in Euthyreose sind signifikant niedriger als in Hypothyreose. Werte zwischen dem 1,5–3-fachen Interquartilsabstand (IQA) werden als „mild“ (°) und Werte über dem dreifachen IQA als „extrem“ (\*) definiert.

Die Serumkreatininspiegel zeigen sich in Hypothyreose deutlich höher als in Euthyreose. In der weiteren Datenanalyse erwies sich dieser Unterschied im Vorzeichentest bei verbundener Stichprobe als signifikant ( $p < 0,001$ ). Unter der Annahme, dass die Serumkreatininspiegel mit den Serumspiegeln der Schilddrüsenhormone TSH,  $fT_3$  und  $fT_4$  korrelieren, erfolgten entsprechende Tests nach Spearman mit dem Ergebnis, dass in Hypothyreose die Kreatininwerte signifikant mit den Werten für  $fT_3$  ( $p < 0,001/r = -0,565$ ) und  $fT_4$  ( $p < 0,001/r = -0,639$ ) korrelierten. Kreatinin und TSH korrelierten dagegen nicht signifikant ( $p = 0,229/r = 0,146$ ). Dies wird durch das Streudiagramm in Abbildung 7 auch grafisch deutlich. In Euthyreose zeigte sich eine Korrelation zwischen TSH und Kreatinin ( $p = 0,015/r = -0,287$ ) sowie zwischen  $fT_3$  und Kreatinin ( $p < 0,001/r = -0,431$ ). Eine Korrelation zwischen  $fT_4$  und Kreatinin ließ sich anhand unserer Daten jedoch nicht nachweisen ( $p = 0,194/r = -0,156$ ).

Abbildung 7 – Assoziation zwischen Kreatinin und TSH in Hypothyreose



Diese Abbildung stellt die Verteilung von Serumkreatinin- und TSH-Konzentrationen in Hypothyreose dar. Statistisch zeigt sich keine signifikante Korrelation.

### 4 Diskussion

---

Die Hyponatriämie ist mit einer Inzidenz von bis zu 15–30 % die häufigste Elektrolytstörung im klinischen Alltag (Upadhyay *et al.* 2006; Oude Lansink-Hartgring *et al.* 2016). Extrem niedrige Serumnatriumkonzentrationen, die sich innerhalb kürzester Zeit entwickelt haben, führen mitunter zu lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen. In den meisten Fällen verläuft die Hyponatriämie weniger dramatisch oder sogar symptomlos, aber auch milde Elektrolytverschiebungen können auf Dauer zu Komplikationen führen. Gangunsicherheit, Gedächtnisstörungen und ein erhöhtes Frakturrisiko sind mögliche Folgen, wenn die Hyponatriämie über längere Zeit besteht (Rennebog *et al.* 2006; Ayus *et al.* 2016). Für die Behandlung der Hyponatriämie ist die Kenntnis über deren Ursache essentiell. Die frühzeitige und strukturierte Diagnostik ist deshalb besonders wichtig, um die richtige Therapie einzuleiten. Die aktuelle Leitlinie zum Vorgehen bei Hyponatriämie von Spasovski *et al.* 2014 gibt einen diagnostischen Algorithmus vor. Darin wird auch die Abklärung einer Hypothyreose als mögliche Ursache der Hyponatriämie empfohlen. Allerdings erscheint der Zusammenhang dieser beiden Krankheitsbilder so schwach, dass möglicherweise keine klinische Relevanz besteht (Reynolds *et al.* 2006, Chen *et al.* 2023). In der hier vorliegenden Studie erfolgte der Vergleich von Serumnatriumkonzentrationen in Hypothyreose und in Eu- bzw. milder Hyperthyreose im Rahmen der Radioiodtherapie. Obwohl die Serumnatriumspiegel von Hypo- zu Eu- bzw. milder Hyperthyreose signifikant anstiegen und in Hypothyreose insgesamt mehr Fälle von Hyponatriämie auftraten als in Hyperthyreose, fanden wir keine signifikante Korrelation zwischen den Schilddrüsenfunktionsparametern und Serumnatriumspiegeln. Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien mit ähnlicher Fragestellung überein (Baajafer *et al.* 1999, Hammami *et al.* 2013, Vannucci *et al.* 2017). Diese nutzten ebenfalls das Modell der Radioiodtherapie, wobei auch dort keine Korrelation zwischen Natrium und den Schilddrüsenfunktionsparametern nachgewiesen werden konnte. Unterschiede zu unserer Studie ergeben sich durch den Zeitpunkt der Serumnatriumbestimmung. Die Natriumspiegel wurden vor Thyreoidektomie und am Tag der Radioiodtherapie bestimmt (Vannucci *et al.* 2017) oder es erfolgte ein Vergleich der Serumnatriumspiegel am Tag der Aufnahme zur Radioiodtherapie und zum Zeitpunkt der Entlassung nach Radioiodtherapie unter Nutzung eines prospektiven Studiendesigns. Die Serumnatriumkonzentrationen in Euthyreose wurden dann nur bei den zuvor detektierten Patienten mit Hyponatriämie bestimmt (Hammami *et al.* 2013). In unserer Studie wurden vor Beginn der Radioiodtherapie und nach beendeter Therapie bei allen Patienten laborchemische Kontrollen durchgeführt. Die anderen Studien ermöglichten ebenfalls einen direkten Vergleich der Serumnatriumwerte in zwei verschiedenen Stoffwechsellagen — Hypothyreose und Eu- bzw. milde Hyperthyreose. Die Patientenzahl war in den Studien sehr ähnlich, sodass auch die absolut aufgetretenen Fälle von Hyponatriämien in hypothyreoter Stoffwechsellage mit unserer Studie vergleichbar sind. In dieser Studie (n=71) und in der Studie von Vannucci *et al.* 2017 (n=101) traten 4 Fälle von milder Hyponatriämie auf. Baajafer *et al.* 1999 (n=60) zählte 5 Fälle. Hammami *et al.* 2013 erreichte mit 18 Fällen von milder und 4 Fällen von moderater Hyponatriämie höhere Zahlen, wobei die Studienpopulation hier etwas größer war (n=212) und die Patienten zu reichlicher Flüssigkeitszufuhr animiert wurden, was wiederum die Entstehung einer Hyponatriämie begünstigt.

Das Patientenkollektiv ist in dem genutzten Modell der Radioiodtherapie sehr ausgewählt und bietet den direkten Vergleich von Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose in einer verbundenen

Stichprobe an ein und demselben Patienten. Nachteilig ist jedoch, dass die Anzahl der Patienten relativ gering ist und dementsprechend die statistische Aussagekraft der Ergebnisse sinkt. Eine britische Studie aus dem Jahr 1997 führte einen größeren Vergleich der Hyponatriämieprävalenz bei Patienten eines städtischen Krankenhauses mit und ohne Hypothyreose durch. Insgesamt umfasste die Studie 33912 Patienten, wovon 445 eine Hypothyreose mit TSH-Spiegeln  $>40 \mu\text{U/ml}$  aufwiesen. Man konzentrierte sich auch dort auf den Zusammenhang zwischen TSH und Serumnatrium und stellte fest, dass die Verteilung der Serumnatriumwerte sich in beiden Stoffwechsellagen nicht unterschied. Dementsprechend zeigte auch die Verteilung von Patienten mit Serumnatriumwerten  $<135 \text{ mmol/l}$  keinen Unterschied zwischen der euthyreoten Gruppe (11,4 %) und der hypothyreoten Gruppe (12,8 %) (Croal *et al.* 1997). Eine aktuellere und noch größere japanische Studie untersuchte insgesamt 71817 stationäre Patienten und fand eine steigende Hypothyreose-Prävalenz bei zunehmendem Schweregrad der Hyponatriämie (Nagata *et al.* 2018). Ein ganz anderes Patientengut wurde in der Studie von Asami *et al.* 2004 genutzt. Bei 32 Neonaten mit kongenitaler Hypothyreose wurden Serumnatriumspiegel und Schilddrüsenfunktionsparameter vor und 2 Monate nach Beginn der Substitutionstherapie untersucht. Unter den jungen Patienten konnte kein Fall von Hyponatriämie identifiziert werden und es gelang auch hier kein Nachweis einer statistisch signifikanten Korrelation zwischen Natrium und TSH beziehungsweise  $\text{fT}_4$ . Allerdings konnte eine britische Studie, welche sich auf adulte Patienten mit neu diagnostizierter Hypothyreose in der Primärversorgung konzentrierte, innerhalb der hypothyreoten Gruppe einen signifikanten Zusammenhang zwischen Serumnatriumspiegeln und TSH-Spiegeln zeigen. Mit einem Serum-Natriumabfall von nur  $0,14 \text{ mmol/l}$  je  $10 \mu\text{U/ml}$  TSH-Anstieg ist dies jedoch kaum von klinischer Relevanz (Warner *et al.* 2006).

In Kenntnis der Ergebnisse der eben beschriebenen Studien scheint unsere Arbeit die Annahme zu untermauern, dass eine Hypothyreose nur selten die Ursache für eine Hyponatriämie ist. Die Patienten in unserer Studie erlebten eine vorübergehende und unkomplizierte Hypothyreose. Schwere Formen der Hypothyreose, insbesondere das Myxödemkoma, wurden weder durch uns noch von den anderen eben genannten Untersuchungen abgebildet. Japanische Wissenschaftler fanden die Inzidenz des Myxödemkomas bei 1,1 pro 1 Million Menschen je Jahr (Ono *et al.* 2017). Symptome des Myxödemkomas sind unspezifisch und die Hyponatriämie wird als typische Elektrolytentgleisung bei solchen Patienten beschrieben (Milkau *et al.* 2018, Spitzweg *et al.* 2017). In so einem Fall ist die Hormonersatztherapie die wichtigste therapeutische Maßnahme, sodass die Untersuchung der Schilddrüsenfunktionsparameter hierfür unerlässlich ist. Auch andere Fallberichte beschreiben die Untersuchung der Schilddrüsenwerte als unverzichtbar aus differentialdiagnostischen Zwecken. Beispielsweise berichtet Rahmani *et al.* 2019 über eine Patientin, die nach einer Sectio Caesarea eine symptomatische Hyponatriämie entwickelte und bei der unter anderem über die auffälligen Schilddrüsenparameter die Verdachtsdiagnose des seltenen Sheehan's-Syndroms gestellt wurde, welche sich letztendlich auch bestätigte.

Wie in der Einleitung dieser Arbeit beschrieben, kann die Entstehung einer Hyponatriämie viele verschiedene Ursachen haben. Antihypertensive Medikamente, welche in das RAAS eingreifen, können vor allem bei älteren Patienten die Entstehung einer Hyponatriämie begünstigen. Insbesondere die Mehrfachkombination verschiedener Medikamente stellt ein Risiko dar (Grattagliano *et al.* 2018). In der Studie von Correia *et al.* 2014 wurde das Auftreten von Hyponatriämien bei Patienten über 65 Jahren

(n=1060) untersucht und es konnte die Therapie mit Thiaziddiuretika, AT-1-Inhibitoren, Protonenpumpeninhibitoren oder Spironolacton als wichtigster Risikofaktor für die Entstehung einer Hyponatriämie identifiziert werden. In unserer Studie wurden Informationen zur antihypertensiven Dauermedikation mittels Diuretika, ACE-Inhibitoren und AT-1-Rezeptorblockern in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose gesammelt und ausgewertet. Die Tatsache, dass kein signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer Hyponatriämie bei Patienten mit oder ohne entsprechender Medikation vorlag, spricht zunächst einmal dafür, dass der Einfluss dieser Medikamente in unserem Patientenkollektiv gering zu sein scheint. Allerdings war die Anzahl der Patienten, welche sich unter medikamentöser Therapie befanden mit insgesamt 25 Personen so gering, dass eine allgemeingültige Aussage anhand dessen nicht getroffen werden kann. Die Daten bezüglich der Dauermedikation der Patienten in unserer Studie stammen aus den Aufnahmeprotokollen der nuklearmedizinischen Klinik und basieren auf den Angaben der Patienten. Hier könnten Medikamente vergessen oder durch lückenhafte Dokumentation nicht aufgeführt worden sein und unsere Daten dementsprechend beeinflussen. Informationen über andere Einflussfaktoren, wie die tägliche Trinkmenge der einzelnen Patienten oder der jeweilige Ernährungsstil, konnten im Zuge unserer Datenerfassung nicht erhoben werden. Es ist allerdings zu bemerken, dass nur einer der beiden Patienten mit Hyponatriämie aus unserer Gruppe A (mit relevanter Medikation) eine Kombination aus ACE-Hemmer und Thiaziddiuretikum einnahm und auch genau dieser eine Persistenz der Hyponatriämie in euthyreoter Stoffwechsellage aufweist. Dies lässt vermuten, dass die Hyponatriämie in diesem Fall auf die eingenommenen Medikamente zurückzuführen ist.

Allerdings beschränkten wir uns nicht nur auf die Erfassung der Serumnatriumwerte, sondern bezogen die Elektrolyte Kalzium und Kalium ebenfalls in unsere Analyse ein. Während die Serumkalziumspiegel sich in beiden Stoffwechsellagen unverändert zeigten und auch keine Korrelation zu den Schilddrüsenfunktionsparametern nachweisbar war, konnten wir bezüglich des Serumkaliums Unterschiede beobachten. Die mittleren Serumkaliumspiegel unterschieden sich in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose signifikant und es konnte eine signifikante Korrelation zwischen den Serumkalium- und Serum-TSH-Werten in beiden Stoffwechsellagen nachgewiesen werden. Auffallend ist hierbei das deutlich häufigere Auftreten einer Hypokaliämie in hypothyreoter Stoffwechsellage, ohne dass eine signifikante Korrelation zwischen den freien Schilddrüsenhormonen und Kalium nachgewiesen wurde. Die fallenden Kaliumspiegel bei zunehmender Hypothyreose entsprechen nicht den bisherigen Beobachtungen anderer Studien, welche die Schilddrüsenunterfunktion mit einer Hyperkaliämie in Verbindung bringen (Niri *et al.* 2020, Horie *et al.* 2015, Schwarz *et al.* 2012). Einzelne Fallberichte zeigen jedoch auch erniedrigte Kaliumspiegel im Rahmen einer Schilddrüsenunterfunktion mit multipler Elektrolytentgleisung (Bautista *et al.* 2014).

Die unterschiedlichen Serumelektrolytspiegel in beiden Stoffwechsellagen lassen sich mit den steigenden Serumkreatininspiegeln in Hypothyreose vereinbaren. Wir konnten mit dem Nachweis einer signifikanten Korrelation zwischen Kreatinin und den Schilddrüsenfunktionsparametern eine Beobachtung aus vorherigen Studien wiederholen (Baajafer *et al.* 1999, Jia *et al.* 2015). Der Anstieg des Serumkreatinins in hypothyreoter Stoffwechsellage lässt sich durch hämodynamische, glomeruläre und tubuläre Effekte der Schilddrüsenhormone erklären (Iglesias *et al.* 2017). Durch den Einfluss der Schilddrüsenhormone auf das kardiovaskuläre System, das RAAS und damit die renale Durchblutung ergibt sich ein

pre-renaler Effekt (Rodríguez-Gómez *et al.* 2013). Auf glomerulärer Ebene konnte eine reduzierte Expression renaler Vasodilatoren wie vascular endothelial growth factor (VEGF) und insulin-like growth factor-1(IGF-1) bei Patienten in Hypothyreose nachgewiesen werden (Schmid *et al.* 2004). Die intrarenale Vasokonstriktion führt dann zur Abnahme der GFR und zum Anstieg des Serumkreatinins. Zusätzlich konnte im Tiermodell eine zunehmende Sensitivität für Vasopressin und eine Abnahme der Aktivität des Natrium-Wasserstoff-Austauschers und des Natrium-Phosphat-Kotransporters in hypothyreoter Stoffwechsellage gezeigt werden (Hanna *et al.* 1997; Schmitt *et al.* 2003). Die Regulation des Elektrolythaushaltes wird durch das Vorhandensein und die Aktivität von Transmembranproteinen im Tubulussystem der Nieren beeinflusst. Ein wichtiges Enzym für den aktiven Elektrolytaustausch ist die Natrium-Kalium-Adenosintriphosphatase. Diese zeigte sich in einer Studie mit hypothyreoten Ratten signifikant reduziert, allerdings unterliegt die Aktivität der Transportproteine noch weiteren Einflussfaktoren, sodass die Schilddrüsenunterfunktion nicht als alleiniger Auslöser angenommen wird (Katz *et al.* 1973). In unserer Studie könnte es durch den Anstieg des Serumkreatinins und die Abnahme der GFR zu Flüssigkeitseinlagerungen mit einem daraus folgenden Verdünnungseffekt gekommen sein, der die Hypokaliämie und Hyponatriämie in Hypothyreose erklärt. Unter Kenntnis der sich verändernden Nierenfunktion in hypothyreoter Stoffwechsellage, ist demnach eine Elektrolytentgleisung auch in höherem Maße als von uns beobachtet denkbar.

Unsere Studie wird limitiert durch das retrospektive Design und die verhältnismäßig niedrige Probandenzahl. Der Abfall des Serumnatriums in unserer Analyse war zwar rechnerisch signifikant, aber verblieb klinisch ohne Relevanz. Obwohl die Hypothyreose und die damit einhergehende Verschlechterung der Nierenfunktion eine Elektrolytverschiebung erklären kann, müssen auch andere Ursachen wie die Einnahme bestimmter Medikamente, übermäßige Flüssigkeitszufuhr, schilddrüsenunabhängige Nierenfunktionsstörungen oder postoperative Komplikationen bedacht werden. Dementsprechend empfehlen wir die Schilddrüsenfunktionsparameter TSH, fT<sub>3</sub> und fT<sub>4</sub> weiterhin in den diagnostischen Standard der Hyponatriämie und auch anderer Elektrolytentgleisungen einzubeziehen. Zusätzlich gibt der Abfall des Serumkreatinins unter Hypothyreose Anlass dazu, auch bei Erstdiagnose einer Niereninsuffizienz die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter zu erwägen.

### 5 Zusammenfassung

---

Die Hyponatriämie wird als die häufigste Störung des Elektrolythaushaltes im klinischen Alltag beschrieben und ist zumeist definiert als Elektrolytverschiebung mit Serumnatriumwerten  $<135$  mmol/l. Extrem niedrige Natriumspiegel, die sich innerhalb kürzester Zeit entwickelt haben, führen mitunter zu lebensbedrohlichen neurologischen Komplikationen. In den meisten Fällen verläuft die Hyponatriämie weniger dramatisch oder sogar symptomlos, aber auch milde Elektrolytverschiebungen können auf Dauer zu Komplikationen führen. Für die Entstehung der Hyponatriämie sind verschiedene Mechanismen bekannt. Unter anderem wird davon ausgegangen, dass auch eine hypothyreote Stoffwechsellage ursächlich sein kann. Der Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Hyponatriämie wurde bisher nicht eindeutig nachgewiesen und wird in den aktuellen Leitlinien zur Hyponatriämie sogar angezweifelt. Um herauszufinden, ob die Hypothyreose weiterhin in das diagnostische Prozedere bei Hyponatriämie einbezogen werden sollte, wurden in unserer Studie retrospektiv die Serumelektrolytwerte ambulanter Patienten in hypothyreoter und eu- bzw. hyperthyreoter Stoffwechsellage verglichen. Wir nutzten die intentionelle Hypothyreose vor Radioiodtherapie im Rahmen der Behandlung von Schilddrüsenkarzinomen. Die Patienten pausierten in Vorbereitung auf die Radioiodtherapie ihre Schilddrüsenhormonsubstitution und zeigten vor Therapiebeginn folglich eine ausgeprägte manifeste Hypothyreose. Nach erfolgter Radioiodtherapie wurde die L-Thyroxin-Substitution wieder aufgenommen und die Patienten erschienen 3 Monate später erneut, diesmal in eu- bzw. mild hyperthyreoter Stoffwechsellage, zur Kontrolluntersuchung. Insgesamt 71 Patienten erfüllten die Kriterien und wurden in unsere Datenanalysen aufgenommen. Obwohl der Median der Serumnatriumkonzentration in der Hypothyreose etwas niedriger war als in der Eu-/Hyperthyreose, bestand keine signifikante Korrelation zwischen den Schilddrüsenfunktionsparametern und den Natriumspiegeln. In der gesamten Kohorte traten in Hypothyreose 4 Fälle und in Eu-bzw. milder Hyperthyreose 1 Fall von Hyponatriämie auf. Die Serumnatriumwerte dieser Patienten bewegten sich zwischen 130–134 mmol/l, was definitionsgemäß der milden Hyponatriämie entspricht. Das gehäufte Auftreten von Serumnatriumwerten  $<135$  mmol/l in der Hypothyreose gegenüber der Euthyreose zeigte im Chi-Quadratstest keinen signifikanten Unterschied zwischen beobachteten und erwarteten Werten (asymptotische Signifikanz  $p=0,172$ ). Weiterhin konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Einnahme bestimmter Medikamente und dem Auftreten von niedrigen Serumnatriumspiegeln nachgewiesen werden. Dies ist jedoch bei insgesamt nur 25 Patienten unter einer das RAAS beeinflussenden Medikation nicht aussagekräftig. Bei Betrachtung anderer Elektrolyte fiel ein signifikant niedrigeres Serumkalium in Hypothyreose sowie eine signifikante Korrelation zwischen Kalium und TSH in beiden Stoffwechsellagen auf. Die Serumkalziumspiegel verblieben unverändert. Ursächlich für die Elektrolytverschiebungen könnte eine Verschlechterung der Nierenfunktion und damit einhergehende Wassereinlagerungen unter Hypothyreose sein. Es zeigte sich ein signifikanter Abfall des Serumkreatinins von  $83,4$  ( $71,7$ – $95,3$ )  $\mu\text{mol/l}$  in Hypothyreose auf  $65,9$  ( $\pm 14,1$ )  $\mu\text{mol/l}$  in Eu-bzw. milder Hyperthyreose. Dementsprechend ist auch eine Hyponatriämie in höherem Ausmaß als von uns beobachtet denkbar. Die Patienten in dieser Studie litten an einer kurzweiligen und unkomplizierten Hypothyreose, sodass schwere Schilddrüsenhormonmangel wie beispielsweise beim Myxödemkoma nicht abgebildet wurden. Zudem fehlten Informationen zur täglichen Trinkmenge der Patienten, welche im Hinblick auf die Nierenfunktion von Bedeutung wäre. Nachdem wir zeigen konnte, dass sowohl milde Elektrolytverschiebungen als auch eine abnehmende renale Funktion mit der

## ZUSAMMENFASSUNG

---

Hypothyreose in Zusammenhang stehen, empfehlen wir diese auch weiterhin in den diagnostischen Algorithmus bei Hyponatriämie mit einzubeziehen. Zusätzlich sollte bei Erstdiagnose einer Niereninsuffizienz auch die Bestimmung der Schilddrüsenfunktionsparameter erwogen werden.

## 6 Thesen der Dissertation

---

1. Die Hyponatriämie ist eine häufige Elektrolytstörung.
2. Die Ätiologie der Hyponatriämie ist entscheidend für die Therapie.
3. Eine hypothyreote Stoffwechsellage kann für die Entstehung einer Hyponatriämie in wenigen Fällen ursächlich sein.
4. Die interkurrente unkomplizierte Hypothyreose verursacht keine klinisch relevante Hyponatriämie.
5. Bei einer kurzzeitigen Hypothyreose sind das TSH bzw. die Schilddrüsenhormone  $fT_3$  und  $fT_4$  nicht mit der Serumnatriumkonzentration korreliert.
6. Die kurzzeitige unkomplizierte Hypothyreose führt zu einem Anstieg des Serumkreatinins.
7. Die schwere Hypothyreose, insbesondere das Myxödemkoma, kann lebensbedrohliche Elektrolytentgleisungen verursachen.
8. Die Bestimmung des Serum-TSH im diagnostischen Algorithmus der Hyponatriämie ist sinnvoll, um eine Hypothyreose als Ursache differentialdiagnostisch auszuschließen.
9. Eine neu aufgetretene Niereninsuffizienz kann Ausdruck einer Hypothyreose sein.

**Abkürzungsverzeichnis**

---

Abb.	Abbildung
ACE	Angiotensin <i>Converting</i> Enzym
ADH	Antidiuretisches Hormon
AT-1- Rezeptor	Angiotensin-1-Rezeptor
BMI	<i>Body Mass Index</i>
bzw.	beziehungsweise
Ca <sup>2+</sup>	Calcium
fT <sub>3</sub>	freies Triiodthyronin
fT <sub>4</sub>	freies Tetraiodthyronin, freies Thyroxin
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HCT	Hydrochlorothiazid
IQA	Interquartilsabstand
K <sup>+</sup>	Kalium
Krea	Kreatinin
n	Patientenzahl
Na <sup>+</sup>	Natrium
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR diast.	diastolischer Blutdruck
RR syst.	systolischer Blutdruck
SD	<i>Standard deviation</i>
SIADH	Syndrom der inadäquaten Sekretion von ADH
T <sub>3</sub>	Triiodthyronin
T <sub>4</sub>	Tetraiodthyronin, Thyroxin
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TRH	<i>Thyreotropin-releasing</i> Hormon
TUR	transurethrale Resektion

**Abbildungs- und Tabellenverzeichnis**

---

<b>Abbildung</b>		<b>Seite</b>
1	Hormonregelkreis Schilddrüse	9
2	grafische Darstellung der Serumkonzentration von Schilddrüsenfunktionsparametern und Natrium in Hypothyreose und Euthyreose	17
3	Assoziation zwischen TSH und Natrium in Hypothyreose	19
4	Assoziation zwischen freiem T4 und Natrium in Hypothyreose	20
5	Assoziation zwischen freiem T3 und Natrium in Hypothyreose	20
6	Kreatininwerte in Hypothyreose und Eu- bzw. milder Hyperthyreose	23
7	Assoziation zwischen Kreatinin und TSH in Hypothyreose	24
<b>Tabelle</b>		<b>Seite</b>
1	klinische Charakteristika	15
2	laborchemische Charakteristika	16
3	Korrelation der laborchemischen Parameter in Hypo- und Euthyreose	21

Literaturverzeichnis

---

- Abuzaid AS, Birch N. The Controversies of Hyponatraemia in Hypothyroidism: Weighing the evidence. *Sultan Qaboos Univ Med J* 2015;15:e207–12.
- Adrogué HJ, Madias NE. Diagnosis and treatment of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2014;64:681–4.
- Asami T, Uchiyama M. Sodium handling in congenitally hypothyroid neonates. *Acta Paediatr* 2004;93:22–4.
- Ayus JC, Fuentes NA, Negri AL, Moritz ML, Giunta DH, Kalantar-Zadeh K, Nigwekar SU, Thadhani RI, Go AS, De Quiros FG. Mild prolonged chronic hyponatremia and risk of hip fracture in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:1662–9.
- Baajafer FS, Hammami MM, Mohamed GE. Prevalence and severity of hyponatremia and hypercreatininemia in short-term uncomplicated hypothyroidism. *J Endocrinol Invest* 1999;22:35–9.
- Bautista AA, Duya JE, Sandoval MA. Salt-losing nephropathy in hypothyroidism. *BMJ Case Rep* 2014; 2014203895.
- Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardi RC. Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis is a new syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:516–528.
- Carlé A, Pedersen IB, Knudsen N, Perrild H, Ovesen L, Laurberg P. Gender differences in symptoms of hypothyroidism: a population-based DanThyr study. *Clin Endocrinol* 2015;83:717–25.
- Carlotti AP, Bohn D, Mallie JP & Halperin ML. Tonicity balance, and not electrolyte-free water calculations, more accurately guides therapy for acute changes in natremia. *Intensive Care Medicine* 2001;27:921–924.
- Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* 2017;390:1550–1562.
- Chen J. Is there a causal relationship between hypothyroidism and hyponatremia? *Ther Adv Endocrinol Metab* 2023;14.
- Cohen, J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed). Hillsdale, N.J: L. Erlbaum Associates 1988.
- Correia L, Ferreira R, Correia I, et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr* 2014;59:642–647.
- Croal BL, Blake AM, Johnston J, Glen AC, O'Reilly DS. Absence of relation between hyponatraemia and hypothyroidism. *Lancet* 1997;350:1402.
- Schübel J, Voigt K, Bründel KH, Bergmann A: Erhöhter TSH-Wert in der Hausarztpraxis. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Langfassung, Version Juni 2016.
- Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:595–615.
- DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* 1990;34:163–6.
- Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2006;267–9.
- Fenske W, Allolio B. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: diagnostic and therapeutic advances. *Horm Metab Res* 2010;42:691–702.
- Filippatos TD, Elisaf MS. Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 2013;5:317–28.
- Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: co-sponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Endocr Pract* 2012;18:988–1028.
- Ghaleb H. Ursachen von Störungen und Parametern des Volumenstatus bei Patienten mit Hyponatriämie: (Dissertation). Universitätsmedizin Rostock: Universität Rostock; 2018. doi:10.18453/ROSDOK\_ID00002385.

- González I, Pérez N, Peñas-Lledó EM, Llerena A, González I, de la Rubia A. High risk of polydipsia and water intoxication in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2008;99:377–8.
- Grattagliano I, Mastronuzzi T, D'Ambrosio G. Hyponatremia associated with long-term medication use in the elderly: an analysis in general practice. *J Prim Health Care* 2018;10:167–173.
- Hammami MM, Almogbel F, Hammami S, Faifi J, Alqahtani A, Hashem W. Acute severe hypothyroidism is not associated with hyponatremia even with increased water intake: a prospective study in thyroid cancer patients. *BMC Endocr Disord* 2013;13:27.
- Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997;9080:755–6.
- Hilden, T. and Svendsen, T. L. Electrolyte disturbances in beer drinkers. A specific hypoosmolality syndrome. *Lancet* 1975;245–246.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999;106:399–403.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JO, Sørensen HT. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol* 2015;173:71–81.
- Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, Pols HA, Zietse R, Uitterlinden AG, Zillikens MC. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011;2:1822–8.
- Iglesias P, Bajo MA, Selgas R, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease: An update. *Rev Endocr Metab Disord* 2017;18:131–144.
- Horie I, Ando T, Imaizumi M, Usa T, Kawakami A. Hyperkalemia develops in some thyroidectomized patients undergoing thyroid hormone withdrawal in preparation for radioactive iodine ablation for thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2015;21:488–94.
- Jia D, Liang LB, Tang GH, He H, Zhang M, Li ZP, Li SQ. [The Association Between Serum Uric Acid and Creatinine in Patients with Hypothyroidism]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015;46:747–9.
- Joshi R, Chou SY. Beer Potomania: A View on the Dynamic Process of Developing Hyponatremia. *Cureus* 2018;10:e3024.
- Kargili A, Turgut FH, Karakurt F, Kasapoglu B, Kanbay M, Akcay A. A forgotten but important risk factor for severe hyponatremia: myxedema coma. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65:447–8.
- Katz AI, Emmanouel DS, Lindheimer MD. Thyroid hormone and the kidney. *Nephron* 1975;15:223–49.
- Katz AI, Lindheimer MD. Renal sodium- and potassium-activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1973;52:796–804.
- Koide Y, Oda K, Shimizu K, Shimizu A, Nabeshima I, Kimura S, Maruyama M, Yamashita K. Hyponatremia without inappropriate secretion of vasopressin in a case of myxedema coma. *Endocrinol Jpn* 1982;29:363–8.
- Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:3–12.
- Liamis GL, Milionis HJ, Rizos EC, Siamopoulos KC, Elisaf MS. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 2000;35:612–6.
- Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol* 2017;176:R15–R20.
- Madduri VK, Bera MK, Pal DK. Monopolar versus bipolar transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia: Operative outcomes and surgeon preferences, a real-world scenario. *Urol Ann* 2016;8:291–6.
- Melchert H, Thierfelder W: Schilddrüsenhormone und Schilddrüsenmedikamente bei Probanden in den Nationalen Gesundheitssurveys. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2003.
- Milkau M, Sayk F. Thyreotoxische Krise und Myxödemkoma [Thyroid Storm and Myxedema Coma]. *Dtsch Med Wochenschr* 2018;143:397–405.

- Musch W, Xhaet O, Decaux G. Solute loss plays a major role in polydipsia-related hyponatraemia of both water drinkers and beer drinkers. *QJM* 2003;96:421–6.
- Nagata T, Nakajima S, Fujiya A, Sobajima H, Yamaguchi M. Prevalence of hypothyroidism in patients with hyponatremia: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One* 2018;13:e0205687.
- Niri T, Horie I, Ando T, Kawahara H, Ueda M, Eto M, Sako A, Ikeuchi Y, Nakao T, Nakashima Y, Shigeno R, Ito A, Nozaki A, Haraguchi A, Natsuda S, Sagara I, Akazawa S, Kamada A, Imaizumi M, Abiru N, Usa T, Kawakami A. Renal function and plasma renin activity as potential factors causing hyperkalemia in patients with thyroid carcinoma undergoing thyroid hormone withdrawal for radioactive iodine therapy. *Endocr Pract* 2020;26:197–206.
- Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol* 2017;27:117–122.
- Oude Lansink-Hartgring A, Hessels L, Weigel J, de Smet AMGA, Gommers D, Panday PVN, Hoorn EJ, Nijsten MW. Long-term changes in dysnatremia incidence in the ICU: a shift from hyponatremia to hypernatremia. *Ann Intensive Care* 2016;6:22.
- Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:581–93.
- Rahmani Tzvi-Ran I, Olchowski J, Fraenkel M, Bashiri A, Barski L. A rare cause of postpartum acute hyponatremia. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* 2019.
- Ranieri M, Di Mise A, Tamma G, Valenti G. Vasopressin-aquaporin-2 pathway: recent advances in understanding water balance disorders. *F1000Res* 2019;8:F1000 Faculty Rev-149.
- Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, Hofmann R. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)--incidence, management, and prevention. *Eur Urol* 2006;50:969–79.
- Ravarotto V, Bertoldi G, Stefanelli LF, Nalesso F, Calò LA. Gitelman's and Bartter's Syndromes: From Genetics to the Molecular Basis of Hypertension and More. *Kidney Blood Press Res* 2022;47:556–564.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1–8.
- Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *BMJ* 2006;332:702–5.
- Rodríguez-Gómez I, Banegas I, Wangenstein R, Quesada A, Jiménez R, Gómez-Morales M, O'Valle F, Duarte J, Vargas F. Influence of thyroid state on cardiac and renal capillary density and glomerular morphology in rats. *J Endocrinol* 2013;216:43–51.
- Schäffler A, Lindner U. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:343–346.
- Schmid C, Brandle M, Zwimpfer C, Zapf J, Wiesli P. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor. *Clin Chem* 2004;1:228–31.
- Schmitt R, Klusmann E, Kahl T, Ellison DH, Bachmann S. Renal expression of sodium transporters and aquaporin-2 in hypothyroid rats. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003;5:F1097–104.
- Schmitz PH, de Meijer PH, Meinders AE. Hyponatremia due to hypothyroidism: a pure renal mechanism. *Neth J Med* 2001;58:143–9.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529–542.
- Schwarz C, Leichtle AB, Arampatzis S, Fiedler GM, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Thyroid function and serum electrolytes: does an association really exist? *Swiss Med Wkly* 2012;142:13669.
- Sim JK, Ko RE, Na SJ, Suh GY, Jeon K. Intensive care unit-acquired hyponatremia in critically ill medical patients. *J Transl Med* 2020;18:268.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014;170:G1–47.
- Spitzweg C, Reincke M, Gärtner R. Schilddrüsennotfälle: Thyreotoxische Krise und Myxödemkoma [Thyroid emergencies : Thyroid storm and myxedema coma]. *Internist (Berl)* 2017;58:1011–1019.

- Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003;349:1465–9.
- Udovicic M, Pena RH, Patham B, Tabatabai L, Kansara A. Hypothyroidism and the Heart. *Methodist Debaquey Cardiovasc J* 2017;13:55–59.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006;119:30–5.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227–38.
- Vannucci L, Parenti G, Simontacchi G, Rastrelli G, Giuliani C, Ognibene A, Peri A. Hypothyroidism and hyponatremia: data from a series of patients with iatrogenic acute hypothyroidism undergoing radioactive iodine therapy after total thyroidectomy for thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2017;40:49–54.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013;126:S1–42.
- Viering D, Schlingmann KP, Hureauux M, Nijenhuis T, Mallett A, Chan MMY, van Beek A, van Eerde AM, Coulibaly JM, Vallet M, Decramer S, Pelletier S, Klaus G, Kömhoff M, Beetz R, Patel C, Shenoy M, Steenbergen EJ, Anderson G, Bongers EMHF, Bergmann C, Panneman D, Rodenburg RJ, Kleta R, Houillier P, Konrad M, Vargas-Poussou R, Knoers NVAM, Bockenbauer D, de Baaij JHF; Genomics England Research Consortium. Gitelman-Like Syndrome Caused by Pathogenic Variants in mtDNA. *J Am Soc Nephrol* 2022;33:305–325.
- Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:598–9.
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857–65.
- Wilson SA, Stem LA, Bruehlman RD. Hypothyroidism: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician* 2021;103:605–613.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:286–95.

**Lebenslauf**

---

**Persönliche Daten**

---

Name: Rebecca Dräger  
Geburtsdatum: 11.11.1993 (Berlin)  
Anschrift: Stolzenhagener Str.7, 16248 Lunow-Stolzenhagen  
Telefonnummer: 01715696379  
Email: rebecca\_draeger@gmx.de

**Berufliche Laufbahn**

---

Seit 01.08.2019 Assistenzärztin für Innere Medizin, MSZ Uckermark Krankenhaus Angermünde

**Hochschulstudium**

---

2012–2018 **Studium der Humanmedizin an der Universität Rostock**

11/2018 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

10/2017 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

09/2014 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

**Praktisches Jahr**

11/2017–03/2018 Chirurgie – Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe (Rüppuhr)

03–07/2018 Innere Medizin – Tauernklinikum Zell am See (Österreich)

07–10/2018 Gynäkologie – Fürst-Stirum-Klinikum Bruchsal

**Famulaturen**

03/2017 Famulatur Orthopädische Poliklinik Universitätsklinikum Rostock

02/2017 Famulatur Urologische Praxis Dr. Kraft in Hockenheim

08/2016 Famulatur Allgemeinmedizin Recura GmbH in Berlin Adlershof

02/2016 Famulatur Zentrum für Schwerbrandverletzte und plastische Chirurgie Unfallkrankenhaus Berlin

08/2015 Famulatur Gynäkologie und Geburtshilfe Werner-Forßmann-Krankenhaus Eberswalde

02/2015 Famulatur Gastroenterologie Klinikum Südstadt Rostock

**Promotion**

---

Seit 2015 „Studie zum Auftreten von Hyponatriämie bei intentioneller Hypothyreose vor Radioiodtherapie“ in der Sektion für Endokrinologie und Stoffwechselkrankheiten, Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock

Betreuer: Prof. Dr. med. H. S. Willenberg, Universität Rostock

03/2019 und 03/2022 Kongress: 62. (Göttingen) und 65. (virtuell) Jahrestagung der DGE, Vorstellung der eigenen Dissertation anhand des Posters: „Changes in serum sodium concentrations in dependency of thyroid function in patients who underwent radioiodine-therapy“

**Schulbildung**

---

2007-2012 Einstein-Gymnasium Angermünde, Abitur Note 1,3

**Sprachen**

---

Deutsch (Muttersprache)

Englisch (fließend)

Französisch (Grundkenntnisse)

Rostock, 06.12.2023

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

---

### Eidesstattliche Versicherung

---

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Rostock, 06.12.2023

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)