

Aus der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, LVR-Klinikum Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. W. Gaebel

**Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten: Eine
retrospektive Datenerhebung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Andreas Gillmann

2012

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt
Korreferent: Prof. Dr. rer. Nat. Georg Kojda

Meinem Vater
Wolfgang Gillmann

INHALTSVERZEICHNIS

Widmung	1
Inhaltsverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Hyponatriämie bei psychiatrischen Patienten: Überblick	7
1.2. Fragestellung	7
1.3. Wasserhaushalt und Serumnatrium	8
1.4. Hyponatriämie	9
1.4.1. <i>Definition und Pathophysiologie</i>	9
1.4.2. <i>Symptomatik</i>	10
1.4.3. <i>Therapie</i>	11
1.5. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)	11
1.5.1. <i>Antidiuretisches Hormon (ADH) und osmotisches Gleichgewicht</i>	11
1.5.2. <i>Pathogenese des SIADH</i>	12
1.5.3. <i>Diagnose und Therapie des SIADH</i>	13
1.6. Mechanismen pharmakologisch induzierter Hyponatriämien	14
1.6.1. <i>Wirkung auf die Natrium- und Wasserhomöostase</i>	16
1.6.2. <i>Steigerung der ADH-Synthese/-Freisetzung</i>	16
1.6.3. <i>Potenzierung des ADH-Effekts</i>	17
1.6.4. <i>Wirkung auf hypothalamische Osmorezeptoren</i> <i>(„Resetosmostat“)</i>	17
1.7. Hyponatriämie bei psychiatrischen Patienten	18
2. Material und Methoden	20
2.1. Einschlusskriterien in der Durchführung der Aktenanalyse	20
2.2. Datenerfassung	21
2.2.1. <i>Allgemeine und epidemiologische Parameter</i>	21

2.2.2. <i>Laborparameter (Serumwerte)</i>	21
2.2.3. <i>Psychiatrische Medikation</i>	22
2.2.4. <i>Internistische/somatische Medikation</i>	22
2.3. Errechnung der Prävalenzen von Einzelsubstanzen und Substanzklassen	23
2.4. Statistische Auswertung	23
2.4.1. <i>Allgemeines und deskriptive Statistik</i>	23
2.4.2. <i>Chi-Quadrat-Test</i>	23
2.4.3. <i>Relatives Risiko</i>	24
3. Ergebnisse	25
3.1. Basale Epidemiologie der Stichprobe	25
3.2. Schweregrade der Hyponatriämie in der Stichprobe	26
3.3. Symptome der Hyponatriämie in der Stichprobe	29
3.4. Medikamentenverteilung in der Stichprobe	31
3.5. Hyponatriämie-Prävalenzen in der Gesamtstichprobe	32
3.5.1. <i>Antidepressiva</i>	33
3.5.2. <i>Stimmungsstabilisierende Pharmaka</i>	34
3.5.3. <i>Antipsychotika</i>	35
3.6. Hyponatriämie und Polypharmazie	37
3.7. Hyponatriämie und Risikomedikation	41
3.8. Hyponatriämie und internistische Diagnosen	44
4. Diskussion	46
4.1. Zusammenfassung der Ergebnisse	46
4.2. Diskussion der Methoden	47
4.3. Allgemeine Prävalenz der Hyponatriämie	49
4.4. Einfluss epidemiologischer Parameter	50
4.4.1. <i>Alter</i>	50
4.4.2. <i>Geschlecht</i>	51
4.4.3. <i>Vorerkrankungen und Multimorbidität</i>	53
4.5. Symptomatik	54
4.6. Medikation und Hyponatriämie in der Fallstichprobe	55
4.6.1. <i>Antidepressiva</i>	55

4.6.2. Antikonvulsiva und Phasenprophylaktika	57
4.6.3. Antipsychotika	58
4.6.4. Internistische Medikamente, Risikomedikation und Hyponatriämie	59
4.6.5. Polypharmazie und Risikomedikation	60
4.7. Ausblick	61
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	65
Danksagung	77
Eidesstattliche Erklärung	78

Abkürzungsverzeichnis

5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
AAP	Atypisches Antipsychotikum
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AD	Antidepressivum/Antidepressiva
ADH	Antidiuretisches Hormon
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
AP	Antipsychotikum/Antipsychotika
ATPase	Adenosintriphosphatase
AVP	Arginin-Vasopressin
BZD	Benzodiazepin(e)
EZR	Extrazellulärraum
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
H ₂ O	Wasser
HHL	Hypophysenhinterlappen
HN	Hyponatriämie
HVL	Hypophysenvorderlappen
ICD-10	International Classification of Diseases, 10. Auflage
IZR	Intrazellulärraum
KAP	Konventionelle Antipsychotika
LVR	Landschaftsverband Rheinland
MAO	Monoaminoxidase
[Na ⁺]	Serumnatriumkonzentration
NaCl	Natriumchlorid
NNR	Nebennierenrinde
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika (Antiphlogistika)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RR	Relatives Risiko
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion

SNRI	Selektive Serotonin- und Noradrenalin- Rückaufnahmehemmer
SSRI	Selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer
TZA	Tri-/tetrazyklische(s) Antidepressiva (Antidepressivum)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

1.1 Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten

Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung stationärer Patienten im Allgemeinen und psychiatrischer Patienten im Besonderen. Je nach Ausprägung kann sie asymptomatisch bleiben oder allgemeine (zumeist gastrointestinale) oder neuropsychiatrische Symptome wie Verwirrtheit, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen hervorrufen mit potenziell schweren Folgeerscheinungen bis hin zu Koma und Tod. Eine Hyponatriämie kann im Rahmen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) verschiedener internistischer und psychiatrischer Medikamente, aber auch unmittelbar als Komplikation einer psychiatrischen Störung (z. B. Alkoholabhängigkeit, Polydipsie bei Schizophrenie, Essstörung u. a.) auftreten. Genaue Daten zu Prävalenz und Risikofaktoren sind schwierig zu erheben, die Datenlage ist aufgrund methodischer Schwierigkeiten (s. Abschnitt 4.3) noch uneinheitlich. Insbesondere ist das differenzielle Risiko einzelner Psychopharmaka bzw. Psychopharmakagruppen im Vergleich kaum erforscht. Es existieren bisher noch wenige Studien, die sich hauptsächlich mit der Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten beschäftigen und den aus dieser Situation entstehenden Fragen nachgehen.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit sollten im Rahmen einer retrospektiven Datenerhebung anhand von Patientenakten einer unselektierten stationären Patientenpopulation eines Beobachtungszeitraums von drei Jahren (2004 bis 2006) sämtliche Fälle, bei denen zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Behandlung eine Hyponatriämie aufgetreten waren, identifiziert und analysiert werden. Im Einzelnen sollten dabei an der solchermaßen erhaltenen Fallstichprobe folgende Aspekte bzw. Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Demographische (Alter, Geschlecht) und therapiebezogene Charakterisierung (psychiatrische Hauptdiagnose, Anzahl psychiatrischer und internistischer Diagnosen, Behandlungsdauer) der Fallstichprobe und deren möglicher Einfluss auf das Auftreten einer Hyponatriämie.
2. Verteilung unterschiedlicher Schweregrade der Hyponatriämie in der Fallstichprobe und deren Relation zu den unter 1. aufgeführten Charakteristika.
3. Symptomausprägung und –verteilung in der Fallstichprobe im Hinblick auf neuropsychiatrische und allgemeine somatische Symptome der Hyponatriämie, ermittelt anhand der patientenbezogenen Verlaufsdokumentation.
4. Differenzielle Ermittlung der Hyponatriämieprävalenzen für die verschiedenen Psychopharmakaklassen und Einzelwirkstoffe.
5. Analyse des Einflusses von (internistischer und psychiatrischer) Polypharmazie sowie Mehrfachdiagnosen auf das Vorkommen von Hyponatriämie.

1.3 Wasserhaushalt und Serumnatrium

Der Anteil des Gesamtkörperwassers am Körpergewicht ist vom Alter und Geschlecht abhängig und pendelt sich beim erwachsenen Mann bei ca. 60% und bei der Frau bei ca. 50% ein. Wasser ist frei permeabel durch Zellmembranen, deshalb ist die Osmolalität (= Teilchenanzahl osmotisch aktiver Substanzen wie Elektrolyte pro kg Körperwasser) im Extrazellulärraum (EZR) und Intrazellulärraum (IZR) im Normalfall gleich. Der EZR umfasst als Kompartimente den Intravasalraum sowie das Interstitium. Das Volumen des EZR wird durch den dortigen Natriumgehalt bestimmt, da die $[Na^+]$ durch osmoregulatorische Mechanismen in engen Grenzen konstant gehalten wird (Referenzbereich 135-145 mmol/l). Der entscheidende Faktor für die Aufrechterhaltung des EZR ist dabei die Natriumausscheidung durch die Niere als effektorischem Organ, die sich Veränderungen der Gefäßkapazität einerseits und der

Natriumzufuhr andererseits anpasst. Für die Steuerung der renalen Natriumexkretion sind v. a. die drei folgenden Mechanismen verantwortlich:

1. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
2. Das Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAA)-System
3. Der renale Perfusionsdruck

1.4 Hyponatriämie

1.4.1 Definition und Pathophysiologie

Als Hyponatriämie wird eine $[\text{Na}^+]$ meistens $< 135 \text{ mmol/l}$ definiert [1]. Diese Definition liegt auch der vorliegenden Dissertationsschrift zu Grunde. Bei der *hypertonen* Hyponatriämie akkumulieren größere Mengen osmotisch aktiver Substanzen (z. B. Glucose beim Insulinmangeldiabetes oder Mannitoltherapie bei Hirnödemen) im EZR und führen zu einer Verschiebung von Wasser aus dem IZR in den EZR mit der Folge einer *Verdünnungshyponatriämie*. Definitionsgemäß liegt eine Plasmaosmolalität von $> 295 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$ vor.

Häufiger als die hypertone Hyponatriämie ist die *hypotone* Hyponatriämie (Plasmaosmolalität von $< 280 \text{ mosmol/kg H}_2\text{O}$), die sehr verschiedene Ursachen haben kann. Unterschieden werden je nach Hydratationszustand des Patienten die drei Formen hypovolämisch, euvolämisch und hypervolämisch. Einen Überblick über die jeweils möglichen Ursachen gibt Tabelle 1.1.

Einen Sonderfall der hypotonen Hyponatriämie vom euvolämischen Typ stellt das *Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH, Synonym: Schwartz-Bartter-Syndrom)* (s. Tabelle 1.1) dar, welches im Abschnitt 1.5 behandelt wird.

Table 1.1: Ursachen der hypotonen Hyponatriämie, eingeteilt nach EZR-Volumen

Hypovolämisch	Euvolämisch	Hypervolämisch
<i>Extrarenal:</i>		<i>Extrarenal:</i>
Diarrhöe, Erbrechen	exzessive Wasserzufuhr	Leberzirrhose
Ileus, Peritonitis, Pankreatitis	Hypothyreose	Herzinsuffizienz
Verbrennungen	Glukokortikoid-Mangel (z.B. M. Addison)	Nephrotisches Syndrom
Cystische Fibrose	SIADH	
<i>Renal:</i>	Med.: Diuretika, Vincristin	<i>Renal:</i>
Tubulointerstitielle Nephritis	Vasopressin	Akutes Nierenversagen
Diuretika		Chronisches Nierenversagen
NNR-Insuffizienz		

1.4.2 Symptomatik

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik der Hyponatriämie stehen *neuropsychiatrische Störungen*. Diese sind umso ausgeprägter, je größer und rascher die Hyponatriämie auftritt (etwa im Laufe von Stunden) [1]. Neben Hirndrucksymptomatik mit Kopfschmerzen, Übelkeit mit Erbrechen sowie Muskelkrämpfen kann es zu einer deliranten Symptomatik mit Desorientiertheit und psychomotorischer Unruhe bis Agitiertheit kommen. Als Komplikationen treten epileptische Anfälle sowie Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auf, bei foudroyanten Verläufen können Einklemmungssyndrome mit Atem- bzw. Herz-Kreislaufstillstand und Tod die Folge sein.

Der ZNS-Symptomatik zu Grunde liegt die osmotisch bedingte Schwellung infolge Wassereintritts in die Nervenzelle mit der Folge des Hirnödems. Bei langsam sich entwickelnder Hyponatriämie bewirken gegenregulatorische Elektrolytverschiebungen (über Transporter) im Laufe von Stunden bis Tagen einen Wiederaustritt von Flüssigkeit aus der Nervenzelle [2] [3]. Dieser Tatsache ist zu verdanken, dass auch höhergradige Hyponatriämien asymptomatisch bleiben, wenn sie sich langfristig entwickelt haben.

1.4.3 Therapie

Intuitiv erscheint zur Behandlung der Hyponatriämie die Natrium- (Kochsalz-) Substitution notwendig und ausreichend. Hier ist jedoch die Pathogenese und damit Differenzialdiagnose zu berücksichtigen, da eine alleinige Natriumsubstitution nicht zielführend ist und die Symptomatik sogar verschlechtern kann, wenn die Ursache ein SIADH ist. In diesem Fall besteht die adäquate Therapie in einer Flüssigkeitsrestriktion (s. Abschnitt 1.5.3). Wenn aufgrund der schweren Ausprägung parenteral substituiert werden muss (durch NaCl-Infusionen), ist zwingend zu beachten, dass bei zu rascher Substitution eine osmotische Schrumpfung mit Demyelinisierung v.a. von pontinen, aber auch extrapontinen Hirnzellen auftritt, die mit schweren lebensbedrohlichen neurologischen Störungen wie Krampfanfällen, Pseudobulbärparalyse, Quadriplegie und Koma einher gehen (z.B. zentrale pontine Myelinolyse) [5] [6].

Die Diagnosestellung der zentralen pontinen Myelinolyse erfolgt am ehesten klinisch, wobei charakteristische MRT-morphologische Korrelate existieren [5].

Die Korrektur des Serumnatriums sollte daher sehr langsam und wenn möglich mit normaler physiologischer Kochsalzlösung erfolgen und 0,5 mmol/l/Stunde nicht überschreiten [1].

Nur bei (schweren) symptomatischen Formen kann eine schnellere Korrektur (bis 1,5 mmol/l/Stunde) erfolgen; es kann alternativ auch 3%ige NaCl-Lösung eingesetzt werden. Voraussetzung ist natürlich die engmaschige Kontrolle des Serumnatriumwertes. Selbstverständlich ist darüber hinaus immer dafür Sorge zu tragen, dass eine Überkorrektur vermieden wird.

1.5 Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

1.5.1 Antidiuretisches Hormon (ADH) und osmotisches Gleichgewicht

Das antidiuretische Hormon (ADH; Arginin-Vasopressin) spielt eine zentrale Rolle in der Regulation von freiem Wasser im EZR und damit des osmotischen Gleichgewichts. Es wird in spezialisierten hypothalamischen Zellen gebildet, von wo aus es über einen axonalen Transportmechanismus in den Hypophysenhinterlappen (HHL) gelangt, um dort gespeichert zu werden. Schwankungen der

Plasmaosmolalität von bereits $< 2\%$ werden von im Hypothalamus gelegenen Osmorezeptoren detektiert, was zu einer Modulation der ADH-Freisetzung aus den hypothalamischen Axonterminalen im HHL ins Blut führt. Ein Anstieg der Plasmaosmolalität auf > 295 mosmol/kg H_2O führt über die Vermittlung von Osmorezeptoren zur Auslösung von Durstgefühl. Die Stimulierung der ADH-Freisetzung beginnt ab einer Plasmaosmolalität von 280 mosmol/kg H_2O und erreicht maximale Werte bei 290 mosmol/kg H_2O . Ein weiterer wichtiger Stimulus der ADH-Freisetzung ist eine Aktivierung von Dehnungsrezeptoren im linken Herzvorhof sowie von Barorezeptoren im Carotissinus und Aortenbogen aufgrund von Änderungen des effektiven arteriellen Blutvolumens. Im Falle eines Blutdruckanstiegs erfolgt über entsprechende Afferenzen eine Inhibition der hypothalamischen Osmorezeptorantwort und entsprechend eine Drosselung der ADH-Sekretion. Ein sinkender Blutdruck führt auf umgekehrtem Weg zu einer verstärkten ADH-Ausschüttung.

Die Wirkung des auf diese Weise in den Blutkreislauf freigesetzten ADH in der Niere besteht aus einer Bindung an spezifische Rezeptoren im distalen Tubulus und Sammelrohr, was eine erhöhte Wasserpermeabilität in diesem Areal vermittelt mit der Folge einer erhöhten Wasserrückabsorption und Konzentration des Urins und sekundär auch Reduktion der Urinproduktion.

1.5.2 Pathogenese des SIADH

Ein SIADH entsteht durch Dysfunktion eines der genannten physiologischen Mechanismen der ADH-Regulation, z. B. durch kontinuierliche ADH-Freisetzung in die Blutbahn trotz fehlenden Stimulus, unabhängig von Plasmaosmolalität bzw. Blutvolumen. Dadurch konzentriert die Niere unerwünscht Urin und retiniert Wasser, wodurch eine Verdünnungshyponatriämie mit entsprechenden klinischen Folgen (siehe oben) entsteht. Andere Ursachen für ein SIADH sind neben medikamentöser Induktion v. a. ADH-produzierende, hormonaktive Tumoren (kleinzelliges Bronchialkarzinom, Pankreaskarzinom), bestimmte pulmonale (v. a. Infektions-) Erkrankungen oder selten eine Hypothyreose. Differenzialdiagnostisch vom SIADH abzugrenzen ist ein *zerebrales Salzverlustsyndrom* mit Hyponatriämie und Volumendepletion bei Patienten nach akuter ZNS-Noxe wie Subarachnoidalblutung, Schädel-Hirn-Trauma oder Enzephalitis. Der Mechanismus dieser Störung ist unbekannt, sie wird im Gegensatz zum SIADH bereits bei niedriger Ausprägung vorrangig durch Natriumsubstitution therapiert (siehe unten) [7].

1.5.3 Diagnose und Therapie des SIADH

Wenn klinische Zeichen einer Hyponatriämie im beschriebenen Sinne vorliegen, muss immer an ein mögliches SIADH gedacht werden. Die formalen Kriterien für die Diagnose für das SIADH (nach [7]) sind in Tabelle 1.2 zusammengefasst. Es muss hierzu eine hypotone Hyponatriämie vorliegen, die für den diagnostischen Algorithmus mit einer Plasmaosmolalität < 275 mosmol/kg H_2O operationalisiert ist. Zusätzlich muss für die Diagnosestellung ein konzentrierter Harn vorliegen (Urinosmolalität > 100 mosmol/kg H_2O). Klinisch bestmöglich ist ein euvolämischer Zustand nachzuweisen, z.B. anhand fehlender klinischer Zeichen für eine Volumendepletion bzw. -überladung. Daneben existieren weitere eher optionale, die Diagnose unterstützende Kriterien (s. Tabelle 1.2) [7].

Tabelle 1.2: Diagnose des SIADH

Diagnosekriterien nach [7]

Obilige Kriterien:

Erniedrigte Plasmaosmolalität (< 280 mosmol/kg H_2O)

Erhöhte Urinosmolalität (> 100 mosmol/kg H_2O)

Klinische Euvolämie

- Keine klinischen Zeichen einer Volumendepletion (keine: Orthostase, Tachykardie, reduzierter Hautturgor, trockene Schleimhäute)
- Keine klinischen Zeichen einer Volumenüberladung (keine: Ödeme, Aszites, Bluthochdruck)

Urinatrium > 40 mmol/l (bei normaler Salzaufnahme)

Normale Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion

Keine Anwendung von Diuretika

Unterstützende Kriterien:

Harnsäure (Serum) < 4 mg/dl

Harnstoff (Serum) < 10 mg/dl

Keine Korrektur durch 0,9% NaCl i.v.

Korrektur durch Flüssigkeitsrestriktion

Pathologischer Wasserbelastungstest

Erhöhte Serumspiegel für ADH

ADH = Antidiuretisches Hormon (Arginin-Vasopressin)

Die Therapie des SIADH unterscheidet sich fundamental von der bei hypotoner Hyponatriämie anderer Genese. Eine alleinige und frühe Natriumsubstitution ist hier nicht zielführend und kann das Syndrom aggravieren, da beim SIADH kein absoluter Natriummangel im EZR vorliegt. Die Therapie der Wahl ist die Flüssigkeitsrestriktion und beinhaltet in schweren Fällen sogar die Diurese, was in anderen Fällen kontraindiziert wäre [6] [7]. Eine weitere theoretische Option stellt die Therapie mit einem Vasopressinrezeptor- (V2-) Antagonisten aus der neuen Klasse der Vaptane dar [9]. In Europa ist hierfür seit kurzem die Substanz Tolvaptan zur oralen Anwendung zugelassen (Tagesdosis 15-60 mg). Daten und Richtlinien speziell zur Therapie medikamentös induzierter Hyponatriämien fehlen jedoch noch. In jedem Fall ist ein engmaschiges Monitoring des Serumnatriumwertes und der Plasmaosmolalität bei Anwendung geboten.

1.6 Mechanismen pharmakologisch induzierter Hyponatriämien

Eine Hyponatriämie ist, wenn manifest, häufig als UAW pharmakologisch induziert, wenn sie auch absolut gesehen eine seltene Nebenwirkung darstellt. Es sind Dutzende, wenn nicht Hunderte von Medikamenten bekannt, die Hyponatriämien auslösen können [10]. Diese werden – entsprechend dem zu Grunde liegenden Pathomechanismus der Hyponatriämieinduktion – in vier Gruppen eingeteilt (s. Tabelle 1.3). Wie der Tabelle zu entnehmen ist, finden sich speziell Psychopharmaka (z.B. Carbamazepin, Venlafaxin) in mehreren Gruppen, d. h., können zum Teil über unterschiedliche Mechanismen eine Hyponatriämie hervorrufen. Ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer arzneimittelinduzierten Hyponatriämie besteht bei höherem Lebensalter, weiblichem Geschlecht sowie psychiatrischer Erkrankung [8] [9].

Tabelle 1.3: Differenzielle Pathomechanismen bei arzneimittelinduzierter Hyponatriämie (nach [10])

Wirkstoffgruppen (Hauptgruppen)	Untergruppen bzw. Präparate (Beispiele)
<i>Wirkung auf die Natrium- und Wasserhomöostase</i>	
Diuretika	Thiazide Indapamid Amilorid Schleifendiuretika
andere Antihypertensiva	ACE-Hemmer
<i>Steigerung der ADH-Synthese bzw. -freisetzung</i>	
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva (Amitriptylin, Desipramin) SSRI MAO-Hemmer
Antipsychotika	Phenothiazine (Thioridazin) Butyrophenone (Haloperidol)
Antikonvulsiva	Carbamazepin Valproat
Zytostatika / Immuntherapeutika	Alkylanzien Platinpräparate (Cisplatin, Carboplatin) Vinca-Alkaloide andere (Methotrexat, Interferone, monoklonale Antikörper)
Sonstige	Opiate ACE-Hemmer
<i>Potenzierung des ADH-Effekts</i>	
Antikonvulsiva	Carbamazepin Lamotrigin
Antidiabetika	Tolbutamid

Zytostatika	Alkylanzien (Cyclophosphamid)
Sonstige	NSAR
<i>Wirkung auf hypothalamische Osmorezeptoren</i>	
Antidepressiva	Venlafaxin
Antikonvulsiva	Carbamazepin

ADH = Antidiuretisches Hormon
MAO = Monoaminoxidase
NSAR = Nichtsteroidale Antirheumatika (Antiphlogistika)
SSRI = Selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer

1.6.1 Wirkung auf die Natrium- und Wasserhomöostase

Diuretika verursachen am häufigsten eine Hyponatriämie, v.a. bei geriatrischen Patienten, die Inzidenz wurde mit 11% angegeben [11]. Die Hauptrolle spielen hier Thiazide, weniger Schleifendiuretika [12]. Diuretische Kombinationstherapien (v.a. Thiazide und Amilorid) scheinen mit einem erhöhten Risiko einher zu gehen [13]. Zwar sind Details zum Pathomechanismus von Diuretika-induzierter Hyponatriämie nicht sicher bekannt, dieser scheint jedoch heterogen zu sein. Hauptverantwortlich scheint der direkte Elektrolytverlust zu sein, jedoch tragen auch andere Faktoren bei, u.a. eine Stimulation der ADH-Freisetzung durch den Volumenverlust und Induktion von Durst mit gesteigerter hypotoner Flüssigkeitsaufnahme (z.B. Wasser) [14]. Schließlich können auch Diuretika ein SIADH auslösen.

1.6.2 Steigerung der ADH-Synthese/-Freisetzung

Psychopharmaka gehören zu den häufigsten Hyponatriämie-verursachenden Arzneimitteln. Wie bereits erwähnt, kann dies über verschiedene Mechanismen vermittelt werden, am häufigsten durch Induktion eines SIADH [9]. Maßgebliche Medikamente mit dieser Nebenwirkung sind u.a. Antidepressiva (selektive Serotonin-Rückaufnahmehemmer [SSRI], selektive Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer [SNRI], Monoaminoxidase-Hemmer [MAO-Hemmer], trizyklische/tetrazyklische Antidepressiva [TZA]) sowie Antipsychotika (Phenothiazine und Butyrophenone, aber auch atypische Antipsychotika), wie in Abschnitt 1.6 näher ausgeführt. Auch die Antikonvulsiva Carbamazepin und Valproat können ein SIADH

verursachen, wobei einige Studien erhöhte Inzidenzen bei älteren Menschen mit Carbamazepintherapie zeigten, die korrelierend weitere Medikamente, insbesondere Diuretika, einnahmen [15]. Die Hyponatriämie-Inzidenz bei SSRI wird in der Literatur mit Angaben zwischen 0,5% und 32% recht unterschiedlich veranschlagt; auch hier sind Hauptrisikofaktoren höheres Lebensalter und diuretische Komedikation [16-18].

Neben psychotropen Arzneimitteln ist auch für verschiedene Zytostatika bekannt, dass sie über eine veränderte ADH-Sekretion eine Hyponatriämie auslösen, was v.a. für Vinca-Alkaloide und Platinpräparate gilt [19-22]. Weiterhin stimulieren Morphin und andere Opiate direkt die hypophysäre ADH-Freisetzung [23] (s. Tabelle 1.3).

1.6.3 Potenzierung des ADH-Effekts

Eine Reihe von Medikamenten erhöht die renale Sensitivität der Tubuli auf ADH, so dass es etwa bereits bei normalen oder hochnormalen Plasmaspiegeln von ADH zu einer Antidiurese und Hyponatriämie kommt. Hierzu zählen v.a. Carbamazepin [15] [24-26] und Lamotrigin [27]. Andere Arzneimittel, die über diesen Mechanismus eine Hyponatriämie induzieren, sind orale Antidiabetika (v.a. Tolbutamid) und nichtsteroidale Antiphlogistika [10] (s. Tabelle 1.3).

1.6.4 Wirkung auf hypothalamische Osmorezeptoren („Reset osmostat“)

Ein weiterer Mechanismus, durch den eine arzneimittelinduzierte Hyponatriämie ausgelöst werden kann, ist eine Sensitivierung der hypothalamischen Osmorezeptoren in dem Sinne, dass die Schwelle zur ADH-Freisetzung erniedrigt ist und diese entsprechend bei noch normaler oder grenzwertiger Plasmaosmolalität bereits erfolgt. Dieses Phänomen wird in der angloamerikanischen Literatur als „reset osmostat syndrome“ bezeichnet und stellt eine Variante des SIADH dar (<http://emedicine.medscape.com/article/924829>). Dieser Pathomechanismus ist z.B. für Carbamazepin als Antikonvulsivum bzw. Phasenprophylaktikum sowie für den SNRI Venlafaxin gezeigt worden [15] [28] (s. Tabelle 1.3).

1.7 Hyponatriämie bei psychiatrischen Patienten

Prävalenzangaben für die Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten variieren je nach zu Grunde gelegten Referenzwerten und Diagnosespektrum zwischen 2,5% und 11% [9]. Wie bereits ausführlich dargelegt, liegt die Ursache meist in einer Arzneimittelnebenwirkung durch Psychopharmaka begründet, v.a. im Sinne eines SIADH. Hier werden insbesondere die in Abschnitt 1.6.2 bzw. Tabelle 1.3 aufgeführten Wirkstoffgruppen und Medikamente angeschuldigt. Daneben sollten jedoch auch andere, als eher indirekt zu verstehende Nebenwirkungen von Psychopharmaka berücksichtigt werden, wie z.B. orthostatische Hypotonie (z.B. durch trizyklische Substanzen) oder Übelkeit mit Erbrechen bzw. Diarrhöe (serotonerge Pharmaka, Cholinesterasehemmer), die über eine nichtosmotische reaktive ADH-Freisetzung sekundär eine Hyponatriämie hervorrufen können. Auch eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme aufgrund von Mundtrockenheit oder Obstipation als anticholinerge Nebenwirkungen kann bei genügender Menge zu einer sekundären (Verdünnungs-) Hyponatriämie führen [29].

Gerade bei älteren stationären psychiatrischen Patienten besteht zudem häufig eine Polypharmazie mit entweder anderen Psychopharmaka oder auch internistischer Komedikation (Antidiabetika, Opiate, Protonenpumpenhemmer, NSAR etc.). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich in erster Linie mit solchen pharmakologischen Faktoren.

Daneben ist jedoch zu erwähnen, dass eine Hyponatriämie auch unabhängig von der Therapie bei einer Reihe von psychiatrischen Störungen auftreten kann [9], wie im Folgenden exemplarisch aufgelistet.

Schizophrenie und andere **wahnhafte Störungen**: Erkrankungen aus diesem Formenkreis können mit einer wahnhaft motivierten Polydipsie einhergehen (z. B. Gegenmaßnahme bei Vergiftungswahn etc.).

Alkoholabhängigkeit: Ein *Alkoholentzugssyndrom* und auch im Prinzip delirante Syndrome anderer Genese gehen regelhaft mit einem gesteigerten Flüssigkeits-

bedarf einher, u.a., da Schwitzen eine häufige vegetative Begleiterscheinung darstellt und eine psychomotorische Unruhe besteht.

Essstörungen: Häufig kommt es im Rahmen einer *Anorexia nervosa* bei stationären Patientinnen zur exzessiven Flüssigkeitsaufnahme, um erhöhtes Körpergewicht im Sinne eines vermeintlich erreichten Behandlungsziels vorzutäuschen oder auch um vorübergehend ein Sättigungsgefühl ohne Nahrungsaufnahme zu erreichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Einschlusskriterien und Durchführung der Aktenanalyse

Die vorliegende Studie basiert auf den Daten einer retrospektiven Auswertung von sämtlichen 7113 stationären Behandlungsfällen im LVR-Klinikum – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf in einem 3-Jahres-Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2006. Ambulant oder teilstationär behandelte Patienten wurden nicht in die Untersuchung einbezogen.

In Anlehnung an die Literatur [30] und übliche klinische Praxis und in Übereinstimmung mit dem definierten Referenzbereich des Klinisch-Chemischen Labors des LVR-Klinikums Düsseldorf wurde eine Hyponatriämie definiert als das Vorhandensein eines Serumatriumwertes von <135 mmol/l. Mit Hilfe der Datenbank des Klinisch-Chemischen Labors des LVR-Klinikums wurden in einem ersten Schritt alle Behandlungsfälle identifiziert, bei denen in dem genannten Zeitraum zu irgendeinem beliebigen Zeitpunkt des stationären Aufenthaltes eine Hyponatriämie aufgetreten war, bei denen also bei mindestens einer Messung während der stationären Behandlung ein Serumatriumwert <135 mmol/l ermittelt wurde.

Im zweiten Schritt wurden die Krankenakten aller $N = 347$ auf diese Weise identifizierten Hyponatriämiefälle (Fallstichprobe) detailliert analysiert. Bei allen Krankenakten lag eine vollständige Patientendokumentation vor, u. a. bestehend aus sämtlichen behandlungsrelevanten psychiatrischen und internistischen bzw. allgemein somatischen Diagnosen, psychopathologischem und neurologischem Befund bei Aufnahme sowie eine ausführliche und lückenlose ärztliche und pflegerische Verlaufsdokumentation bis zur Entlassung. Darüber hinaus waren v. a. sämtliche Laborbefunde im stationären Behandlungszeitraum sowie tagesaktuell die gesamte (psychiatrische und internistische bzw. somatische) Medikation in jeweils genauer Dosierung angegeben.

2.2 Datenerfassung

Die relevanten Daten wurden im Rahmen einer manuellen Durchsicht der Akten aus diesen extrahiert und fallweise in eine eigens zum Zwecke dieser Untersuchung erstellte Datenmaske (Microsoft Excel 2003) eingegeben.

In die Analyse flossen die im Folgenden näher aufgeführten und einzeln verschlüsselten Parameter ein.

2.2.1 Allgemeine und epidemiologische Parameter

- Epidemiologische Parameter und Behandlungsdaten: Alter, Geschlecht, Aufnahme- / Entlassungsdatum, Behandlungsdauer
- Psychiatrische Diagnose(n) nach ICD-10, aufgeschlüsselt nach: dementielles Syndrom, sonstige organische psychische Störung, Alkoholabhängigkeit, sonstige Abhängigkeitserkrankung, Polytoxikomanie, Schizophrenie, schizoaffektive Störung, depressive Episode, manische Episode, Angststörung, Persönlichkeitsstörung, sonstige psychische Störung
- Internistische Diagnose(n) nach ICD-10: jeweils einzeln im Freitext aufgeführt

2.2.2 Laborparameter (Serumwerte)

- Index-Natriumwert (= erster gemessener Wert unterhalb des Referenzwertes von 135 mmol/l) sowie Natriumwerte im Verlauf (bis zu 3) (jeweils mmol/l)
- Kalium (mmol/l)
- Calcium (mmol/l)
- Chlorid (mmol/l)
- Kreatinin (mg/dl)
- Harnstoff (mg/dl)
- Hämatokrit (%)
- Glucose (nüchtern) (mg/dl)
- Serumosmolalität (mosmol/kg H₂O), berechnet nach der *Näherungsformel*:
 $1,86 \times \text{Natrium} + 0,056 \times \text{Glucose} + 0,17 \times \text{Harnstoff} + 9$ [30]

2.2.3 *Psychiatrische Medikation*¹

- Antidepressiva
- Antipsychotika (Neuroleptika)
- Benzodiazepine
- (Nicht-Benzodiazepin-) Hypnotika
- Antikonvulsiva (Phasenprophylaktika)
- Lithium
- Antidementiva
- Sonstige Psychopharmaka

2.2.4 *Internistische / somatische Medikation*¹

- Diuretika
- ACE-Hemmer
- Sonstige internistische / somatische Pharmaka (vollständig mit Wirkstoffnamen)

Neben der Erhebung der genannten Daten erfolgte auch eine gründliche Durchsicht der jeweiligen ärztlichen und tagesaktuellen pflegerischen Verlaufsdokumentation zeitnah zum Auftreten der Indexhyponatriämie mit dem Ziel, etwaige Symptome dieser Elektrolytstörung zu erfassen und ggf. in die Auswertung mit einzubeziehen. Besonderes Augenmerk wurde auf die Dokumentation der folgenden, für eine Hyponatriämie schweregradabhängig charakteristischen Symptome gelegt: Müdigkeit, Somnolenz, sonstige Bewusstseinsstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit / Erbrechen, Verwirrtheit, Krampfanfälle sowie jegliche zeitnah zur Indexhyponatriämie aufgetretene neue psychopathologische oder sonstige fokale-neurologische Symptomatik, die auf einen möglichen Zusammenhang hinwies. Weiterhin wurden die getroffenen Konsequenzen wie z. B. Substitution, Flüssigkeitsrestriktion, symptomatische Behandlung oder Verlegung in eine fachinternistische Abteilung erfasst.

¹Sämtliche jeweils zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie in dem betreffenden Fall eingesetzte Wirkstoffe wurden in der Datenbank detailliert aufgeführt, an dieser Stelle werden nur die Substanzklassen aufgelistet.

2.3 Errechnung der Prävalenzen von Einzelsubstanzen und Substanzklassen

Zur Errechnung der jeweiligen Prävalenzen der Hyponatriämie einzelner Psychopharmaka sowie Substanzklassen war die Verordnungshäufigkeit der entsprechenden Wirkstoffe zu ermitteln. Dies erfolgte mit Hilfe einer Näherungsmethode, wie sie auch im Arzneimittelüberwachungsprojekt AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) angewendet wird, an dem die Klinik teilnimmt. Hierzu werden an zwei Stichtagen im Jahr auf allen Stationen bei sämtlichen Patienten sämtliche Medikamente zu dem gegebenen Zeitpunkt aufgelistet. Anhand der Jahresbelegungszahlen und stationären Aufenthaltsdauern erfolgte auf diese Weise eine Hochrechnung der Verordnungshäufigkeiten für die Erhebungsdauer der vorliegenden Untersuchung. Diese Methode hat sich in diversen Publikationen niedergeschlagen und sich als sehr reliabel erwiesen [31-33].

2.4 Statistische Auswertung

2.4.1 Allgemeines und deskriptive Statistik

Die Daten wurden mit Microsoft Excel 2003 erfasst. Deskriptive statistische Parameter wie arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane und Quartile wurden mit Hilfe dieses Programms ermittelt. Zur weiteren statistischen Auswertung wurde SPSS 11.0 verwendet. Die im Folgenden näher aufgeführten und kurz erklärten statistischen Verfahren wurden zur Datenanalyse verwendet. Hierbei wurde jeweils ein p-Wert unter 0,05 als signifikant definiert, in dieser Arbeit werden jeweils auch die genauen Werte angegeben (Genauigkeit: 2 Dezimalstellen).

2.4.2 Chi-Quadrat-Test

Der χ^2 -Test untersucht Häufigkeitsdaten (hier z. B. Applikation bestimmter Risikomedikamente) verschiedener Klassen (hier z. B. verschiedene Ausprägungsgrade der Hyponatriämie) innerhalb der untersuchten Stichprobe (Behandlungsfälle mit Hyponatriämie) auf einen signifikanten Unterschied, das heißt, ob die Besetzungszahlen von Klassen signifikant von ihren jeweiligen Erwartungswerten abweichen. Solchen Erwartungswerten liegen bestimmte Modellannahmen zu Grunde, z. B. eine Gleichverteilung.

Der χ^2 -Test prüft nominale Daten, stellt einen asymptotischen Test dar und ist daher erst ab einer bestimmten Stichprobengröße zuverlässig, die in allen hier verwendeten Anwendungen ausreichend war.

2.4.3 *Relatives Risiko*

Das relative Risiko ist ein Begriff der deskriptiven Statistik. Es drückt aus, um welchen Faktor sich ein Risiko in zwei Gruppen unterscheidet. Es wird also das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis bzw. ein Merkmal dargestellt. Das relative Risiko, die Bedeutung eines Risikofaktors, errechnet sich aus dem Quotienten dieser beiden Wahrscheinlichkeiten.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basale Epidemiologie der Stichprobe

In dem hier untersuchten Zeitraum vom 01.01.2004 bis zum 31.12.2006 trat unter den insgesamt 7113 stationären Behandlungsfällen im LVR-Klinikum Düsseldorf – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität bei $N = 347$ Fällen eine Hyponatriämie auf, was einer Prävalenz von 4,9% entspricht. Alle diese Fälle wurden in die Aktenanalyse einbezogen und als Fallstichprobe N_{hypo} zusammengefasst.

Eine Übersicht über die grundlegenden epidemiologischen Parameter dieser Fallstichprobe gibt die Tabelle 3.1.

Aus diesen Daten geht hervor, dass von einer Hyponatriämie in dieser Population stationär behandelte psychiatrische Patienten (Grundgesamtheit = N_{gesamt}) überwiegend Frauen und ältere Personen (≥ 60 Jahre) betroffen waren mit einem Geschlechts- bzw. Altersverhältnis von jeweils ca. 1:2. Bei den Diagnosen waren am häufigsten depressive Störungen mit einer Hyponatriämie assoziiert, gefolgt von Demenz- und Suchterkrankungen (hier am häufigsten: Alkoholabhängigkeit) und Manien. Sonstige psychiatrische Störungen wie schizoaffektive Psychosen und Angst- oder Persönlichkeitsstörungen machten jeweils weniger als 10% der Gesamtdiagnosen in der Fallstichprobe N_{hypo} aus (s. Tabelle 3.1). Andere als die in dieser Tabelle genannten Diagnosen kamen in der Stichprobe nicht vor.

Tabelle 3.1: Basale epidemiologische Parameter der $N_{\text{hypo}} = 347$ Patienten mit Hyponatriämie im Untersuchungszeitraum*, auch bezogen auf die Gesamtzahl der Behandlungsfälle (N_{gesamt})

<i>Parameter / Diagnose</i>	<i>absolut</i>	<i>Prozent von N_{gesamt}</i>
Geschlecht		
männlich (m)	118	34%
weiblich (w)	229	66%
Verhältnis m / w	1 : 1,94	
Alter		

< 60 Jahre	122	35%
≥ 60 Jahre	225	65%
Verhältnis < 60 / ≥ 60 Jahre	1 : 1,84	
Diagnose		
Demenz (F0X)	99	29%
Suchterkrankung (F10.x)	118	34%
Alkoholabhängigkeit	84	
sonstige Substanzabhängigkeit	9	
Polytoxikomanie	25	
Schizophrenie / (F2X)	87	25%
schizoaffektive Störung	25	7%
Manie (F30.x)	39	11%
Depression (F31-33.x)	170	49%
Angststörung (F40.x)	8	2%
Persönlichkeitsstörung	15	4%

* Summe über 100% wegen Mehrfachdiagnosen

3.2 Schweregrade der Hyponatriämie in der Stichprobe

Die Einteilung der Hyponatriämie-Schweregrade erfolgte nach üblichen laborchemischen Konventionen (s. S. 20) und wie in der Abbildung 3.1 bezeichnet. Die Abbildung stellt die relativen Häufigkeiten der einzelnen Schweregrade in der untersuchten Fallstichprobe N_{hypo} dar. Es ist ersichtlich, dass mit 78% bei dem überwiegenden Teil der gefundenen Fälle mit Hyponatriämie eine leichte Ausprägung vorlag. Die in der Regel klinisch relevanten Schweregrade (s. u.) von mittel- und schwergradigen Hyponatriämien kamen zusammen mit einer Häufigkeit von 22% vor.

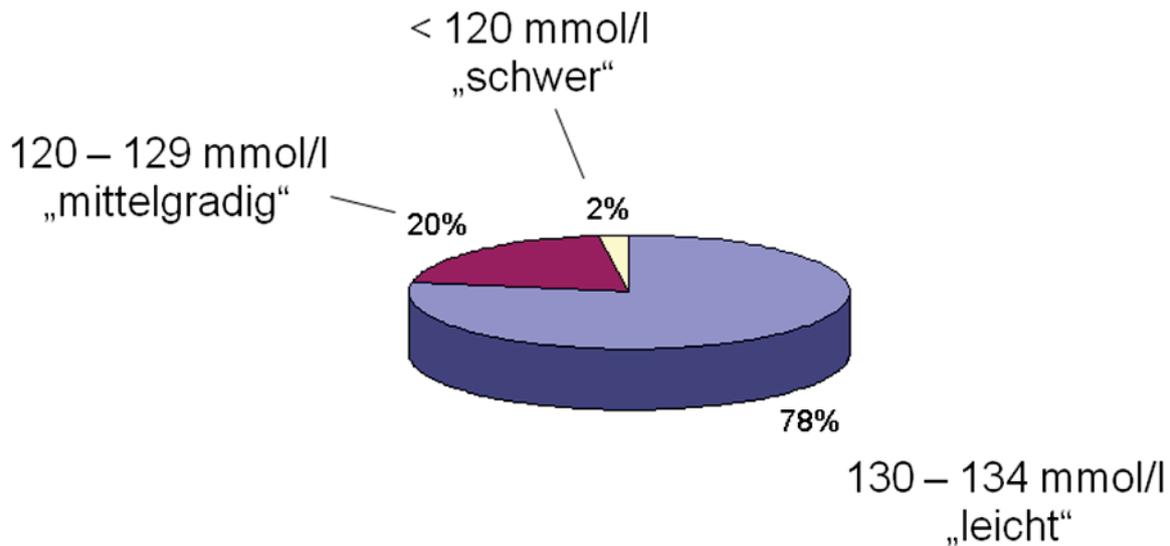


Abbildung 3.1: Häufigkeiten der unterschiedlichen Schweregrade in der Fallstichprobe der Patienten mit Hyponatriämie ($N_{\text{hypo}} = 347$)

Die Schweregradverteilung wurde weiterhin in Abhängigkeit von Geschlecht und Alter der betroffenen Patienten untersucht. Es sollte zunächst ermittelt werden, ob das aus Tabelle 3.1 hervorgegangene Geschlechterverhältnis von männlich zu weiblich von 1:1,94 in der Fallstichprobe stabil über die unterschiedlichen Ausprägungsgrade blieb. Das Ergebnis wird im rechten Teil der Abbildung 3.2 dargestellt. Es ergab sich ein Verhältnis männlich zu weiblich von 1:1,78 für die Gruppe der leichten, von 1:3 für die mittelgradigen und 1:1,1 für die schwergradigen Hyponatriämien. Frauen waren also bei der leichtgradigen und besonders der mittelgradigen Ausprägung nach laborchemischen Kriterien häufiger betroffen bzw. in der Stichprobe zu finden, während sich der Unterschied bei der schweren Ausprägung (bei allerdings deutlich kleinerer Fallzahl in dieser Untergruppe mit $N = 7$) nicht mehr zeigte und hier beide Geschlechter gleich häufig betroffen waren (s. Abbildung 3.2).

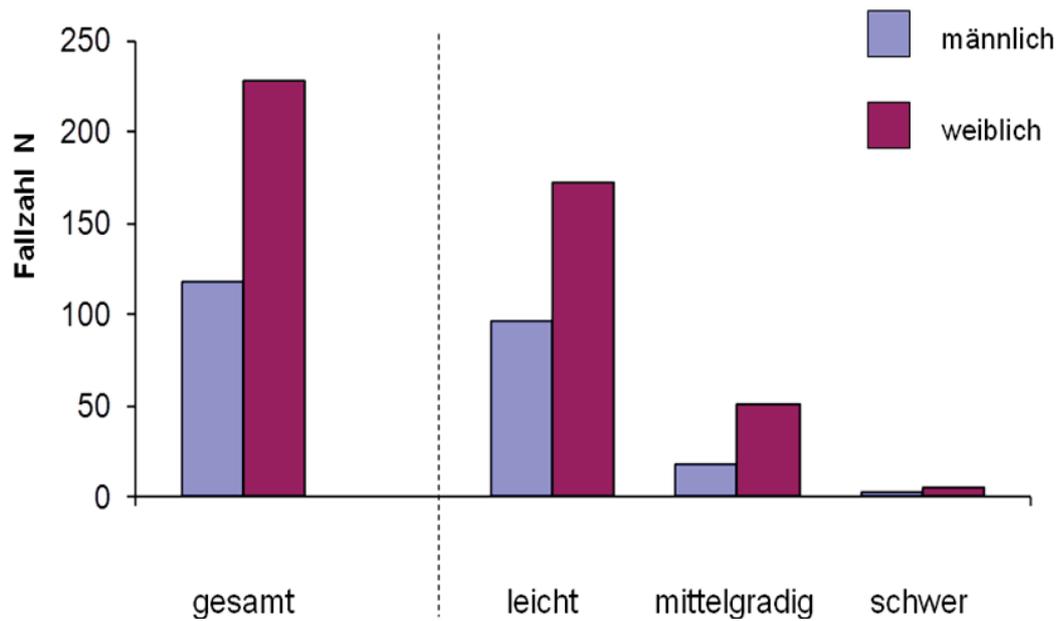


Abbildung 3.2: Gesamtanzahl der Patienten mit Hyponatriämie N_{hypo} (Fallstichprobe), aufgetrennt nach Schweregrad und Geschlecht.

Um zu analysieren, welchen Einfluss das Patientenalter auf die oben dargestellten Verhältnisse hat, erfolgte eine weitere stochastische Auftrennung bei unterschiedlichen Schweregraden nicht nur nach Geschlecht, sondern zusätzlich nach Alter. Das häufigere Auftreten beim weiblichen Geschlecht zeigte sich dabei in der Altersgruppe der 60-Jährigen und Älteren ($N_{\text{hypo} \geq 60} = 125$) akzentuiert bzw. noch deutlicher. In dieser Gruppe der älteren Patienten betrug das Verhältnis männlich zu weiblich insgesamt 1:2,52, bei den leichten Hyponatriämien 1:2,09, bei den mittelschweren 1:5,85 und bei den schweren Ausprägungen 1:2,5 (s. Abbildung 3.3A). In der Gruppe der Patienten aus der Stichprobe, die jünger als 60 Jahre alt waren ($N_{\text{hypo} < 60} = 222$) war der Unterschied wesentlich geringer ausgeprägt als in der Gesamtstichprobe und überhaupt nur bei den leichten Hyponatriämien vorhanden (1:1,38) (s. Abbildung 3.3B).

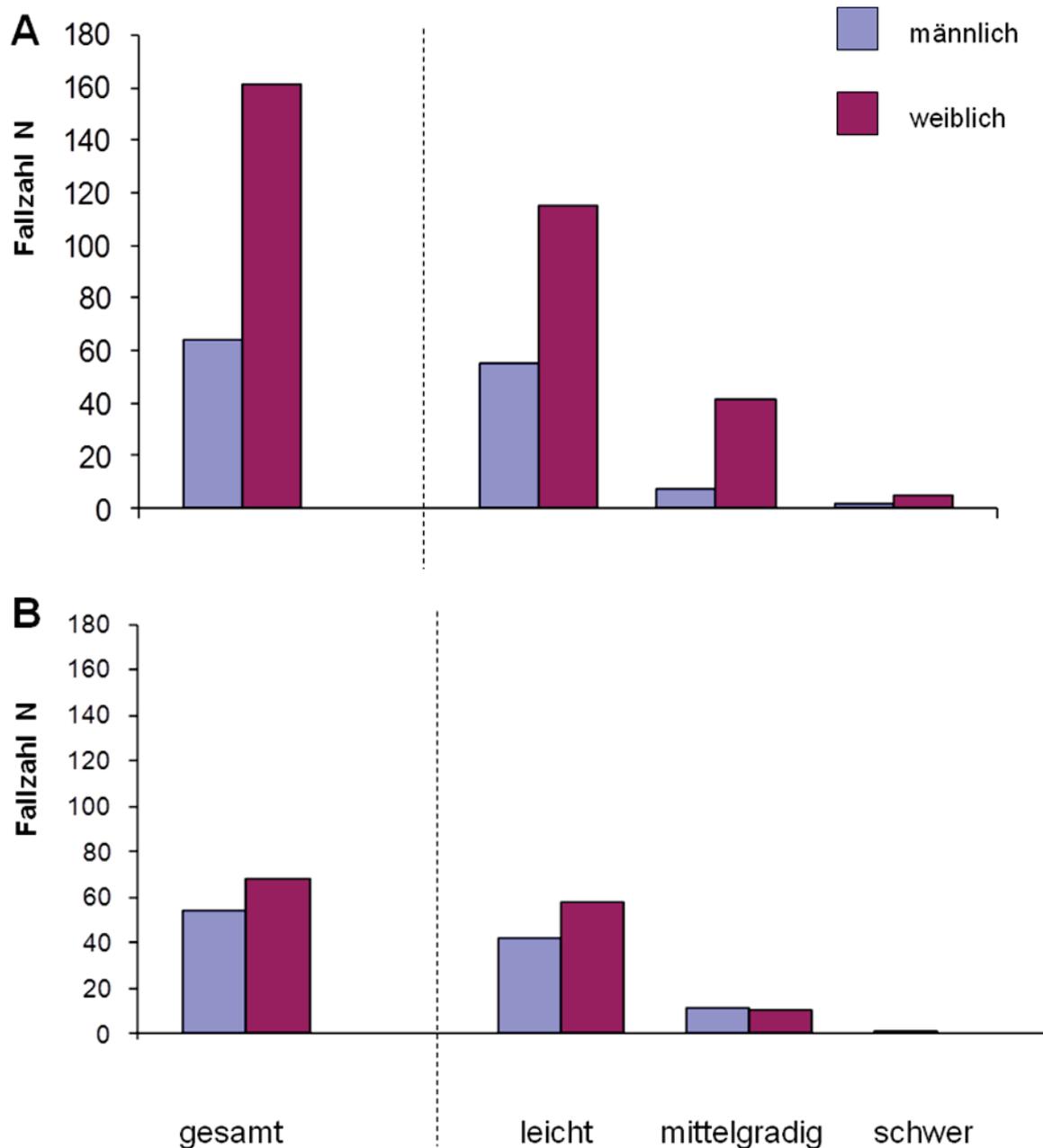


Abbildung 3.3: Anzahl der Patienten mit Hyponatriämie N_{hypo} (Fallstichprobe), aufgetrennt nach Schweregrad und Geschlecht und gruppiert nach Patientenalter (A) ≥ 60 Jahre und (B) < 60 Jahre.

3.3 Symptome bei Hyponatriämie in der Stichprobe

Im nächsten Schritt wurde im Rahmen der Aktenanalyse der Patienten aus der Stichprobe die in der klinischen Verlaufsdokumentation zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie erfasste psychopathologische und somatische Symptomatik

ausgewertet. Es wurde so exakt wie möglich versucht, die Symptomatik von der zugrundeliegenden psychopathologischen Symptomatik der jeweiligen psychiatrischen Grunderkrankung zu unterscheiden und v. a. die Symptome zu erfassen, die wahrscheinlich auf die Hyponatriämie zurück zu führen waren. Tabelle 3.2 gibt die Resultate getrennt für die typischen neuropsychiatrischen und gastrointestinalen bzw. anderen Symptome wieder, wie sie aus den Akten hervorgingen. Neuropsychiatrische Symptome waren insgesamt häufiger und besonders mit schwereren Hyponatriämien assoziiert (Daten hier nicht wiedergegeben). Am häufigsten zeigten sich Verwirrtheit und Bewusstseinstörung, gefolgt von Schwindel und Krampfanfällen (letzteres bei 6 Patienten mit wahrscheinlichem Bezug zur Indexhyponatriämie). Sonstige neuropsychiatrische Symptome beinhalteten recht heterogene Entitäten wie Gangunsicherheit, Reizbarkeit oder Verschwommensehen und waren eher unspezifisch bzw. häufig nicht klar von der zugrundeliegenden Psychopathologie bzw. eigentlichen psychiatrischen Zielsymptomatik abzugrenzen. Neben neurologisch-psychiatrischen Symptomen traten noch gastrointestinale Symptome auf, hier vorwiegend Übelkeit bis zum Erbrechen sowie Diarrhöen. Als weiteres Symptom war noch häufig Stuhl- und Harninkontinenz mit aufgrund des zeitlichen Verlaufs möglichem Bezug zur Indexhyponatriämie in der klinischen Verlaufsdokumentation vermerkt.

Tabelle 3.2: Symptome der Patienten mit Hyponatriämie laut Pflege- bzw. ärztlicher Dokumentation in den Krankenakten, bezogen auf die Anzahl aller symptomatischer (3. Spalte) sowie aller Fälle der Stichprobe (letzte Spalte)

<i>Symptom</i>	<i>N</i>	<i>% symptomat. HN (N_{symp}= 257)</i>	<i>% alle HN (N_{hypo} = 347)</i>
neuropsychiatrisch			
Bewusstseinstörung	94	36,6 %	27,1 %
Verwirrtheit	171	66,5 %	49,3 %
Schwindel	59	23 %	17 %
Krampfanfälle	6	2,3 %	1,7 %
sonstige neurologische	49	19,1 %	14,1 %
gastrointestinal / andere			
Übelkeit / Erbrechen	37	14,4 %	10,7 %
Diarrhöe	15	5,8 %	4,3%
Inkontinenz	17	6,6 %	4,9 %

3.4 Medikamentenverteilung in der Stichprobe

Es wurde weiterhin eingehend die Medikamentenverordnung in der hier in Rede stehenden Stichprobe der stationären Hyponatriämiefälle analysiert. In Abbildung 3.4 sind die Ergebnisse dieser Auswertung für die wichtigsten Psychopharmaka-Stoffgruppen dargestellt sowie zum Vergleich für die Substanzklassen der Diuretika und Angiotensin Converting Enzyme- (ACE-) Hemmer als Referenzsubstanzen stellvertretend für internistische Medikamente mit bekanntem hohem Hyponatriämierisiko. 76% der Patienten wurde zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie mit einem Antipsychotikum behandelt, ca. 40% jeweils mit einem Antidepressivum, „Mood Stabilizer“ (Antikonvulsivum und / oder Lithium) oder einem Anxiolytikum / Hypnotikum vom Benzodiazepintyp. 14% wurden mit einem anderen, nicht aufgeführten Psychopharmakon behandelt. Diuretika und ACE-Hemmer waren zu 36% bzw. 24% in der Fallstichprobe der Hyponatriämiepatienten vertreten.

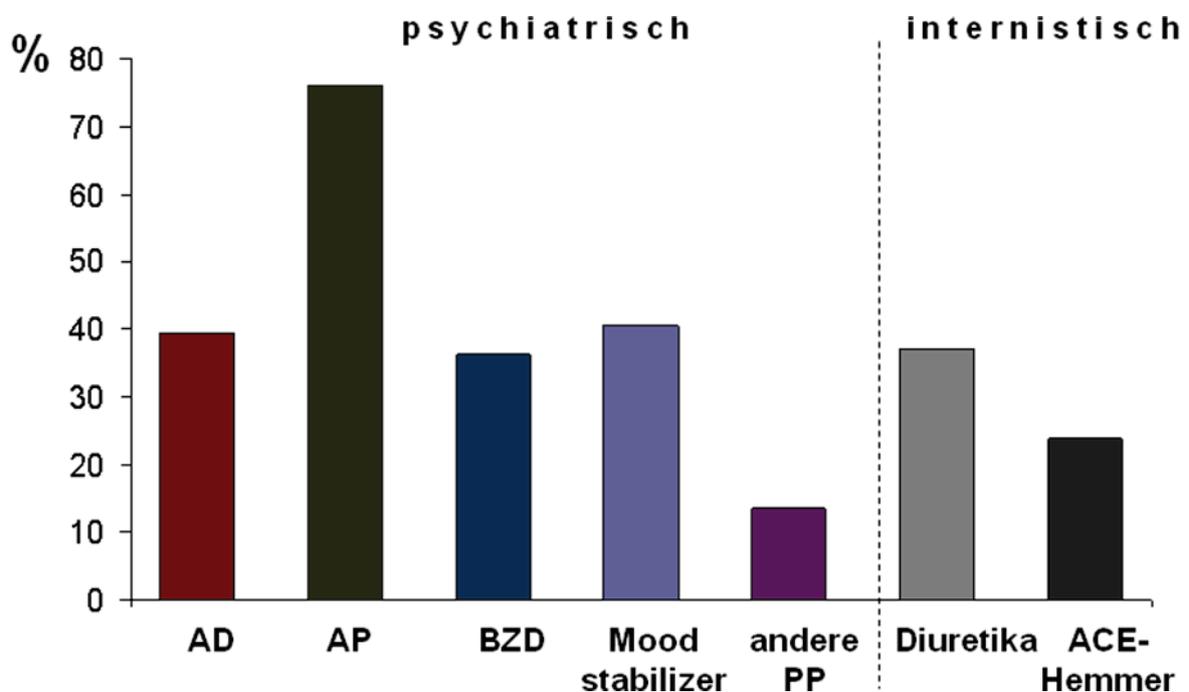


Abbildung 3.4: Behandlungsprävalenz der wichtigsten psychiatrischen und internistischen Substanzklassen in der Fallstichprobe der Hyponatriämiepatienten N_{hypo} zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie. AD = Antidepressiva, AP = Antipsychotika (Neuroleptika), BZD = Benzodiazepine, PP = Psychopharmaka, ACE = Angiotensin Converting Enzyme.

Abbildung 3.5 veranschaulicht die absoluten Behandlungszahlen für die wichtigsten Antidepressivaklassen, verglichen mit denen für die internistischen Referenzklassen der Diuretika und ACE-Inhibitoren. Überraschend war, dass in der genannten Stichprobe zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie bei den Patienten der α_2 -Rezeptorantagonist Mirtazapin häufiger vertreten war als SSRI, SNRI bzw. TZA, bei denen ja im Gegensatz zu Mirtazapin die Hyponatriämie (genauer: das SIADH, siehe oben, Einleitung) als unerwünschte Arzneimittelwirkung vorbeschrieben ist.

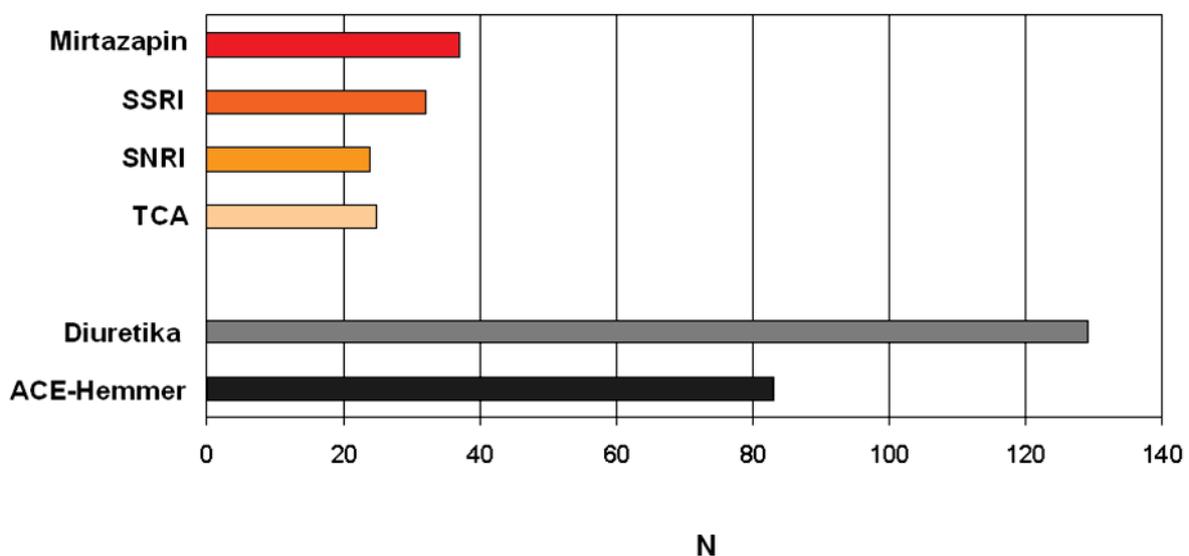


Abbildung 3.5: Anzahl der mit den jeweils vier häufigsten psychiatrischen (Antidepressiva) sowie zwei häufigsten internistischen Substanzklassen behandelten Hyponatriämiefällen der Fallstichprobe N_{hypo} .

3.5 Hyponatriämie-Prävalenzen in der Gesamtstichprobe

Um Aussagen zum Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie unter der stationären Behandlung mit den einzelnen Psychopharmaka bzw. Substanzklassen treffen zu können, wurde die Verordnungshäufigkeit im Untersuchungszeitraum für die Grundgesamtheit N_{ges} ermittelt. Dies geschah im Rahmen einer Schätzung anhand der Stichtagsdaten der Klinik im Rahmen des multizentrischen AMSP-Projekts (s. Abschnitt 2.3). Es erfolgte jeweils ein direkter Vergleich mit der durchschnittlichen Prävalenz bzw. dem durchschnittlichen Risiko von 4,9% für die Gesamtstichprobe.

3.5.1 Antidepressiva

Es wurden zunächst die Prävalenzdaten für neuere Antidepressiva vom SSRI- und SNRI-Typ analysiert. Überraschend zeigte sich für die Gruppe der SSRI, der ein erhöhtes Risiko für die Induktion einer Hyponatriämie zugeschrieben wird, mit 3,5% eine unterdurchschnittliche Prävalenz. SNRI wiesen als Gruppe eine leicht überdurchschnittliche Prävalenz in der Stichprobe von 5,3% auf (s. Abbildung 3.6). Bei den SSRI ergaben sich lediglich für die beiden Substanzen Escitalopram und Paroxetin überdurchschnittliche Prävalenzen (5,9% bzw. 7,1%), bei den SNRI für Venlafaxin (6,9%). Alle weiteren Einzelsubstanzen beider Klassen wiesen eine Prävalenz von jeweils unter 3% auf, wie aus der Abbildung 3.6 hervorgeht.

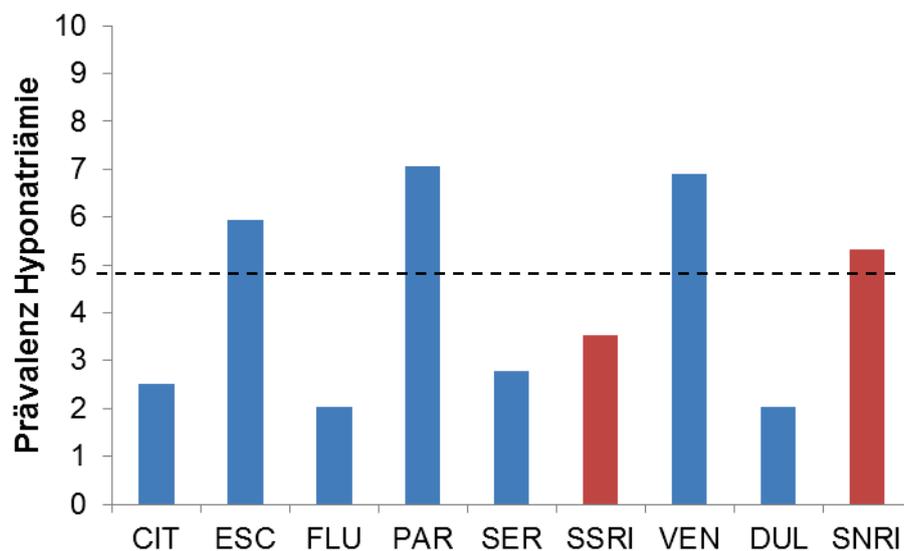


Abbildung 3.6: Prävalenz der Hyponatriämie unter Antidepressiva vom Typ der selektiven Serotonin-Rückaufnahmehemmer (SSRI) und selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Rückaufnahmehemmer (SNRI) in der Gesamtstichprobe aller im Untersuchungszeitraum erfasster stationärer psychiatrischer Patienten ($N_{\text{ges}} = 7113$), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, die jeweilige Wirkstoffklasse insgesamt in rot. Die gestrichelte Linie zeigt die durchschnittliche Prävalenz der Hyponatriämie in der Stichprobe N_{ges} an. CIT = Citalopram, DUL = Duloxetin, ESC = Escitalopram, FLU = Fluoxetin, PAR = Paroxetin, SER = Sertralin, VEN = Venlafaxin.

Die "klassischen" tri- und tetrazyklischen Antidepressiva zeigten als Substanzklasse insgesamt mit 4,5% eine in etwa durchschnittliche bzw. knapp unterdurchschnittliche

Hyponatriämieprävalenz (s. Abbildung 3.7). In dieser Gruppe fand sich, jeweils bezogen auf die geschätzte Verordnungshäufigkeit in der Gesamtstichprobe, eine Hyponatriämie am häufigsten bei Patienten, die mit Clomipramin (Anafranil®) behandelt worden waren, dicht gefolgt von Nortriptylin und Amitriptylin. Die Prävalenzen der genannten Substanzen lagen jeweils auch über dem Gesamtdurchschnitt. Abbildung 3.7 gibt auch eine Darstellung der Antidepressiva Trazodon und Mirtazapin. Die Behandlung mit Trazodon war interessanterweise mit einer besonders hohen Prävalenz assoziiert (20,1%) und wies damit sogar die zweithöchste Prävalenz bei den in der Fallstichprobe N_{hypo} gefundenen Psychopharmaka auf. Eine Mirtazapintherapie ging mit einer annähernd durchschnittlichen Prävalenz der Hyponatriämie einher (4,8%), die Prävalenz lag damit über derjenigen der SSRI als Klasse.

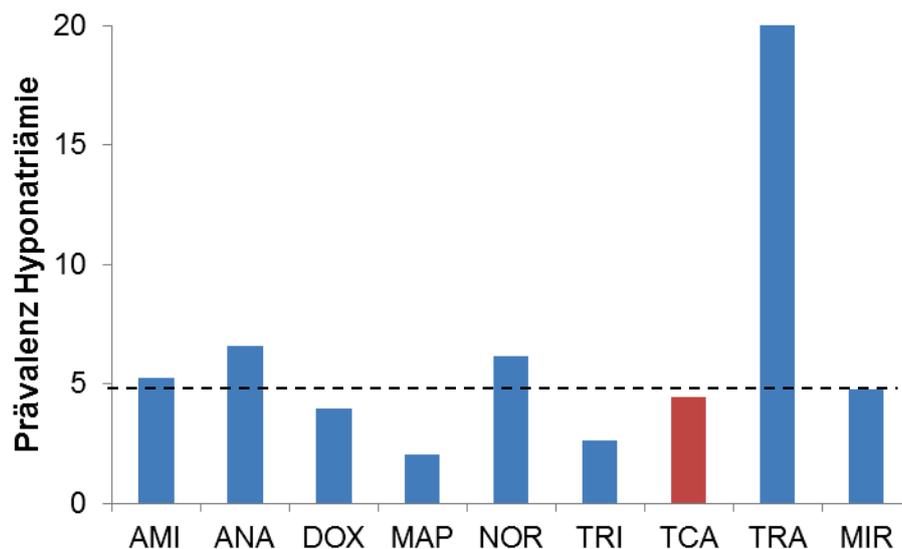


Abbildung 3.7: Prävalenz der Hyponatriämie unter tri- und tetrazyklischen (TZA) sowie sonstigen Antidepressiva aller im Untersuchungszeitraum erfasster stationärer psychiatrischer Patienten ($N_{\text{ges}} = 7113$), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, die jeweilige Wirkstoffklasse insgesamt in rot. Die gestrichelte Linie zeigt die durchschnittliche Prävalenz der Hyponatriämie in der Grundgesamtheit N_{ges} an. AMI = Amitriptylin, ANA = Anafranil/Clomipramin, DOX = Doxepin, MAP = Maprotilin, MIR = Mirtazapin, NOR = Nortriptylin, TRA = Trazodon, TRI = Trimipramin.

3.5.2 Stimmungsstabilisierende Pharmaka

Die Prävalenzen der Hyponatriämie unter Patienten der Gesamtstichprobe, die in dem Beobachtungszeitraum mit stimmungsstabilisierenden Medikamenten (Mood Stabilizer) behandelt wurden, sind in der Abbildung 3.8 dargestellt. Hyponatriämien traten in dieser Arzneimittelgruppe unter den Antikonvulsiva Carbamazepin, Oxcarbazepin und Valproinsäure sowie unter Lithium auf. Oxcarbazepin wies von allen untersuchten Einzelsubstanzen in dieser Untersuchung mit 31% die höchste Prävalenz auf. Unter Carbamazepin kam es mit 18% ebenfalls zu einem weit überdurchschnittlichen Auftreten einer Hyponatriämie, wohingegen Valproinsäure und Lithium diesbezüglich unter dem Durchschnitt von 4,9% lagen (s. Abbildung 3.8).

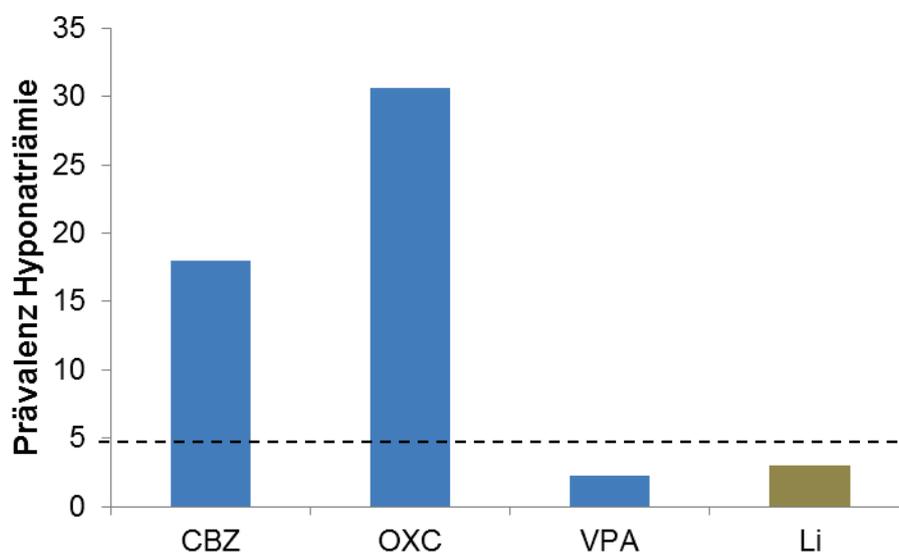


Abbildung 3.8: Prävalenz der Hyponatriämie unter stimmungsstabilisierenden Medikamenten („Moodstabilizer“: Antikonvulsiva und Lithium) aller im Untersuchungszeitraum erfasster stationärer psychiatrischer Patienten ($N_{\text{ges}} = 7113$), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelne Antikonvulsiva sind als blaue Säulen dargestellt, Lithium in braun-grün. Die gestrichelte Linie zeigt die durchschnittliche Prävalenz der Hyponatriämie in der Grundgesamtheit N_{ges} an. CBZ = Carbamazepin, OXC = Oxcarbazepin, VPA = Valproinsäure, Li = Lithium.

3.5.3 Antipsychotika

In gleicher Weise wurde das Auftreten von Hyponatriämien unter Antipsychotika untersucht, wobei jeweils konventionelle sowie atypische Antipsychotika betrachtet wurden. Die Klasse der konventionellen Antipsychotika (Butyrophenone, Thioxanthene, Phenothiazine und sonstige) zeigte mit 6% eine leicht überdurchschnittliche und höhere Prävalenz (s. Abbildung 3.9) als die der atypischen

Antipsychotika mit 3% (s. Abbildung 3.10). Bei den konventionellen Antipsychotika lag das Vorkommen für alle Einzelsubstanzen außer Benperidol über dem Gesamtdurchschnitt, besonders ausgeprägt bei den Präparaten Perazin und Zuclophentixol mit 10% bzw. 9% (s. Abbildung 3.9). Bei den atypischen Antipsychotika kam eine Hyponatriämie mit überdurchschnittlicher Häufigkeit nur bei Risperidon mit 6% vor, Amisulprid und Olanzapin erreichten knapp unterdurchschnittliche, Clozapin, Quetiapin und Ziprasidon deutlich unterdurchschnittliche Werte (s. Abbildung 3.10).

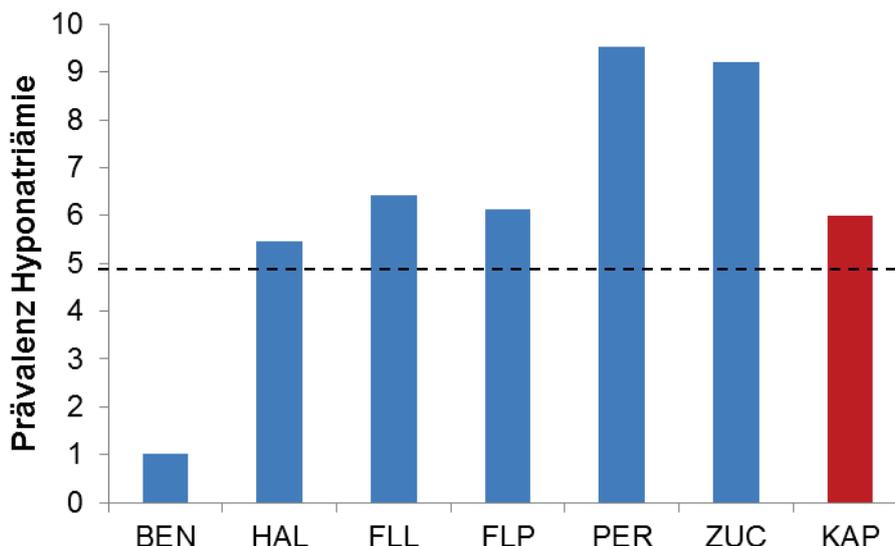


Abbildung 3.9: Prävalenz der Hyponatriämie unter konventionellen Antipsychotika (KAP) aller im Untersuchungszeitraum erfasster stationärer psychiatrischer Patienten ($N_{\text{ges}} = 7113$), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, die Wirkstoffklasse insgesamt in rot. Die gestrichelte Linie zeigt die durchschnittliche Prävalenz der Hyponatriämie in der Grundgesamtheit N_{ges} an. BEN = Benperidol, HAL = Haloperidol, FLL = Flupenthixol, FLP = Fluphenazin, PER = Perazin, ZUC = Zuclophentixol.

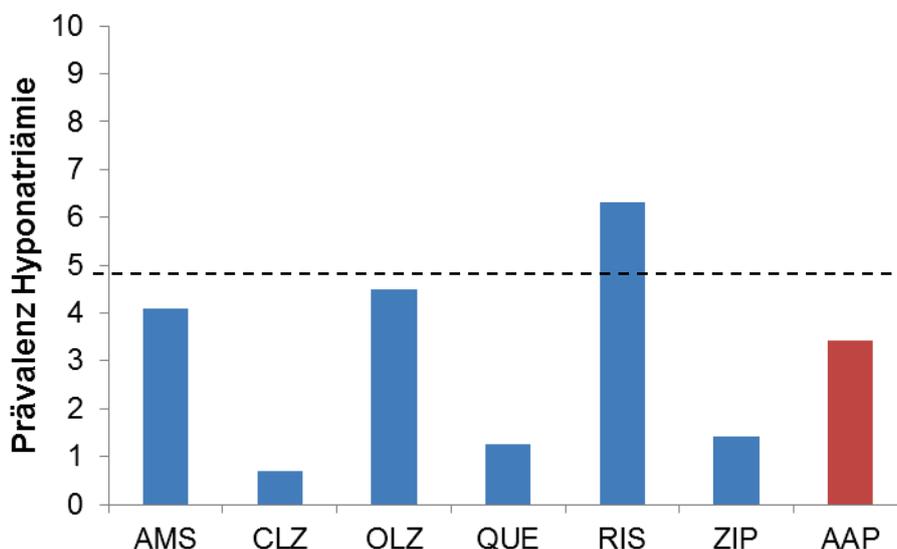


Abbildung 3.10: Prävalenz der Hyponatriämie unter atypischen Antipsychotika (AAP) aller im Untersuchungszeitraum erfasster stationärer psychiatrischer Patienten ($N_{\text{ges}} = 7113$), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, die Wirkstoffklasse insgesamt in rot. Die gestrichelte Linie zeigt die durchschnittliche Prävalenz der Hyponatriämie in der Grundgesamtheit N_{ges} an. AMS = Amisulprid, CLZ = Clozapin, OLZ = Olanzapin, QUE = Quetiapin, RIS = Risperidon, ZIP = Ziprasidon.

3.6 Hyponatriämie und Polypharmazie

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurde weiterhin zu ermitteln versucht, welchen Einfluss die Behandlung mit mehreren Medikamenten (Polypharmazie) auf die Hyponatriämiehäufigkeit hatte. Zu diesem Zweck wurden die klinisch relevanten mittelschweren und schweren Ausprägungen aus der Fallstichprobe der Hyponatriämien N_{hypo} herausgezogen und fallweise nach der Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie verschriebenen Medikamente angeordnet. In Abbildung 3.11 sind jeweils das 1. und 4. Quartil dieser Stichprobe dargestellt, also jeweils die 25% der Fälle mit den wenigsten und den meisten verordneten Medikamenten zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie. Die Abbildung gibt die Ergebnisse für alle sowie getrennt für Psychopharmaka und internistische Medikamente wieder. Es ist zu erkennen, dass im 1. Quartil der Fallstichprobe mit im Durchschnitt insgesamt 1,7 verordneten Medikamenten der Anteil klinisch relevanter (mittelschwerer und schwerer) Hyponatriämien 19% betrug, gegenüber dem 4. Quartil mit 8,6 verordneten Medikamenten und einem Anteil von 31%. Hieraus errechnet sich ein relatives Risiko $RR = 1,45$ für das Vorkommen einer mittelschweren bis schweren Hyponatriämie im 4. gegenüber dem 1. Quartil (χ^2 -Test; $p = 0,043$). Die Prävalenz lag im 4. Quartil auch deutlich über der durchschnittlichen Prävalenz in der Fallstichprobe N_{hypo} (22%).

Betrachtet man die Verhältnisse ausschließlich für psychiatrische Medikamente, so zeigt sich, dass der Anteil klinisch relevanter Hyponatriämien in beiden entsprechend generierten Quartilen sich nicht wesentlich unterschied mit 22% im 1. Quartil (durchschnittlich 0,7 psychiatrische Medikamente) gegenüber 20% im 4. Quartil (4,0 psychiatrische Medikamente) (χ^2 -Test; $RR = 0,91$; $p = 0,3$), sodass von einer annähernden Gleichverteilung über die Quartile hinweg ausgegangen werden kann. Zuletzt

erfolgte eine Anordnung der Fälle nach der Anzahl rein internistischer Medikamente. Hier ergab sich ein Verhältnis von 32% zu 21% im Anteil klinisch relevanter Hyponatriämien vom 4. zum 1. Quartil und damit statistisch ein starker Trend (χ^2 -Test; RR = 1,33; p = 0,08).

Zusammengefasst war in der Stichprobe mit Hyponatriämiepatienten eine Behandlung mit vielen Medikamenten häufiger mit mittelschweren bis schweren Ausprägungsgraden assoziiert, wenn alle Medikamente bzw. nur die internistische Medikation betrachtet wurde, während sich eine psychotrope Polypharmazie auf diesen Anteil nicht auswirkte.

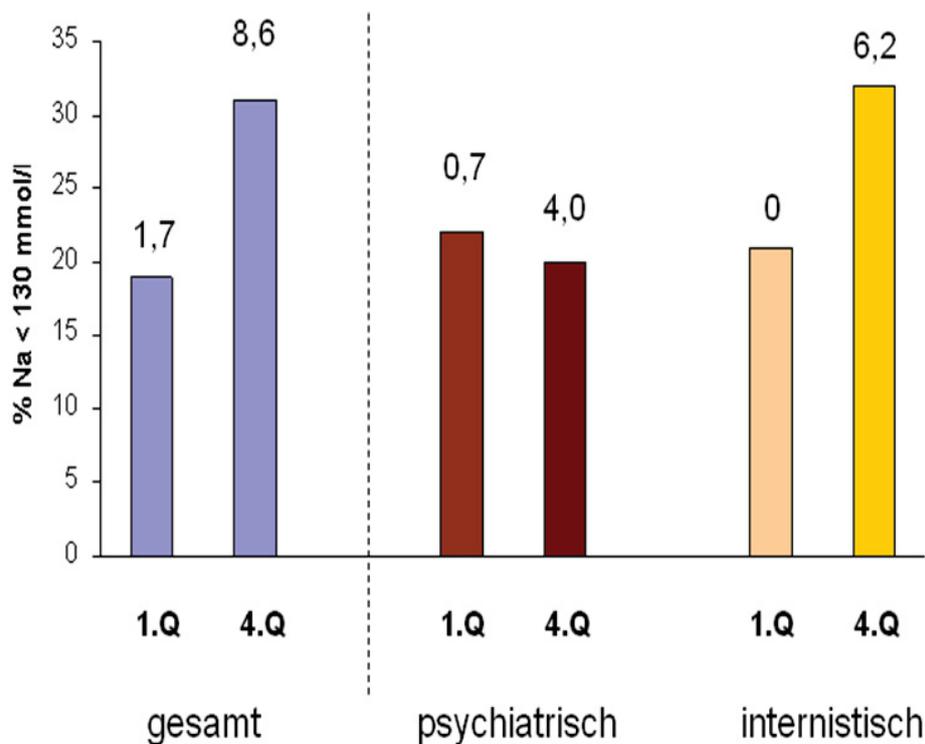


Abbildung 3.11: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe, bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie eingenommenen Medikamente (alle bzw. aufgetrennt nach psychiatrischer und internistischer Medikation). Dargestellt sind jeweils die 25% der Patienten mit den wenigsten (1. Quartil) sowie die 25% der Patienten mit den meisten Medikamenten (4. Quartil) der jeweiligen Sparte. Zahlen über den Balken geben die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Medikamente im betreffenden Quartil an. Q = Quartil

Die soeben angeführten und in Abbildung 3.11 veranschaulichten Berechnungen wurden im nächsten Schritt noch einmal getrennt für jüngere und ältere Patienten angestellt (Cut-off ≥ 60 Jahre). Es fanden sich hierbei die für die Fallstichprobe N_{hyppo} gefundenen Ergebnisse in der Gruppe der älteren Patienten akzentuiert, wie in Abbildung 3.12A dargestellt. Hier fanden sich mittlere und schwere Hyponatriämien 1,72-mal häufiger bei den 25% Patienten mit den meisten (4. Quartil) im Vergleich zu den 25% mit den wenigsten Medikamenten (1. Quartil) (χ^2 -Test; RR = 1,72; $p = 0,006$). Wie schon in der beide Altersgruppen zusammenfassenden Stichprobe hatte Mehrfachmedikation mit rein psychotroper Medikation keinen Einfluss auf die Häufigkeitsverteilung klinisch relevanter Hyponatriämien. Bei isolierter Betrachtung internistischer Polypharmazie fand sich wieder ein klarer, diesmal auch statistisch signifikanter Einfluss mit häufigerem Vorkommen im 4. Quartil mit den meisten Medikamenten (χ^2 -Test; RR = 2,2; $p = 0,03$) (s. Abbildung 3.12A).

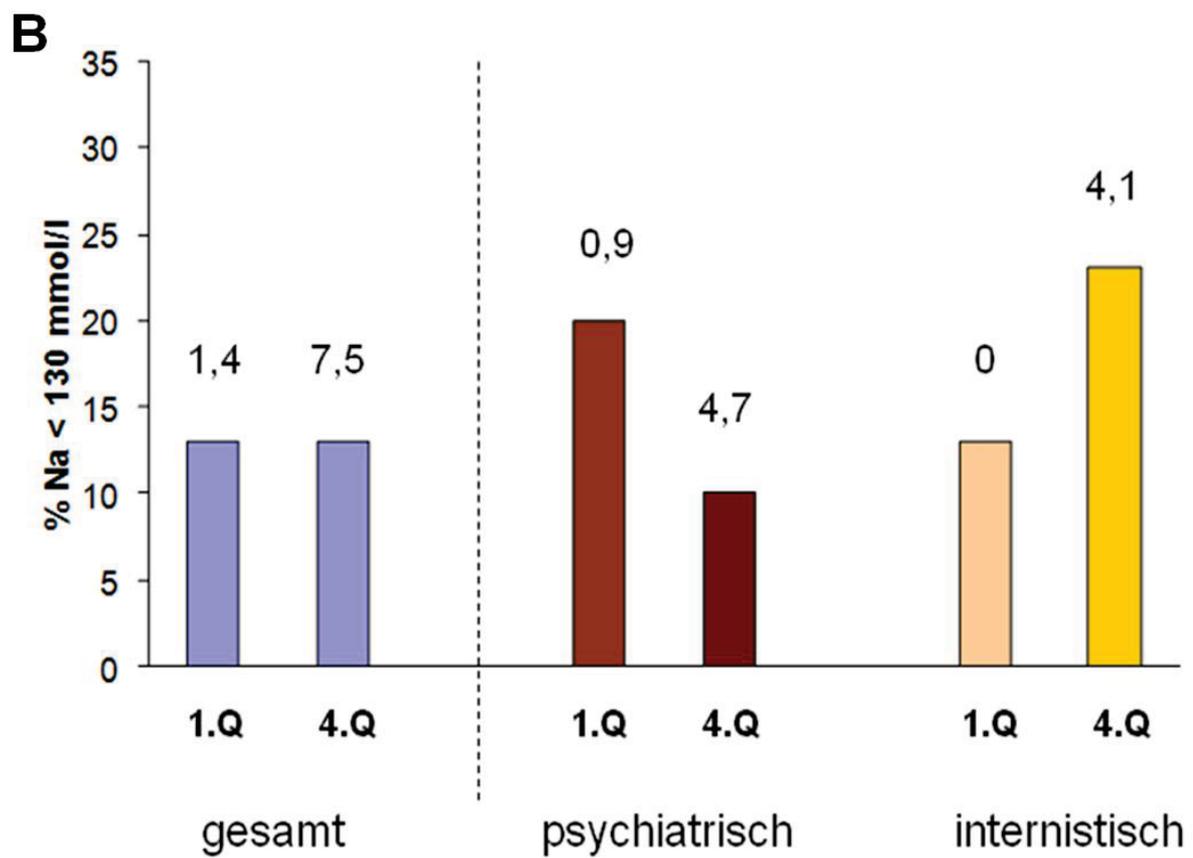
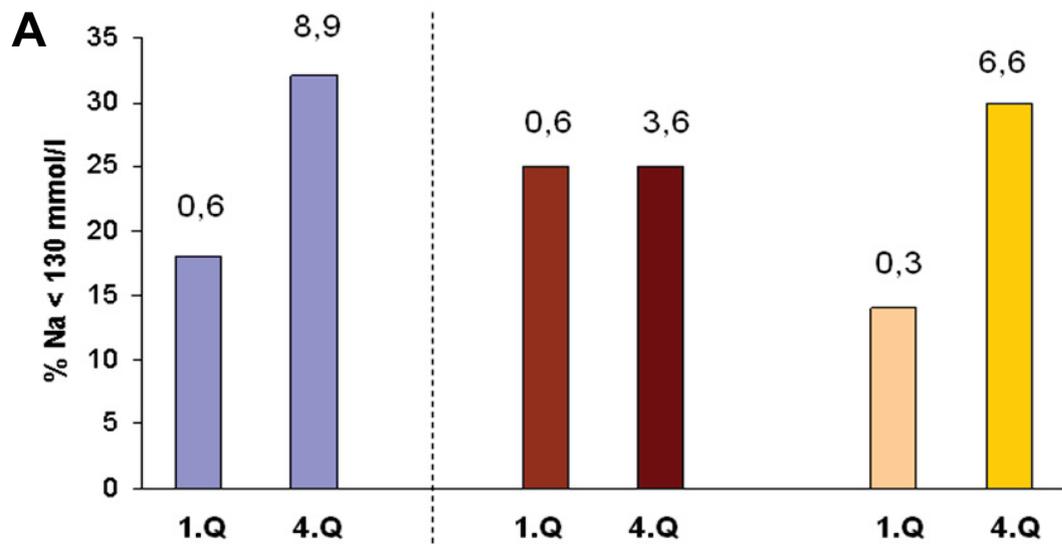


Abbildung 3.12: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe von Patienten ≥ 60 Jahre (A) und < 60 Jahre (B), bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie eingenommenen Medikamente (alle bzw. aufgetrennt nach psychiatrischer und internistischer Medikation). Erläuterungen s. Anmerkung zu Abbildung 3.11 und Text.

3.7 Hyponatriämie und Risikomedikation

In einem nächsten Schritt wurde der tatsächliche Einfluss der in der Literatur und klinischen Praxis bekannten Risikomedikation hinsichtlich der Induktion einer Hyponatriämie mittlerer und schwerer Ausprägung untersucht. Folgende Medikamente wurden demnach als Risikomedikation definiert:

- SSRI
- SNRI
- Tri- / tetrazyklische Antidepressiva
- Carbamazepin
- Oxcarbazepin
- Diuretika (Schleifendiuretika, Thiazide, Aldosteronantagonisten)
- ACE-Hemmer
- Angiotensin-AT₂-Rezeptorantagonisten
- Opiatanalgetika
- Nichtsteroidale Antiphlogistika

In analoger Weise wie im vorigen Abschnitt berichtet, erfolgte eine Anordnung der Fälle aus der Stichprobe der Patienten mit Hyponatriämie N_{hypo} nach der Anzahl der jeweils individuellen Verschreibung mit den genannten Risikomedikamenten zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie. Auch hier wurde eine Aufteilung in Quartile vorgenommen und jeweils das 1. Quartil (25% Fälle mit den wenigsten Risikomedikamenten) mit dem 4. Quartil (25% Fälle mit den meisten Risikomedikamenten) hinsichtlich des Vorkommens mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien verglichen. Das Ergebnis ist in der Abbildung 3.13 veranschaulicht. Im Quartil mit den häufigsten Risikomedikamenten (im Durchschnitt: 3,1 Präparate) fanden sich erwartungsgemäß mit 33% ca. doppelt so häufig klinisch relevante Hyponatriämien wie im 1. Quartil (durchschnittlich 0,2 Präparate) mit 16% (χ^2 -Test;

RR = 1,69; $p = 0,008$). Die Prävalenz lag im 4. Quartil auch deutlich über der durchschnittlichen Prävalenz in der Fallstichprobe N_{hypo} (22%).

Aus den Daten kann geschlossen werden, dass die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie verordneten Risikomedikamente mit einer Erhöhung des Anteils klinisch relevanter Hyponatriämien assoziiert ist.

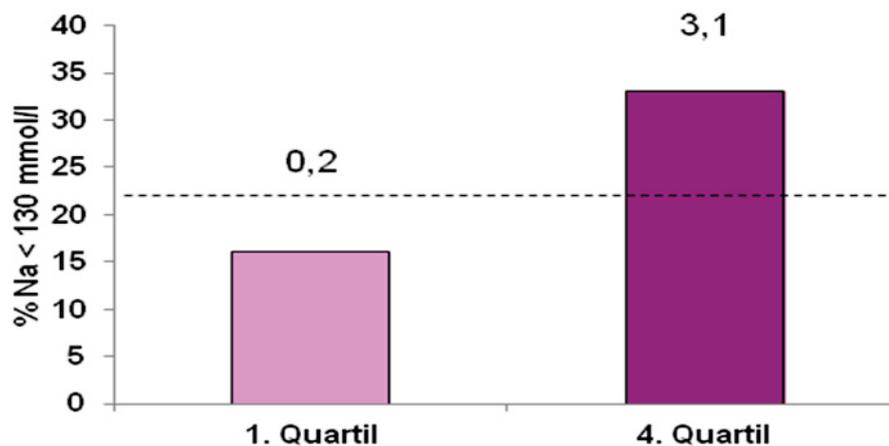


Abbildung 3.13: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe, bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie eingenommenen Medikamente mit erhöhtem Hyponatriämie-Risiko (s. Text). Dargestellt sind jeweils die 25% der Patienten mit den wenigsten (1. Quartil) sowie die 25% der Patienten mit den meisten Risikomedikamenten (4. Quartil). Zahlen über den Balken geben die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Medikamente im betreffenden Quartil an. Die gestrichelte Linie bezeichnet die Prävalenz mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien in der Fallstichprobe aller Hyponatriämiepatienten N_{hypo} .

In der Folge wurde vergleichbar zu den Überlegungen in Abschnitt 3.6 untersucht, inwieweit das Patientenalter einen Einfluss auf die ermittelte Häufigkeitsverteilung mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien in Abhängigkeit von der Anzahl der Risikomedikamente hat. Die Daten wurden in gleicher Weise wie in Abschnitt 3.6 bei jüngeren wie älteren Patienten jeweils getrennt mit einem Cut-off ≥ 60 Jahre errechnet und dargestellt. Das Ergebnis demonstriert die Abbildung 3.14. In der Gruppe der Patienten ≥ 60 Jahre wies das 4. Quartil im Durchschnitt 3,6 Verordnungen der genannten Risikopräparate für eine Hyponatriämie auf bei einem ca. doppelt so großen Anteil mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien im Vergleich zum 1. Quartil mit 0,3 Verordnungen (χ^2 -Test; RR = 2,2; $p = 0,008$) (s.

Abbildung 3.14A). In der Gruppe der unter 60-Jährigen bestand trotz nahezu identischer Verordnungszahlen für beide Quartile kein signifikanter Unterschied (s. Abbildung 3.14B), woraus geschlossen wird, dass die Steigerung der klinisch relevanten Hyponatriämiehäufigkeit in Abhängigkeit von der Anzahl der definierten Risikomedikamente vom Patientenalter abhängt.

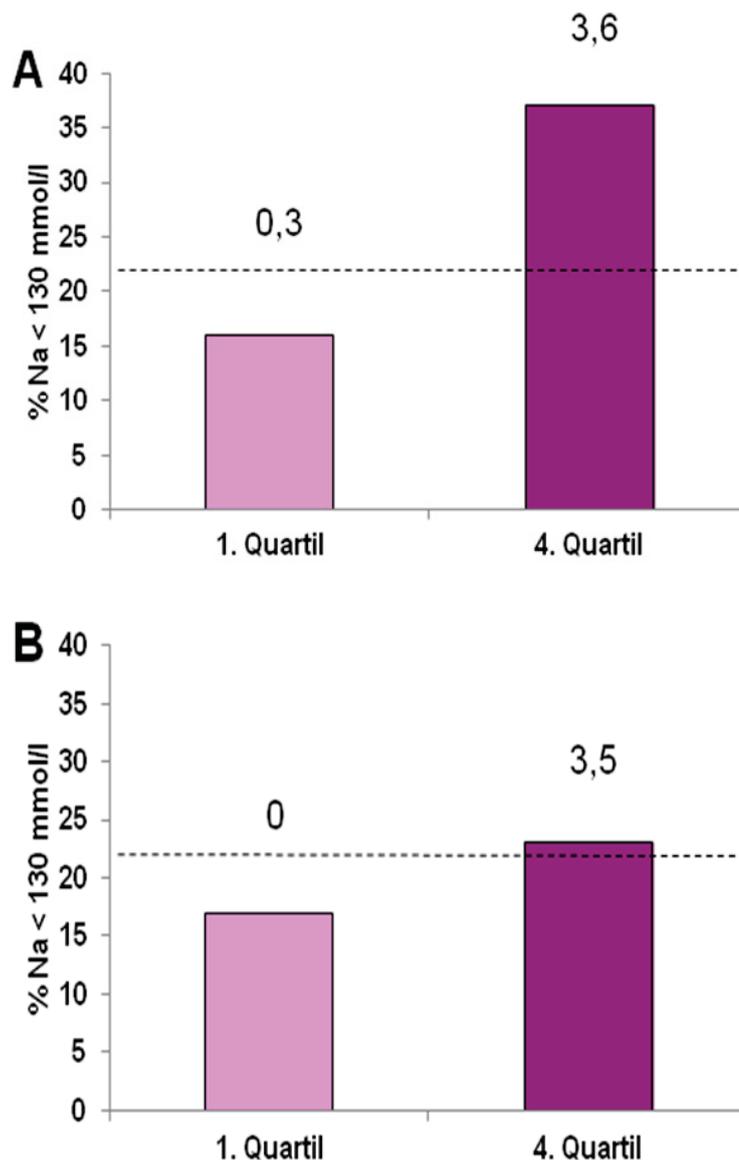


Abbildung 3.14: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe von Patienten ≥ 60 Jahre (A) und < 60 Jahre (B), bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie eingenommenen Medikamente mit erhöhtem Hyponatriämie-Risiko (s. Text). Erläuterungen s. Anmerkung zu Abbildung 3.13.

3.8 Hyponatriämie und internistische Diagnosen

Abschließend wurde nach einem eventuellen Zusammenhang des Anteils mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien und der Anzahl internistischer Begleitdiagnosen in der Fallstichprobe N_{hypo} gesucht. Auch hier fand die Aufteilung der Stichprobe in Quartile Anwendung, indem das 1. Quartil diesmal diejenigen Fälle mit den wenigsten ($n = 0,1$) und das 4. Quartil diejenigen mit den meisten internistischen Diagnosen ($n = 4,9$) beinhaltete (s. Abbildung 3.15). Das Quartil mit den meisten internistischen Diagnosen wies wie vermutet und aus der Abbildung ersichtlich den größeren Anteil mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien auf, jedoch war der Unterschied knapp nicht statistisch signifikant. Auch bei separater Analyse beider Altersgruppen (Cut-Off ≥ 60 Jahre, s.o.) ergaben sich diesbezüglich keine neuen Aspekte (s. Abbildung 3.16A und B).

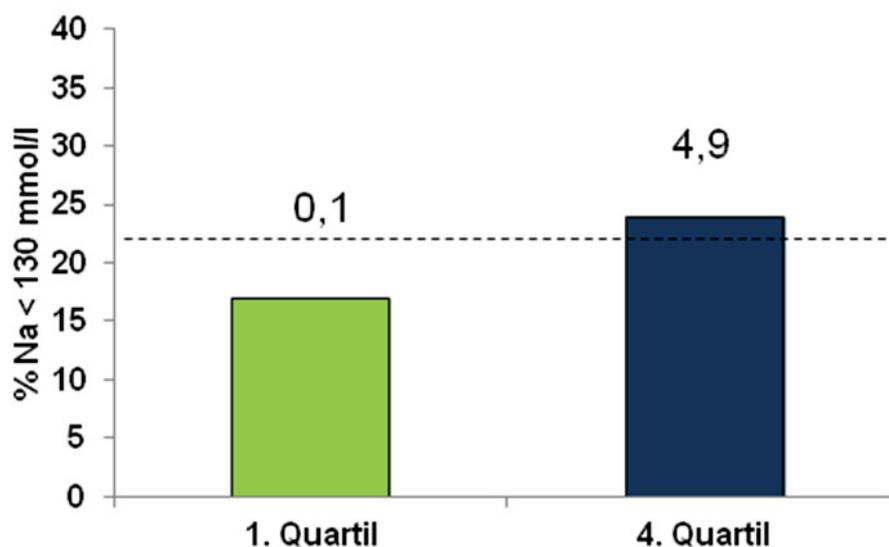


Abbildung 3.15: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe, bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie vorhandenen internistischen Diagnosen. Dargestellt sind jeweils die 25% der Patienten mit den wenigsten (1. Quartil) sowie die 25% der Patienten mit den meisten internistischen Diagnosen (4. Quartil). Zahlen über den Balken geben die durchschnittliche Anzahl der internistischen Diagnosen im betreffenden Quartil an. Die gestrichelte Linie bezeichnet die Prävalenz

mittelschwerer und schwerer Hyponatriämien in der Fallstichprobe aller Hyponatriämiepatienten $N_{\text{hyponatriämie}}$.

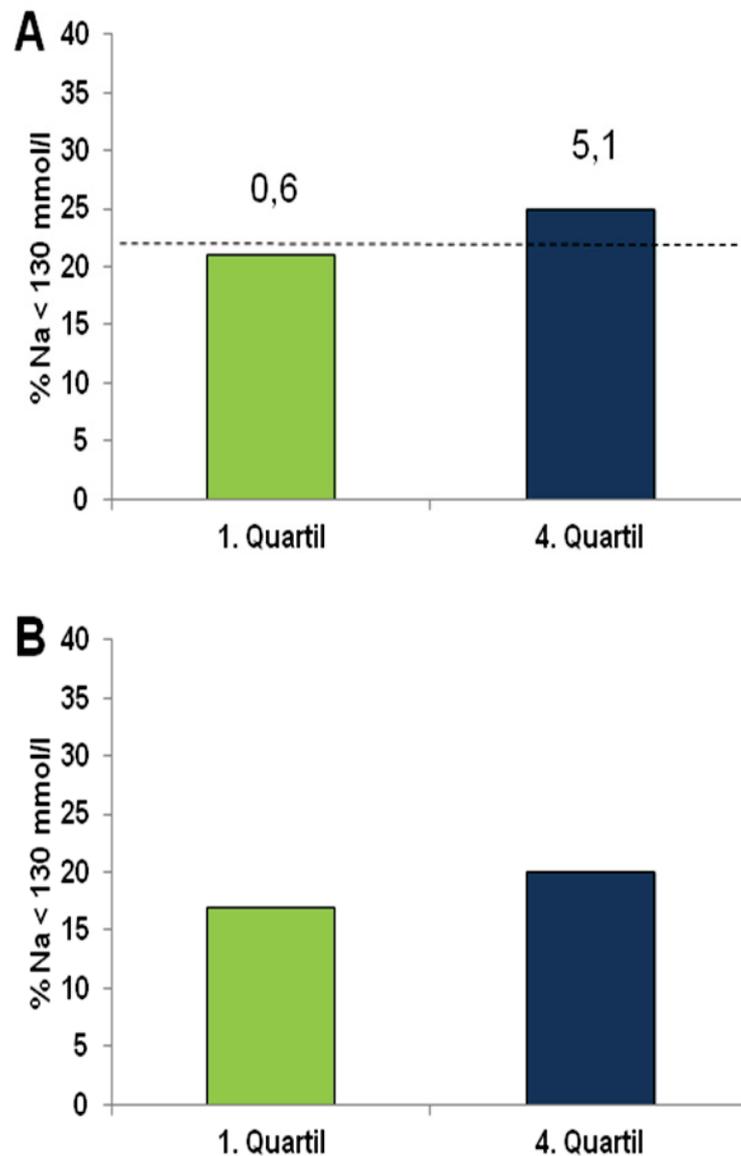


Abbildung 3.16: Relative Häufigkeiten von mittelschwerer und schwerer Hyponatriämie in der Stichprobe von Patienten ≥ 60 Jahre (A) und < 60 Jahre (B), bezogen auf die Anzahl der zum Zeitpunkt der Indexhyponatriämie vorhandenen internistischen Diagnosen. Erläuterungen s. Anmerkung zu Abbildung 3.15 und Text.

4 DISKUSSION

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Dissertation wurden sämtliche im Rahmen von stationären Behandlungen in den Jahren 2004 bis einschließlich 2006 aufgetretenen Fälle von Hyponatriämie mittels einer retrospektiven Aktenanalyse untersucht. Die Prävalenz einer Hyponatriämie lag in diesem Krankengut bei ca. 5%. In dieser Fallstichprobe waren Frauen und Patienten mit einem Lebensalter von 60 und mehr Jahren jeweils ca. doppelt so häufig vertreten wie männliche und entsprechend jüngere Patienten. Über Dreiviertel der Betroffenen wiesen eine leichte Hyponatriämie (Serum-Na 134 – 130 mmol/l) auf, 20% eine mittelgradige und nur 2 % eine schwere Ausprägung (< 120 mmol/l). Am häufigsten waren in der Stichprobe in absteigender Reihenfolge die Diagnosen Depression, Suchterkrankung (v. a. Alkoholabhängigkeit), Demenz und Schizophrenie vertreten. Weiterhin wurden die Prävalenzen für Wirkstoffgruppen und Einzelsubstanzen (Psychopharmaka) aus den für den Beobachtungszeitraum errechneten stationären Gesamtverordnungshäufigkeiten der Klinik ermittelt. Hierbei zeigten sich bei den Antidepressiva Prävalenzen über dem Durchschnitt für Paroxetin und Escitalopram (Stoffgruppe der SSRI) sowie Venlafaxin (SNRI), wobei die Gruppe der SSRI insgesamt unter dem Durchschnitt lag, ebenso wie die TZA. Bei den Antikonvulsiva wiesen Oxcarbazepin (höchste Prävalenz einer Einzelsubstanz überhaupt) und Carbamazepin sehr hohe Prävalenzwerte für eine Hyponatriämie auf. Bei den Antipsychotika konnten für die Gruppe der konventionellen Antipsychotika bei nahezu jeder Einzelsubstanz erhöhte Hyponatriämie-Prävalenzen ermittelt werden, bei den Atypika nur bei Risperidon. Insgesamt fanden sich klinisch relevante (mittelschwere und schwere) Hyponatriämien in der zu Grunde liegenden Fallstichprobe signifikant häufiger bei Patienten mit hoher Anzahl verordneter Medikamente, insbesondere, wenn es sich um internistische oder Risikomedikation für das Auftreten einer Hyponatriämie handelte, und weiterhin bei solchen Patienten mit größerer Anzahl internistischer Begleitdiagnosen.

4.2 Diskussion der Methoden

Die dieser Dissertation zu Grunde liegende Studie wurde als retrospektive Aktenanalyse konzipiert und durchgeführt. Sämtliche Fälle aus dem o.g. Beobachtungszeitraum, bei denen irgendwann im Verlauf der stationären Behandlung eine Hyponatriämie auftrat (gemessene $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mmol/l}$), wurden eingehend hinsichtlich epidemiologischer, psychiatrisch- und internistisch-nosologischer und weiterer laborchemischer Parameter untersucht sowie v.a. im Hinblick auf die verordnete psychiatrische und sonstige (insbesondere internistische) Medikation. Eine Stärke der Studie stellt sicherlich die Vollständigkeit der Datenerhebung dar, weiterhin die große Zahl der Grundgesamtheit mit über 7100 stationären Behandlungsfällen in dem genannten Zeitraum.

Aus dem retrospektiven Ansatz ergibt sich jedoch auch als naturgemäßer Nachteil, dass keine kontrollierten Bedingungen vorlagen, sondern Zusammenhänge eher naturalistisch-beschreibend erarbeitet wurden. Die exakte Zuordnung zum auslösenden Medikament etwa erwies sich insbesondere bei Patienten mit einer großen Anzahl von verordneten Medikamenten im Einzelfall als schwierig, wenn auch in den weitaus meisten Fällen der zeitliche Ablauf des Auftretens der Hyponatriämie eine Zuordnung zu einem bestimmten Medikament gegenüber einem anderen eher wahrscheinlich machte.

Weiterhin waren aufgrund des Settings natürlich lediglich Routinelaborparameter der Auswertung zugänglich. Da in der klinischen Routine Messungen von ADH bzw. AVP oder z. B. Serum- und Urinosmolarität nicht erfolgen, waren exakte Aussagen zum Mechanismus der vorliegenden Hyponatriämie nicht zweifelsfrei möglich (also v.a. SIADH versus renaler Salzverlust). Auch erfolgten aus den genannten Gründen die Messungen nicht zu standardisierten Zeiten im Behandlungsverlauf oder gar seriell zur Verlaufsdokumentation, sondern entsprechend der klinischen Notwendigkeit im Einzelfall. Diese Aspekte standen jedoch nicht im Vordergrund des Interesses der vorgestellten Analyse.

Die etwaige Symptomatik der Indexhyponatriämie wurde in dieser Studie im Rahmen der Aktenanalyse aus der ärztlichen und pflegerischen Verlaufsdokumentation der Fälle, die zusammen in der Klinik mehrmals täglich erfolgt, extrahiert. Dadurch bildete sich die Symptomatik sehr engmaschig ab, was eine tagesaktuelle Analyse ermöglichte. Andererseits war es für die psychiatrische Symptomatik nicht immer möglich, die etwaigen Symptome einer Hyponatriämie von psychopathologischen Symptomen im Rahmen der Grunderkrankung zu trennen. Dieses Problem ergab sich v. a. bei einigen Subgruppen, nämlich Demenzkranken, Patienten im Alkoholentzug und einer kleinen Anzahl schizophrener Patienten mit Agitation. Für den Großteil der Patienten, v. a. für solche mit affektiven Störungen, die den Hauptanteil der Fallstichprobe ausmachten, trat diese Schwierigkeit nicht auf. In der Einzelanalyse halfen bei der Zuordnung der neuropsychiatrischen Symptomatik zur Indexhyponatriämie der in den meisten Fällen eindeutige zeitliche Zusammenhang sowie die Symptomqualität. Hinsichtlich der somatischen, meist gastrointestinalen Symptome gelang die Zuordnung in der Einzelanalyse der Verlaufsdokumentation fast immer eindeutig.

Bei den ermittelten Prävalenzen der Stoffgruppen und Einzelsubstanzen handelt es sich um Kernaussagen dieser Dissertation. Es ist erneut zu betonen (s. auch Abschnitt 2.3, Methoden), dass bei der Errechnung der Prävalenzen Schätzungen erfolgten, da eine Ermittlung der absoluten Verordnungshäufigkeit bei der Grundgesamtheit von über 7000 Patienten nach Aktenlage nicht erfolgen konnte. Die Schätzungen wurden allerdings nach der Methode des AMSP aus Verordnungshäufigkeiten an zwei Stichtagen im Jahr in der Klinik auf allen Stationen und Extrapolation vorgenommen, was möglich war, da die Klinik am AMSP-Projekt teilnimmt und die Stichtagsdaten für den fraglichen Zeitraum zur Verfügung standen. Die Methode gilt als reliabel und wurde in verschiedenen Publikationen von uns und anderen zur Ermittlung von Verordnungshäufigkeiten in großen stationären Populationen eingesetzt [31-33].

Abschließend soll noch auf die Definition bzw. Nomenklatur der Hyponatriämie eingegangen werden, wie sie im Rahmen der vorliegenden Dissertation Verwendung findet, da es sich hier um einen wichtigen Aspekt im Hinblick auf die Vergleichbarkeit mit Daten aus anderen Publikationen handelt. Die Einteilung wird hier in „leicht“,

„mittelschwer“ und „schwer“ in den oben angegebenen Grenzwerten (s. Abbildung 3.1) vorgenommen und ist primär unabhängig von der etwa zu Grunde liegenden Symptomatik zu sehen. Sie ist damit also als arbiträr anzusehen, deckt sich jedoch mit den gängigen Lehrbuchdefinitionen bzw. –einteilungen und dem Großteil internationaler Publikationen [30] [34] [35] [38].

4.3 Allgemeine Prävalenz der Hyponatriämie

In der vorliegenden Dissertation wurde eine Gesamtprävalenz der Hyponatriämie in dem beschriebenen stationären psychiatrischen Patientenkollektiv von 4,9% gefunden. Die Prävalenzzahlen für die Subgruppen leichtgradige (Serum-Natrium 130 bis 134 mmol/l), mittelgradige (Serum-Natrium 120 bis 129 mmol/l) und schwere (Serum-Natrium < 120 mmol/l) Hyponatriämie beliefen sich respektive auf 3,8%, 1% bzw. 0,1%. Vergleiche mit Prävalenzangaben aus der Literatur sind zum einen dadurch erschwert, dass zum einen die definierten Cut-Off-Werte für eine Hyponatriämie uneinheitlich sind und zum anderen durch unterschiedliche – ambulante versus stationäre bzw. psychiatrische oder allgemeine – Settings. Asadollahi et al. [36] haben verschiedene Arbeiten zum Thema Hyponatriämie unter anderem nach Prävalenz, Patientengut und Anzahl der untersuchten Patienten verglichen. Es fielen in diesem Zusammenhang nicht nur abweichende Definitionen bzw. Cut-Off-Werte für die Hyponatriämie auf (z.B. $[\text{Na}^+] < 125 \text{ mmol/l}$ [37] oder $[\text{Na}^+] < 120 \text{ mmol/l}$ [38]), sondern auch teilweise beträchtlich große Unterschiede in den Fallzahlen der in einer Studie aufgenommenen Patienten (von $n = 47$ Patienten [38] bis $n = 2.156$ Patienten [39]). Dies bedingt eine recht hohe Variabilität der Prävalenzen, die nach Feststellung der Autoren darüber hinaus noch auf den Fachbereich des Krankenhauses zurückzuführen sind, in dem die jeweilige Studie stattgefunden hatte.

Asadollahi und Mitarbeiter fassen zusammen, dass bei Aufnahme in ein allgemeines Akutkrankenhaus etwa 15% der Patienten einen Natriumspiegel < 135 mmol/l, 3-4% einen Natriumwert < 130 mmol/l und 1-2% einen Serum-Natrium < 125 mmol/l aufweisen [36]. Von anderen Autoren wird eine Hyponatriämieprävalenz in einer niedrigeren Größenordnung von 2,5% [1] bzw. 2% [40] in Allgemeinkrankenhäusern

angegeben. Die einzige im Rahmen der Literaturrecherche für diese Dissertation gefundene weitere Studie in einem stationären psychiatrischen Setting erbrachte eine Prävalenz von 7,7% in einem selektiven gerontopsychiatrischen Krankengut [93]. Der Einfluss des Alters auf die Hyponatriämieprävalenz bzw. –inzidenz soll im folgenden Abschnitt näher beleuchtet werden

4.4 Einfluss epidemiologischer Parameter

4.4.1 Alter

Als Risikofaktoren mit der höchsten Signifikanz für das Auftreten einer Hyponatriämie sind höheres Lebensalter und weibliches Geschlecht etabliert, was sowohl ganz allgemein als auch speziell für psychiatrische bzw. für mit Psychopharmaka behandelte Patienten gilt. Hierzu existieren in der Literatur umfangreiche und gut abgesicherte Berichte [1] [8] [41] [42]. Die Ergebnisse dieser Dissertation stimmen hiermit überein. In der vorliegenden Fallstichprobe wurde ein Verhältnis von unter 60-jährigen Patienten zu mindestens 60-Jährigen von 1:1,84 gefunden.

Hawkins berichtet von Patientenpopulationen in Allgemeinkrankenhäusern, dass Alter (Cut-Off: 30 Jahre) unabhängig vom Geschlecht mit einer Hyponatriämie ($\text{Na} < 136 \text{ mmol/l}$) sowohl vorbestehend bei Krankenhausaufnahme als auch auftretend im stationären Behandlungsverlauf zusammenhing, und zwar umso mehr, je ausgeprägter die Hyponatriämie war [43]. In einer britischen randomisierten prospektiven Fallkontrollstudie fand sich bei den Patienten, die im Verlauf eine Hyponatriämie entwickelten, ein signifikant höheres Alter als in der Kontrollkohorte, bei gleichem Geschlechter-Verhältnis [44]. Sharabi et al. konnten in einer weiteren Studie ein sogar neunfach erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Hyponatriämie in der Gruppe der > 65 Jahre alten Patienten beider Geschlechtergruppen errechnen in Übereinstimmung mit eigenen früheren Arbeiten [45], wobei diese hohe Zahl auf die untersuchte spezielle Population hypertensiver – also oftmals renal und / oder kardial grunderkrankter – Patienten sowie dem weiblichen Geschlecht als Kofaktor (siehe unten) zurückzuführen sein könnte. In einer aktuellen Publikation aus dem Drug Surveillance-Programm AMSP, das systematisiert unerwünschte Arzneimittelwirkungen in der stationären Psychiatrie erfasst, fand sich in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren ($N = 263.864$ Patienten) eine dreifach erhöhte

Prävalenz von Hyponatriämien bei mindestens 65-jährigen gegenüber den jüngeren Patienten [8].

Der hohe Stellenwert von Alter im Hinblick auf das Hyponatriämierisiko ist zusammenfassend also sehr gut belegt. Die Ursachen sind wahrscheinlich als multifaktoriell zu sehen.

Der erste hier anzuführende Grund ist sicher die Tatsache, dass ältere Patienten häufig multimorbide und polypharmaziert sind, u. a. steigt im Alter die Verordnungshäufigkeit von Risikomedikamenten hinsichtlich Hyponatriämie wie zum Beispiel (Thiazid- oder Schleifen-) Diuretika und ACE-Hemmern sowie auch SSRI oder anderen Psychopharmaka wie Carbamazepin usw. Die diesbezüglichen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung werden weiter unten im Abschnitt 4.6 ausführlicher diskutiert.

Zweitens liegen höchst wahrscheinlich anatomische und physiologische Veränderungen der Niere im Zuge des Alterungsprozesses ursächlich zu Grunde, die für das Gleichgewicht der Zusammensetzung sowie des Volumens der Extrazellulärflüssigkeit verantwortlich sind. Zu nennen sind eine Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) aufgrund einer Abnahme der renalen Durchblutung und zunehmenden Glomerulosklerose [46] und die verminderte Fähigkeit der Niere, im Alter bei ernährungs- und umgebungsbedingten Veränderungen die Wasser- und Natriumhomöostase aufrecht zu erhalten, wodurch Patienten mit höherem Lebensalter Salz- und Volumenschwankungen, z.B. im Rahmen medikamentöser Komplikationen, weniger gut abpuffern können [47] [48]. Zur Abnahme der renalen Durchblutung tragen möglicherweise eine Erhöhung von Angiotensin II- und Endothelin Spiegel sowie eine Reduktion der Prostaglandinsynthese neben der zu erwartenden Arteriosklerose bei [46].

Drittens bedingt diese Abnahme der GFR eine herabgesetzte renale Ausscheidung mit der Folge erhöhter Plasmaspiegel bzw. verlängerter Wirkdauer von Medikamenten, so u. a. solchen, die eine Hyponatriämie begünstigen können (siehe unten).

4.4.2 Geschlecht

Wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt, zählt neben höherem Lebensalter das weibliche Geschlecht zu den am besten gesicherten Risikofaktoren für eine

Hyponatriämie. In der aus der Grundgesamtheit extrahierten vorliegenden Fallstichprobe waren Frauen etwa doppelt so häufig vertreten wie Männer (Faktor 1,94). In der Untergruppe der mittelschweren und schweren Hyponatriämien lag der Faktor mit 2,5 sogar noch etwas höher. Diese Ergebnisse decken sich mit einer Vielzahl von Vorbefunden aus der Literatur sowohl in internistischen bzw. allgemeinmedizinischen als auch psychiatrischen stationären wie ambulanten Settings. Die bereits im vorherigen Abschnitt erläuterte aktuelle AMSP-Publikation beschreibt eine 2,7-fach erhöhte Prävalenz von Hyponatriämien bei weiblichen stationär behandelten psychiatrischen Patientinnen gegenüber männlichen Patienten [8]. Kirby et al. berichten von einem signifikant häufigeren Auftreten einer Hyponatriämie unter SSRI bzw. SNRI bei Frauen in einer australischen psychiatrischen Patientenstichprobe [41], ebenso Wright und Schroeter [92]. Siegler und Mitarbeiter identifizierten bei stationären psychiatrischen Patienten weibliches Geschlecht als einen unabhängigen Risikofaktor für eine Hyponatriämie [49]. Ein ähnliches Ergebnis publizierten Madhusoodanan et al. für das weibliche Geschlecht und erhöhtes Lebensalter bei Psychopharmaka-induzierter Hyponatriämie (zusätzlich zu weiteren Faktoren wie Begleitmedikation und medizinischer Komorbidität, siehe dazu auch den folgenden Abschnitt 4.4.3) [42].

Sharabi et al. errechneten in ihrer Studie ein dreifach erhöhtes Risiko für Frauen, eine Diuretika-induzierte Hyponatriämie zu entwickeln [45], für Sonnenblick et al. stellte das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für das Entstehen einer durch Thiazide verursachten Hyponatriämie dar [50] [51]. Schließlich weisen auch tierexperimentelle Befunde in diese Richtung [52].

Zusammenfassend scheint beim weiblichen Geschlecht eine höhere Vulnerabilität hinsichtlich des Auftretens einer Hyponatriämie zu bestehen. Die Gründe hierfür sind nicht genau bekannt, lassen sich jedoch möglicherweise aus bekannten geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Regulation der Natriumhomöostase ableiten, die in verschiedenen experimentellen und klinischen Untersuchungen offensichtlich wurden [53].

Entsprechende Befunde deuten zum einen auf eine erhöhte Responsivität auf bzw. erhöhte Bereitstellung von ADH beim weiblichen Geschlecht hin. Zum Beispiel kommt es bei Frauen nach Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung zu einem größeren ADH-Anstieg als bei Männern [54], obwohl basale Serumspiegel von ADH

eher niedriger sind, was eine erhöhte osmotische Sensitivität der ADH-Ausschüttung beim weiblichen Geschlecht nahelegt [55]. Hierzu existieren auch diverse tierexperimentelle Befunde v. a. an Ratten [52] [53]. Bekannt ist weiterhin eine Abnahme des Gesamtkörper- und Serum-Natriumgehalts beim weiblichen Geschlecht im Gegensatz zum männlichen ab etwa dem 60. Lebensjahr [56]. Zudem ist bei Frauen eine geringere renale Natriumausscheidung als bei Männern nachgewiesen [57] [58]. Schließlich existieren geschlechtsbezogene Unterschiede in der Funktion verschiedener zellmembranständiger Natriumtransportsysteme wie dem Na^+ / H^+ -Antiport [59], dem $\text{Na}^+ / \text{K}^+ / 2\text{Cl}^-$ -Kotransport [60] und der neuronalen Na^+ / K^+ -ATPase [61].

Wie ebenfalls bereits zuvor angedeutet, scheint darüber hinaus ein enger Zusammenhang von Geschlecht mit dem Lebensalter hinsichtlich der Prävalenz der Hyponatriämie zu bestehen, da der Geschlechterunterschied sich in der vorliegenden Untersuchung in der Gruppe der unter 60-jährigen Patienten mit Hyponatriämie als marginal erwies und erst in der Gruppe der mindestens 60-Jährigen seine volle Ausprägung zeigte, hier insbesondere bei den mittelschweren und schweren Formen. Es kann spekuliert werden, dass bekannte postmenopausale Änderungen der Natriumhomöostase hier einen Einfluss ausüben [53].

Abschließend darf nicht unerwähnt bleiben, dass affektive Störungen, v. a. depressive Erkrankungen, bei Frauen und im Alter häufiger sind und somit eine Behandlung mit SSRI bzw. SNRI als mittlerweile Medikation der 1. Wahl nach sich ziehen, die, wie weiter unten (s. Abschnitt 4.6.1) noch ausführlicher dargelegt, mit einem erheblich höheren Risiko für eine Hyponatriämie assoziiert sind.

4.4.3 Vorerkrankungen und Multimorbidität

Verschiedene internistische Erkrankungen gehen mit einem erhöhten Hyponatriämierisiko einher. Zu den häufiger angetroffenen Erkrankungen mit diesem Risiko gehören die Herzinsuffizienz [62], Nierenerkrankungen (Nephritiden, Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom) [63], die Leberzirrhose [64], Hypothyreose [14] und Malignome [1] (s. auch Übersicht in Tabelle 1.1). Gerade ältere Patienten, bei denen die genannten und andere prädisponierende Komorbiditäten am häufigsten anzutreffen sind, sind aufgrund des Lebensalters als unabhängigen Risikofaktor (s. Abschnitt 4.4.1) besonders gefährdet. Weiterhin ist eine Risikopotenzierung bei

psychiatrischen Patienten aufgrund krankheitsinhärenter Faktoren (s. Einleitung, Abschnitt 1.7) sowie entsprechender Behandlung mit risikosteigernden Psychopharmaka (s. unten) wahrscheinlich. In der Tat zeigte sich in unserer Fallstichprobe der größte Anteil an mittelschweren und schweren Hyponatriämien bei den Patienten mit den meisten internistischen Begleitdiagnosen (4. Quartil, s. Abbildungen 3.15 und 3.16), wobei allerdings dieser Unterschied knapp nicht signifikant war. Insgesamt ist aufgrund der hier vorgestellten eigenen Daten zu konstatieren, dass z. B. Alter, weibliches Geschlecht und Polypharmazie bzw. Risikomedikation (s. unten) anscheinend von höherer Relevanz für das Hyponatriämierisiko sind.

4.5 Symptomatik

In der im Rahmen der vorliegenden Arbeit analysierten Fallstichprobe wurde auch die Symptomatik der Hyponatriämien erfasst und ausgewertet. Auf die Problematik der Abgrenzung zu psychopathologischen Symptomen der zu Grunde liegenden jeweiligen psychiatrischen Erkrankungen wurde bereits mehrfach hingewiesen (s. Abschnitt 4.2 sowie Abschnitt 3.3). Wie oben dargelegt, gelang diese Abgrenzung in der Einzelanalyse der Verlaufsdokumentation der Fälle unter Berücksichtigung der zeitlichen Entwicklung der Symptome und der psychiatrischen Basisdiagnose zufriedenstellend.

Die ermittelten Symptome (s. Tabelle 3.2) befinden sich in Übereinstimmung mit der gängigen Literatur [1] [9] [10] [65]. Aus den hier referierten Ergebnissen geht hervor, dass etwa die Hälfte der Patienten der Fallstichprobe Verwirrtheit aufwiesen und etwas weniger als ein Drittel entweder zusätzlich oder alleinstehend mit einer mehr oder weniger ausgeprägten Bewusstseinstörung auffielen. 2,3% der symptomatischen Fälle erlitten Krampfanfälle. Nicht-neurologische, v. a. gastrointestinale Symptome, kamen deutlich seltener vor. In Einzelfällen war nicht genau zu klären, ob z. B. beschriebene Diarrhöen oder Erbrechen Ursache oder Auswirkung der Hyponatriämie waren. Generell ist noch festzuhalten, dass Symptome ab mittelgradiger Ausprägung sowie bei schwerer Ausprägung, nicht jedoch bei leichtgradiger Hyponatriämie in der beschriebenen Stichprobe dokumentiert waren. Es ist jedoch davon auszugehen, dass viele – vielleicht sogar

die meisten – der betroffenen Patienten mit bereits leichtgradiger Ausprägung bereits Symptome aufwiesen, die jedoch aufgrund von deren geringer Schwere entweder nicht erkannt wurden oder zu subtil ausgeprägt waren. Aus der Literatur ist bekannt, dass bei genauerer Analyse auch ein Großteil leichtgradiger Hyponatriämien (insbesondere akut aufgetretene) sich als symptomatisch erweisen, wenn Symptome systematisch und gezielt erfasst werden [66].

4.6 Medikation und Hyponatriämie in der Fallstichprobe

Eine große Zahl von Medikamenten bzw. Wirkstoffgruppen kann als unerwünschte Arzneimittelwirkung eine Hyponatriämie auslösen [10] [67] [68], und Psychopharmaka zählen zu den häufigsten ursächlichen Agenzien. Wie bereits in der Einleitung (s. Abschnitt 1.6 und Tabelle 1.3) dargelegt, sind die Mechanismen, über welche Pharmaka und speziell psychotrope Substanzen eine Hyponatriämie hervorrufen können, heterogen und beinhalten etwa einen renalen Salzverlust, eine Steigerung der ADH-Synthese und –Freisetzung (z. B. SIADH), eine Potenzierung des ADH-Effektes am Sammelrohr oder eine direkte Wirkung auf hypothalamische oder andere Osmorezeptoren.

Im Folgenden sollen die Resultate der hier referierten Untersuchung über die gefundenen Prävalenzen der wichtigsten Psychopharmaka nach Wirkstoff- bzw. Indikationsgruppen dargelegt und in den Zusammenhang der aktuellen Literatur eingeordnet werden. Diese Analyse bildet das Kernstück der vorliegenden Dissertation.

4.6.1 Antidepressiva

Bei antidepressiven Substanzen ist die Hyponatriämie als Nebenwirkung am besten gesichert, vom Pathomechanismus her liegt ein SIADH vor [18]. Die weitaus häufigsten Verursacher stellen Antidepressiva aus der Wirkstoffgruppe der SSRI und SNRI dar, wie bereits mehrfach beschrieben [10] [16] [17] [69]. Zunächst hierzu passend zählten Substanzen beider Wirkstoffgruppen zu den am häufigsten in der Fallstichprobe angetroffenen Psychopharmaka (s. z. B. Abbildung 3.5). Die errechneten Prävalenzen unter Berücksichtigung der geschätzten Verordnungshäufigkeiten erbrachten in der vorliegenden Untersuchung jedoch für die SSRI ein

überraschendes Ergebnis insofern, als dass diese Wirkstoffgruppe insgesamt betreffend ihrer Hyponatriämieprävalenz mit 3,5% unterhalb des Durchschnitts für alle Substanzen blieb (4,9 %, s. Abbildung 3.6). Bei Analyse der einzelnen SSRI lagen immerhin Escitalopram sowie Paroxetin deutlich über dem Durchschnitt, was für ein speziell hohes Risiko dieser Substanzen hinsichtlich einer Hyponatriämie spricht. Diese Daten, insbesondere für Escitalopram, decken sich wieder gut mit der Literatur [8]. Ebenso zeigte sich in der hier analysierten Fallstichprobe eine überdurchschnittliche Prävalenz für die Stoffgruppe der SNRI und hier v. a. bei Venlafaxin (s. Abbildung 3.6), wohingegen die Prävalenz einer Hyponatriämie unter Duloxetin unterhalb des Durchschnitts lag. In der bereits zitierten kontrollierten Studie von Kirby et al. zählte Venlafaxin zu einer der häufigsten eine Hyponatriämie verursachenden Einzelsubstanzen. Patienten unter Venlafaxin oder SSRI wiesen dort 5,6-fach häufiger diese Nebenwirkung auf als andere [41]. Systematische Daten zu Duloxetin liegen in der Literatur noch nicht vor. Häufigeres Auftreten von Hyponatriämie unter SNRI als unter SSRI fand schließlich auch die bereits mehrfach zitierte AMSP-Studie von Letmaier et al. [8].

Ergänzend ist zu erwähnen, dass, wie bereits oben dargelegt (s. Abschnitt 4.4.1) insbesondere bei den SSRI das Alter als synergistischer Faktor bei der Hyponatriämieentstehung in der Literatur beschrieben ist (z. B. [45] [70]), was sich ebenfalls in der untersuchten Fallstichprobe fand.

Von den neueren Antidepressiva fand sich in der Fallstichprobe weiterhin noch Mirtazapin, dessen Hyponatriämieprävalenz bezogen auf die Grundgesamtheit aller untersuchten stationären Patienten exakt dem Durchschnitt entsprach. Zu Mirtazapin als Verursacher von Hyponatriämie existieren einige Fallberichte [71-73], jedoch konnte eine signifikante Assoziation in den wenigen publizierten systematischen Studien bisher nicht gezeigt werden [8] [74], was zu dem hier referierten Ergebnis passt. Weitere kontrollierte Studien zu dieser Substanz sind jedoch erforderlich, um den erhobenen Befund für dieses in der Praxis sehr häufig (insbesondere in der Risikogruppe der älteren und kardial komorbiden Patienten) angewendete Antidepressivum abzusichern.

Die höchste Prävalenz der Hyponatriämie unter den Antidepressiva fand sich interessanterweise in der vorliegenden Untersuchung bei Trazodon. Diese war mit

20,1% sogar die zweithöchste in der gesamten Studie (hinter Oxcarbazepin, s. unten). Überraschend finden sich in der Literatur zu dieser bereits jahrzehntelang angewendeten Substanz kaum Daten bezüglich Hyponatriämie; es existieren lediglich drei Fallberichte bei Überdosierungen [75-77] und auch keine Daten aus systematischen Untersuchungen. Ein Artefakt aufgrund etwaiger nur seltener Verordnung in der Grundgesamtheit und seltenen Auftretens in der Fallstichprobe erscheint wenig wahrscheinlich, da Trazodon sich in der Fallstichprobe der betroffenen Patienten mit 12 Fällen sogar häufiger fand als z. B. Citalopram (11 Fälle) und Sertralin (5 Fälle). Zusammenfassend wurde bei Trazodon im Rahmen der vorliegenden Dissertation eine mehr als fünffach erhöhte Prävalenz der Hyponatriämie im Vergleich zur Gruppe der SSRI und eine vierfach höhere Prävalenz im Vergleich zum Durchschnitt gefunden. Es ist in diesem Zusammenhang erwähnenswert, dass Trazodon eine starke 5-HT-Rückaufnahme-hemmende Wirkkomponente aufweist.

Für die TZA fand sich in der hier referierten Untersuchung eine knapp unter dem Gesamtdurchschnitt liegende Hyponatriämieprävalenz (s. Abbildung 3.7). Die Prävalenz der Einzelsubstanzen Clomipramin, Nortriptylin und Amitriptylin aus dieser Stoffgruppe lagen jeweils geringgradig über dem Durchschnitt. Auch die Surveillance-Daten der AMSP-Studie zeigten eine unterdurchschnittliche Häufigkeit von Hyponatriämien bei der Gruppe der TZA allgemein sowie für die beiden analysierten Einzelsubstanzen Amitriptylin und Trimipramin [8]. Andere systematische Daten konnten in der Literatur nicht ausgemacht werden, was aufgrund der jahrzehntelangen Anwendung dieser bestens etablierten Wirkstoffgruppe ebenso überrascht wie bei dem oben beschriebenen Trazodon.

4.6.2 Antikonvulsiva und Phasenprophylaktika

Die vorliegenden Daten zeigen weit überdurchschnittliche Prävalenzen der Hyponatriämie für Oxcarbazepin (31%) und Carbamazepin (18%), es handelt sich um die insgesamt respektive höchste bzw. dritthöchste Prävalenz überhaupt. Auch diese Befunde inklusive der Rangfolge beider Antikonvulsiva in der Prävalenz entsprechen den gängigen Literaturbefunden, u. a. auch der AMSP-Studie [8] [78]. Carbamazepin führte bei Patienten in einer Studie mit Epilepsie, Neuralgie, mentaler Retardierung und anderen psychiatrischen Erkrankungen in 4,8 bis 40% der Fälle zu

einer Hyponatriämie, Oxcarbazepin zeigte ähnliche Ergebnisse [15]. Carbamazepin, das aufgrund seiner antidiuretischen Effekte erfolgreich bei der Behandlung des Diabetes insipidus centralis eingesetzt wird, wirkt am ehesten über eine veränderte Sensitivität der hypothalamischen Osmorezeptoren gegenüber der Serumosmolalität, außerdem scheint eine erhöhte Sensitivität der renalen Tubuli gegenüber zirkulierendem ADH eine gewisse Rolle zu spielen (s. Tabelle 1.3). Dong et al. untersuchten die Natriumspiegel an 548 Patienten mit Epilepsie. 451 Patienten erhielten Carbamazepin und 97 Patienten Oxcarbazepin. Die Autoren demonstrierten, dass der Natriumspiegel von 13,5% der mit Carbamazepin und 29,9% der mit Oxcarbazepin behandelten Patienten < 135 mmol/l betrug. Eine schwere Hyponatriämie (Serumnatrium < 129 mmol/l) hatten 2,8% der Patienten, die Carbamazepin erhielten, und 12,4% der Patienten mit Oxcarbazepin [78]. Die Anzahl der Patienten, die mit Carbamazepin behandelt wurden, war demnach deutlich größer als die Gruppe der Patienten, die Oxcarbazepin erhielten. Auf der anderen Seite entstanden sowohl leichte als auch schwere Hyponatriämien entschieden häufiger unter Oxcarbazepin, wie im Rahmen der hier vorgestellten Daten.

Für die Phasenprophylaktika Valproinsäure sowie Lithium ergaben sich in der Größenordnung vergleichbare, deutlich unterdurchschnittliche Hyponatriämieprävalenzen. Nach Literaturlage scheint eine Hyponatriämie unter Lithium nur im Rahmen von Überdosierungen bzw. Intoxikationen eine klinisch relevante Rolle zu spielen [79].

4.6.3 Antipsychotika

Es wurde im Rahmen der hier analysierten Daten lediglich für die Gruppe der konventionellen Antipsychotika (Butyrophenone, Thioxanthene, jedoch nicht Phenothiazine) eine leicht überdurchschnittliche Hyponatriämieprävalenz gefunden (s. Abbildung 3.9). Deutlich erhöhte Prävalenzen fielen lediglich bei Perazin (10%) und Zuclopenthixol (9%) auf, leicht erhöhte bei Flupenthixol, Fluphenazin und Haloperidol. Die Gruppe der atypischen Antipsychotika zeigte insgesamt eine unterdurchschnittliche Prävalenz (s. Abbildung 3.10), hier lag lediglich die Einzelsubstanz Risperidon mit 6% leicht über dem Durchschnitt.

Zu Hyponatriämie bei Antipsychotika fanden sich in der Literatur keine prospektiven kontrollierten Studien (Stand: August 2011). Meulendijks et al. fassten kürzlich die vorhandenen Daten aus Fallberichten und Fallserien sowie retrospektiven

Untersuchungen zusammen [80]. Die Autoren fanden insgesamt 91 relevante Publikationen. 70% der Patienten waren an einer Schizophrenie erkrankt, unter diesen fand sich auch eine große Zahl von Individuen mit einer Anamnese mit Polydipsie, die zur Hyponatriämie beiträgt und diese z. T. auch allein erklären kann. Immerhin war in 80% der publizierten Berichte bzw. Studienfälle eine Kausalität mit der antipsychotischen Medikation von den Autoren als wahrscheinlich eingestuft worden. Demgegenüber berichteten Letmaier et al. in der AMSP-Studie von einem unterdurchschnittlichen Auftreten einer Hyponatriämie unter Antipsychotika im allgemeinen [8], wobei Daten nur existierten für Perazin, Haloperidol und Risperidon. Um gültige Aussagen zur Hyponatriämieprävalenz unter Antipsychotika machen zu können, sind daher weitere kontrollierte Studien notwendig.

4.6.4 Internistische Medikamente, Risikomedikation und Hyponatriämie

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden auch nicht-psychiatrische Medikamente der Fallstichprobe der ermittelten Patienten mit Hyponatriämie genau erfasst und ausgewertet. Da hierzu allerdings keine Daten zu den Verordnungshäufigkeiten in der Grundgesamtheit vorlagen, beschränkt sich die Ergebnispräsentation und Diskussion hier notwendigerweise auf eine deskriptive Darstellung. Als Resultat wurde u. a. eine diuretische Medikation (Thiazid- und Schleifendiuretika zusammengefasst, s. Abbildung 3.5) bei 128 Patienten und damit bei 37% der Fälle in der Fallstichprobe gefunden. Diuretika waren damit die häufigste medikamentöse Wirkstoffgruppe in dieser Stichprobe überhaupt.

Eine Vielzahl von Studien existiert, die eine Diuretikatherapie als besonderes Risiko für eine Hyponatriämie identifizieren [12] [50] [81]. Besonders die Thiaziddiuretika tendieren dazu, eine Hyponatriämie auszulösen [1] [82] und sind weitaus häufiger für das Auftreten einer Hyponatriämie, besonders einer schweren Hyponatriämie, verantwortlich als Schleifendiuretika [12] [51] [82] [83]. Byatt et al. verwiesen auf eine geschätzte Inzidenz der Hyponatriämie unter Thiaziddiuretika von 11% in einer Kohorte von 114 geriatrischen Patienten [11]. In anderen Veröffentlichungen postulierten die Autoren, dass bei Einnahme von Thiaziden bis zu ein Drittel der älteren Patienten bei Krankenhausaufnahme bereits eine Hyponatriämie aufwiesen [82]. Sonnenblick et al. ermittelten in einer israelischen Studienpopulation, dass 94% von 129 Fällen mit Hyponatriämie durch Thiazide verursacht waren; die meisten Patienten, die mit Thiaziddiuretika behandelt wurden, entwickelten eine

Hyponatriämie innerhalb von 14 Tagen, jedoch kein Patient, der mit Furosemid behandelt wurde [51]. In derselben Studie wurden sogar 12 Todesfälle direkt einer Diuretika-induzierten Hyponatriämie zugeordnet.

Der Vergleich der Wirkmechanismen gibt Hinweise auf das erhöhte Hyponatriämierisiko unter Thiaziden. Thiaziddiuretika scheinen neben der Hemmung der NaCl-Reabsorption im distalen Tubulus eine direkte, nicht osmotisch beeinflusste Freisetzung von ADH auslösen zu können, was zur Manifestation bzw. Verstärkung einer Hyponatriämie führen kann [50] [84]. Auch Sonnenblick et al. stellten bei der Mehrzahl der mit Thiaziden behandelten Patienten fest, dass erhöhte ADH-Freisetzung, Hypokaliämie und exzessive Flüssigkeitszufuhr Faktoren darstellten, die einzeln oder in Kombination zur Entwicklung einer Hyponatriämie beitrugen [51].

Die zweithäufigste internistische Wirkstoffgruppe wie auch medikamentöse Wirkstoffgruppe überhaupt stellten die ACE-Hemmer dar. Sie waren bei 83 Fällen (entsprechend 24% der Fallstichprobe) vertreten. Auch bei ACE-Hemmern ist der Zusammenhang mit therapiebedingten Hyponatriämien als Nebenwirkungen gut belegt [85-88]. Als Wirkmechanismen werden u.a. ein kombinierter Effekt direkt an der renalen Tubuluszelle sowie eine Erhöhung der Sensitivität der Tubuluszelle für ADH und konsekutiver Verminderung der Wasserausscheidung bzw. durch zentrales Anfluten von Angiotensin II ausgelöster Durst sowie Freisetzung von ADH diskutiert [30] [85] [88]. Zur Inzidenz von Hyponatriämie unter ACE-Hemmern existiert zwar eine umfangreiche Literatur mit Fallberichten und –serien, jedoch keine kontrollierten Studien, die Belege sind bei weitem nicht so umfangreich wie bei den oben aufgeführten Diuretika. ACE-Hemmer scheinen insbesondere in höheren Dosen, bei älteren Patienten und bei renalen Vorerkrankungen ein besonders hohes Risiko zu entfalten [89], weiterhin im Rahmen von Kombinationstherapien, wie im nächsten Abschnitt dargelegt.

4.6.5 Polypharmazie und Risikomedikation

Als wichtiger, in der Literatur erst in den letzten Jahren zunehmend berücksichtigter Risikofaktor wurde im Rahmen der vorliegenden Dissertation das Vorhandensein von Kombinationstherapien bzw. mehrerer Medikamente, v. a. internistischer Art, ausgemacht. Klinisch relevante (d. h. mittelschwere und schwere) Hyponatriämien waren häufiger im Quartil der Patienten mit den meisten Medikamenten in der

Fallstichprobe vertreten. Nach Auftrennung von Psychopharmaka und internistischen bzw. sonstigen Wirkstoffen zeigte sich, dass dieser Zusammenhang für die nur psychotropen Substanzen nicht galt, sondern allein für die internistischen Medikamente (s. Abbildung 3.11). Das Ergebnis ist als starker Trend zu werten, da statistische Signifikanz knapp nicht erreicht wurde ($p = 0,08$). Dieser Befund der Signifikanz für alle Medikamente, der fehlenden Signifikanz für Psychopharmaka sowie der knapp verfehlten Signifikanz bei den rein internistischen Medikamenten spricht für einen synergistischen Effekt beider Pharmakaklassen, was durch Vorbefunde aus der Literatur unterstützt wird [8] [69]. Insbesondere wurde gezeigt, dass das Risiko bei gleichzeitiger Therapie mit SSRI und Antihypertensiva (v. a. Thiaziddiuretika und ACE-Hemmer) für eine klinisch relevante Hyponatriämie als Nebenwirkung besonders hoch zu sein scheint [18] [90]. Aus den AMSP-Daten lässt sich eine weitere Risikoerhöhung im Falle einer Dreifachkombination mit SSRI plus ACE-Hemmer plus Diuretikum ableiten [8]. Erst recht scheinen zusätzliche oder alleinige diuretische Kombinationstherapien das Risiko zu erhöhen [13].

Wertete man die Gruppe der mindestens 60-jährigen Patienten in der vorliegenden Fallstichprobe isoliert, zeigten sich vergleichbare Ergebnisse wie die im ersten Teil des vorigen Absatzes beschriebenen, nunmehr auch mit statistischer Signifikanz für die Polypharmazie bei den internistischen Medikamenten ($p = 0,03$). Die weitere additive bzw. sogar synergistische Risikoverstärkung durch den Faktor Lebensalter wurde in allen im vorigen Absatz zitierten Studien ebenfalls als Befund herausgestellt. Die klinische Relevanz der referierten Befunde wird v. a. deutlich aufgrund der häufigen Komorbidität von Depression und arterieller Hypertonie insbesondere bei älteren Menschen, bei denen auch SSRI und SNRI wesentlich häufiger verschrieben werden [91].

4.7 Ausblick

Viele Aspekte der Hyponatriämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei Psychopharmaka bleiben auch nach Jahrzehnten der Forschung nicht vollständig geklärt und bedürfen weiterer Untersuchung. Hierzu zählen z. B. Fragen des Pathomechanismus bei den einzelnen psychotropen Wirkstoffklassen. Selbst bei den

häufig angeschuldigten serotonergen Pharmaka wie SSRI und SNRI, bei denen ein SIADH ursächlich mit hoher Wahrscheinlichkeit vermutet wird, ist der genaue Pathomechanismus bzw. die exakte Kausalkette nicht bekannt und bedarf z. B. noch der Aufarbeitungen an geeigneten Tiermodellen bzw. in klinisch-experimentellen Settings. Die in der vorliegenden Dissertation schwerpunktmäßig behandelte Frage der Prävalenz konnte hier (trotz der großen Fallzahl) nur näherungsweise angegangen werden aufgrund des methodischen Umstandes der Prävalenzschätzungen, obwohl sich diese in vielen Studien als reliabel erwiesen hat. Ein methodisches Manko stellte jedoch die im Einzelnen nicht letztlich sichere Zuordnungswahrscheinlichkeit einzelner Medikamente zur Indexhyponatriämie dar. Hier könnten zukünftige prospektive Studien zu belastbareren Prävalenzzahlen führen und dadurch eine höhere Aussagekraft erzielen. Im Rahmen solcher Studien sollten auch gezieltere Laboruntersuchungen erfolgen, die über die in der vorliegenden Studie aufgrund des retrospektiven Charakters alleinig verwendeten Routinelaborparameter hinausgehen sollten. Hier seien beispielhaft Vasopressin Spiegel und Serum- sowie Urinosmolarität und die Relation dieser Werte zueinander genannt. Weiterhin sind Fragen der Verlaufsprädiktion bzw. Prognose vorzugsweise in großen Kohortenstudien zu ergründen, stratifiziert nach unterschiedlichen Risikofaktorkonstellationen.

Schließlich rechtfertigen die gezeigten vergleichsweise hohen Prävalenzzahlen unter stationären psychiatrischen Patienten entsprechende Therapiestudien bei unter Psychopharmakabehandlung auftretender klinisch apparenter Hyponatriämie. Die Stoffgruppe der ADH- bzw. Vasopressin-Antagonisten ist seit einigen Jahren in der Therapie bestimmter Fälle von Hyponatriämie etabliert. Diese sogenannten Vaptane sind bisher in der Behandlung psychiatrischer Patienten mit Hyponatriämie nicht eingeführt und es existieren noch keine entsprechenden randomisierten kontrollierten Studien.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die Hyponatriämie ist eine der häufigsten Elektrolytstörungen im klinischen Alltag, sowohl in allgemeinen als auch in psychiatrischen Kliniken. Im Rahmen einer Hyponatriämie entwickeln sich aufgrund einer intrazellulären osmotischen Flüssigkeitsverschiebung im ZNS insbesondere neuropsychiatrische Symptome, die mit Manifestationskinetik und Ausprägungsgrad der Hyponatriämie korrelieren. Eine Hyponatriämie kann im Rahmen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) verschiedener internistischer und psychiatrischer Medikamente, aber auch unmittelbar als Komplikation einer psychiatrischen Störung (z. B. Alkoholabhängigkeit, Polydipsie bei Schizophrenie, Essstörung u. a.) auftreten. Bezüglich der arzneimittelinduzierten Hyponatriämie im Sinne einer UAW existieren unterschiedliche Pathomechanismen, von denen das SIADH am häufigsten ist. Da es bisher trotz vieler anekdotischer Berichte noch vergleichsweise wenig systematische Daten zur differenziellen Prävalenz bei den unterschiedlichen Psychopharmaka bzw. Psychopharmakagruppen gibt, wurde in der vorliegenden Dissertation anhand einer retrospektiven Aktenanalyse einer unselektierten stationären Patientenpopulation zum einen dieser Frage nachgegangen sowie zum anderen Risikofaktoren einzugrenzen versucht.

Konkret wurden die Akten von 7113 stationär behandelten Patienten des LVR-Klinikums – Kliniken der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf im 3-Jahreszeitraum von 2004 bis 2006 ausgewertet. Hierbei wurden $N = 347$ Hyponatriämiefälle (Fallstichprobe; 4,9% Prävalenz) detektiert und mittels einer zu diesem Zweck erstellten Datenmaske charakterisiert.

Die erhobenen Daten zeigten, dass von einer Hyponatriämie in der vorliegenden Stichprobe stationär behandelte psychiatrische Patienten Frauen im Verhältnis zu Männern sowie ältere Patienten (≥ 60 Jahre) im Verhältnis zu jüngeren jeweils etwa doppelt so häufig vorkamen. Weibliches Geschlecht und höheres Lebensalter zeigten sich als Risikofaktoren darüber hinaus synergistisch im Sinne einer weiteren relativen Prävalenzerhöhung bei älteren Frauen. Über Dreiviertel der Betroffenen wiesen eine leichte Hyponatriämie ($[Na^+] 134 - 130$ mmol/l) auf, 20% eine mittelgradige und mit 2 % ein lediglich sehr kleiner Anteil eine schwere Ausprägung (< 120 mmol/l). Hinsichtlich der psychiatrischen Diagnosen waren in der

Fallstichprobe geordnet nach abnehmender Häufigkeit depressive Störungen, Alkoholabhängigkeit, Demenz und Schizophrenie vertreten. Bei insgesamt 74% der Patienten aus der Fallstichprobe lagen gemäß einer operationalisierten Analyse der Verlaufsdokumentation Symptome vor. Bei der überwiegenden Mehrheit der symptomatischen Patienten lagen neuropsychiatrische Symptome vor, speziell bei etwa der Hälfte Verwirrtheit und bei etwa einem Viertel Bewusstseinstörung.

Hinsichtlich der Hyponatriämieprävalenzen zeigten sich bei den Antidepressiva solche über dem Durchschnitt für Paroxetin und Escitalopram (Stoffgruppe der SSRI) sowie Venlafaxin (SNRI), wobei die Gruppe der SSRI überraschenderweise insgesamt unter dem Durchschnitt lag und in der gleichen Größenordnung wie die TZA. Ebenfalls überraschend hatte das Antidepressivum Trazodon in dieser Wirkstoffgruppe die höchste Prävalenz einer Hyponatriämie und die zweithöchste überhaupt. Bei den Antikonvulsiva wiesen Oxcarbazepin (höchste Prävalenz einer Einzelsubstanz in der Fallstichprobe insgesamt) und Carbamazepin sehr hohe Prävalenzwerte für Hyponatriämie auf. Bei den Antipsychotika konnten für die Gruppe der konventionellen Antipsychotika bei nahezu jeder Einzelsubstanz erhöhte Hyponatriämieprävalenzen ermittelt werden, bei den Atypika nur bei Risperidon. Insgesamt fanden sich klinisch relevante (mittelschwere und schwere) Hyponatriämien in der zu Grunde liegenden Fallstichprobe signifikant häufiger bei Patienten mit hoher Anzahl verordneter Medikamente, insbesondere, wenn es sich um internistische oder Risikomedikation für das Auftreten einer Hyponatriämie handelte, und weiterhin als Trend bei solchen Patienten mit größerer Anzahl internistischer Begleitdiagnosen.

Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür, dass es sich bei der Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten bzw. unter Psychopharmaka um eine häufige und klinisch relevante Sekundärerkrankung handelt mit einem abgrenzbaren Risikoprofil und deutlich unterschiedlicher Auftretenswahrscheinlichkeit unter den verschiedenen Psychopharmaka und Wirkstoffgruppen. Zur Absicherung dieser Befunde sind weitere kontrollierte Untersuchungen wünschenswert sowie darauf aufbauend aufgrund der klinischen Relevanz auch Therapiestudien, z. B. mit Vasopressinantagonisten.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Adroque, H.J., Madias, N.E., Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 342 (2000) 1581-1589.
- [2] Ajus, J.C., Arieff, A.I. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA* 281 (1999) 2299-304.
- [3] Sterns, R.H. The treatment of hyponatremia: first, do not harm. *Am. J. Med.* 88 (1990) 557-60.
- [4] Schrier, R.W., Gross, P., Gheorghiade, M et al. for the SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 355 (2006) 2099-112.
- [5] Smith, D.M., McKenna, K., Thompson, C.J. Hyponatremia. *J. Clin. Endocrinol.* 52 (2000) 667 – 678.
- [6] Verbalis, J.G., Goldsmith, S.R., Greenberg, A., Schrier, R.W. and Sterns, R.H. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations. *Am. J. Med.* 120 (11A)(2007) S10.
- [7] Ellison, D.H., Berl, T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 2064-2072.
- [8] Letmaier, M., Painold, A., Holl, A.K., Vergin, H., Engel, R., Konstantinidis, A., Kasper, S., Grohmann, R. Hyponatraemia during psychopharmacological

- treatment: results of a drug surveillance programme. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* (2011) 1-10.
- [9] Siegel, A.J. Hyponatremia in psychiatric patients: update on evaluation and management. *Harv. Rev. Psychiatry* 16 (2008) 13-24.
- [10] Liamis, G., Milionis, H., Elisaf, M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am. J. Kidney Dis.* 52 (2008) 144-153.
- [11] Byatt, C.M., Millard, P.H., Levin, G.E. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. *J. R. Soc. Med.* 83 (1990) 704-708.
- [12] Spital, A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am. J. Nephrol.* 9 (1999) 447- 452.
- [13] Johnston, C., Webb, L., Daley, J., Spathis, G.S. Hyponatraemia and moduretic-grand mal seizures: A review. *J. R. Soc. Med.* 82 (1989) 479-483.
- [14] Liamis, G., Milionis, H.J., Elisaf, M. Endocrine disorders: causes of hyponatremia not to neglect. *Ann. Med.* 43 (2011) 179-187.
- [15] van Amelsvoort, T., Bakshi, R., Devaux, C.B., Schwabe, S. Hyponatremia associated with carbamazepine- and oxcarbazepine therapy: A review. *Epilepsia* 35 (1994) 181-188.
- [16] Liu, B.A., Mittmann, N., Knowles, S.R., Shear, N.H. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: A review of spontaneous reports. *CMAJ* 155 (1996) 519-527.
- [17] Jacob, S., Spinler, S.A. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in older adults. *Ann. Pharmacother.* 40 (2006) 1618-1622.

- [18] Movig, K.L., Leufkens, H.G., Lenderink, A.W. et al. Association between antidepressant drugs and hyponatremia: A case-control study. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 53 (2002) 363-369.
- [19] Robertson, G.L., Bhoopalam, N., Zelkowitz, L.J. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch. Intern. Med.* 132 (1973) 717-720.
- [20] RaviKumar, T.S., Grage, T.B. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion secondary to vinblastine-bleomycin therapy. *J. Surg. Oncol.* 24 (1983) 242-245.
- [21] Raftopoulos, H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Center* 15 (2007) 1341-1347.
- [22] Berghams, T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 4 (1996) 341-350.
- [23] Langfeldt, L.A., Cooley, M.E. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in malignancy: Review and implications for nursing management. *Clin. Oncol. Nurs.* 7 (2003) 425-430.
- [24] Meinders, A.E., Cejka, V., Robertson, G.L. The antidiuretic action of carbamazepine in man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 47 (1974) 289-299.
- [25] Gold, P.W., Robertson, G.L., Ballenger, J.C., et al. Carbamazepine diminishes the sensitivity of the plasma arginine vasopressin response to osmotic stimulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 57 (1983) 952-957.

- [26] Flegel, K.M., Cole, C.H. Inappropriate antidiuresis during carbamazepine treatment. *Ann. Intern. Med* 87 (1977) 722-723.
- [27] Mewasingh, L., Aylett, S., Kirkham, F., Stanhope, R. Hyponatremia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. *Lancet* 356 (2000) 656.
- [28] Ranieri, P., Franzoni, S., Rozzini, R., Trabucchi, M. Vanlafaxine-induced reset osmostat syndrome: Case of a 79-year-old depressed woman. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 10 (1997) 75-78.
- [29] Siegel, A.J., Baldessarini, R.J., Klepser, M.B., McDonald, J.C. Primary and drug-induced disorders of water homeostasis in psychiatric patients: Principles of diagnosis and management. *Harv. Rev. Psychiatry* 6 (1998) 190-200.
- [30] Thomas, L. Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 5. Auflage (1998) 297-298.
- [31] Grohmann, R., Engel, R.R., Ruther, E., Hippus, H. The AMSP drug safety program: methods and global results, *Pharmacopsychiatry*, 37 Suppl. 1 (2004) S4-11.
- [32] Lange-Asschenfeldt, C., Grohmann, R., Lange-Asschenfeldt, B., Engel, R.R., Ruther, E., Cordes, J. Cutaneous adverse reactions to psychotropic drugs: data from a multicenter surveillance program, *J. Clin. Psychiatry* 70 (2009) 1258-1265.
- [33] Kropp, S., Grohmann, R., Hauser, U., Ruther, E., Degner, D. Hyperglycemia associated with antipsychotic treatment in a multicenter drug safety project. *Pharmacopsychiatry*, 37 Suppl. 1 (2004) S79-S83.

- [34] Rabinstein, A.A., Wijdicks, E.F.M. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *The Neurol.* 9 (2003) 290-300.
- [35] Huda, M.S.B., Boyd, A., Skagen, K., Wile, D., van Heyningen, C., Watson, I., Wong, S., Gill, G. Investigation and management of severe hyponatremia in a hospital setting. *Postgrad. Med. J.* 82 (2006) 216-219.
- [36] Asadollahi, K., Beeching, N. and Gill, G. Hyponatremia as a risk factor for hospital mortality. *QJM* 99 (2006) 877-880.
- [37] Gill, G.V., Huda, M.S.B., Wile, D., Boyd, A., Skagen, K., Watson, I.D., van Heyningen, C. Characteristics and mortality of severe hyponatremia - a hospital-based study. *Clin. Endocrinol.* 65 (2006) 246-249.
- [38] Crook, M.A., Velauthar, U., Moran, L. et al. Review of investigation and management of severe hyponatremia in a hospital population. *Ann. Clin. Biochem.* 36 (1999) 158-162.
- [39] Jamieson, M.J. Hyponatraemia. *BMJ* 290 (1985) 1723-1729.
- [40] Millionis, H.J., Liamis, G.L., Elisaf, S. The hyponatremic patient: A systemic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 166 (2002) 1056-1062.
- [41] Kirby, D., Harrigan, S., Ames, D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17 (2002) 231-237.
- [42] Madhusoodanan, S., Bogunovic, O.J., Moise, D., Brenner, R., Markowitz, S., Sotelo, J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of

the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 21 (2002) 17-29.

- [43] Hawkins, R.C. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Int. J. Clin. Chem. Diagn. Lab. Med.* 337 (2003) 169-172.
- [44] Gill, G., Huda, B., Boyd, A., Skagen, K., Wile, D., Watson, I., van Heyningen, C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia - a hospital-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 65 (2006) 246-249.
- [45] Sharabi, Y., Illan, R., Kamari, Y., et al. Diuretic induced hyponatremia in elderly hypertensive women. *J. Hum. Hypertens.* 16 (2002) 631-635.
- [46] Turnheim, K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp. Gerontol.* 38 (2003) 843-853.
- [47] Tareen, N., Martins, D., Nagami, G., Levine, B., Norris, K.C. Sodium disorders in the elderly. *J. Natl. Med. Assoc.* 97 (2005) 217-224.
- [48] Clark, B.A., Shannon, R.P., Rosa, R.M., Epstein, F.H. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatraemia in the elderly. *J. Am. Soc. Nephrol.* 5 (1994) 1106-1111.
- [49] Siegler, E.L., Tamres, D., Berlin, J.A., Allen-Taylor, L., Strom, B.L. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric inpatients. *Arch. Intern. Med.* 155 (1995) 953-957.
- [50] Hoorn, E.J., Zietse, R. Hyponatremia revisited: Translating physiology to practice. *Nephron. Physiol.* 108 (2008) 46-59.

- [51] Sonnenblick, M., Friedlander, Y., Rosin, A.J. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *CHEST Journal* 103 (2) (1993) 601-606.
- [52] Fraser, C.L., Kucharczyk, J., Arieff, A.I., Rollin, C., Sarnacki, P., Norman, D. Sex differences result in increased morbidity from hyponatremia in female rats. *Am. J. Physiol.* 256 (1989) R880-R885.
- [53] Grikinienė, J., Volbekas, V., Stakisaitis, D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas.)* 40 (2004) 935-942.
- [54] Merkelbach, U., Czernichow, P., Gaillard, R.C., Vallotton, M.B. Radioimmunoassay of (8-arginine)-vasopressin II. Application to determination of antidiuretic hormone in urine. *Acta Endocrinol. (Copenh)* 80 (1975) 453-464.
- [55] Crofton, J.T., Dustan, H., Share, L., Brooks, D.P. Vasopressin secretion in normotensive black and white men and women on normal and low sodium diets. *J. Endocrinol.* 108 (1986) 191-199.
- [56] Kennedy, N.S., Eastell, R., Smith, M.A., Tothill, P. Normal levels of total body sodium and chlorine by neutron activation analysis. *Phys. Med. Biol.* 28 (1983) 215-221.
- [57] Dyer, A.R., Stamler, R., Grimm, R., Stamler, J., Berman, R., Gosch, F.C., Emidy, L.A., Elmer, P., Fishman, J., Van Heel, N. Do hypertensive patients have a different diurnal pattern of electrolyte excretion? *Hypertension* 10 (1987) 417-424.

- [58] Beard, T.C., Eickhoff, R., Mejglo, Z.A., Jones, M., Bennett, S.A., Dwyer, T. Population-based survey of human sodium and potassium excretion. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 19 (1992) 327-330.
- [59] Tokudome, G., Tomonari, H., Gardner, J.P., Aladjem, M., Fine, B.P., Lasker, N., Gutkin, M., Byrd, L.H., Aviv, A. Variations in the apparent pH set point for activation of platelet Na-H antiport. *Hypertension* 16 (1990) 180-189.
- [60] Smith, J.B., Wade, M.B., Fineberg, N.S., Weinberger, M.H. Influence of race, sex, and blood pressure on erythrocyte sodium transport in humans. *Hypertension* 12 (1988) 251-258.
- [61] Fraser, C.L., Sarnacki, P. Na⁺-K⁺-ATPase pump function in rat brain synaptosomes is different in males and females. *Am. J. Physiol.* 257 (1989) E284-E289.
- [62] Balling, L., Schou, M., Videbaek, L., Hildebrandt, P., Wiggers, H., Gustafsson, F. Prevalence and prognostic significance of hyponatraemia in outpatients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 13 (2011) 968-973.
- [63] Esposito, P., Piotti, G., Bianzina, S., Malul, Y., Dal Canton, A. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. *Nephron Clin. Pract.* 119 (2011) c62-c73.
- [64] Ackermann, D. Treatment of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis. *Ther. Umsch.* 66 (2009) 747-751.
- [65] Palm, C., Wagner, A., Gross, P. Hypo- and hypernatremia. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 136 (2011) 29-33.

- [66] Decaux, G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am. J. Med.* 119 (2006) S79-S82.
- [67] Douglas, I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve. Clin. J. Med.*, 73 Suppl. 3 (2006) S4-12.
- [68] Ghali, J.K. Mechanisms, risks, and new treatment options for hyponatremia. *Cardiology*. 111 (2008) 147-157.
- [69] Movig, K.L., Leufkens, H.G., Lenderink, A.W., Egberts, A.C. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 58 (2002) 143-148.
- [70] Draper, B., Berman, K. Tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors: issues relevant to the elderly. *Drugs Aging* 25 (2008) 501-519.
- [71] Cheah, C.Y., Ladhams, B., Fegan, P.G. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: Two case reports. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 6 (2008) 91-95.
- [72] Famularo, G. Mirtazapine-associated hyponatremia in an elderly patient. *Ann. Pharmacother.* 43 (6) (2009) 1144-1145.
- [73] Roxanas, M.G. Mirtazapine-induced hyponatremia. *Med. J. Aust.* 179 (8) (2003) 453-454.
- [74] Jung, Y.E., Jun, T.Y., Kim, K.S., Bahk, W.M. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 49 (2011) 437-443.

- [75] Balestrieri, G., Cerudelli, B., Ciaccio, S., Rizzoni, D. Hyponatraemia and seizure due to overdose of trazodone. *BMJ* 304 (1992) 686.
- [76] Baughan, E., Jawad, S.S. Effect of overdose of trazodone. *BMJ* 304 (1992) 1114.
- [77] Vanpee, D., Laloyaux, P., Gillet, J.B. Seizure and hyponatraemia after overdose of trazadone. *Am. J. Emerg. Med.* 17 (1999) 430-431.
- [78] Dong, X., Leppik, I.E., White, J., Rarick, J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurol.* 65 (12) (2005) 1967-1978.
- [79] Merwick, A., Cooke, J., Neligan, A., McNamara, B., Sweeney, B.J. Acute neuropathy in setting of diarrhoeal illness and hyponatraemia due to lithium toxicity. *Clin. Neurol. Neurosurg.* (2011).
- [80] Meulendijks, D., Mannesse, C.K., Jansen, P.A., van Marum, R.J., Egberts, T.C. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf.* 33 (2010) 101-114.
- [81] Kumar, S., Berl, T. Sodium. *The Lancet* 352 (1998) 220-228.
- [82] Clayton, J.A., Le Jeune, I.R., Hall, I.P. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM* 99 (2006) 505-511.
- [83] Berl, T., Robertson, G.L. Pathophysiology of water metabolism. In Brenner, B.M., ed. *The Kidney* Saunders, W.B. (2000).
- [84] Hamburger, S., Koprivica, B., Ellerbeck, E., Covinsky, J.O. Thiazide-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Time course of resolution. *JAMA* 246 (1981) 1235-1236.

- [85] Gonzalez-Martinez, H., Gaspard, J.J., Espino, D.V. Hyponatremia due to enalapril in an elderly patient. A case report. *Arch. Fam. Med.* 2 (1993) 791-793.
- [86] Packer, M., Medina, N., Yushak, M. Relation between serum sodium concentration and the hemodynamic and clinical responses to converting enzyme inhibition with captopril in severe heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 3 (1984) 1035-1043.
- [87] Izzedine, H., Fardet, L., Launay-Vacher, V., Dorent, R., Petitclerc, T., Delray, G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: Case report and review of the literature. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71 (2002) 503-507.
- [88] Shaikh, Z.H., Taylor, H.C., Maroo, P.V., Llerena, L.A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann. Pharmacother.* 34 (2000) 176-179.
- [89] Liamis, G.L., Milionis, H.J., Elisaf, S. Blood pressure drug therapy and electrolyte disturbances. *Intern. J. Clin. Pract.* 62 (10) (2008) 1572-1580.
- [90] Rosner, M.H. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am. J. Med. Sci.* 327 (2004) 109-111.
- [91] Smith, J.M. Clinical implications of treating depressed older adults with SSRIs: possible risk of hyponatremia. *J. Gerontol. Nurs.* 36 (2010) 22-27.
- [92] Wright, S.K., Schroeter, S. Hyponatremia as a complication of selective serotonin reuptake inhibitors. *JAANP* 20 (2008) 47-51.

- [93] Bouman, W.P., Pinner, G., Johnson, H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 13 (1998) 12-15.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Christian Lange-Asschenfeldt für seine außergewöhnliche, persönliche und immer wegweisende Betreuung. Seine zielführenden und hilfreichen Ratschläge und seine dauerhafte Unterstützung habe ich immer sehr geschätzt.

Frau Sung-Ok Cho und Frau Ingrid Fiering danke ich für die immer freundliche Hilfe und ausgesprochen angenehme Atmosphäre im Rahmen der Datenauswertung im Zentralen Krankenblattarchiv der LVR-Kliniken Düsseldorf.

Meiner Mutter Frau Dr. med. Marlies Gillmann-Busse danke ich herzlich für ihr fortwährendes Interesse an und die produktiven Diskussionen in Bezug auf meine Arbeit.

Zuletzt gilt mein Dank von ganzem Herzen meiner Freundin Brigitte Minz für ihre Motivation, die persönlichen Gespräche und ihre unermüdliche Unterstützung.

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

31. August 2012, Andreas Gillmann