

# Hyponatriämie im Alter: Neues zur Epidemiologie, Pathophysiologie und klinischen Konsequenzen

## Was ist neu?

- ▶ **Epidemiologie der Hyponatriämie:** Die Prävalenz der Hyponatriämie in der Gesamtbevölkerung ist gering, steigt jedoch mit zunehmendem Alter. Bei Krankenhauspatienten kann die Prävalenz 15–30% erreichen, möglicherweise hat diese sogar durch demographische Veränderungen und Polypharmazie in den letzten Jahrzehnten zugenommen.
- ▶ **Hyponatriämie und Mortalität:** Die Hyponatriämie ist sowohl in Patientenkohorten als auch in der Gesamtbevölkerung mit erhöhter Mortalität assoziiert. Auch die milde Hyponatriämie (130–135 mmol/l) ohne bekannte Grunderkrankung ist mit erhöhter Mortalität assoziiert. Bislang liegen nur retrospektive Studien oder Registerdaten vor, ein Kausalzusammenhang ist bislang nicht bewiesen.
- ▶ **Biologische Auswirkungen der Hyponatriämie:** Die Hyponatriämie per se hat direkte Auswirkungen auf verschiedene biologische Funktionen, z.B. eine Einschränkung der neuronalen Funktion im ZNS und peripherer Nerven. Möglicherweise dadurch bedingt verstärkt die Hyponatriämie eine Gangunsicherheit und erhöht das Risiko für Stürze. Die Normalisierung der Hyponatriämie kann die Gangunsicherheit bessern. Das Frakturrisiko steigt unter hyponatriämischen Bedingungen durch Änderungen im Knochenstoffwechsel. Im Tierversuch lässt sich eine beschleunigte Fibrosierung verschiedener Organe nachweisen, insbesondere des Herzens.
- ▶ **Besonderheiten beim älteren Menschen:** Physiologische Änderungen des Alters führen zu erhöhter Anfälligkeit für die Entwicklung einer Hyponatriämie. Multimorbidität im Alter führt zu erhöhter Wahrscheinlichkeit für eine Hyponatriämie. Polypharmazie führt zu Wechselwirkungen und erhöhtem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, unter anderem zur Hyponatriämie.

## Aktueller Stand

Von einer Hyponatriämie spricht man ab einer Plasmakonzentration  $\leq 135$ – $136$  mmol/l, dabei besteht im Extrazellulärraum ein Überschuss an freiem Wasser im Vergleich zur Natriummenge. Wassergehalt und Gesamtnatrium des Körpers können dabei normal, erhöht oder vermindert sein [1]. Ursächlich sind damit entweder eine zu geringe renale Wasserausscheidung, eine exzessive Wasserzufuhr, renale oder extrarenale Na-

riumverluste oder eine zu geringe Natriumzufuhr. Exzessive Zufuhr von freiem Wasser, aber auch renale oder zerebrale Salzverlustsyndrome sind in praxi von untergeordneter Bedeutung, stattdessen liegt einer Hyponatriämie sehr häufig eine erhöhte Ausschüttung von Vasopressin (ADH) zugrunde. Diese kann entweder durch ein SIADH im eigentlichen Sinne (z.B. durch einen neuroendokrinen Tumor) bedingt sein oder Teil einer neurohumoralen Antwort zur Aufrechterhaltung des sogenannten „effektiven zirkulierenden Volumens“ sein, was sowohl über eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) als auch in Form einer nicht-osmotisch getriggerten Ausschüttung von ADH erfolgt [1]. Beim älteren Menschen liegen aufgrund von Multimorbidität und polypharmakologischer Therapie oft mehrere Ursachen gleichzeitig vor.

Einen schematischen Überblick zur differenzialdiagnostischen Einordnung zeigt die **Abb. 1**. Ausführlich auf Diagnostik und Management von allgemein bekannten Komplikationen – Hirnödem bei akuter Hyponatriämie und zentrale pontine Myelinolyse bei zu rascher Korrektur einer subakuten oder chronischen Hyponatriämie – gehen kürzlich aktualisierte Leitlinien ein [17]. Epidemiologisch konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer Hyponatriämie ein bedeutender unabhängiger Risikofaktor für erhöhte Mortalität im Rahmen einer ganzen Reihe von Erkrankungen ist. Klare Belege finden sich dabei für kardiovaskuläre Erkrankungen wie die chronische Herzinsuffizienz, den akuten Myokardinfarkt, die pulmonalarterielle Hypertonie und die akute Lungenarterienembolie. Bei der Leberzirrhose gilt eine Hyponatriämie sogar als extrem ungünstiger prognostischer Marker [5]. Das Ausmaß der Hyponatriämie korreliert im Rahmen der entsprechenden Erkrankungen in der Regel mit dem Schweregrad, so dass man lange davon ausging, dass die Hyponatriämie eher Symptom als selbst pathogenetisch relevant sei. Zumindest der Krankheitswert einer milden Hyponatriämie (130–135 mmol/l) per se wurde lange angezweifelt.

## Epidemiologie der Hyponatriämie

Ältere Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Hyponatriämie stammten in früheren Jahren häufig aus Studienkollektiven oder anderweitig, z.B. regional selektierten Kohorten. In den letzten Jahren jedoch wurden zunehmend auch populationsbasierte Daten mit tausenden von Patienten veröffentlicht [11, 13, 16]. Die Gesamtprävalenz

C. Weingart<sup>1</sup>  
T. Bertsch<sup>2</sup>  
C. Sieber<sup>1,3</sup>  
C. Bollheimer<sup>1,3</sup>

## Geriatric

### Schlüsselwörter

- ▶ Hyponatriämie
- ▶ Wasser- und Elektrolythaushalt
- ▶ Geriatric

### Keywords

- ▶ hyponatremia
- ▶ electrolyte disorders
- ▶ geriatric care

## Institut

- <sup>1</sup>Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg  
<sup>2</sup>Institut für Klinische Chemie, Laboratoriumsmedizin und Transfusionsmedizin – Zentrallabor Klinikum Nürnberg  
<sup>3</sup>Institut für Biomedizin des Alters Nürnberg, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

## Bibliografie

**DOI** 10.1055/s-0034-1369880  
 Online Publikation: 11.03.2014  
 Dtsch Med Wochenschr 2014; 139: 687–689 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

## Korrespondenz

**Dr. med. Christian Weingart**  
 Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatric – Nephrologie, Krankenhaus Barmherzige Brüder  
 Prüfeninger Str. 86  
 93049 Regensburg  
 Tel. 0941/369-0  
 Fax 0941/369-2005  
 eMail christian.weingart@barmherzige-regensburg.de

jedweder Hyponatriämie in der US-Bevölkerung basierend auf NHANES-Daten wurde dabei mit 1,7% angegeben, wobei die Prävalenz beim weiblichen Geschlecht höher ist (2,1%) und mit dem Alter ( $\geq 80$  Jahre) auf etwa 4% zunimmt – hier ebenfalls mit einem leichten Übergewicht für das weibliche Geschlecht [13]. In Kollektiven von Krankenhauspatienten ist die Prävalenz der Hyponatriämie nochmals deutlich höher und kann je nach Kollektiv 15–30% erreichen [18]. Dies trifft in gleichem Maße für ältere Patienten zu, wobei es scheint, dass die Prävalenz der Hyponatriämie bei älteren Krankenhauspatienten in den letzten 30 Jahren zugenommen hat – mutmaßlich durch zunehmende Polypharmazie und/oder eine veränderte Altersstruktur der Patienten [8].

### Klinische Relevanz

**Jeder 50. Mensch in der Gesamtbevölkerung und fast jeder 5. Krankenhauspatient weist eine Hyponatriämie auf, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt.**

### Hyponatriämie und Mortalität

Während es schon lange bekannt ist, dass die Hyponatriämie im Rahmen bestimmter Grunderkrankungen oder bei Kohorten von Krankenhauspatienten mit erhöhter Mortalität einhergeht, war dies für populationsbasierte Kollektive bis vor kurzem unklar. Alle Studien zu dieser Fragestellung konnten zeigen, dass Hyponatriämie und erhöhte Mortalität auch in der Allgemeinbevölkerung einhergehen – und zwar unabhängig vom Vorliegen einer zur Hyponatriämie prädisponierenden Erkrankung und auch dann, wenn die Hyponatriämie nur milde (130–135 mmol/l) ausgeprägt ist. Je nach Kollektiv ergaben sich adjustiert Erhöhungen des Mortalitätsrisikos um 25–75% für das Vorliegen einer Hyponatriämie, wobei das individuelle Risiko einer U-förmigen Kurve gleicht. Das minimale Risiko liegt dabei statistisch bei einer Natriumkonzentration von 138 mmol/l und steigt mit abnehmenden Werten annähernd linear an. Gleiches gilt auch für die Hypernatriämie, die linear ansteigend ebenfalls mit erhöhter Mortalität assoziiert ist [4, 11, 15]. Dabei ist zu betonen, dass diese Daten – obgleich umfangreich – allesamt retrospektiver Natur sind und somit keine sichere Aussage über einen direk-

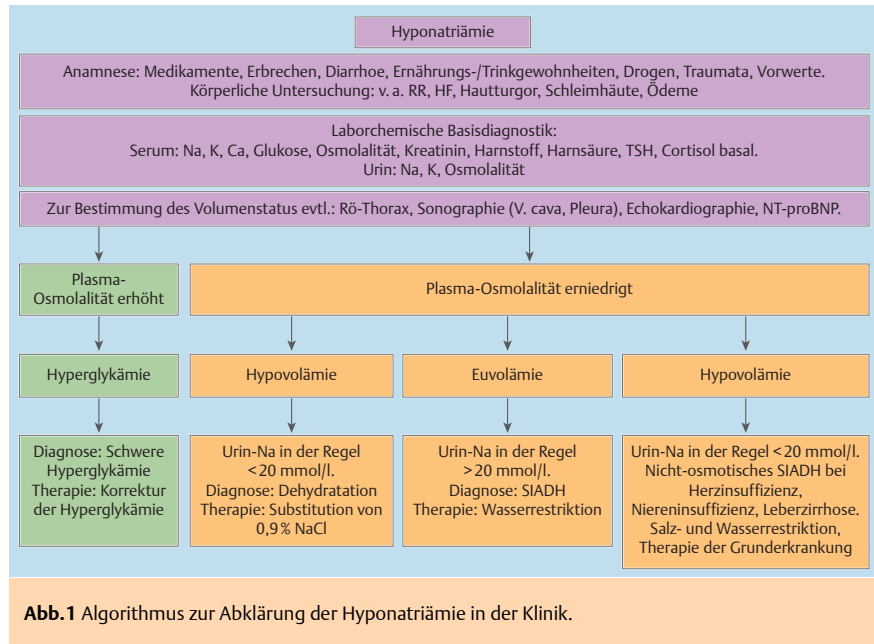


Abb. 1 Algorithmus zur Abklärung der Hyponatriämie in der Klinik.

ten Kausalitätszusammenhang zwischen Hyponatriämie und Mortalität zulassen. Notwendig hierfür wäre eine prospektive, kontrollierte Studie mit der Korrektur der Hyponatriämie als Intervention und der Mortalität als primärem Endpunkt. Derartige Studien fehlen bislang, so dass die Frage, ob und wie die Hyponatriämie zu erhöhter Mortalität beitragen könnte, noch unbeantwortet ist. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass die EVEREST-Studie, die den Einsatz des ADH-Antagonisten Tolvaptan in der Therapie der Herzinsuffizienz untersuchte, keinen Effekt in Bezug auf den primären Endpunkt Mortalität und Rehospitalisierung wegen Herzinsuffizienz im untersuchten Kollektiv erbrachte, obwohl Tolvaptan zuverlässig zu einem Anstieg der Natriumkonzentration führt [10].

### Klinische Relevanz

**Das Vorliegen einer Hyponatriämie, bereits in milder Ausprägung von 130–135 mmol/l, ist unabhängig von Grunderkrankungen mit erhöhter Mortalität assoziiert. Das Risiko steigt mit der Abnahme der Natriumkonzentration.**

### Biologische Auswirkungen der Hyponatriämie

Während ein direkter Kausalzusammenhang zwischen Hyponatriämie und Mortalität bislang noch nicht durch randomisierte Studien bewiesen ist, lassen sich

doch unzweifelhaft nachteilige Effekte der Hyponatriämie per se auf verschiedene biologische Funktionen nachweisen. Am offensichtlichsten sind die bekannten Auswirkungen besonders der akuten Hyponatriämie auf das Gehirn, die seit Jahrzehnten bekannt sind: Kognitive Dysfunktion und Somnolenz bis zum Koma. Daneben konnte gezeigt werden, dass auch die Funktion peripherer Nerven im Sinne einer Verzögerung der Leitungsgeschwindigkeit reversibel durch eine Hyponatriämie beeinträchtigt wird [2]. So verwundert es nicht, dass eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer Hyponatriämie sowohl mit einer messbaren Gangunsicherheit als auch einer höheren Frequenz von Stürzen bei älteren Menschen besteht. Die Tatsache, dass sich die Gangunsicherheit unter Studienbedingungen nach Normalisierung der Natriumwerte messbar bessert, spricht für einen kausalen Effekt der Hyponatriämie [14]. Neben einer erhöhten Sturzgefahr konnte von mehreren Autoren auch ein erhöhtes Frakturrisiko selbst bei Vorliegen einer milden chronischen Hyponatriämie nachgewiesen werden [5, 9]. Der Grund hierfür ist eine geringere Knochendichte, bedingt durch eine Störung des Knochenstoffwechsels [16]. Daten zu direkten Auswirkungen der Hyponatriämie auf andere Organsysteme liegen derzeit nur im Tierversuch vor. Bei hyponatriämischen Ratten ließen sich Zeichen einer akzelerierten Fibrose von Herz, Hoden und Skelettmuskulatur im Vergleich zu normonatriämischen Tieren nachweisen, was als Akzeleration des Alterungspro-

zesses unter hyponatriämischen Bedingungen interpretiert werden kann [3]. Daten beim Menschen hierzu fehlen bislang. Der statistisch belegbare Anstieg der Mortalität unter Hyponatriämie könnte allerdings durch die erwähnten Effekte zum Teil erklärt werden.

#### Klinische Relevanz

**Hyponatriämie erhöht signifikant das Sturz- und Frakturrisiko, was besonders für ältere Patienten mit schweren Komplikationen verbunden sein kann.**

#### Besonderheiten beim älteren Menschen

Der ältere Mensch ist aus mehrerlei Hinsicht prädestiniert für Elektrolytentgleisungen wie die Hyponatriämie. Ein Grund hierfür liegt begründet in den physiologischen Änderungen, die sich im Alter zwangsläufig ergeben, insbesondere die zunehmende Unfähigkeit, auf größere Schwankungen des Natrium- und Wasserhaushalts zu reagieren: Abnahme des Gesamtkörperwassers, der GFR und des renalen Plasmaflusses mit konsekutivem Verlust der Verdünnungsfähigkeit der Nieren sowie eine verminderte renale Fähigkeit zur Rückresorption von Natrium. Die Fähigkeit des Hypothalamus, ADH auszuschütten, scheint im Alter hingegen nicht abzunehmen. Der ältere Organismus ist jedoch anfälliger für Störungen, die zu einer Veränderung des sogenannten „Osmostaten“ im Hypothalamus und somit zu einer veränderten, meist erniedrigten „Soll-Osmolalität“ führen. Dies führt wiederum zu einer inadäquat gesteigerten Ausschüttung von ADH [6]. Allein durch diese, auch beim gesunden älteren Menschen vorhandenen Voraussetzungen erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Zustände von Dehydratation, Überwässerung sowie Elektrolytentgleisungen. Bei häufig vorhandener Multimorbidität und damit einhergehender Polypharmazie ergeben sich darüber hinaus mannigfaltige anderweitige Gründe für die Entwicklung einer Hyponatriämie, die beim älteren Menschen nicht selten multifaktorielle Ursachen hat.

Unter Berücksichtigung der neuen Daten aus den letzten Jahren muss postuliert werden, dass das Vorliegen jeglicher Hyponatriämie gerade beim älteren Menschen ein Risikofaktor für relevante

Komplikationen wie Stürze, Frakturen und erhöhte Mortalität ist. Es erscheint daher sinnvoll, auch milde Formen der Hyponatriämie zu behandeln, auch wenn der klare wissenschaftliche Beweis in Form einer randomisierten kontrollierten Studie für die Sinnhaftigkeit dieser Intervention noch aussteht.

#### Klinische Relevanz

**Trotz aktuell noch unvollständiger Datenlage sollte eine Hyponatriämie, auch in milder Form, beim älteren Menschen ernst genommen und behandelt werden.**

**Autorenerklärung:** Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

#### Literatur

- 1 Adrogue HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1140–1148
- 2 Aranyi Z, Kovacs T, Szirmai I et al. Reversible nerve conduction slowing in hyponatremia. *J Neurol* 2004; 251: 1532–1533
- 3 Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q et al. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age* 2013; 35: 271–288
- 4 Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A et al. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting. *Kidney Int* 2013; 83: 700–706
- 5 Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1822–1828
- 6 Hoorn EJ, Swart RM, Westerink M et al. Hyponatremia due to reset osmostat in dementia with lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56: 567–569
- 7 Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 139–149
- 8 Hoyle GE, Chua M, Soiza RL. Prevalence of hyponatremia in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1473; author reply 1473–1474
- 9 Kinsella S, Moran S, Sullivan MO et al. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 275–280
- 10 Konstam MA, Gheorghhade M, Burnett JC Jr et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331
- 11 Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A et al. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 2013; 126: 256–263
- 12 Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 345–353
- 13 Mohan S, Gu S, Parikh A et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013; 126: 1127–1137 e1121
- 14 Renneboog B, Musch W, Vandemergel X et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006; 119: 71 e71–78
- 15 Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR et al. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med* 2009; 122: 679–686
- 16 Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 554–563
- 17 Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126 (01): 1–42
- 18 Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009; 122: 857–865



**Dr. med. Christian Weingart**  
Krankenhaus  
Barmherzige Brüder  
Regensburg



**Prof. Dr. med. Thomas Bertsch**  
Institut für Klinische Chemie,  
Laboratoriumsmedizin und  
Transfusionsmedizin – Zentral-  
labor – Klinikum Nürnberg



**Prof. Dr. med. Cornel Sieber**  
Krankenhaus Barmherzige  
Brüder Regensburg, und  
Institut für Biomedizin des Alters  
Nürnberg, Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen



**Prof. Dr. med.  
Cornelius Bollheimer**  
Krankenhaus Barmherzige  
Brüder Regensburg, und  
Institut für Biomedizin des Alters  
Nürnberg, Friedrich-Alexander-  
Universität Erlangen