

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS MAIER

==

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

==

HYPONATRIÄMIE BEIM GERIATRISCHEN PATIENTEN -

PRÄVALENZ, ÄTIOLOGIE UND OUTCOME

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Bernd Weinmann

2016

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS MAIER

==

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

==

HYPONATRIÄMIE BEIM GERIATRISCHEN PATIENTEN -

PRÄVALENZ, ÄTIOLOGIE UND OUTCOME

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Bernd Weinmann

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Ute Hoffmann

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Niels Zorger

Tag der mündlichen Prüfung: 05.07.2016

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	5
1.1 Hyponatriämie.....	5
1.1.1 Definition.....	5
1.1.2 Epidemiologie.....	6
1.1.3 Klinische Bedeutung.....	7
1.2 Der alte Mensch- Demografie und mögliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem.....	9
1.3 Diuretika.....	11
1.3.1 Pharmakologie und klinische Anwendung.....	11
1.3.2 Besonderheiten der Anwendung von Diuretika beim alten Menschen.....	13
1.4 Zielsetzung der Arbeit.....	15
2 Material und Methoden.....	16
2.1 Patientenauswahl.....	16
2.2 Erfasste Parameter.....	16
2.3 Labormethoden.....	19
2.4 Statistische Methoden.....	20
3 Ergebnisse.....	21
3.1 Hyponatriämie und demografische Daten.....	22
3.2 Hyponatriämie und klinische Daten.....	26
3.2.1 Chronische Begleiterkrankungen.....	26
3.2.2 Nierenfunktion.....	28
3.2.3 Kardiovaskuläre Funktion und Hydratationszustand.....	30
3.2.4 Sonstige klinische Parameter.....	33
3.2.5 Sonstige Laborwerte.....	35
3.3 Hyponatriämie und Medikamente.....	36
3.3.1 Diuretika.....	36
3.3.2 Antihypertensiva.....	39
3.3.3 Sonstige Medikamente.....	41
3.4 Outcome.....	43
3.4.1 Klinische und laborchemische Werte im zeitlichen Verlauf.....	43
3.4.2 Einfluss der behandelnden Fachabteilung.....	45
3.4.3 Mortalität.....	47
4 Diskussion.....	48
5 Zusammenfassung.....	54

6 Tabellenverzeichnis	55
7 Literaturverzeichnis	56
8 Danksagung	60
9 Lebenslauf	61
10 Eidesstattliche Erklärung	62

1 Einleitung

1.1 Hyponatriämie

1.1.1 Definition

Eine Hyponatriämie ist definiert durch das Absinken der Serumnatriumwerte unter 135 mmol/l. Von Normonatriämie spricht man, wenn der Serumnatriumwert zwischen 135 und 144 mmol/l beträgt.

Entsprechend der aktuellen europäischen Leitlinie zur Diagnose und Therapie der Hyponatriämie (Spasovski, 2014) wird die Hyponatriämie als ‘mild’ bei einem Serumnatriumwert zwischen 130 und 134 mmol/l bezeichnet. Von einer ‘moderaten’ Hyponatriämie spricht man bei Serumnatriumwerten zwischen 125 und 129 mmol/l. Bei Serumnatriumwerten unter 125 mmol/l liegt eine ‘schwere’ Hyponatriämie vor. Dabei wird als Bestimmungsmethode eine ionenselektive Elektrode gefordert.

Weiterhin kann klinisch bezüglich der auftretenden Symptome zwischen einer moderat schweren Hyponatriämie mit Übelkeit ohne Erbrechen, Verwirrtheit, Kopfschmerzen und einer schweren Hyponatriämie mit Erbrechen, kardiorespiratorischen Problemen, Somnolenz, epileptischem Krampfanfall und Koma (Glasgow Coma Scale ≤ 8) unterschieden werden.

Im Hinblick auf die zeitliche Entwicklung wird zwischen einer akuten Form (Hyponatriämie dokumentiert weniger als 48 Stunden vorbestehend) und einer chronischen Form (Hyponatriämie dokumentiert länger als 48 Stunden vorbestehend) differenziert. Kann die Dauer der Hyponatriämie nicht dokumentiert nachgewiesen werden, wird von einer chronischen Form ausgegangen (Spasovski, 2014).

In der folgenden Arbeit wird aus Gründen der Verständlichkeit und in Anlehnung an die genannte Definition eine Hyponatriämie als ‘leicht’ bei einem Serumnatriumwert zwischen 130 und 134 mmol/l, eine Hyponatriämie als ‘mittelschwer’ bei einem Serumnatriumwert zwischen 125 und 129 mmol/l und als ‘schwer’ bei einem Serumnatriumwert unter 125 mmol/l bezeichnet.

1.1.2 Epidemiologie

Die Hyponatriämie stellt im klinischen Alltag die häufigste Elektrolytstörung dar (Cumming, 2014). Dabei bestehen Unterschiede bezüglich der Prävalenz bei Patienten im ambulanten bzw. stationären Umfeld.

In einer populationsbasierten Studie mit Patienten, die 55 Jahre und älter waren, identifiziert Liamis die Hyponatriämie mit einer Prävalenz von 7,7% als häufigste Elektrolytstörung im ambulanten Bereich (Liamis, 2013). Aus Daten der NHANES-Studie geht hervor, dass die Hyponatriämie bei Erwachsenen (über 18-jährigen) eine Prävalenz von 1,72% hat, wobei diese signifikant häufiger bei Frauen (2,09%) als bei Männern vorkommt und altersabhängig zunimmt (Mohan, 2013). In einer Auswertung der Dallas Heart Study, deren Teilnehmer im Durchschnitt 43 Jahre alt waren, ergibt sich eine Prävalenz der Hyponatriämie von 6,9% (Gankam-Kengne, 2013). Boscoe beziffert die geschätzte Prävalenz der Hyponatriämie in den USA auf 3,2 bis 6,1 Millionen Personen pro Jahr, von denen er annimmt, dass ca. 1% akut und symptomatisch, 4 % akut und asymptomatisch, 15-20% chronisch und symptomatisch und 75-80% chronisch und asymptomatisch seien. Die direkten jährlichen Kosten für die Behandlung der Hyponatriämie werden auf 1,6 bis 3,6 Milliarden US-Dollar geschätzt (Boscoe, 2006).

Olsson findet eine Prävalenz der Hyponatriämie von 3% aller Notaufnahmepatienten (Olsson, 2013). Bei hospitalisierten Erwachsenen gibt Waikar eine Prävalenz der Hyponatriämie von 14,5% an (Waikar, 2009). Bei älteren Patienten über 65 Jahren, die in eine Abteilung für Innere Medizin aufgenommen werden, nimmt die Prävalenz deutlich zu. Correia gibt für die Hyponatriämie eine Häufigkeit von 27,55%, für die schwere Hyponatriämie von 5,94% an (Correia, 2014). Ältere Patienten mit Hyponatriämie in der Notaufnahme werden häufiger stationär aufgenommen und bleiben länger stationär als eine normonatriämische Vergleichsgruppe (Brouns, 2014).

Daten aus geriatrischen (Alter > 65 Jahre) Patientenpopulationen zeigen hohe Prävalenzahlen von 13,4% bis 18% für Patienten bei der Aufnahme in eine geriatrische Fachabteilung. Allerdings entwickeln 12,6% bis 23% der Patienten dieser Altersgruppe auch erst während des stationären Aufenthalts eine Hyponatriämie (Cumming, 2014); (Chua, 2007).

1.1.3 Klinische Bedeutung

Gerade beim alten Menschen werden die Symptome einer Hyponatriämie im klinischen Alltag leicht übersehen, weil die Symptomatik zum einen nicht unmittelbar mit der Schwere der Hyponatriämie korrelieren muss, zum anderen häufig subtil ist oder dem Alter an sich zugeschrieben werden kann (Haas, 2014). Des Weiteren können die Symptome beim multimorbiden alten Menschen auch ätiologisch im Rahmen anderer vorliegender Begleiterkrankungen interpretiert werden (Spasovski, 2014).

Dabei ist eine milde Form der Hyponatriämie bereits bei jüngeren Menschen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko behaftet (Gankam-Kengne, 2013). Auch für das Outcome bzgl. kardiovaskulärer Erkrankungen scheint die Hyponatriämie einen unabhängigen Prognosefaktor darzustellen (Sajadieh, 2009). Allerdings konnte in Studien bisher keine Verbesserung der Prognose durch Ausgleich der Hyponatriämie nachgewiesen werden (Konstam, 2007). Insofern ist eine zuverlässige Aussage über die Kausalität zwischen Hyponatriämie und Mortalität unsicher (Weingart, 2014).

Beim alten Menschen besteht bereits eine Assoziation von milden Hyponatriämien und Stürzen (Hoorn, 2011). Renneboog folgert hieraus, dass ein entsprechender Elektrolytausgleich die Zahl der sturzbedingten Hospitalisierungen vermindern könnte (Renneboog, 2006). Zum gleichen Schluss kommt eine weitere Studie, die darauf hinweist, dass hierzu auch die Vermeidung iatrogen begünstigter Hyponatriämien wichtig ist (Gankam-Kengne, 2008).

Insofern kommt der Hyponatriämie bezüglich ihrer möglichen individuellen nachteiligen gesundheitlichen Folgen für den betroffenen Patienten eine hohe Bedeutung zu. Darüber hinaus ist der sozioökonomische Schaden, der aus einer nach Sturz mit Fraktur evtl. resultierenden Pflegebedürftigkeit entsteht, nicht zu vernachlässigen (Toulouian, 2012).

Die Ergebnisse von Kinsella weisen darauf hin, dass bereits geringgradige Erniedrigungen der Natriumwerte zu einer Erhöhung der Frakturrate -unabhängig vom Vorliegen einer Osteoporose- führen können (Kinsella, 2010), was auf Parameter hinweisen könnte, die unabhängig von Stürzen eine Fraktur durch die Hyponatriämie per se begünstigt. Analysen der Daten aus NHANES III legen, übereinstimmend zu Daten aus Tierversuchen mit Ratten, Hinweise auf die Entwicklung einer Osteoporose im Sinne eines beschleunigten Alterungsprozesses (Barsony, 2013) durch chronische Hyponatriämien dar (Verbalis, 2010). Im Rattenmodell eines SIADH zeigte sich unter einer chronischen Hyponatriämie eine erhöhte Zahl an Osteoklasten. In diesem Zusammenhang scheinen reduzierte Natriumwerte u.a. über eine reduzierte Ascorbinsäurekonzentration im Knochen und erhöhte

Konzentration freier Radikale einen oxydativen Stress auszulösen. Durch die hierdurch veränderte Proteinexpression und Phosphorylierung werden bestimmte ossäre Natrium-mobilisierende Prozesse ausgelöst, die in der Folge zur resorptiven Osteoporose führen (Barsony, 2011).

1.2 Der alte Mensch- Demografie und mögliche Auswirkungen auf das Gesundheitssystem

Die Definition des 'alten' Menschen ist heterogen. Auch wenn in den meisten Studien 65 Jahre als untere Altersgrenze gewählt wird, gibt es bei Definitionen des „alten Menschen“, die sich allein auf das chronologische Alter beziehen, doch erhebliche Unterschiede zwischen 50 und 80 Jahren (Sabharwal, 2015). Aufgrund dieser Tatsache entschieden wir uns, im Rahmen der vorliegenden Arbeit bei den untersuchten Patienten mit dem Mindestalter von 85 Jahren vom 'sehr alten' Menschen zu sprechen.

Von 1999 bis 2009 war der Anteil der Bevölkerung in Deutschland, der älter als 65 Jahre alt war, von 16,6% auf 20,7% angestiegen. Das Durchschnittsalter stieg in diesem Zeitraum von 41 auf 43 Jahre an (Bundesamt, 2009). Dieser Prozess der älter werdenden Bevölkerung wird demografische Alterung genannt.

Zurückliegende Prognosen gehen insgesamt von einer kurzfristigen Stagnation der Bevölkerungszahlen in Europa bzw. von einem baldigen Rückgang aus. Allerdings wird aktuell bereits eine ausgeprägte intra- und interstaatliche Inhomogenität in Europa beobachtet. Insgesamt geht man von einem Ost-West-Gefälle mit Abwanderung nach Westen aus (Hoßmann, 2008). Dabei wird bis zum Jahr 2050 ein Bevölkerungsrückgang in Europa von 8,3% auf ca. 542 Millionen Einwohner prognostiziert. Im Gegensatz hierzu steht ein prognostiziertes Bevölkerungswachstum für andere Teile der westlichen Welt (USA und Kanada) von 30,7% auf 438 Millionen.

Das Durchschnittsalter in Europa wird Prognosen entsprechend in diesem Zeitraum von 38,9 auf 47,3 Jahre, in den USA und Kanada von 36,3 auf 41,5 Jahre ansteigen. Im Jahr 2050 wird der Bevölkerungsanteil der über 65-jährigen Personen 28% der Bevölkerung betragen. Die durchschnittliche Lebenserwartung wird dann in den Ländern Europas und Nordamerikas nochmals um 4-6 Jahre auf 82-83 Jahre angestiegen sein (Hoßmann, 2008).

Steigende Belastungen für das Gesundheitssystem werden vor allem durch Erkrankungen erwartet, die eine deutliche Altersabhängigkeit aufweisen. In oben genanntem Zeitraum von 2000 bis 2009 stiegen die stationären Behandlungszahlen. Dies ist in erster Linie der demografischen Alterung geschuldet. Allerdings nehmen unterschiedliche Faktoren Einfluss auf die Behandlungszahlen je nach Diagnosegruppe. Für die Erkrankungsgruppen Herzinsuffizienz, Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens addieren sich z.B. die Risikosteigerung und Effekte der Alterung (Nowossadeck, 2012). Das Problem der Dehydrierung beim alten Menschen wird insbesondere im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hyponatriämie mit steigenden Kosten im Gesundheitssystem in Form von stationären

Pflegekosten und der stationären medizinischen Versorgung in Verbindung gebracht (Frangskou, 2015). Gerade der diskutierte Zusammenhang zwischen der Assoziation von chronischer Hyponatriämie und der Begünstigung einer Osteoporose sowie weiteren Folgeerkrankungen (Fallneigung, Frakturen) wird als Herausforderung mit enormer sozioökonomischer Konsequenz vor allem auch im chirurgischen Bereich angesehen (Zaino, 2013).

1.3 Diuretika

1.3.1 Pharmakologie und klinische Anwendung

Diuretika gehören aktuell zu den sehr häufig verordneten Arzneimitteln und werden insbesondere in der Therapie der arteriellen Hypertonie, der Herzinsuffizienz und der akuten und chronischen Niereninsuffizienz sowie der chronischen Leberinsuffizienz eingesetzt.

Sie wirken insbesondere über die Beeinflussung des Natriumrücktransportes in den Tubuluszellen der Nephrone in den Nieren, woraus sekundär eine entsprechende Regulation des Wassertransports erfolgt. In diesem Zusammenhang kommt es auch zur Beeinflussung anderer Elektrolyte wie Kalium, Calcium und Magnesium.

Die einzelnen Diuretika lassen sich nach dem Ort der Natriumrückresorption am Nephron in verschiedene Diuretika-Substanzklassen unterscheiden (Brater, 1998). Die diuretische Stärke der einzelnen Substanzklassen lässt sich nach dem Ausmaß der Hemmung des Natriumrücktransports aus dem Primärharn festlegen.

Bei den Patienten, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfasst wurden, fanden als Schleifendiuretika Furosemid und Torasemid, als Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid, als Thiazidanalogen Xipamid und als sogenanntes kaliumsparendes Diuretikum Spironolacton Verwendung.

Schleifendiuretika wirken im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife durch Hemmung des Na-K-2Cl-Transporters, wo ca. 25% des im Primärharn filtrierten Natriums resorbiert werden. Außerdem hemmen sie die Aufnahme von Natriumchlorid in die Macula densa und stören damit das tubuloglomeruläre Feedback; bei gleichzeitiger Zunahme der Natriurese kommt es nicht zu einer Verminderung der glomerulären Filtrationsrate (Kielstein, 2008).

Thiaziddiuretika wirken im distalen Tubulussystem und hemmen den elektroneutralen Natriumchlorid-Kotransporter. Dabei kommt es neben der Natriurese zu einer erhöhten Ausscheidung von Kalium und Chlorid; Calcium wird dagegen vermindert ausgeschieden (Wenzel, 2013).

Bei einer gleichzeitigen Verwendung eines Schleifen- und Thiaziddiuretikums spricht man von einer sequentiellen Nephronblockade. Hierdurch lässt sich im klinischen Alltag insbesondere bei einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz eine deutliche Steigerung der Diurese erzielen, da die kompensatorisch vermehrte Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus, die bei alleiniger Hemmung des proximalen Tubulussystems durch Schleifendiuretika auftritt, verhindert wird.

Spironolacton wirkt im Sammelrohr als kompetitiver Aldosteroninhibitor. Hierdurch wird allerdings nur eine schwache diuretische Wirkung ausgeübt, da hier nur ca. 4% des Natriums aus dem Primärharn rückresorbiert werden. Insofern liegt ihr klinischer Haupteinsatz jenseits einer rein diuretischen Therapie im Rahmen der Herz- und Leberinsuffizienztherapie (Kielstein, 2008).

Weitere Schleifendiuretika (z.B. Piretanid), distal-tubuläre Diuretika (z.B. Chlortalidon) und im Sammelrohr wirkende Diuretika (z.B. Eplerenon) befinden sich ebenfalls auf dem Markt, werden im klinischen Alltag aber kaum verwendet und wurden daher im Rahmen der Arbeit nicht ausgewertet. Im Rahmen von Kombinationspräparaten spielen im klinischen Alltag die kaliumsparenden Diuretika Triamteren und Amilorid ebenfalls eine unwesentliche Rolle.

Bei Kombinationspräparaten aus Antihypertensivum und Diuretikum spielt im klinischen Alltag nur Hydrochlorothiazid als Diuretikum eine relevante Rolle.

Als wichtigste Nebenwirkungen gelten bei den Schleifendiuretika und Thiaziddiuretika insbesondere die Hypovolämie mit orthostatischer Dysregulation, Schwindel, Exsikkose mit konsekutiver Thromboseneigung, Elektrolytveränderungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Hypomagnesiämie), Hyperurikämie mit Auslösung von Gichtanfällen, gestörte Glucosetoleranz mit Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, Potenzstörungen, allergische Hautreaktionen sowie Blutbildveränderungen. Im Unterschied zu den Schleifendiuretika, für die als spezifische Nebenwirkung insbesondere bei höherer Dosierung eine Ototoxizität beschrieben wird und die eine Hypokalzämie begünstigen können, vermindern Thiaziddiuretika die Calciumausscheidung im Urin und können somit eine Hyperkalzämie auslösen. Spironolacton begünstigt als Aldosteronantagonist eine Hyperkaliämie (insbesondere bei bestehender chronischer Niereninsuffizienz) sowie die Ausbildung einer Gynäkomastie (Kielstein, 2008).

Insbesondere Thiaziddiuretika werden im Rahmen der antihypertensiven Therapie auch bei älteren Menschen als Medikamente der ersten Wahl angegeben (Hochdruckliga, 2013).

1.3.2 Besonderheiten der Anwendung von Diuretika beim alten Menschen

Zahlreiche Publikationen betonen die Bedeutung der Hyponatriämie als wesentliche Nebenwirkung eines Thiaziddiuretikums bei Verwendung als Antihypertensivum im höheren Lebensalter. So kommt es unabhängig vom Alter bei bis zu jedem Siebten, der Thiaziddiuretika einnimmt, zu einer Thiazid-induzierten Hyponatriämie (TIH) (Makam, 2014). Betroffen sind dabei v.a. Frauen, ältere Menschen und solche mit geringem Körpergewicht (Glover, 2012). Im Durchschnitt dauert es nach der Einleitung einer solchen Therapie fast 3 Wochen (19 Tage) bis zur Diagnose (Barber, 2014). Üblich ist es, nach Einleitung einer Therapie mit Thiaziddiuretika, eine Elektrolytkontrolle innerhalb von 1-2 Wochen durchzuführen, um eine TIH aufzudecken (Mc Dowell, 2013).

Hinweise auf die genetische Veranlagung, eine TIH zu entwickeln, bestehen (Glover, 2012). Bereits ältere Untersuchungen vermuteten, dass es Menschen gibt, die besonders anfällig für die Entwicklung einer TIH sind (Clayton, 2006). Eine jüngere klinisch-genetische Studie zeigte, dass neben Alter und weiblichem Geschlecht sowie niedrigem BMI genetische Veränderungen des KCNJ1-Gens im Sinne von rs2509585 C/T oder T/T-Polymorphismen für die Entwicklung einer TIH prädisponieren (Huang, 2015).

Allerdings kann aktuell unter klinischen Bedingungen die Zugehörigkeit eines Patienten zu dieser Subgruppe z.B. im Rahmen der Einleitung einer Thiaziddiuretika-Therapie nicht vorhergesagt werden. Daher wäre es aktuell notwendig, die Elektrolytkontrollen unter einer Thiaziddiuretika-Therapie nicht nur in der unmittelbaren Phase nach der Einleitung, sondern auch danach regelmäßig fortzusetzen (Barber, 2014).

Eine Studie an 202 älteren (> 65 Jahre) hypertensiven Patienten, die im Zeitraum von 4 Monaten in die Interne Abteilung eines Krankenhauses aufgenommen wurden, kommt zu dem Ergebnis, dass fast jeder vierte Patient (24,87%) eine Hyponatriämie aufwies. Dabei bestätigte sich, dass vor allem Frauen über 75 Jahre häufiger eine Hyponatriämie entwickelten. Die Autoren stellen fest, dass in erster Linie eine bestehende Medikation mit einem Thiaziddiuretikum ursächlich für die Hyponatriämie war (Diaconu, 2014). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine an 76 ambulanten Patienten mit einem mittleren Alter von 75 Jahren durchgeführte Untersuchung, die eine Hyponatriämie von durchschnittlich 124 mmol/l aufwies. Die Autoren führten neben der Verordnung von Thiaziddiuretika Erbrechen und Apathie als Prädiktoren für das Vorliegen einer schweren Hyponatriämie an. In knapp der Hälfte der Fälle (48,7%) wurde die Medikation mit Thiaziddiuretika als führende Ursache der Hyponatriämie identifiziert (Tasdemir, 2015).

Grundsätzlich besteht bei Menschen höheren Alters, weiblichen Geschlechts und bei polypharmakologischer Behandlung ein höheres Risiko für das Auftreten unerwünschter Medikamentennebenwirkungen (Mateti, 2015).

Bei der Therapie der Herzinsuffizienz mit Diuretika kommt es häufig zu einer Überdosierung, wenn die während der akuten Rekompensation notwendigen Dosierungen (häufig das Zwei- bis Dreifache der Erhaltungsdosis) über längere Zeit fortgesetzt werden (Wehling, 2013). Dabei sind v.a. beim älteren Menschen die Kompensationsmechanismen begrenzt und der therapeutische Rahmen eng, so dass z.B. durch eine Diuretika-assoziierte Exsikkose vor allem beim älteren Menschen akute Nierenfunktionsverschlechterungen bis zum akuten Nierenversagen oder thromboembolische Komplikationen begünstigt werden können. Gerade eine in der Akutsituation indizierte sequentielle Nephronblockade, kann hier, wenn sie über längere Zeit fortgesetzt wird, problematisch sein. In Kombinationspräparaten können Thiaziddiuretika zudem leicht 'übersehen' werden (Wehling, 2013).

1.4 Zielsetzung der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll bei Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt 85 Jahre oder älter waren und über die zentrale Notaufnahme eines Krankenhauses der höchsten Versorgungsstufe stationär aufgenommen wurden und zum Aufnahmezeitpunkt laborchemisch eine Hyponatriämie aufwiesen, die Assoziation der Hyponatriämie mit demografischen und klinischen Daten sowie der Vormedikation untersuchen.

Dabei soll insbesondere Bezug genommen werden auf die Vormedikation mit Diuretika, Antihypertensiva und Kombinationspräparaten sowie anderen Medikamenten, die häufiger mit dem Auftreten von Hyponatriämien in Verbindung gebracht werden sowie auf die vorliegenden Begleiterkrankungen unter besonderer Berücksichtigung der Nierenfunktion.

Ein besonderes Augenmerk soll auf dem Verlauf der Serumnatriumwerte während des stationären Aufenthalts in Abhängigkeit von der aufnehmenden bzw. versorgenden Hauptfachabteilung (konservative vs. chirurgische Fächer) liegen.

Weiterhin soll das Outcome der Patienten bzgl. Mortalität in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie untersucht werden.

Im Vergleich zu den erwähnten bisherigen Untersuchungen, bei denen die untere Altersgrenze der Patienten meist zwischen 65 und 75 Jahren lag, liegt die untere Altersgrenze in der vorliegenden Patienten Klientel deutlich höher bei 85 Jahren.

Patienten dieser Altersgruppe wurden bisher unzureichend in Studien erfasst, obwohl sie im Rahmen ihrer häufig bestehenden Multimorbidität und Polypharmazie besonders prädestiniert für Erkrankungen oder Medikamentennebenwirkungen sind.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Die Patientendaten wurden mittels retrospektiver Auswertung digitaler Patientenakten ermittelt. Ein Ethikvotum war nach formaler Anfrage bei der Ethikkommission der Universität Regensburg (Anfrage Nr. 14-160-0214) nicht notwendig.

Die Patienten waren zum Aufnahmezeitpunkt 85 Jahre oder älter und vom 01.01.2012 bis 31.12.2013 über die zentrale Notaufnahme des Krankenhauses Barmherzige Brüder Regensburg stationär aufgenommen worden.

Im Rahmen der Untersuchung wurden insgesamt 307 digitalisierte Datensätze von Patienten ausgewertet, die zum Aufnahmezeitpunkt eine Hyponatriämie zwischen 107 und 134 mmol/l aufwiesen.

Hiervon konnten 123 Fälle der Gruppe der leichten Hyponatriämie (Serum-Natrium 130 bis 134 mmol/l), 78 Fälle der Gruppe der mittelschweren Hyponatriämie (Serum-Natrium 125 bis 129 mmol/l) und 106 Fälle der Gruppe der schweren Hyponatriämie (Serum-Natrium < 125 mmol/l) zugeordnet werden.

2.2 Erfasste Parameter

Alle Parameter wurden in einer Access-Datenbank (Version Microsoft Access 2010) erfasst. *Tabelle 1* zeigt alle erfassten Parameter, die den digitalen Patientenakten entnommen wurden.

Das Stadium der vorbestehenden Nierenfunktion wurde anhand des letzten vor der stationären Aufnahme erhobenen Serumkreatininwertes bestimmt.

Patientendaten	<ul style="list-style-type: none">• <i>Geburtsdatum</i>• <i>Geschlecht</i>• <i>aufnehmende Fachabteilung entsprechend der Dokumentation der zentralen Notaufnahme</i>• <i>entlassende Fachabteilung des Hauses</i>• <i>während des stationären Aufenthalts verstorben</i>• <i>Aufnahme auf Intensivstation</i>• <i>Vorhandensein von isolationspflichtigem Keim bei Aufnahme</i>• <i>Vorhandensein von isolationspflichtigem Keim bei Entlassung</i>• <i>Patient gesetzlich betreut</i>• <i>Häusliche Versorgung vor der Aufnahme</i><ul style="list-style-type: none">• <i>zu Hause ohne Hilfe</i>
-----------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • zuhause mit Hilfe von Angehörigen • zuhause mit Hilfe von Pflegedienst • Kurzzeitpflege • Seniorenheim • Rehabilitationseinrichtung
Aufnahmediagnose	<ul style="list-style-type: none"> • hypertensive Entgleisung/Krise • neues Vorhofflimmern • Synkope • Tachyarrhythmie • Pneumonie • Harnwegsinfekt • Sturz ohne Fraktur • Sturz mit Fraktur • Vomitus/Diarrhoe • hydropische Dekompensation • Exsikkose
Vorerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • arterielle Hypertonie • vorbekanntes Vorhofflimmern • pAVK • KHK • Herzinsuffizienz • Apoplex in der Vorgeschichte • Depression • Demenz • Osteoporose • Karzinom (aktuell noch vorhanden)
Vorbestehende Nierenfunktion (letzter erulierbarer Wert)	<ul style="list-style-type: none"> • bisher normale Nierenfunktion (eGFR \geq60 ml/min.) • vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min.) • vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min.) • vorbestehende Niereninsuffizienz Stadium 5 (eGFR <15 ml/min.) • Hämodialyse
Medikamente bei Aufnahme-Antihypertensiva/ Diuretika	<ul style="list-style-type: none"> • HCT • Xipamid • Furosemid • Torasemid • Spironolacton • Enalapril • Lisinopril • Ramipril • Candesartan • Irbesartan • Losartan • Olmesartan • Telmisartan • Valsartan • Aliskiren • andere ACE-Hemmer [Name Freitext] • andere AT1-Rezeptor-Antagonisten [Name Freitext]
Medikamente bei Aufnahme-sonstige Hyponatriämie-begünstigende Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazepin • Citalopram • Cyclophosphamid • Diclofenac • Duloxetin • Escitalopram

	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Ibuprofen</i> • <i>Oxcarbazepin</i> • <i>Paroxetin</i> • <i>Fluoxetin</i> • <i>Selegilin</i> • <i>Sertralin</i> • <i>Venlafaxin</i>
Medikamente bei Aufnahme-sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • <i>ASS</i> • <i>Clopidogrel</i> • <i>Marcumar</i> • <i>Direkte orale Antikoagulantien</i> • <i>Unfraktioniertes Heparin/Niedermolekulares Heparin</i> • <i>Statine</i> • <i>Metamizol</i> • <i>Tilidin/Naloxon</i> • <i>Levothyroxin</i>
Klinische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Vigilanzminderung</i> • <i>Dyspnoe</i> • <i>Unterschenkelödeme</i> • <i>Trockene Schleimhäute</i>
Sonografische Befunde	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Pleuraerguss</i> • <i>Vena cava inferior (VCI)</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>hypovoläm</i> • <i>euvoläm</i> • <i>hypervoläm</i> • <i>Echokardiografische LV-Pumpfunktion</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>LV-Pumpfunktion normal EF > 60%</i> • <i>LV-Pumpfunktion leichtgradig eingeschränkt EF46-60%</i> • <i>LV-Pumpfunktion mittelgradig eingeschränkt EF31-45%</i> • <i>LV-Pumpfunktion schwergradig eingeschränkt EF<=30%</i>
Vitalwerte	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Blutdruck systolisch/diastolisch bei Aufnahme</i> • <i>Blutdruck systolisch/diastolisch bei Entlassung</i> • <i>Körpergewicht bei Aufnahme</i> • <i>Körpergewicht bei Entlassung</i> • <i>Körpergröße</i>
Laborwerte (jeweils der erste und letzte während des stationären Aufenthalts verfügbare Wert wurden ermittelt)	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Blutbild (Leukozyten, Hämoglobin, Thrombozyten)</i> • <i>CRP</i> • <i>Kalium</i> • <i>Natrium</i> • <i>Calcium</i> • <i>Harnstoff</i> • <i>Kreatinin (eGFR)</i> • <i>TSH</i>

Tabelle 1- Erfasste Patientendaten

2.3 Labormethoden

Das den bestimmten Laborparametern zugrundeliegende Untersuchungsmaterial sowie die Labormethode, deren Einheit und der Referenzbereich sind in *Tabelle 2* zusammengefasst.

	Untersuchungsmaterial:	Methode:	Einheit:	(Altersabhängiger) Referenzbereich:
Calcium (gesamt)	Li-Heparin-Plasma	Photometrie (5-Nitro-5'-methyl-BAPTA, Cobas 6000 der Firma Roche)	mmol/l	2,1-2,6 mmol/l
C-reaktives Protein (CRP)	Li-Heparin-Plasma	Partikelverstärkter immunologischer Trübungstest (Cobas 6000, Firma Roche)	mg/l	1-5 mg/l
Hämoglobin	EDTA-Plasma	SLS-HGB-Methode (XE-5000 der Firma Sysmex)	g/dl	Frauen: 12,0-16,0 g/dl; Männer 14,0-18,0 g/dl
Harnstoff	Li-Heparin-Plasma	Kinetischer Test mit Urease und Glutamatdehydrogenase (Cobas 6000 der Firma Roche)	mg/dl	10-50 mg/dl
Kalium	Li-Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000 der Firma Roche)	mmol/l	3,5-4,8 mmol/l
Kreatinin	Li-Heparin-Plasma	Gepufferte kinetische Jaffe-Reaktion ohne Deproteinisierung mit Kompensation (Cobas 6000 der Firma Roche) Kompensation: wegen der Reaktion sog. Pseudokreatinine wird vom gemessenen Wert 0,3 mg/dl abgezogen.	mg/dl	Frauen: 0,5-1,2 mg/dl; Männer 0,5-1,4 mg/dl
Leukozyten	EDTA-Plasma	Flowzytometrie im WBC/Baso-Kanal (XE 5000 der Firma Sysmex)	/nl	4,0-10,0/nl
Natrium	Li-Heparin-Plasma	Ionenselektive Elektroden (indirekte ISE, Cobas 6000 der Firma Roche)	mmol/l	135-145 mmol/l
Thrombozyten	EDTA-Plasma	Impedanzmessprinzip mit hydrodynamischer Fokussierung (XE-5000, Firma Sysmex)	/nl	150-450/nl

Tabelle 2- Labormethoden

Berechneter Wert: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR):

Die GFR wurde mittels MDRD4-Formel berechnet:

$$\text{GFR (ml/ min/ } 1,73\text{m}^2) = 186 \times (\text{Serumkreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,023} \times 0,742 \text{ (für Frauen) oder } \times 1,212 \text{ (für Afroamerikaner)}$$

2.4 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit SPSS Statistics Version 23,64-bit Version (IBM Deutschland GmbH, Ehningen).

Die Angabe von Häufigkeiten erfolgte in absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen, soweit nicht anders angegeben.

Der Kolmogoroff-Smirnoff-Test wurde verwendet, um die Normalverteilung der Daten zu überprüfen.

Bei nicht normalverteilten Variablen wurden mit Ausnahme des Alters der Patienten (hier wurde der Mittelwert und die Standardabweichung verwendet) als Maße Median und interquartile range (IQR) verwendet.

Der Wilcoxon signed rank – Test wurde verwendet, um Veränderungen im zeitlichen Verlauf auf Signifikanz zu überprüfen. Bei fehlenden Werten erfolgte ein listenweiser Fallausschluss. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ definiert.

Mann Whitney U Test wurde verwendet, um Unterschiede bei kontinuierlichen, nicht normalverteilten Parametern zu evaluieren. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ definiert.

Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test auf signifikante Unterschiede geprüft. Als Signifikanzniveau wurde ein p-Wert von $< 0,05$ definiert.

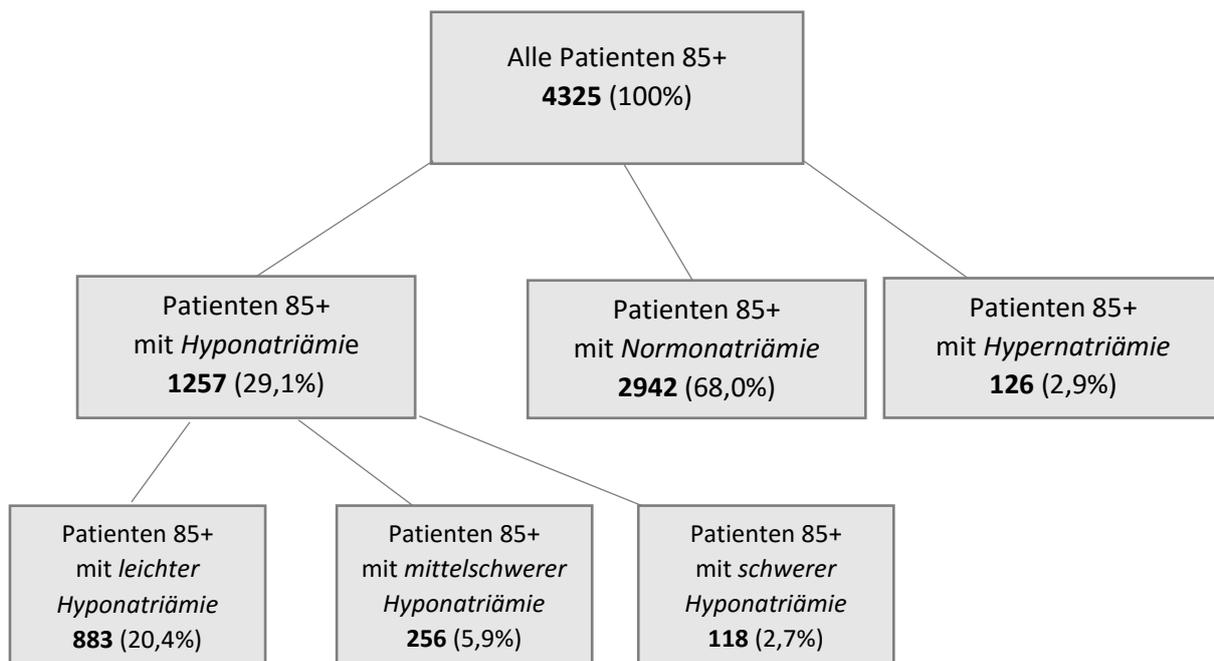
3 Ergebnisse

Insgesamt wurden im Auswertungszeitraum der Jahre 2012 und 2013 in der zentralen Notaufnahme 57247 Patienten stationär aufgenommen. Davon waren 4325 (7,6%) der Patienten 85 Jahre oder älter.

Von diesen wiesen zum Aufnahmezeitpunkt wiederum 1257 (29,1%) Patienten eine Hyponatriämie (Serumnatriumwert < 135 mmol/l; minimaler Wert 107 mmol/l) und 126 (2,9%) Patienten eine Hypernatriämie (Serumnatriumwert > 144 mmol/l; maximaler Wert 175 mmol/l) auf. 2942 (68,0%) Patienten waren normonatriäm zum Zeitpunkt ihrer stationären Aufnahme.

Die untenstehende *Grafik* zeigt die Verteilung der Serumnatriumwerte aller Patienten, die in den Jahren 2012 und 2013 über die zentrale Notaufnahme aufgenommen wurden und 85 Jahre oder älter waren.

Dabei beziehen sich die Prozentwerte jeweils auf die Gesamtzahl der Patienten von 4325 (=100%).



Grafik: Verteilung der Serumnatriumwerte; die Prozentzahlen beziehen sich auf die Gruppe aller Patienten aller Patienten ≥ 85 Jahre ($n=4325$; 100%)

3.1 Hyponatriämie und demografische Daten

Den folgenden Auswertungen liegen 307 ausgewählte Patienten ≥ 85 Jahre mit einer Hyponatriämie < 135 mmol/l zugrunde. Davon hatten 123 (40,1%) Patienten eine leichte Hyponatriämie (Serumnatrium 130-134 mmol/l), 78 (25,4%) Patienten eine mittelschwere Hyponatriämie (Serumnatrium 125-129 mmol/l) und 106 (34,5%) eine schwere Hyponatriämie (Serumnatrium <125 mmol/l).

Die Altersverteilung der Patienten in unserer Untersuchung lag zwischen 85 und 100 Jahren mit einem Median von 88 Jahren und einem mittleren Alter von 88,5 Jahren. Der durchschnittliche Serumnatriumwert bei Aufnahme lag bei 125,86 mmol/l (Tabelle 3).

Für die Berechnung signifikanter Unterschiede der untersuchten Parameter in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie verwendeten wir –wenn nicht anders angegeben- die Untergruppen der schweren Hyponatriämie (Serumnatrium <125 mmol/l; Mittelwert 119,18 mmol/l) und verglichen diese mit der Untergruppe der Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hyponatriämie (Serumnatrium 125-134 mmol/l; Mittelwert 129,38 mmol/l).

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Natriumwert Mittel; (SD), [min;max]	125,86 (+/-5,98) [107;134]	131,48 (+/-1,55) [130;134]	126,08 (+/-1,28) [125;129]	129,38 (+/- 3,01) [125;134]	119,18 (+/- 4,27) [107;124]

Tabelle 3- Natriumwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung (SD), kleinster (min) und höchster (max) Wert)

Von den 307 untersuchten Patienten mit einem mittleren Alter von 88,5 Jahren waren ca. drei Viertel der Patienten (77,2%) weiblich. Signifikante Unterschiede der Altersverteilung in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie konnten nicht nachgewiesen werden, auch wenn der Anteil der weiblichen Patienten v.a. in der Gruppe der Patienten mit leichtgradiger Hyponatriämie geringer war (Tabelle 4).

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Alter Mittel; (SD), [min;max]	88,52 (+/- 2,96) [85;100]	88,74 (+/- 3,05) [85;100]	87,94 (+/- 2,46) [85;94]	88,43 (+/- 2,85) [85;100]	88,71 (+/- 3,15) [85;98]
Männlich	70 (22,8%)	38 (30,9%)	13 (16,7%)	51 (25,4%)	19 (17,9%)
Weiblich	237 (77,2%)	85 (69,1%)	65 (83,3%)	150 (74,6%)	87 (82,1%)

Tabella 4- Demografie: Alter und Geschlecht

Im Rahmen der Untersuchung wurde die soziale Versorgung der Patienten vor der stationären Aufnahme erfasst. Wie in *Tabella 5* dargestellt, wurden vor Aufnahme ca. zwei Drittel (197; 64,2%) der Patienten zu Hause, ca. ein Drittel (98; 31,9%) im Seniorenheim versorgt.

Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Ausprägung der Hyponatriämie in Abhängigkeit von der Art der Unterbringung vor der Aufnahme. Patienten, die im Seniorenheim versorgt waren, zeigten signifikant weniger häufig eine schwere Hyponatriämie als Patienten, die zu Hause versorgt waren.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	201	106
Versorgung zuhause	197 (64,2%)	121 (60,2%)	76 (71,7%)
Versorgung im Seniorenheim	98 (31,9%)	71 (35,3%)	27 (25,5%)
		[Ref]	[p=0,037]

Tabella 5- Demografie: Vergleich Versorgung zu Hause vs. Seniorenheim

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Tabella 6 differenziert die Form der sozialen Versorgung vor der stationären Aufnahme noch weiter. Es zeigte sich, dass 102 (33,2%) Patienten zu Hause mit Hilfe von Angehörigen, 75 (24,4 %) Patienten zu Hause ohne Hilfe und 20 (6,5 %) Patienten zu Hause mit Hilfe eines Pflegedienstes versorgt wurden.

Erfasst wurde ebenfalls, ob vor Aufnahme eine gesetzliche Betreuung bestand oder nicht. Auch hier zeigte sich insofern ein signifikanter Unterschied in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie,

als dass bei Patienten mit schwerer Hyponatriämie signifikant häufiger keine gesetzliche Betreuung bestand, als bei den Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hyponatriämie.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
zu Hause mit Hilfe von Angehörigen	102 (33,2%)	36 (29,3%)	22 (28,2%)	58 (28,9%)	44 (41,5%)
Seniorenheim	98 (31,9%)	44 (35,8%)	27 (34,6%)	71 (35,3%)	27 (25,5%)
zu Hause ohne Hilfe	75 (24,4%)	30 (24,4%)	18 (23,1%)	48 (23,9%)	27 (25,5%)
zu Hause mit Hilfe von Pflegedienst	20 (6,5%)	10 (8,1%)	5 (6,4%)	15 (7,5%)	5 (4,7%)
Kurzzeitpflege	4 (1,3%)	2 (1,6%)	2 (2,6%)	4 (2,0%)	0 (0,0%)
gesetzliche Betreuung vorhanden	39 (12,7%)	27 (22,0%)	6 (7,7%)	33 (16,4%) [Ref]	6 (5,7%) [p=0,007]

Tabelle 6- Demografie: soziale Versorgung vor Aufnahme

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

In der Arbeit wurde des Weiteren untersucht, inwieweit sich die soziale Versorgung der Patienten nach der Entlassung aus dem Krankenhaus verändert hatte (Tabelle 7).

In der Gruppe aller Hyponatriämien änderte sich der Anteil der Patienten, die zu Hause mit Hilfe eines Pflegedienstes oder im Seniorenheim versorgt wurden, jeweils kaum. Der Anteil der Patienten, die sich zu Hause selbst versorgten, fiel besonders stark von 75 (24,4%) auf 39 (12,7%) Patienten ab.

Ähnlich stark reduzierte sich der Anteil der Patienten, die mit Hilfe von Angehörigen zu Hause versorgt wurden, von 102 (33,2%) auf 70 (22,5%) Patienten, besonders stark in der Gruppe der schweren Hyponatriämien (von 44 (41,5%) auf 30 (28,3%) Patienten).

Insgesamt reduzierte sich demnach der Anteil der Patienten, die vor der stationären Aufnahme zu Hause versorgt waren, von 197 (64,2%) auf 129 (41,7%) Patienten. Ein kleiner Anteil (5,9%) aller Patienten mit Hyponatriämie konnte einer Rehabilitationsmaßnahme zugeführt werden.

	Alle Hyponatriämien	Leichte Hyponatriämie	Mittelschwere Hyponatriämie	Leichte oder mittelschwere	Schwere Hyponatriämie
--	---------------------	-----------------------	-----------------------------	----------------------------	-----------------------

	< 135 mmol/l	130-134 mmol/l	125-129 mmol/l	Hyponatriämie 125-134 mmol/l	<125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
zu Hause mit Hilfe von Angehörigen	70 (22,5%)	21 (17,1%)	19 (24,4%)	40 (19,9%)	30 (28,3%)
Seniorenheim	94 (30,6%)	43 (35,0%)	27 (34,6%)	70 (34,8%)	24 (22,6%)
zu Hause ohne Hilfe	39 (12,7%)	16 (13,0%)	9 (11,5%)	25 (12,5%)	14 (13,2%)
zu Hause mit Hilfe von Pflegedienst	20 (6,5%)	9 (7,3%)	5 (6,4%)	14 (7,0%)	6 (5,7%)
Kurzzeitpflege	15 (4,9%)	8 (6,5%)	2 (2,6%)	10 (5,0%)	5 (4,7%)
Rehabilitation	18 (5,9%)	5 (4,1%)	4 (5,1%)	9 (4,5%)	9 (8,5%)

Tabelle 7- Demografie: soziale Versorgung nach der Entlassung

3.2 Hyponatriämie und klinische Daten

3.2.1 Chronische Begleiterkrankungen

Die Patienten unserer Untersuchung wiesen eine Vielzahl von Begleiterkrankungen auf. Die erfassten Komorbiditäten werden in *Tabelle 8* dargestellt.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l [Referenzwert]	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l [p]
Anzahl n	307	123	78	201	106
Arterielle Hypertonie	256 (83,4%)	107 (87,0%)	61 (78,2%)	168 (83,6%) [Ref]	88 (83,0%) [p=0,900]
Vorbekanntes Vorhofflimmern	101 (32,9%)	46 (37,4%)	24 (30,8%)	70 (34,8%) [Ref]	31 (29,2%) [p=0,322]
Demenz	80 (26,1%)	38 (30,9%)	17 (21,8%)	55 (27,4%) [Ref]	25 (23,6%) [p=0,473]
KHK	68 (22,1%)	35 (28,5%)	18 (23,1%)	53 (26,4%) [Ref]	15 (14,2%) [p=0,014]
Chronische Herzinsuffizienz	61 (19,9%)	33 (26,8%)	10 (12,8%)	43 (21,4%) [Ref]	18 (17,0%) [p=0,357]
Stattgehabter Apoplex	34 (11,1%)	20 (16,3%)	4 (5,1%)	24 (11,9%) [Ref]	10 (9,4%) [p=0,506]
pAVK	31 (10,1%)	17 (13,8%)	7 (9,0%)	24 (11,9%) [Ref]	7 (6,6%) [p=0,140]
Osteoporose	30 (9,8%)	12 (9,8%)	8 (10,3%)	20 (10,0%) [Ref]	10 (9,4%) [p=0,885]
Depression	28 (9,1%)	11 (8,9%)	5 (6,4%)	16 (8,0%) [Ref]	12 (11,3%) [p=0,331]
Aktive Tumorerkrankung	19 (6,2%)	13 (10,6%)	4 (5,1%)	17 (8,5%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,023]
Durchschnitt der Anzahl der Begleiterkrankungen	2,3	2,7	2,0	2,4	2,1

Tabelle 8- Begleiterkrankungen

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Hyponatriämie wiesen signifikant häufiger eine chronische Herzinsuffizienz und eine aktive Tumorerkrankung auf als die Patienten mit einer schweren Hyponatriämie.

Alle anderen erfassten Begleiterkrankungen bis auf die Depression waren in der Gruppe der leichten und mittelschweren Hyponatriämien zwar ebenfalls häufiger vorliegend, ohne allerdings das Signifikanzniveau zu erreichen.

Diese stärker ausgeprägte Multimorbidität der Patienten der Gruppe der leichten und mittelschweren Hyponatriämien spiegelt sich in einem Mittelwert von 2,4 der erfassten Begleiterkrankungen wider, der höher lag als in der Gruppe der schweren Hyponatriämien, in der die Patienten im Mittel nur 2,1 der erfassten Begleiterkrankungen aufwiesen.

3.2.2 Nierenfunktion

Das Stadium der chronischen Niereninsuffizienz wurde im Rahmen der Untersuchung nach KDIGO-Klassifikation entsprechend der GFR eingeteilt. Dabei ist eine klinisch relevante chronische Niereninsuffizienz definiert als Stadium 3 (eGFR 30-59 ml/min.) oder höher. Das Stadium 1 und 2 einer chronischen Niereninsuffizienz (eGFR \geq 60 ml/min.) entspricht demnach einer klinisch normalen Nierenfunktion. Vom Stadium 5D spricht man, wenn der sich der Patient im Stadium 5 (eGFR <15 ml/min.) befindet und eine chronische Dialyse erhält.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Verteilung der einzelnen Stadien der (vorbestehenden) chronischen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie.

Dabei fällt auf, dass eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium 4 (eGFR 15-29 ml/min.) signifikant häufiger in der Gruppe der leichten und mittelschweren als in der Gruppe der schweren Hyponatriämien auftrat. Für die übrigen Niereninsuffizienzstadien ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Untergruppen einer leichten oder mittelschweren im Vergleich zu einer schweren Hyponatriämie.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Keine CKD oder CKD Stadium 1-2	185 (60,3%)	69 (56,1%)	47 (60,3%)	116 (57,5%) [Ref]	69 (65,1%) [p=0,209]
CKD Stadium 3	88 (28,7%)	38 (30,9%)	19 (24,4%)	57 (28,4%) [Ref]	31 (29,2%) [p=0,870]
CKD Stadium 4	17 (5,5%)	11 (8,9%)	4 (5,1%)	15 (7,5%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,042]
CKD Stadium 5	3 (1,0%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (1,0%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,965]
CKD Stadium 5D	3 (1,0%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (1,0%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,965]

Tabelle 9- Begleiterkrankungen: Chronische Niereninsuffizienz
Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Die aktuelle Nierenfunktion spiegelt sich in den Kreatininwerten im Serum und der hieraus errechneten eGFR zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wider (Tabelle 10).

Hier zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der eGFR zum Zeitpunkt der Aufnahme von der Schwere der Hyponatriämie. Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Hyponatriämie hatten eine signifikant schlechtere eGFR (54,7ml/min.) als Patienten mit einer schweren Hyponatriämie (eGFR 62,8ml/min.).

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	306	200	106
eGFR [ml] Mittel; (SD) [min;max]	57,5 (+/- 25,5) [5,4; 90]	54,7 (+/- 25,4) [6,1; 90] [Ref]	62,8 (+/-25,1) [5,4; 90] [p=0,011]
Kreatinin [mmol/l] Mittel; (SD) [min;max]	1,3 (+/-1,1) [0,2; 7,4]	1,8 (+/- 0,9) [0,2; 6,8] [Ref]	1,2 (+/- 1,1) [0,4; 7,4] [p=0,004]

Tabella 10- eGFR in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

3.2.3 Kardiovaskuläre Funktion und Hydratationszustand

Tabelle 11 zeigt den Zusammenhang zwischen verschiedenen Aufnahmediagnosen und klinischen Befunden bei der stationären Aufnahme in Abhängigkeit von der Ausprägung der Hyponatriämie.

Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen mit leichter oder mittelschwerer Hyponatriämie und der mit schwerer Hyponatriämie konnten nicht festgestellt werden.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Aufnahmediagnose:					
Exsikkose	59 (19,2%)	27 (22,0%)	13 (16,7%)	40 (19,9%) [Ref]	19 (17,9%) [p=0,676]
Hydropische Dekompensation	12 (3,9%)	9 (7,3%)	0 (0,0%)	9 (4,5%) [Ref]	3 (2,8%) [p=0,479]
Neu aufgetretenes Vorhofflimmern	8 (2,6%)	5 (4,1%)	1 (1,3%)	6 (3,0%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,566]
Synkope	12 (3,9%)	8 (6,5%)	0 (0,0%)	8 (4,0%) [Ref]	4 (3,8%) [p=0,929]
Hypertensive Entgleisung	8 (2,6%)	2 (1,6%)	5 (6,4%)	7 (3,5%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,184]
Klinische Befunde:					
Pleuraerguss	61 (19,9%)	28 (22,8%)	13 (16,7%)	41 (20,4%) [Ref]	20 (18,9%) [p=0,749]
Unterschenkelödeme	55 (17,9%)	27 (22,0%)	11 (14,1%)	38 (18,9%) [Ref]	17 (16,0%) [p=0,533]
Schleimhäute trocken	91 (29,6%)	36 (29,3%)	20 (25,6%)	56 (27,9%) [Ref]	35 (33,0%) [p=0,347]

Tabelle 11- Aufnahmediagnosen und klinische Befunde

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Zur raschen Einschätzung des Volumenstatus ist die sonografische Untersuchung der Vena cava inferior im Rahmen einer abdominellen Ultraschalluntersuchung sowie eine orientierende Echokardiografie mit Bestimmung der globalen linksventrikulären Pumpfunktion in unserem Hause etabliert (Tabelle 12).

Die Untersuchung der Vena cava inferior ist einfach und schnell durchzuführen und kann im Rahmen einer stationären Aufnahme auch vom sonografisch weniger erfahrenen Arzt aussagekräftig durchgeführt werden. Im Rahmen unserer Untersuchung zeigt sich, dass diese Untersuchung in knapp

zwei Drittel (57,4 %) der Fälle durchgeführt und dokumentiert wurde, die technisch schwierigere und zeitlich aufwändigere Echokardiografie dagegen nur in ca. einem Drittel (35,8%) der Fälle.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Volumensonografie:					
VCI bestimmt	176 (57,4%)	75 (61,0%)	38 (48,7%)	113 (56,2%)	63 (59,5%)
VCI hypovoläm	49 (16,0%)	13 (10,6%)	14 (17,9%)	27 (13,4%)	22 (20,8%)
VCI euvoläm	78 (25,4%)	37 (30,1%)	14 (17,9%)	51 (25,4%)	27 (25,5%)
VCI hypervoläm	49 (16,0%)	25 (20,3%)	10 (12,8%)	35 (17,4%)	14 (13,2%)
Echokardiografie:					
Echo durchgeführt	110 (35,8%)	50 (40,7%)	24 (30,8%)	74 (30,8%)	36 (34,0%)
LV-Pumpfunktion normal EF>60%	64 (20,8%)	25 (20,3%)	15 (19,2%)	40 (19,9%)	24 (22,6%)
LV-Pumpfunktion leichtgradig eingeschränkt EF46-60%	25 (8,1%)	12 (9,8%)	5 (6,4%)	17 (8,5%)	8 (7,5%)
LV-Pumpfunktion mittelgradig eingeschränkt EF31-45%	8 (2,6%)	4 (3,3%)	2 (2,6%)	6 (3,0%)	2 (1,9%)
LV-Pumpfunktion schwergradig eingeschränkt EF<30%	13 (4,2%)	9 (7,3%)	2 (2,6%)	11 (5,5%)	2 (1,9%)

Tabellen 12 Sonografische Bestimmung der VCI und LV-Pumpfunktion

Untersucht wurde weiterhin, ob eine sonografisch festgestellte Hypo- bzw. Hypervolämie mit der Schwere der Hyponatriämie korreliert (Tabelle 13). Patienten mit sonografisch normalem Volumenstatus der Vena cava inferior wurden nicht in diese Analyse eingeschlossen.

Dabei zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von Hyper- oder Hypovolämie mit der Kategorie der Schwere der Hyponatriämie, auch wenn der Trend etwas mehr hypovoläme Patienten mit schwerer Hyponatriämie und etwas mehr hypervoläme Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hyponatriämie zeigte. Anders ausgedrückt lässt die Schwere der Hyponatriämie offensichtlich keinen sicheren Rückschluss auf die mögliche Genese (De- oder Hyperhydratation) zu.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
VCI bestimmt	176	113	63
VCI hypovoläm	49 (27,8%)	27 (23,8%)	22 (34,9%)
VCI hypervoläm	49 (27,8%)	35 (31,0%)	14 (22,2%)
			*p=0,094

Tabelle 13- Zusammenhang zwischen Volämie und Schwere der Hyponatriämie

* p: Anteil der schweren oder leichten/mittelschweren Hyponatriämien vs. Vorliegen einer hypo- oder hypervolämen VCI.

3.2.4 Sonstige klinische Parameter

Im Rahmen der Untersuchung wurden neben Vitalwerten (*Tabelle 14*) weitere Aufnahme Diagnosen oder Begleitsymptome erfasst, die bei der Aufnahmeuntersuchung erhoben wurden und in *Tabelle 15* zusammengefasst sind.

Für die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und das Körpergewicht bei Aufnahme ergaben sich keine signifikanten Korrelationen mit der Schwere der Hyponatriämie. Der mittlere Blutdruck betrug bei allen Hyponatriämien 138/71 mmHg und lag damit im Zielbereich.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Systolischer Blutdruck [mmHg] Mittel; (SD); [min;max]	n=304 137,5; (+/- 27,8) [70; 260]	n=198 136,8; (+/-27,4) [75; 260]	n=106 138,7; (+/- 28,6) [70; 225] p=0,481*
Diastolischer Blutdruck [mmHg] Mittel; (SD); [min;max]	n=304 71,0; (+/- 16,4) [32, 125]	n=198 70,6; (+/- 16,6) [33, 125]	n=106 71,8; (+/- 16,0) [32, 120] p=0,343*
Gewicht [kg] Mittel; (SD);[min;max]	n= 134 64,5; (+/-12,0) [40,1; 116,1]	n=88 64,4; (+/- 11,8) [40,1; 98,0]	n=46 64,7; (+/- 12,5) [50,0; 116,1] p=0,759*

Tabelle 14- Vitalwerte

* p bezieht sich auf die Werte der leichten oder mittelschweren Hyponatriämie

Patienten mit schwerer Hyponatriämie zeigten häufiger gastrointestinale Symptome wie Erbrechen oder Diarrhoe und wurden häufiger wegen eines Sturzes mit oder ohne Fraktur stationär aufgenommen. Signifikante Unterschiede zeigten sich statistisch allerdings nicht.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Sturz ohne Fraktur	24 (7,8%)	5 (4,1%)	8 (10,3%)	13 (6,5%) [Ref]	11 (10,4%) [p=0,225]
Sturz mit Fraktur	21 (6,8%)	7 (5,7%)	6 (7,7%)	13 (6,5%) [Ref]	8 (7,5%) [p=0,722]

Erbrechen oder Diarrhoe	35 (11,4%)	10 (8,1%)	9 (11,5%)	19 (9,5%) [Ref]	16 (15,1%) [p=0,139]
Vigilanz- minderung	34 (11,1%)	12 (9,8%)	10 (12,8%)	22 (10,9%) [Ref]	12 (11,3%) [p=0,921]
Dyspnoe	50 (16,3%)	22 (17,9%)	10 (12,8%)	32 (15,9%) [Ref]	18 (17,0%) [p=0,811]
Pneumonie	23 (7,5%)	8 (6,5%)	3 (3,8%)	11(5,5%) [Ref]	12 (11,3%) [p=0,064]
Harnwegs- infekt	20 (6,5%)	10 (8,1%)	5 (6,4%)	15 (7,5%) [Ref]	5 (4,7%) [p=0,354]
Aszites	15 (4,9%)	10 (8,1%)	1 (1,3%)	11 (5,5%) [Ref]	4 (3,8%) [p=0,511]

Tabelle 15- Sonstige klinische Parameter

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

3.2.5 Sonstige Laborwerte

Sofern nicht in den Kapiteln 3.1 und 3.2.2 abgehandelt, werden die Mittelwerte der sonstigen Laborwerte in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie in *Tabelle 16* dargestellt.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede für die Laborparameter Serumkalium, Serumharnstoff und C-reaktives Protein bezüglich der Schwere der Hyponatriämie (leicht-mittelschwer vs. schwer). Die Serumwerte für Calcium und die Blutbild-Parameter Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten korrelierten nicht signifikant mit der Schwere der Hyponatriämie.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Ca [mmol/l] Mittel; (SD) [min;max]	n=300 2,3; (+/-0,2) [1,6; 3,8]	n=197 2,3; (+/- 0,2) [1,7; 3,8]	n=103 2,3; (+/-0,2) [1,6; 3,1] p=0,075*
CRP [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=307 41,1; (+/- 58,7) [1; 377]	n=201 45,7; (+/- 63,0) [1; 307]	n=106 32,6; (+/- 48,4) [1; 232] p=0,037*
Hämoglobin [mg/dl] Mittel; (SD) [min;max]	n=307 12,3; (+/- 1,8) [4,9; 17,2]	n=201 12,4; (+/- 1,8) [7,5; 17,2]	n=106 12,1; (+/- 1,9) [4,9; 15,5] p=0,392*
Harnstoff [mg/dl] Mittel; (SD) [min;max]	n=307 66,5; (+/-58,6) [8; 301]	n=201 71,5; (+/- 59,6) [8; 301]	n=106 57,1; (+/-55,6) [11; 292] p=0,003*
Kalium (mmol/l) Mittel; (SD) [min;max]	n=307 4,0; (+/-1,0) [2,1; 8,2]	n=201 3,9; (+/- 1,1) [2,1; 8,2]	n=106 4,1; (+/-0,8) [2,1; 6,5] p=0,001*
Leukozyten [/nl] Mittel; (SD) [min;max]	n=307 11,2; (+/- 9,1) [2,3; 136,2]	n=201 11,5; (+/- 10,7) [3,9; 136,2]	n=106 10,5; (+/-4,5) [2,3; 23,5] p=0,921*
Thrombozyten [/nl] Mittel; (SD) [min;max]	n=262 261,8; (+/- 102,1) [45; 902]	n=172 258,2; (+/- 111,8) [45; 902]	n=90 268,8; (+/-80,5) [130; 560] p=0,134*

Tabelle 16- Sonstige Laborwerte bei Aufnahme

* p bezieht sich auf die Werte der leichten oder mittelschweren Hyponatriämie

3.3 Hyponatriämie und Medikamente

3.3.1 Diuretika

In unserer Patientenklientel fanden in erster Linie die Thiaziddiuretika HCT und Xipamid sowie die Schleifendiuretika Furosemid und Torasemid sowie weniger häufig Spironolacton Verwendung (Tabelle 17).

Dabei waren jeweils mehr als doppelt so viele Patienten mit HCT (102; 33,2%) im Vergleich zu Xipamid (40; 13,0%) bzw. mit Torasemid (99; 32,2%) im Vergleich zu Furosemid (44; 14,3%) behandelt worden.

Jeweils ca. ein Viertel aller Patienten erhielten eine Monotherapie aus Thiazid- (75; 24,4%) bzw. Schleifendiuretikum (77; 25,1%) bzw. ein Fünftel aller Patienten eine sequentielle Nephronblockade (63; 20,5%).

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
HCT	102 (33,2%)	42 (34,1%)	23 (29,5%)	65 (32,3%) [Ref]	37 (34,9%) [p=0,650]
Xipamid	40 (13,0%)	18 (14,6%)	9 (11,5%)	27 (13,4%) [Ref]	13 (12,3%) [p=0,772]
Furosemid	44 (14,3%)	22 (17,9%)	7 (9,0%)	29 (14,4%) [Ref]	15 (14,2%) [p=0,948]
Torasemid	99 (32,2%)	50 (40,7%)	20 (25,6%)	70 (34,8%) [Ref]	29 (27,2%) [p=0,183]
Spironolacton	26 (8,5%)	12 (9,8%)	6 (7,7%)	18 (9,0%) [Ref]	8 (7,5%) [p=0,674]
Schleifendiuretikum Monotherapie n	75 (24,4%)	36 (29,3%)	16 (20,5%)	52 (25,9%) [Ref]	23 (21,7%) [p=0,419]
Thiazid-diuretikum Monotherapie n	77 (25,1%)	27 (22,0%)	21 (26,9%)	48 (23,9%) [Ref]	29 (27,4%) [p=0,504]
Sequentielle Nephronblockade n	63 (20,5%)	33 (26,8%)	11 (14,1%)	44 (21,9%) [Ref]	19 (17,9%) [p=0,413]

Tabelle 17- Diuretika- qualitative Auswertung

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Signifikante Unterschiede bzgl. des Auftretens einer leichten/mittelschweren bzw. schweren Hyponatriämie ergaben sich weder qualitativ für die einzelnen Medikamente (Auswertung nach jeweiligem Diuretikum per se und Form der Diuretikatherapie im Sinne einer Monotherapie mit Thiaziddiuretikum bzw. Schleifendiuretikum sowie sequentielle Nephronblockade; *Tabelle 17*) noch quantitativ (Auswertung nach Dosis pro Diuretikum), wie in *Tabelle 18* gezeigt.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
HCT [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=102 20,5 ; (+/- 9,8) [10; 50]	n=42 19,8; (+/-9,3) [10; 50]	n=23 22,8; (+/-12,3) [12,5; 50]	n=65 20,8; (+/-10,5) [10; 50] [Ref]	n=37 19,8; (+/-8,5) [12,5; 50] [p=0,853]
Xipamid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=40 21,6; (+/-12,7) [5; 60]	n=18 22,8; (+/-12,3) [10; 40]	n=9 21,6; (+/-17,7) [5; 60]	n=27 22,4; (+/-14,0) [5; 60] [Ref]	n=13 20,0; (+/-10,0) [10; 40] [p=0,855]
Furosemid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=44 56,4; (+/-38,1) [10; 160]	n=22 65; (+/-40,8) [20; 160]	n=7 48,6; (+/-22,7) [20; 80]	n=29 61,0; (+/-37,5) [2; 160] [Ref]	n=15 47,3; (+/-39,0) [10; 160] [p=0,110]
Torasemid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=99 25,2; (+/-32,7) [2,5; 200]	n=50 25,4; (+/-32,3) [5; 200]	n=20 26,9; (+/-38,3) [2,5; 160]	n=70 25,8; (+/-33,8) [2,5; 200] [Ref]	n=29 23,6; (+/-30,3) [5; 150] [p=0,593]
Spiro- lacton [mg] Mittel; (SD) [min;max]	n=26 42,8; (+/-28,3) [12,5; 150]	n=12 38,5; (+/-23,5) [12,5; 100]	n=6 50,0; (+/-50,0) [25; 150]	n=18 32,4; (+/-33,5) [12,5; 150] [Ref]	n=8 43,8; (+/-11,6) [25; 50] [p=0,200]

Tabelle 18- Diuretika- quantitative Auswertung

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Bezüglich der Diuretikadosis erfolgte im Verlauf des stationären Aufenthalts eine hochsignifikante Reduktion der Dosis aller untersuchten Diuretika. Dabei wurde die mittlere Dosis von HCT, Xipamid, Furosemid und Spironolacton jeweils um mehr als die Hälfte reduziert. Dies erfolgte entweder durch komplettes Absetzen des Diuretikums oder Dosisreduktion. Etwas geringer fiel die Reduktion der Dosis von Torasemid aus, was allerdings ebenfalls hochsignifikant war (Tabelle 19).

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	
	Erster Wert	Letzter Wert
HCT n	102	
HCT [mg] Mittel; (SD) [min;max]	20,5 ; (+/-9,8) [10;50]	9,1; (+/-12,8) [0;50] p<0,001*
Xipamid n	40	
Xipamid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	21,6; (+/-12,7) [5;60]	7,8; (+/-10,7) [0;40] p<0,001*
Furosemid n	44	
Furosemid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	56,4; (+/-38,1) [10;160]	26,5; (+/-36,7) [0;145] p<0,001*
Torasemid n	99	
Torasemid [mg] Mittel; (SD) [min;max]	25,2; (+/-32,7) [2,5; 200]	14,1; (+/-29,6) [0;200] p<0,001*
Spironolacton n	26	
Spironolacton [mg] Mittel; (SD) [min;max]	42,8; (+/-28,3) [12,5; 150]	5,7; (+/-12,9) [25;50] p<0,001*

Tabelle 19-Dosierung der Diuretika zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung.

*p-Werte beziehen sich jeweils auf die Unterschiede zwischen erstem und letztem Mittelwert.

3.3.2 Antihypertensiva

Im Gegensatz zu den Diuretika fand bei den Antihypertensiva eine Vielzahl von Präparaten Verwendung. Daher wurden in *Tabelle 20* die Präparate nach pathophysiologischem Ansatz systematisch in solche, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System blockieren (RAAS-Blocker = ACE-Hemmer + ATII-Blocker), sowie in Calciumantagonisten und β -Blocker eingeteilt.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	81	201	106
RAAS-Blockade	175 (57,0%)	70 (56,9%)	45 (57,7%)	115 (57,2%) [Ref]	60 (56,6%) [p=0,918]
ACE-Hemmer					
Enalapril	43 (14,0%)	21 (16,3%)	10 (12,8%)	31 (15,4%) [Ref]	12 (11,3%) [p=0,325]
Lisinopril	14 (4,6%)	2 (1,6%)	3 (3,8%)	5 (2,5%) [Ref]	9 (8,5%) [p=0,017]
Ramipril	76 (24,8%)	31 (25,2%)	23 (29,5%)	54 (26,9%) [Ref]	22 (20,8%) [p=0,238]
Andere ACE-Hemmer	8 (2,6%)	6 (4,9%)	0 (0,0%)	6 (3,0%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,566]
ATII-Blocker					
Candesartan	11 (3,6%)	2 (1,6%)	3 (3,8%)	5 (2,5%) [Ref]	6 (5,7%) [p=0,155]
Losartan	4 (1,3%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (1,0%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,512]
Olmesartan	8 (2,6%)	2 (1,6%)	2 (2,6%)	4 (2,0%) [Ref]	4 (3,8%) [p=0,351]
Telmisartan	5 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (1,3%)	2 (1,0%) [Ref]	3 (2,8%) [p=0,227]
Valsartan	6 (2,0%)	3 (2,4%)	3 (3,8%)	6 (3,0%) [Ref]	0 (0,0%) [p=0,072]
β-Blocker					
Bisoprolol	20 (6,5%)	4 (3,3%)	8 (10,3%)	12 (6,0%) [Ref]	8 (7,5%) [p=0,594]
Metoprolol	3 (1,0%)	1 (0,8%)	2 (2,6%)	3 (1,5%) [Ref]	0 (0,0%) [p=0,206]
Carvedilol	3 (1,0%)	1 (0,8%)	2 (2,6%)	3 (1,5%) [Ref]	0 (0,0%) [p=0,206]
Ca-Antagonisten					
Amlodipin	14 (4,6%)	1 (0,8%)	7 (9,0%)	8 (4,0%) [Ref]	6 (5,7%) [p=0,502]
Lercanidipin	2 (0,7%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,5%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,644]

RAAS-Blockade ohne Diuretikum	95 (30,9%)	36 (29,1%)	28 (35,9%)	64 (31,8%)	31 (29,7%)
RAAS-Blockade mit Diuretikum	80 (26,1%)	34 (27,6%)	17 (21,8%)	51 (25,4%)	29 (27,4%)
Keine RAAS-Blockade	132 (43,0%)	53 (43,1%)	33 (42,3%)	86 (42,8%)	46 (43,4%)

Tabelle 20- Antihypertensiva

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

Es zeigte sich, dass ca. 57% aller Patienten -unabhängig von der Schwere der Hyponatriämie- mit einem RAAS-Blocker behandelt wurden. Dabei überwog die Verwendung der ACE-Hemmer (143; 46,5%) die der ATII-Blocker (34; 11,0%) bei weitem. Häufigster verordneter ACE-Hemmer war Ramipril (76; 24,8%). Eine Kombination aus RAAS-Blockade und Diuretikum erhielt ca. jeder Vierte aller Patienten (80; 26,1%).

β-Blocker (26; 8,5%) und Calciumantagonisten (16; 5,3%) wurden insgesamt selten verwendet.

Signifikante Unterschiede für das Auftreten einer leichten/mittelschweren im Vergleich zur schweren Hyponatriämie zeigten sich dabei bis auf die Gruppe der mit Lisinopril behandelten Patienten nicht.

3.3.3 Sonstige Medikamente

Die Gruppe der sonstigen im Rahmen der Untersuchung erfassten Medikamente lassen sich in zwei Gruppen einteilen. Für die Gruppe der Psychopharmaka besteht eine typische Nebenwirkung im Auftreten von Hyponatriämien (Sran, 2013). Citalopram war bei unseren Patienten dabei das eindeutig am häufigsten (13; 4,2%) in der Medikation enthaltene Psychopharmakon, auch wenn die absoluten Zahlen gering sind.

Die sonstigen in *Tabelle 21* aufgeführten Medikamente mit z.T. relativ prominenter Verordnungshäufigkeit in unserem Patientenkollektiv (z.B. ASS 122; 39,7%; Metamizol 69; 22,5%) spiegeln dagegen die nicht selten bestehende polypharmakologische Behandlung bei sehr alten Patienten wider.

Signifikante Unterschiede im Auftreten einer leichten/mittelschweren im Vergleich zu einer schweren Hyponatriämie zeigten sich lediglich für die Gruppe der mit Citalopram behandelten Patienten, bei der signifikant häufiger ($p=0,036$) schwere Hyponatriämien auftraten.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Psychopharmaka					
Carbamazepin	3 (1,0%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,5%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,239]
Citalopram	13 (4,2%)	4 (3,3%)	1 (1,3%)	5 (2,5%) [Ref]	8 (7,5%) [p=0,036]
Escitalopram	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0(0,0%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,168]
Venlafaxin	5 (1,6%)	2 (1,6%)	1 (1,3%)	3 (1,5%) [Ref]	2 (1,9%) [p=0,795]
Antithrombotika/ Gerinnungshemmer					
ASS	122 (39,7%)	54 (43,9%)	32 (41,0%)	86 (42,8%) [Ref]	36 (34,0%) [p=0,133]
Clopidogrel	10 (3,3%)	5 (4,1%)	2 (2,6%)	7 (3,5%) [Ref]	3 (2,8%) [p=0,759]
Marcumar	37 (12,1%)	21 (17,1%)	5 (6,4%)	26 (13,1%) [Ref]	11 (10,4%) [p=0,513]
Nieder-molekulares Heparin	7 (2,3%)	3 (2,4%)	3 (3,8%)	6 (3,0%) [Ref]	1 (0,9%) [p=0,255]
Direkte orale Anti-koagulantien	10 (3,3%)	3 (2,4%)	2 (2,6%)	5 (2,5%) [Ref]	5 (4,7%) [p=0,295]

Statine	50 (16,3%)	21 (17,1%)	13 (16,7%)	34 (16,9%) [Ref]	16 (15,1%) [p=0,681]
L-Thyroxin	55 (17,9%)	19 (15,4%)	20 (25,6%)	39 (19,4%) [Ref]	16 (15,1%) [p=0,349]
Analgetika					
Metamizol	69 (22,5%)	36 (29,3%)	14 (17,9%)	50 (24,9%) [Ref]	19 (17,9%) [p=0,165]
Tilidin/ Naloxon	28 (9,1%)	9 (7,3%)	12 (15,4%)	21 (10,4%) [Ref]	7 (6,6%) [p=0,266]
Ibuprofen	16 (5,2%)	6 (4,9%)	5 (6,4%)	11 (5,5%) [Ref]	5 (4,7%) [p=0,777]

Tabelle 21- Sonstige Medikamente

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

3.4 Outcome

3.4.1 Klinische und laborchemische Werte im zeitlichen Verlauf

Untersucht wurde der Verlauf der in *Tabelle 22* aufgeführten serologischen Laborwerte, des diastolischen und systolischen Blutdrucks, sowie des Körpergewichts (jeweils erster vs. letzter Wert im Verlauf des stationären Aufenthalts).

Dabei konnten für die Serumparameter von Natrium, eGFR, Kreatinin, Harnstoff, Calcium, für Hämoglobin und Leukozyten sowie für den systolischen und den diastolischen Blutdruck und das Körpergewicht signifikante Veränderungen im Verlauf gefunden werden.

Die Veränderungen der Serumparameter von Kalium und CRP sowie der Thrombozyten waren nicht signifikant.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	
	Erster Wert	Letzter Wert
Natrium [mmol/l] Mittel; (SD), [min;max]	n=307 125,9; (+/-5,98) [107; 134]	n=274 135,4; (+/-5,5) [119; 159] p<0,001*
eGFR [ml] Mittel; (SD); [min;max]	n=306 57,5 (+/- 25,5) [5,4; 90]	n=250 60,8; (+/- 25,0) [5,0; 90] p<0,001*
Kreatinin [mmol/l] Mittel; (SD);[min;max]	n=306 1,3 (+/-1,1) [0,2; 7,4]	n=251 1,4; (+/-1,8) [0,2; 23,6] p<0,001*
Ca [mmol/l] Mittel; (SD);[min;max]	n=300 2,3; (+/-0,2) [1,6; 3,8]	n=104 2,2; (+/-0,3) [1,6; 4,3] p=0,001*
CRP [mg] Mittel; (SD); [min;max]	n=307 41,1; (+/- 58,7) [1; 377]	n=236 37,5; (+/- 46,0) [1; 308] p=0,386*
Hämoglobin [mg/dl] Mittel; (SD); [min;max]	n=307 12,3; (+/- 1,8) [4,9; 17,2]	n=242 11,5; (+/- 1,8) [4,7; 16,5] p<0,001*
Harnstoff [mg/dl] Mittel; (SD); [min;max]	n=307 66,5; (+/-58,6) [8; 301]	n=243 57,7; (+/-54,2) [2; 305] p<0,001*

Kalium (mmol/l) Mittel; (SD); [min;max]	n=307 4,0; (+/-1,0) [2,1; 8,2]	n=273 4,1; (+/-0,8) [2,1; 12,0] p=0,182*
Leukozyten [/nl] Mittel; (SD); [min;max]	n=307 11,2; (+/- 9,1) [2,3; 136,2]	n=242 8,9; (+/- 8,2) [2,4; 91,1] p<0,001*
Thrombozyten [/nl] Mittel; (SD); [min;max]	n=262 261,8; (+/- 102,1) [45; 902]	n=209 244,9; (+/- 112,6) [0; 743] p=0,196*
Systolischer Blutdruck [mmHg] Mittel; (SD); [min;max]	n=304 137,5; (+/- 27,8) [70; 260]	n=262 134,2; (+/- 22,9) [0; 250] p=0,004*
Diastolischer Blutdruck [mmHg] Mittel; (SD); [min;max]	n=304 71,0; (+/- 16,4) [32; 125]	n=262 73,9; (+/- 11,4) [0; 110] p=0,021*
Gewicht [kg] Mittel; (SD);[min;max]	n= 134 64,5; (+/-12,0) [40,1; 116,1]	n= 104 64,6; (+/-12,5) [38,1; 114,1] p=0,001*

Tabelle 22- Metrische Daten – Verlauf

*p-Werte beziehen sich jeweils auf die Unterschiede zwischen erstem und letztem Wert.

3.4.2 Einfluss der behandelnden Fachabteilung

Im Rahmen der Hyponatriämie wurden im untersuchten Kollektiv 272 Patienten (88,6%) in eine konservative medizinische Abteilung aufgenommen, 35 Patienten (11,4%) in eine chirurgische Abteilung, überwiegend in die Unfallchirurgie. Diese Verteilung (konservative vs. chirurgische Abteilung) war nicht signifikant abhängig von der Schwere der Hyponatriämie (Tabelle 24). Die genaue Verteilung der Aufnahme in die einzelnen Abteilungen ist in Tabelle 23 dargestellt.

Insgesamt wurde knapp die Hälfte aller Patienten in die Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie mit Nephrologie aufgenommen. Während dieser Anteil bei den leichten Hyponatriämien nur 38,8 % betrug, lag er bei den schweren Hyponatriämien bei 60,4%.

Aufnehmende Fachabteilung	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	123	78	201	106
Med. Klinik 1 (Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie + Nephrologie)	142 (46,3%)	46 (37,4%)	32 (41,0%)	78 (38,8%)	64 (60,4%)
Andere Konservative Abteilungen	130 (42,3%)	63 (51,2%)	35 (44,9%)	98 (48,8%)	32 (30,2%)
Med. Klinik 2 (Gastroenterologie und interventionelle Endoskopie)	47 (15,3%)	25 (20,3%)	9 (11,5%)	34 (16,9%)	13 (12,3%)
Med. Klinik 3 (Kardiologie)	33 (10,7%)	14 (11,4%)	9 (11,5%)	23 (11,4%)	10 (9,4%)
Med. Klinik 4 (Onkologie)	3 (1,0%)	1 (0,8%)	2 (2,6%)	3 (1,5%)	0 (0,0%)
Pneumologie	13 (4,2%)	7 (5,7%)	4 (5,1%)	11 (5,5%)	2 (1,9%)
Neurologie	28 (9,1%)	14 (11,4%)	9 (11,5%)	23 (11,4%)	5 (4,7%)
Aufnahmestation	6 (2,2%)	2 (1,6%)	2 (2,4%)	4 (2,0%)	2 (1,9%)
Chirurgische Abteilungen	35 (11,4%)	14 (11,4%)	11 (14,1%)	25 (12,4%)	10 (9,4%)
Unfallchirurgie	22 (7,2%)	9 (7,3%)	11 (11,6%)	18 (9,0%)	4 (3,8%)
Viszeralchirurgie	2 (0,7%)	1 (0,8%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	1 (0,9%)
Gefäßchirurgie	5 (1,6%)	2 (2,6%)	2 (2,4%)	4 (2,0%)	1 (0,9%)

Neurochirurgie	1 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)
Thoraxchirurgie	3 (1,0%)	2 (1,6%)	0 (0,0%)	2 (1,0%)	1 (0,9%)
Urologie	2 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,9%)

Tabelle 23- Aufnahme der Patienten in die einzelnen Fachabteilungen

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
Anzahl n	307	201	106
Anzahl Patienten Aufnahme in konservative Abteilung	272 (88,6%)	176 (87,6%)	96 (90,6%)
Anzahl Patienten Aufnahme in chirurgische Abteilung	35 (11,4%)	25 (12,4%)	10 (9,4%)
		[Ref]	p=0,432

Tabelle 24- Aufnahme konservative vs. chirurgische Abteilung

* p bezieht sich auf die Werte der leichten oder mittelschweren Hyponatriämie

Unabhängig davon, in welche Abteilung (konservativ vs. chirurgisch) ein Patient aufgenommen wurde, kam es im Verlauf des stationären Aufenthalts zu einem signifikanten Anstieg der Serumnatriumwerte. Dabei fällt allerdings auf (Tabelle 25), dass die Natriumwerte von Patienten, die in eine konservative Abteilung aufgenommen wurden, anfänglich niedriger lagen als die von Patienten, die in eine chirurgische Abteilung aufgenommen wurden.

Zum Entlasszeitpunkt kehrten sich die Verhältnisse um. Patienten in einer konservativen Abteilung starteten im Durchschnitt also bei einem niedrigeren Natriumwert und verließen die Klinik mit einem höheren Natriumwert. Ein relevanter Unterschied bezgl. der Natriumwerte zum Entlasszeitpunkt und Aufnahme in eine bestimmte konservative Abteilung bestand dabei nicht, obwohl die Werte der Patienten, die in die Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie aufgenommen wurden, zum Aufnahmezeitpunkt am niedrigsten waren.

Aufnehmende Fachabteilung	Erster Natriumwert [mmol/l] Mittel; (SD); [min.; max.]	Letzter Natriumwert [mmol/l] Mittel; (SD); [min.; max.]	P *
Med. Klinik 1 (Allg. Innere und Geriatrie + Nephrologie); n= 142	124,6; (+/-6,5); [110; 134]	135,4; (+/-5,9); [119; 159]	< 0,001
Andere konservative Abteilungen; n= 130	127,2; (+/-5,2); [107; 134]	135,8; (+/-5,0); [120; 156]	< 0,001
Chirurgische Abteilungen; n= 35	126,3; (+/-5,2) ; [11; 134]	133,1; (+/-5,1); [121; 141]	< 0,001

Tabelle 25- Verlauf der Natriumwerte in Abhängigkeit von der aufnehmenden Fachrichtung.

*p-Werte beziehen sich auf den Unterschied zwischen erstem und letztem Natriumwert.

3.4.3 Mortalität

Die Mortalität nahm ebenso wie die Häufigkeit der intensivmedizinischen Versorgung während des stationären Aufenthalts entsprechend der in *Tabelle 26* zusammengefassten Daten mit Schwere der Hyponatriämie zu.

Hierbei wurde das Signifikanzniveau für das Kriterium 'Aufnahme auf eine Intensivstation' knapp verfehlt. Die Mortalität zeigte sich dagegen signifikant abhängig von der Schwere der Hyponatriämie. Bei einer Gesamtmortalität von 12,1 % in unserer Patientenklientel, erhöhte sich diese von 7,3% in der Gruppe der leichten Hyponatriämien auf 17,9% in der Gruppe der schweren Hyponatriämien.

	Alle Hyponatriämien < 135 mmol/l	Leichte Hyponatriämie 130-134 mmol/l	Mittelschwere Hyponatriämie 125-129 mmol/l	Leichte oder mittelschwere Hyponatriämie 125-134 mmol/l	Schwere Hyponatriämie <125 mmol/l
n	307	123	78	201	106
Aufnahme auf Intensivstation	32 (10,4%)	6 (4,9%)	10 (12,8%)	16 (8,0%) [Ref]	16 (15,1%) [p=0,052]
Mortalität	37 (12,1%)	9 (7,3%)	9 (11,5%)	18 (9,0%) [Ref]	19 (17,9%) [p=0,022]

Tabelle 26- Mortalität

Ref: Referenzwerte für die Berechnung von p; signifikante Werte fett gedruckt

4 Diskussion

Im Vergleich zu bisherigen klinischen Untersuchungen lag in der vorliegenden Untersuchung bei einem Mindestalter von 85 Jahren das Durchschnittsalter der Patienten mit 88,5 Jahren deutlich höher. Zudem wurde mit 307 Patienten ein größeres Patientenklientel untersucht. Chua untersuchte 103 Patienten mit Hyponatriämie beim Eintritt in eine geriatrische Abteilung und einem mittleren Alter von 82 Jahren (Chua, 2007), Cumming 212 Patienten mit Ermüdungsbrüchen, die ein mittleres Alter von 79 Jahren hatten.

Die Häufigkeitsverteilung der Serumnatriumwerte aller Patienten mit einem Mindestalter von 85 Jahren basiert auf einem noch deutlich größeren Kollektiv von 4325 Patientenfällen. Von diesen wiesen zum Aufnahmezeitpunkt 29,1 % eine Hyponatriämie auf, 2,7% eine schwere Hyponatriämie. Im Vergleich zu früheren Arbeiten liegt die Häufigkeit einer Hyponatriämie in der vorliegenden Untersuchung damit ebenfalls höher. Waikar (Waikar, 2009) fand bei im Durchschnitt 67-jährigen Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine Häufigkeit der Hyponatriämie von 14,5%, wobei der Anteil der leichten Hyponatriämien in der Gruppe aller Hyponatriämien mit 83,0% ähnlich dem in unserer Untersuchung (70,2%) ist. Die Zahlen für die Prävalenz der Hyponatriämie, die am ehesten mit unserer Arbeit übereinstimmen, wiesen in einer Patientenklientel von 1060 Patienten > 65 Jahre bei 27,55% eine Hyponatriämie und 5,94% eine schwere Hyponatriämie auf (Correia, 2014).

Für die klinische Arbeit lässt sich also festhalten, dass in der unselektionierten Patientenklientel am Ende der neunten Lebensdekade bei einer stationären Aufnahme bei annähernd jedem dritten Patienten von einer Hyponatriämie auszugehen ist. Dies sollte bei der Behandlung von sehr alten Menschen im ambulanten und stationären Umfeld berücksichtigt werden.

Die Geschlechterverteilung (78% weiblich) stimmt in der Untersuchung von Chua (Chua, 2007) ungefähr mit der vorliegenden überein, wobei dort die Einschlusskriterien 'Ermüdungsbruch' und der diesem häufig zugrundeliegenden Osteoporose mit einer deutlichen Prädisposition des weiblichen Geschlechts eine wesentliche Rolle spielen dürfte. Von unseren insgesamt 307 ausgewerteten Patientenfällen mit sehr unterschiedlichen Begleiterkrankungen und Begleitdiagnosen waren 237 weiblich (77,2%) und 75 männlich (22,8%), was die Prädisposition des weiblichen Geschlechts für die Entwicklung einer Hyponatriämie unterstreicht. In anderen Untersuchungen mit jüngerem mittlerem Patientenalter war der Anteil der Frauen mit 68% (Tasdemir, 2015) etwas geringer als in unserem. Beeinflusst werden könnte diese Geschlechterverteilung bei hochbetagten Personen natürlich auch durch die unterschiedliche Lebenserwartung zwischen den Geschlechtern.

Frühere Arbeiten beschrieben eine Altersabhängigkeit für Entwicklung einer Hyponatriämie (Hoorn, 2011), (Mohan, 2013). Eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere der Hyponatriämie und dem Geschlecht zeigte sich in unserer Patientenklientel jedoch nicht. Während der Anteil der weiblichen Patienten im Klientel der 201 Patienten mit leichter/ mittelschwerer Hyponatriämie bei 74,6% lag, stieg er bei den 106 Patienten auf 82,1%, was allerdings nicht statistisch signifikant war. Eventuell könnte bei unseren Patienten, die im Vergleich zu früheren Arbeiten ein deutlich höheres Durchschnittsalter aufwiesen, ein diesbezüglicher Ceiling-Effekt eine Rolle spielen.

Für die Hyponatriämie zeigte sich bereits in früheren Arbeiten eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, sowohl während des Krankenhausaufenthalts als auch innerhalb eines 1- bzw. 5-Jahres-Intervalls nach dem Krankenhausaufenthalt zu versterben (Waikar, 2009). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Brouns bezgl. eines 3-Monats-Intervalls (Brouns, 2014). Dabei scheinen wiederholte Krankenhausaufnahmen wegen einer Hyponatriämie einen ungünstigen Prognosefaktor darzustellen (Gefen, 2014). Auch die Länge des Krankenhausaufenthalts wird durch eine zu Beginn diagnostizierte Hyponatriämie negativ beeinflusst (Balling, 2015). Milde Hyponatriämien (Corona, 2013) und sogar Natriumwerte, die in einem niedrig-normalen Bereich liegen (bei Männern), erwiesen sich dabei bereits als ungünstiger als hoch-normale Serumnatriumwerte (Wannamethee, 2015).

Bei unseren Patienten konnte eine deutliche Korrelation zwischen der Ausprägung der Hyponatriämie und der Wahrscheinlichkeit, während des stationären Aufenthalts zu versterben, hergestellt werden. Während die Mortalität aller unserer Patienten 12,1% (37/307) betrug, stieg diese von 7,3% (9/123) bei leichten und 11,5% (9/78) bei mittelschweren Hyponatriämien auf 17,9% (19/106) bei schweren Hyponatriämien an. Dies korreliert mit früheren Kohortendaten, die eine Mortalität von 7,3 % bei leichten und ca. 10,0 % bei mittelschweren und schweren Hyponatriämien zeigten, wobei das Durchschnittsalter in dieser Kohorte jünger war (Holland-Bill, 2015). Eine noch höhere Mortalität weist die Untersuchung von Sturdik auf, die bei der zugrundeliegenden Patientenklientel eine Mortalität von 22% zeigte (Sturdik, 2014).

Knapp das Signifikanzniveau verfehlte in unserer Arbeit die Korrelation der Aufnahme in eine intensivmedizinische Abteilung mit der Schwere der Hyponatriämie. Dabei dürfte jedoch die Entscheidung des behandelnden Arztes für eine intensivmedizinische Behandlung stark durch den Natriumwert per se beeinflusst worden sein.

Es soll an dieser Stelle bemerkt werden, dass die Stärke unserer Arbeit im deskriptiven multimodalen Ansatz liegt. Ein wesentliches Ziel der Arbeit war, Patienten, die zum Untersuchungszeitpunkt 85 Jahre

oder älter waren und über die zentrale Notaufnahme eines Krankenhauses aufgenommen wurden und zum Aufnahmezeitpunkt laborchemisch eine Hyponatriämie aufwiesen, bezüglich ihrer demografischen und klinischen Daten sowie der Vormedikation zu charakterisieren.

Die Patienten mit einer Hyponatriämie zeigten in unserer Untersuchung eine ausgeprägte Komorbidität. Die häufigsten vorbestehenden Erkrankungen kamen mit der arteriellen Hypertonie (83,4%), vorbestehendem Vorhofflimmern (32,9%), Koronarer Herzkrankheit (22,1%), chronischer Herzinsuffizienz (19,9%), stattgehabtem Apoplex (11,1%) und chronischer Niereninsuffizienz (36,2%) aus dem cerebro-kardio-reno-vasculären Diagnosenkomplex. Auch die Demenz (26,1%) erwies sich in unserer Patientenklientel als prominente Vordiagnose. Dies dürfte im Vergleich zu einer früheren Untersuchung mit diesbezüglich niedrigeren Prävalenzen (Nigro, 2015) dem deutlich höheren Durchschnittsalters (88 vs. 71 Jahre) in unserer Untersuchung geschuldet sein.

Hinsichtlich der erfassten Begleiterkrankungen zeigten sich signifikante Unterschiede nur für das häufigere Vorhandensein einer chronischen Herzinsuffizienz und einer aktiven Tumorerkrankung bei einer leichten/mittelschweren im Vergleich zur schweren Hyponatriämie. Für die übrigen Begleiterkrankungen bestand bis auf die Depression eine statistisch nicht signifikante Tendenz zum häufigeren Vorhandensein bei leichteren Hyponatriämien, was sich in der Tatsache widerspiegelt, dass die Patienten in der Gruppe der leichten/mittelschweren Hyponatriämie im Durchschnitt 2,4 der in *Tabelle 8* dargestellten Begleiterkrankungen aufwiesen, während die Patienten mit schwerer Hyponatriämie nur durchschnittlich 2,1 dieser Begleiterkrankungen hatten. Patienten mit leichter Hyponatriämie scheinen also tendenziell multimorbider zu sein als Patienten mit schwerer Hyponatriämie. Dabei fällt auf, dass sich dieser Effekt in erster Linie auf die Begleiterkrankungen des kardiovaskulären Formenkreises stützt.

Die meisten Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz befanden sich im Stadium 3 einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR 30-59 ml/min.), insgesamt 88 von 307 (28,7%) Patienten. Der Anteil der Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz im fortgeschrittenen Stadium 4 und 5 (GFR < 30 ml/min.) lag in unserer Patientenklientel nur bei 23 von 307 (7,5%) Patienten.

Dabei wiesen Patienten im Stadium 4 einer chronischen Niereninsuffizienz (GFR 15-29 ml/min.) signifikant häufiger eine leichte/mittelschwere Hyponatriämie als eine schwere Hyponatriämie auf.

Auch die aktuelle Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Aufnahme korrelierte signifikant mit der Schwere der Hyponatriämie. Hier zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der eGFR zum Zeitpunkt der Aufnahme von der Schwere der Hyponatriämie. Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Hyponatriämie hatten eine signifikant schlechtere eGFR (54,5ml/min.) als Patienten mit einer schweren Hyponatriämie (eGFR 62,5ml/min.).

Demnach ist die Entwicklung einer Hyponatriämie im hohen Lebensalter wohl kein Phänomen, das typischerweise mit der Schwere der chronischen Niereninsuffizienz einhergeht, vielmehr waren die Patienten mit einer schweren Hyponatriämie in unserem Kollektiv sogar 'nierengesünder' als die Patienten mit einer leichten/mittelschweren Hyponatriämie.

Diese Beobachtung stimmt gut mit der bereits diskutierten Beobachtung überein, dass die meisten der erfassten Begleiterkrankungen in der Gruppe der leichten und mittelschweren Hyponatriämien häufiger vorlagen, die Patienten in der Gruppe der leichten und mittelschweren Hyponatriämie dementsprechend multimorbider waren als diejenigen mit einer schweren Hyponatriämie. Dieser Umstand wird durch die signifikante Korrelation der Höhe des C-reaktiven Proteins und der Schwere der Hyponatriämie unterstrichen.

Bezüglich der bei Aufnahme erhobenen klinischen und sonografischen Befunde zur Einschätzung des Flüssigkeitshaushalts korrelierten klinische Parameter wie z.B. trockene Schleimhäute nicht mit der Schwere der Hyponatriämie. In unsere Untersuchung miteinbezogen wurde zur Einschätzung des Volumenstatus das Ergebnis der Sonografie der Vena cava inferior, die bei 57,4 % der Patienten im Rahmen der Notaufnahme durchgeführt wurde. Es bestand ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen der Schwere der Hyponatriämie und der Volämie basierend auf dem sonografisch bestimmten Volumenstatus der Vena cava inferior (Hypervolämie vs. Hypovolämie).

Zusammenfassend zeigte sich als wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung, dass in unserer geriatrischen Patientenklientel kein signifikanter Unterschied zwischen der Schwere der Hyponatriämie und der Volämie basierend sowohl auf klinischen als auch sonografischen Untersuchungen bestand. Es scheint also in Bezug auf den Volumenhaushalt keinen bevorzugten 'Phänotyp der Hyponatriämie' in unserer Patientenklientel zu geben.

Dieses Ergebnis steht in einem gewissen Widerspruch zu Daten aus einer Untersuchung einer ähnlichen Patientenklientel (Durchschnittsalter 79 Jahre, 78% weiblich), in der eine Hyponatriämie mit Hypovolämie mit 70% aller Patienten eindeutig dominierte (Cumming, 2014). Allerdings wurden in diese Untersuchung nur Patienten mit (osteoprosebedingten) Frakturen aufgenommen, so dass hier keine unselektierte Patientenklientel vorliegt wie in unserer Arbeit.

Eine echokardiografische Einschätzung der linksventrikulären Pumpfunktion (entweder globale Einschätzung oder semiquantitative Bestimmung mittels Teichholz-Formel) aussagekräftig durchzuführen, erfordert mehr Sonografieerfahrung. Hierdurch lässt sich erklären, dass eine Echokardiografie bei unseren Patienten nur in gut einem Drittel (35,8%) der Fälle durchgeführt wurde. Dabei wies die Mehrzahl der Patienten (58,2% der untersuchten Patienten) eine normale

linksventrikuläre systolische Pumpfunktion auf. Allerdings wiesen demnach 41,8% der Patienten eine bereits eingeschränkte systolische linksventrikuläre Pumpfunktion auf.

Frühere Untersuchungen, die die Serumnatriumwerte als unabhängigen Vorhersageparameter für das Auftreten herzinsuffizienzabhängiger Komplikationen identifizierten (Kusaka, 2015), forderten, sinnvollerweise eine echokardiografische Untersuchung beim Auftreten einer Hyponatriämie durchzuführen. Dabei beziehen sich die Autoren insbesondere auf die höhere Krankenhaussterblichkeit von Patienten mit Hyponatriämie sowie deren herzinsuffizienzassoziierte Sterblichkeit innerhalb eines Jahres nach Entlassung (Huang, 2015).

Wenn man davon ausgeht, dass bei der echokardiografischen Bestimmung der systolischen linksventrikulären Pumpfunktion die Patienten mit einer diastolischen Dysfunktion des linken Ventrikels nicht erfasst sind, dieser Entität aber im Rahmen einer Hyponatriämie ebenfalls eine klinisch relevante Bedeutung zukommt, kann die genannte Forderung nach einer kardiologisch durchgeführten Echokardiografie beim Auftreten einer Hyponatriämie durch diese Überlegungen nur unterstützt werden.

Berücksichtigt werden sollte dies vor allem angesichts des wichtigen Ergebnisses unserer Arbeit, dass klinische Diagnosen wie 'Exsikkose' oder 'Hydropische Dekompensation', Vitalwerte wie Blutdruck und Gewicht und häufig als klinische Zeichen des Hydratationszustands herangezogene Untersuchungsbefunde wie 'Unterschenkelödeme', 'trockene Schleimhäute' oder der Nachweis eines Pleuraerguss oder Aszites keine signifikante Korrelation mit der Schwere der Hyponatriämie hatten. Insofern wird die Notwendigkeit einer sonografisch unterstützten Einschätzung des Volumenstatus und der kardialen Leistungsfähigkeit deutlich.

Ein hoher Prozentsatz der Patienten in unserer Untersuchung war zum Aufnahmezeitpunkt mit Diuretika behandelt (78,5%), davon ca. jeder Vierte in Form einer Monotherapie mit einem Schleifendiuretikum (24,4%) oder einem Thiaziddiuretikum (25,1%) sowie ca. jeder Fünfte mit einer sequentiellen Nephronblockade (20,5%).

Signifikante Unterschiede bzgl. der Schwere der Hyponatriämie ergaben sich für die einzelnen Diuretika weder qualitativ noch quantitativ (bzgl. der Diuretikadosis). Dennoch kann der eingangs ausführlich diskutierte Umstand der Begünstigung von Hyponatriämien beim alten Menschen durch (übermäßige) Diuretikaverordnung durch unsere Ergebnisse insofern gestützt werden, dass Diuretika in unserem Patientenkollektiv die bei Weitem meistverordnete Substanzklasse waren.

Die Forderung nach einem guten Monitoring der Serumnatriumwerte bei betagten Patienten (Vu, 2009) sowie der pharmakologischen Intervention bei Patienten mit Hyponatriämie zur Vermeidung eines weiteren negativen klinischen Verlaufs (Peyro Saint Paul, 2013) wird durch die in unserer Arbeit

hochsignifikante Dosisreduktion aller untersuchten Diuretika im Verlauf des stationären Aufenthalts unterstrichen. In der geriatrischen Patientenklentel sollte die Verordnung eines Diuretikums, insbesondere in der Funktion eines 'preisgünstigen' Antihypertensivums, deshalb immer kritisch hinterfragt werden.

Auch interessant und so nicht vorbeschrieben ist, dass sich die Serumnatriumwerte bei Aufnahme von denen bei Entlassung in Abhängigkeit von der Fachabteilung, in der die Patienten betreut wurden, unterschieden.

Ein signifikanter Unterschied bezüglich der Schwere der Hyponatriämie und der Aufnahme in eine konservative bzw. chirurgische Abteilung bestand dabei allerdings nicht. Unabhängig davon, in welche Abteilung (konservativ vs. chirurgisch) ein Patient aufgenommen wurde, kam es im Verlauf des stationären Aufenthalts zu einem signifikanten Anstieg der Serumnatriummittelwerte aus dem Bereich einer mittelschweren Hyponatriämie in den normonatriämischen Bereich.

Besonders bemerkenswert - und in der Literatur unseres Wissens in dieser Weise ebenfalls noch nicht beschrieben- war das Ergebnis, dass das Auftreten einer Hyponatriämie in unserer Patientenklentel in sehr vielen Fällen mit einer zum Zeitpunkt der Entlassung fortbestehenden Einbuße der Fähigkeit zur Selbstversorgung im sozialen Umfeld verbunden war. Besonders eindrucksvoll zeigt sich dies an der Tatsache, dass der Anteil der Patienten, der vor der Aufnahme entweder allein oder mit Hilfe von Angehörigen versorgt werden konnten, in der Gruppe aller Hyponatriämien von 57,6% auf 35,2% nach der Entlassung abfällt. Das bedeutet, dass 22,4% oder 68 der von uns untersuchten Patienten mit Hyponatriämie nach Entlassung ihre zuvor mehr oder weniger bestehende Selbständigkeit im häuslichen Umfeld verloren hatten.

Die Hyponatriämie bekommt entsprechend dieser Daten in Bezug auf die für den Patienten subjektiv nicht minder wichtige Frage nach der häuslichen Versorgung über die 'harten' klinischen Endpunkte hinaus eine sozialmedizinisch prädiktive Rolle.

5 Zusammenfassung

Wir werteten im Rahmen der vorliegenden Arbeit insgesamt 307 Datensätze von Patienten ≥ 85 Jahren aus, die sich in unserer stationären Krankenhausbehandlung befanden und zum Aufnahmezeitpunkt ein Serumnatrium zwischen 107 und 134 mmol/l aufwiesen.

Der Altersmedian war mit 88 Jahren (Mittelwert 88,5 Jahre) dabei deutlich höher als in bisher publizierten Studien mit ähnlichen Fragestellungen. In unserer Studie bestand eine signifikante Korrelation der Mortalität mit der Schwere der Hyponatriämie.

Die Nierenfunktion gemäß errechneter GFR korrelierte signifikant mit der Schwere der Hyponatriämie. Dabei hatten interessanterweise Patienten mit einer schweren Hyponatriämie eine signifikant bessere Nierenfunktion zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme als Patienten mit einer leichten oder mittelschweren Hyponatriämie.

70% der Patienten waren mit Diuretika vorbehandelt. Eine signifikante Korrelation eines bestimmten Diuretikums bzw. einer Diuretikaklasse mit der Schwere der Hyponatriämie bestand allerdings nicht. Im Verlauf des stationären Aufenthalts wurde die Dosis aller Schleifen- und Thiaziddiuretika signifikant reduziert oder abgesetzt.

Unsere hochbetagten Patienten mit einer Hyponatriämie waren häufig durch eine polypharmakologische Vormedikation und einen multimorbiden Gesundheitszustand gekennzeichnet. Dies war unerwartet bei leichten Formen der Hyponatriämie noch häufiger als bei schweren Formen der Fall.

Als ebenso neue Erkenntnis ergab sich, dass das Auftreten einer Hyponatriämie für die betroffenen Patienten häufig mit einer Einbuße der häuslichen Selbstversorgung im Anschluss an den stationären Aufenthalt verbunden ist.

6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1- Erfasste Patientendaten.....	16
Tabelle 2- Labormethoden.....	19
Tabelle 3- Natriummittelwerte.....	22
Tabelle 4- Demografie: Alter und Geschlecht	23
Tabelle 5- Demografie: Vergleich Versorgung zu Hause vs. Seniorenheim.....	23
Tabelle 6- Demografie: soziale Versorgung vor Aufnahme.....	24
Tabelle 7- Demografie: soziale Versorgung nach der Entlassung.....	25
Tabelle 8- Begleiterkrankungen.....	26
Tabelle 9- Begleiterkrankungen: Chronische Niereninsuffizienz.....	28
Tabelle 10- eGFR in Abhängigkeit von der Schwere der Hyponatriämie.....	29
Tabelle 11- Aufnahmediagnosen und klinische Befunde.....	30
Tabelle 12- Sonografische Bestimmung der VCI und LV-Pumpfunktion.....	31
Tabelle 13- Zusammenhang zwischen Volämie und Schwere der Hyponatriämie.....	32
Tabelle 14- Vitalwerte.....	33
Tabelle 15- Sonstige klinische Parameter.....	33
Tabelle 16- Sonstige Laborwerte bei Aufnahme.....	35
Tabelle 17- Diuretika- qualitative Auswertung.....	36
Tabelle 18- Diuretika- quantitative Auswertung.....	37
Tabelle 19- Dosierung der Diuretika zu Beginn und am Ende der stationären Behandlung.....	38
Tabelle 20- Antihypertensiva.....	39
Tabelle 21- Sonstige Medikamente.....	41
Tabelle 22- Metrische Daten – Verlauf.....	43
Tabelle 23- Aufnahme der Patienten in die einzelnen Fachabteilungen.....	45
Tabelle 24- Aufnahme konservative vs. chirurgische Abteilung.....	46
Tabelle 25- Verlauf der Natriumwerte in Abhängigkeit von der aufnehmenden Fachrichtung.....	46
Tabelle 26- Mortalität.....	47

7 Literaturverzeichnis

Almas, A., 2014. Diuretic induced hyponatremia in hypertensive patients. *J Coll Physicians Surg Pak* , Volume 24 (8), pp. 606-8.

Balling, L., 2015. Hyponatraemia at hospital admission is a predictor of overall mortality. *Intern Med J*, Volume 45 (2), pp. 195-202.

Barber, J., 2014. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation?. *Br J Clin Pharmacol*, Volume 79 (4), pp. 566-577.

Barsony, J., 2011. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of Hyponatremia-induces bone loss. *Jour Biol Chem* , Volume 286; 12 , pp. 10864-10875.

Barsony, J., 2013. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age (Dordr)*, Volume 35 (2), pp. 271-88.

Boscoe, A., 2006. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* , Volume 31; 4 , p. 10.

Brater, D., 1998. Diuretic therapy. *N Engl J Med*, Volume 339, pp. 387-395.

Brouns, S., 2014. Hyponatraemia in elderly emergency department patients. a marker of frailty. *Neth J Med* , Volume 72 (6), pp. 311-317.

Bundesamt, S., 2009. *Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Bevölkerungsfortschreibung. Fachserie 1, Reihe 1,3* ed. Wiesbaden: s.n.

Chua, M., 2007. Prognostic implications of hyponatremia in elderly hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr*, Volume 45 (3), pp. 253-8.

Clayton, J., 2006. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, Volume 61 (1), pp. 87-95.

Corona, G., 2013. Moderate Hyponatremia Is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta analysis. *PLoS ONE*, Volume 8 (12).

Correia, L., 2014. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr*, Volume 59 (3), pp. 642-7.

Cumming, K., 2014. Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures. *PLoS One* , Volume 9(2).

Diaconu, C., 2014. Diuretics, first-line antihypertensive agents: are they always safe in the elderly?. *Rom J Intern Med* , Volume 52 (2), pp. 87-90.

Frangskou, M., 2015. Dehydration in the elderly: A review focused on economic burden. *J Nutr Health Aging* , Volume 19 (6), pp. 619-27.

Gangkam-Kengne, F., 2008. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QLM*, Volume 101 (7), pp. 583-8.

- Ganguli, A., 2015. Hyponatremia: incidence, risk factors, and consequences in the elderly in a home-based primary care program.. *Clin Nephrol* , Volume 84 (8), pp. 75-85.
- Gankam-Kengne, F., 2013. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting. *Kidney Int*, Volume 83 (4), pp. 700-6.
- Gefen, S., 2014. Recurrent hospital hospitalizations with moderate to severe hyponatremia in older adults and its associated mortality. *Eur J Intern Med*, Volume 25 (7) , pp. 624-8.
- Glover, M., 2012. Thiazide-induced hyponatremia : epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther*, Volume 30 (5), pp. e219-26.
- Haas, C., 2014. Hyponatriämie Differentialdiagnose und Therapie. *Internist*, Volume 55, pp. 1427-42.
- Hochdruckliga, D., 2013. *Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie*. s.l.:Björn Bruckmeier Verlag .
- Holland-Bill, L., 2015. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol*, Volume 173 (1), pp. 71-81.
- Hoorn, E., 2011. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res*, Volume 26 (8), pp. 1822-8.
- Hoßmann, I., 2008. *Die demografische Zukunft von Europa*. Berlin: Berlin-Institut.
- Huang, C., 2015. Clinical and genetic factors associated with Thiazide-induced Hyponatremia. *Medicine (Baltimore)*, Volume 94 (34), p. e1422.
- Huang, Y., 2015 . Prevalence and prognostic value of hyponatremia on admission in hospitalized patients with heart failure. *Zhonghua Xin Xue Guan Za Zhi* , Volume 43 (10), pp. 868-73.
- Kielstein, J., 2008. Diuretika- tubuläre Wirkmechanismen und nephrologische Indikationen. *Der Nephrologe* , Volume 3, pp. 384-393.
- Kinsella, S., 2010. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol*, Volume 5 (2), pp. 275-80.
- Konstam, M., 2007. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*, Volume 297, pp. 1319-31.
- Kusaka, H., 2015. Low-normal serum sodium and heart failure-related events in patients with heart failure with preserved ventricular ejection fraction. *Circ J* , Volume Dec 3 Epub ahead of print.
- Liamis, G., 2013. Electrolyte disorders in community subject: prevalence and risk factors. *Am J Med*, Volume 126 (3), pp. 256-63.
- Makam, A., 2014. Risk of thiazide-induced metabolic adverse events in older adults. *J Am Geriatr Soc*, Volume 62 (6), pp. 1039-1045.
- Mateti, U., 2015. Assessment of drug-related problems in depressive patients. *Perspect Clin Res* , Volume 6 (1), pp. 58-61.
- Mc Dowell, S., 2013. A practical guide to monitoring for adverse drug reactions during antihypertensive drug therapy. *J R Soc Med* , Volume 106, pp. 87-95.

- Mohan, S., 2013. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med*, Volume 126 (12), pp. 1127-37.
- Nigro, N., 2015. Symptoms and characteristics of individuals with profound hyponatremia: a prospective multicenter observational study. *J Am Geriatr Soc*, Volume 63 (3), pp. 470-5.
- Nowossadeck, E., 2012. Population aging and hospitalization for chronic disease in Germany. *Dtsch Arztebl Int*, Volume 109 (9), pp. 151-7.
- Olsson, K., 2013. Epidemiology and characteristics of hyponatremia in the emergency department. *Eur J Intern Med*, Volume 24 (2), pp. 110-116.
- Osswald, 2007. *Diuretika*. Berlin Heidelberg New York Tokio: Springer.
- Peyro Saint Paul, L., 2013. Moderate potentially drug induced hyponatremia in older adults: benefit in drug reduction. *Therapie*, Volume 68 (6), pp. 341-6.
- Renneboog, B., 2006. Mild chronic hyponatremia with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med*, Volume 119 (1), pp. 71.e1-8.
- Sabharwal, S., 2015. Heterogeneity of the definition of elderly age in current orthopaedic research. *Springerplus*, Volume 17;4:516, pp. doi: 10.1186/s40064-015-1307-x.
- Sajadieh, A., 2009. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med*, Volume 122 (7), pp. 679-86.
- Spasovski, G., 2014. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatremia. *European Journal of Endocrinology*, Volume 170, pp. G1-G47.
- Sran, H., 2013. Confusion after starting citalopram in a renal transplant patient. *BMJ Case Rep*, Volume Jul 9.
- Sturdik, I., 2014. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med*, Volume 25 (4), pp. 379-82.
- Tasdemir, V., 2015. Hyponatremia in the outpatient setting: clinical characteristics, risk factor, and outcome. *Int Urol Nephrol*, Issue ahead of print.
- Toulouian, R., 2012. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*, Volume 25 (5), pp. 789-93.
- Verbalis, J., 2010. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res*, Volume 25 (3), pp. 554-63.
- Vu, T., 2009. Patients presenting with severe hyponatremia: etiological factors, assessment, and outcomes. *Hosp Pract (1995)*, Volume 37 (1), pp. 128-36.
- Waikar, S., 2009. Mortality after hospitalisation with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med*, Volume 122 (9), pp. 857-65.
- Wannamethee, S., 2015. Mild hyponatremia, hypernatremia and incident cardiovascular disease and mortality in older men: A population-based cohort study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, pp. pii S0939-4753(15)00181-7.
- Wehling, M., 2013. Morbus diureticus in the elderly: epidemic overuse of a widely applied group of drugs. *J Am Med Dir Assoc*, Volume 14 (6), pp. 437-442.

Weingart, C., 2014. Hyponatriämie im Alter: Neues zur Epidemiologie, Pathophysiologie und klinischen Konsequenzen. *Dtsch Med Wochenschr*, Volume 139, pp. 687-89.

Wenzel, R., 2013. Diuretika bei kardierenalen Syndromen. *Der Nephrologe*, Volume 5, pp. 433-445.

Zaino, C., 2013. Impact of mild chronic hyponatremia on falls, fractures, osteoporosis and death. *Am J Orthop*, Volume 42 (11), pp. 522-7.

8 Danksagung

Herzlich bedanken möchte ich mich bei Prof. Dr. med. C. Sieber, der mich zu diesem 'späten Spiel' animierte, bei meiner Doktormutter Prof. Dr. med. U. Hoffmann, die dafür sorgte, dass der Ball auf dem Spielfeld blieb und bei meinem Betreuer Dr. med. Ch. Weingart, der Spiel und Ball immer wieder den nötigen Schwung verlieh.

Mein ganz besonderer Dank gebührt aber meiner Ehefrau Dr. med. dent. A. Weinmann und meinen Töchtern Anna, Katharina und Theresa, die mit mir die Höhen und Tiefen des Spielverlaufs erlebten und mich dabei emotional unterstützten.

9 Lebenslauf

08.10.1972	geboren in Bamberg
1979-83	Grundschule Ebern
1983-92	Friedrich-Rückert-Gymnasium Ebern
1992	Abitur
1992-93	Zivildienst Innere Abteilung Kreiskrankenhaus Ebern (Pflegedienst)
1993-2000	Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
2000-01	AIP Innere Medizin Barmherzige Brüder Regensburg
2001-08	Assistenzarzt Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg Rotationen in Gastroenterologie, Kardiologie, Intensivmedizin
2008	Facharzt für Innere Medizin
2010	Zusatzbezeichnung Diabetologie BLaeK
2015	Funktionsoberarzt in der Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie, Prof. Dr. C. Sieber mit Abteilung für Nephrologie (Prof. Dr. U. Hoffmann), KH Barmherzige Brüder Regensburg

Aktuelle Anschrift:

Bernd Weinmann
Am Brennofen 28
93055 Regensburg

10 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beraterdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, 08.03.2016

.....

(Bernd Weinmann)