

Diplomarbeit

**HYPONATRIÄMIE UNTER THERAPIE MIT
PSYCHOPHARMAKA**

eingereicht von

Magdalena Köttl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Institut für Experimentelle und Klinische Pharmakologie

unter der Anleitung von

Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler

Univ.-Prof. Dr.med.univ. Josef Donnerer

Wien, 5.10.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Wien, am 5.10.2016

Magdalena Köttl eh

Danksagung

Mein erster Dank gilt meinem Betreuer Herrn Univ.-Prof.i.R. Mag.pharm. Dr. Eckhard Beubler, welcher die Betreuungstätigkeit meiner Diplomarbeit ohne zu zögern übernommen hat und über die Zeit hinweg stets unterstützend tätig war. Auch meinem Zweitbetreuer Herrn Univ.-Prof. Dr.med.univ. Josef Donnerer möchte ich für seine Betreuung danken.

All jenen Lehrenden an der Medizinischen Universität Graz und anderen medizinischen Einrichtungen, die ihr Wissen mit uns Studierenden geteilt haben, indem ihnen die medizinische Heilkunde an sich und deren Lehre eine Berufung ist, gebührt mein größter Dank.

Meiner Familie möchte ich danken für die finanzielle Unterstützung meines Studiums und die Zeiten der liebevollen Begleitung meines Weges.

Ein besonderer Dank gilt meinen Freundinnen und Freunden für eine so belebende Studienzeit und weit darüber hinaus. Es ist ein Geschenk, Menschen wie euch im Leben zu haben.

Zusammenfassung

Hyponatriämie ist eine unerwünschte Arzneimittelwirkung, die unter Therapie mit Psychopharmaka auftreten kann. Die Elektrolytstörung kann sich sowohl asymptomatisch als auch mit leichten neurologischen Symptomen bis hin zu lebensbedrohlichen Zustandsbildern zeigen. Die Ausprägung der Symptome ist abhängig von der Verlaufsform. Unspezifische Symptome oder ein asymptomatischer Verlauf können mit einer Depression oder der zugrundeliegenden psychiatrischen Erkrankung verwechselt werden. Anhand einer Literaturrecherche in diversen medizinischen Datenbanken wurde die Häufigkeit des Auftretens einer Hyponatriämie unter Psychopharmaka evaluiert. Diverse Studien und Reviews zeigen Hinweise, dass SSRI signifikant stärker mit dem Risiko der Entwicklung einer Hyponatriämie behaftet sind als unter Therapie mit TCA. Eine besondere Rolle unter den Antidepressiva nimmt Mirtazapin ein. Dieses zeigt ein signifikant niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie im Vergleich zu SSRI, jedoch kein erniedrigtes Risiko im Vergleich zu SNRI. Im Kontext der Antipsychotika zeigen sich Hinweise in Studien, dass typische Neuroleptika häufiger mit einer Hyponatriämie assoziiert sind als atypische. Um zwischen einer Neuroleptika- oder Polydipsie-induzierten Hyponatriämie zu unterscheiden, führen Studien Empfehlungen zur Messung der Urin-Konzentration an. Generell wird eine mit Neuroleptika assoziierte Hyponatriämie in der Literatur kontrovers diskutiert. Unter den Stimmungsstabilisatoren tritt vor allem unter Oxcarbazepin und Carbamazepin eine Hyponatriämie auf. SIADH wird in Verbindung mit der Entstehung einer Hyponatriämie gebracht, bei Antidepressiva auch ein SIAD. Diverse Risikofaktoren spielen in der Entwicklung einer Hyponatriämie eine Rolle. In der Literatur finden sich Hinweise, dass ein höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht, ein niedriger Body-Mass-Index oder Rauchen eine Hyponatriämie unter Therapie mit Psychopharmaka fördern können. In Bezug auf das erhöhte Lebensalter als Risikofaktor wird in einer Studie auf eine mögliche Dehydratation bei älteren Patientinnen und Patienten hingewiesen, die ebenfalls zu einer Hyponatriämie führen könnte. Wechselwirkungen, die eine Hyponatriämie auslösen können, sind vor allem unter der Kombination aus Antidepressiva und Antiepileptika als auch mit Diuretika in der Literatur angeführt.

Abstract

Pharmacological treatment can cause hyponatremia as an adverse drug effect. The electrolyte disturbance might occur asymptomatic as well as with mild neurological symptoms or in life-threatening stages. The severeness of symptoms depends on the progression form of hyponatremia. Unspecific symptoms or asymptomatic hyponatremia might be mistaken with depression or the underlying psychiatric disorder. Literature research in medical databases built the basis for data evaluation of prevalences for hyponatremia during psychopharmacological treatment. Several medical studies and reviews reveal a significantly higher risk for developing hyponatremia with SSRI than with TCA. Mirtazapine takes a special role among antidepressants. It shows a significantly lower risk for hyponatremia compared to SSRI, but not lower than to SNRI. Typical antipsychotics are more frequently associated with hyponatremia than atypical antipsychotics in some studies. In order to distinguish neuroleptic from polydipsia-associated hyponatremia some studies suggest measurements of urine concentrations. In general antipsychotic-associated hyponatremia is discussed controversially. Within mood stabilizers especially Oxcarbazepine and Carbamazepine are associated with hyponatremia. SIADH is linked with development of hyponatremia. Antidepressants show association to SIAD as well. Several risk factors play a role in developing hyponatremia. There are indications for elderly people, females, a low body-mass-index or smoking to increase the risk for hyponatremia during psychopharmacological treatment. Dehydration might be an additional risk factor for hyponatremia in elderly patients. Drug interactions leading to hyponatremia are found in comedication of antidepressants with anticonvulsants as with diuretics.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----|
| Danksagung | II |
| Zusammenfassung | III |
| Abstract..... | IV |
| Inhaltsverzeichnis | V |
| Abkürzungen und Glossar | VII |
| Abbildungsverzeichnis | X |
| Tabellenverzeichnis | XI |
| 1. Einleitung | 1 |
| 2. Physiologische und biochemische Aspekte des Wasserhaushalts..... | 2 |
| 2.1. Atriopeptin (ANP) | 2 |
| 2.2. Angiotensin II und Renin-Angiotensin-System (RAS) | 3 |
| 2.3. Aldosteron..... | 4 |
| 2.4. Adiuretin (ADH)..... | 4 |
| 2.5. Wasserbilanz im Kontext von Hypo- und Hyponatriämie..... | 4 |
| 3. Klinische Symptomatik der Hyponatriämie | 5 |
| 3.1. Definition | 5 |
| 3.2. Einteilung und Ätiologie..... | 5 |
| 3.2.1. Hypovolämische Hyponatriämie | 6 |
| 3.2.2. Euvolämische Hyponatriämie..... | 6 |
| 3.2.3. Hypervolämische Hyponatriämie | 6 |
| 3.3. Pathomechanismen arzneimittelinduzierter Hyponatriämie | 7 |
| 3.4. Symptomatik..... | 8 |
| 3.5. Diagnostik..... | 9 |
| 3.6. Differenzialdiagnosen | 10 |
| 3.7. Therapie | 10 |
| 3.7.1. Akute symptomatische Hyponatriämie..... | 11 |
| 3.7.2. Chronische symptomatische Hyponatriämie | 11 |
| 3.7.3. Hyponatriämie bei SIADH | 11 |
| 3.7.4. Zusätzliche Therapieoptionen..... | 11 |

| | |
|--|----|
| 4. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften von Psychopharmaka | 12 |
| 4.1. Definition und Einteilung | 12 |
| 4.2. Indikationen | 13 |
| 4.3. Klassifikation | 14 |
| 4.4. Wirkmechanismen | 16 |
| 4.5. Pharmakodynamik | 17 |
| 4.6. Pharmakokinetik | 19 |
| 4.7. Nebenwirkungen | 21 |
| 5. Hyponatriämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Psychopharmaka..... | 24 |
| 5.1. Hyponatriämie unter Therapie mit Antidepressiva | 24 |
| 5.2. Hyponatriämie unter Therapie mit Antipsychotika | 28 |
| 5.3. Hyponatriämie unter Therapie mit Stimmungsstabilisatoren | 32 |
| 5.4. Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie | 33 |
| 5.4.1. Alter | 33 |
| 5.4.2. Geschlecht | 36 |
| 5.4.3. Body-Mass-Index | 38 |
| 5.4.4. Multimorbidität..... | 38 |
| 5.4.5. Wechselwirkungen | 39 |
| 5.5. Epidemiologie..... | 40 |
| 6. Bedeutung von Hyponatriämie im klinischen Alltag | 41 |
| 7. Methode..... | 44 |
| 8. Diskussion | 45 |
| 9. Literaturverzeichnis | 50 |

Abkürzungen und Glossar

| | |
|------------------------------------|--|
| ACE | Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-Konvertierungsenzym) |
| ADH | Antidiuretisches Hormon, Vasopressin, Adiuretin |
| ADHS | Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom |
| AMS | Amisulprid |
| AMSP | Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie |
| ANP | Atriales natriuretisches Peptid, Atriopeptin, natriuretisches Atriumpeptid |
| BEN | Benperidol |
| bzw. | beziehungsweise |
| Case Report | Fallbericht |
| CLZ | Clozapin |
| CYP450 | Cytochrom-P450 |
| EABV | Effektives arterielles Blutvolumen |
| EPFF | Elderly Patients with Fragility Fractures (Ältere Patientinnen und Patienten mit Frakturanfälligkeit) |
| EKG | Elektrokardiogramm |
| EU | European Union (Europäische Union) |
| EZR | Extrazellulärraum |
| FLL | Flupenthixol |
| FLP | Fluphenazin |
| GABA | Gamma-Aminobuttersäure |
| H1-Rezeptoren | Histamin-Rezeptoren |
| HAL | Haloperidol |
| 5-HT₂-Rezeptoren | Serotonin-Rezeptoren |
| 5-HT₃-Rezeptoren | Serotonin-Rezeptoren |
| HN | Hyponatriämie |
| H₂O | chemische Summenformel von Wasser |
| ICD-10 | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme), WHO-Klassifikation |

| | |
|--|--|
| IRR | Incidence Rate Ratio (Inzidenzrate) |
| i.v. | intravenös |
| KI | Konfidenzintervall |
| MAO | Monoaminoxidase |
| MAO-A | Subtyp des mitochondrialen Enzyms Monoaminoxidase |
| MAO-B | Subtyp des mitochondrialen Enzyms Monoaminoxidase |
| MAO-Hemmer | Monoaminoxidase-Hemmer |
| ml/kg KG | Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht |
| mmol/l | Millimol pro Liter |
| mosm/kg | Osmolalität pro Kilogramm |
| mosmol/kg | Osmolalität pro Kilogramm |
| ml/d | Milliliter pro Tag |
| ml/h | Milliliter pro Stunde |
| n | Anzahl |
| Na⁺ | Natrium, chemisches Element, Ion |
| NaCl | Natriumchlorid, Kochsalz |
| Na⁺/K⁺-ATPase | Natrium-Kalium-Pumpe, ATP = Adenosintriphosphat |
| Naranjo-Scale | Naranjo-Algorithmus zur Beurteilung von unerwünschten Wirkungen bedingt durch Arzneimittel oder andere Einflussfaktoren |
| NaSSA | Noradrenerges und spezifisch serotonerges Antidepressivum |
| n.s. | nicht signifikant |
| NSAR | Nichtsteroidales Antirheumatikum |
| OECD | Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) |
| ODS | Osmotisches demyelinisierendes Syndrom |
| OLZ | Olanzapin |
| OR | Odds Ratio, Quotenverhältnis |
| PER | Perazin |
| p.o. | per os |
| p-Wert | Signifikanzwert |
| QUE | Quetiapin |
| RAS | Renin-Angiotensin-System |
| RAAS | Renin-Angiotensin-Aldosteron-System |
| RIS | Risperidon |

| | |
|--------------|---|
| SD | standard deviation (Standardabweichung) |
| SIAD | Syndrom der inadäquaten Antidiurese |
| SIADH | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion |
| SNRI | Selektive Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| s.o. | siehe oben |
| SSNRI | Duale Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| SSRI | Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer |
| Syn. | Synonym |
| TCA | Trizyklische Antidepressiva |
| USA | United States of America (Vereinigte Staaten von Amerika) |
| uvm. | und viele mehr |
| WHO | World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation) |
| ZIP | Ziprasidon |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| ZUC | Zuclopenthixol |

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: IRR (Incidence Rate Ratio) von Hyponatriämie in der ersten Messung von Natrium (p-sodium) nach Einleitung einer spezifischen Therapie mit Antidepressiva (Quelle: Leth-Møller et al., 2016) (17)

Abbildung 2: IRR (Incidence Rate Ratio) von Hyponatriämie in Zeitabschnitten nach Einleitung einer spezifischen Therapie mit TCA, SSRI, SNRIs und NaSSAs (Quelle: Leth-Møller et al., 2016) (17)

Abbildung 3: Prävalenz der Hyponatriämie unter konventionellen Neuroleptika aller im Untersuchungszeitraum erfassten stationären psychiatrischen Patientinnen und Patienten (n = 7113) bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind blau dargestellt, Wirkstoffklassen rot. BEN = Benperidol, HAL = Haloperidol, FLL = Flupenthixol, FLP = Fluphenazin, PER = Perazin, ZUC = Zuclopenthixol. (Quelle: Gillmann, 2012) (9)

Abbildung 4: Prävalenz der Hyponatriämie unter atypischen Neuroleptika aller im Untersuchungszeitraum erfassten stationären psychiatrischen Patientinnen und Patienten (n = 7113), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, Wirkstoffklassen als rot. AMS = Amisulprid, CLZ = Clozapin, OLZ = Olanzapin, QUE = Quetiapin, RIS = Risperidon, ZIP = Ziprasidon. (Quelle: Gillmann, 2012) (9)

Abbildung 5: Streudiagramm von Chlorpromazin-Äquivalenten und Natrium-Konzentration. Die Korrelation ist statistisch nicht-signifikant ($r = -0,08$). (Quelle: Jessani et al., 2006) (41)

Abbildung 6: Boxplot-Diagramm von Natrium-Werten (mit Standardabweichung) bei unterschiedlichen Medikamentengruppen. Die jeweiligen Korrelationen sind alle statistisch nicht-signifikant (Korrelationskoeffizient $r = -0,11$ bis $0,09$). (Quelle: Jessani et al., 2006) (41)

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Differenzielle Pathomechanismen bei arzneimittelinduzierter Hyponatriämie
(Quelle: Eigene Darstellung nach Liamis et al., 2008) (9,10)

Tabelle 2: Diagnosekriterien SIADH (Quelle: Eigene Darstellung nach Ellison et al., 2007)
(9,11)

Tabelle 3: Beispiele für Antidepressiva, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden
(Quelle: Eigene Darstellung nach Lieb et al., 2008) (14)

Tabelle 4: Multivariante logistische Regressionsanalyse (Quelle: Eigene Darstellung nach
Mannesse et al., 2013) (44)

Tabelle 5: Hyponatriämie (HN) unter Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen nach Geschlecht
(Quelle: Eigene Darstellung nach Letmaier et al., 2011) (20)

Tabelle 6: Vergleich von Patientinnen und Patienten mit akuter und chronischer
Hyponatriämie (> 48 h) (Quelle: Eigene Darstellung nach Arieff et al., 1976)(68,69)

1. Einleitung

Hyponatriämie kann als unerwünschte Nebenwirkung unter Therapie mit Psychopharmaka auftreten. Die vorliegende Arbeit widmet sich der mit einem Serum-Natrium unter 135 mmol/l (1) definierten Elektrolytentgleisung in differenzierter Weise, indem zum einen die Häufigkeit für das Auftreten der Nebenwirkung unter Therapie mit unterschiedlichen Psychopharmaka beurteilt werden soll als auch zum anderen spezifische Risikofaktoren, die eine Hyponatriämie als Nebenwirkung fördern können. Eine Hyponatriämie kann asymptomatisch verlaufen als auch über leichte neurologische Symptome bis hin zu lebensbedrohlichen Zuständen reichen. Die Symptomatik zeigt sich abhängig von der Geschwindigkeit der Elektrolytverschiebung, sodass ein akuter von einem chronischen Verlauf unterschieden werden muss. (1,2)

Anhand bestehender Literatur soll evaluiert werden, welche Psychopharmaka bzw. welche therapeutischen Bedingungen mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie behaftet sind. Aktuelle Erkenntnisse aus diversen medizinischen Datenbanken (PubMed, Ovid, E-Journals) und Lehrbüchern werden hierzu in Form einer Übersichtsarbeit dargestellt und miteinander verglichen.

Ziel der Arbeit ist es, durch die Literaturrecherche Aufschluss über pharmakotherapeutische Maßnahmen bei psychiatrischen Erkrankungen zu geben, die für Patientinnen und Patienten mit einem Risikoprofil für die Entwicklung einer Hyponatriämie im klinischen Alltag von Bedeutung sein können.

Der erste Teil der Diplomarbeit widmet sich den allgemeinen physiologischen und biochemischen Aspekten des Wasserhaushalts. Im weiteren Kapitel wird die klinische Symptomatik der Hyponatriämie beschrieben und auf deren unterschiedliche Entstehungsformen, Pathogenesen sowie Therapieformen eingegangen. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften von Psychopharmaka werden in Kapitel 4 ausgeführt. Auf Hyponatriämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung im Kontext unterschiedlicher Psychopharmaka sowie unter Berücksichtigung spezifischer Risikofaktoren wird in Kapitel 5 detailliert eingegangen. Die Bedeutung einer Hyponatriämie im klinischen Alltag wird im letzten Kapitel der Arbeit thematisiert.

2. Physiologische und biochemische Aspekte des Wasserhaushalts

Im evolutionären Sinne ist das Leben im Wasser entstanden und so zeigt es sich als besonders spannend, dass wir Menschen noch die Konzentration der Elektrolyte des Urmeeres in uns tragen. Wasser- und Elektrolythaushalt sind untrennbar miteinander verbunden und bestimmen maßgeblich die Osmolalität. (3)

Der Großteil der Körperflüssigkeiten weist eine Osmolalität von etwa 290 mosm/kg H₂O auf. Aufgrund des osmotischen Gleichgewichts von Intra- und Extrazellärraum kann ein Schutz der Zellen vor größeren Volumenschwankungen gewährleistet werden. (4)

Osmorezeptoren im Hypothalamus und im Bereich des III. Ventrikels des Gehirns steuern den extrazellulären osmotischen Druck. (5)

Neben diesen tragen weiters u.a. das Adiuretin¹, das Renin-Angiotensin-System, das Atriopeptin² und die Druckdiurese zur Volumensregulation bei. (4)

Die Wasserbilanz eines Organismus ist stets in enger Verbindung mit seinem Salzgehalt. In diesem Sinne folgt jeder Aufnahme von Salz die Aufnahme von Wasser. Aldosteron reguliert über die renale Na⁺-Regulation die Aufrechterhaltung des Extrazellulärvolumens. Das antidiuretische Hormon (ADH) hingegen steuert die Osmolalität. Über den Durstmechanismus kann der Organismus die Wasseraufnahme kontrollieren. Das ADH reguliert über den Einbau von Wasserkanälen in die Hauptzellen des Sammelrohrs der Niere weiters die renale Ausscheidung von Wasser. (6)

2.1. Atriopeptin (ANP)

Das atriale natriuretische Peptid (ANP) ist ein aus 33 Aminosäuren bestehendes Peptid, dessen Synthese im rechten Vorhof des Herzens stattfindet. Die Sekretion erfolgt durch einen mit der Vorhofdehnung einhergehenden Anstieg des Vorhofdrucks, welcher durch Volumen- oder Kochsalzbelastung, Vasopressin oder Katcholamine ausgelöst werden kann. Atriopeptin steigert die renale Wasser- und Salzausscheidung, wobei direkte zelluläre

¹ Syn.: ADH = Antidiuretisches Hormon, Vasopressin

² Syn.: ANP = atriales natriuretisches Peptid

Wirkungen von ANP die Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate, eine Hemmung der Natriumrückresorption in Tubulusepithelien, eine Hemmung der Aldosteronfreisetzung durch die Nebennierenrinde und eine Hemmung der Reninfreisetzung der Niere darstellen. (7)

2.2. Angiotensin II und Renin-Angiotensin-System (RAS)

Die Biosynthese von Angiotensin II beginnt mit dem in der Leber gebildeten Angiotensinogen, welches sich durch zwei in Folge stehenden proteolytischen Spaltungen zuerst zu Angiotensin I und dann zu Angiotensin II bildet. Bei der ersten proteolytischen Spaltung ist Renin das ausschlaggebende Enzym, welches dem Angiotensinogen ein Peptidstück abspaltet, sodass Angiotensin I entstehen kann. Das Enzym ACE hingegen ist an der zweiten proteolytischen Spaltung beteiligt, sodass Angiotensin II, ein Oktapeptid, entsteht. (3)

Die zwei wesentlichsten Wirkungen von Angiotensin II sind eine direkte, kurzfristige Wirkung auf die Blutgefäße und eine Freisetzung von Aldosteron, welche eine langfristige Regulation des Blutdrucks bewirkt. Angiotensin II wirkt etwa 10-fach stärker vasokonstriktorisch auf Gefäße als Adrenalin. In Folge kommt es zu einem sehr schnellen, jedoch kurz andauernden Anstieg des arteriellen Blutdrucks. Im Zusammenhang mit der Ausschüttung von Aldosteron spricht man auch vom RAAS³ (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System). (3)

Die Steuerung des RAS erfolgt in erster Linie über die Hemmung oder Ausschüttung von Renin. Die Reninausschüttung zeigt sich bei Hypovolämie oder Blutdruckabfall über Druckrezeptoren in der Vas afferens der Nierenglomeruli gesteigert. Auch Katecholamine oder Prostaglandine können die Ausschüttung von Renin fördern. Eine verminderte Renin-Ausschüttung wird hingegen durch eine Blutdruckerhöhung im Vas afferens, durch Atriopeptin über eine erhöhte Flüssigkeitsbelastung im Vorhof, durch eine Stimulation afferenter vagaler Fasern über das autonome Nervensystem oder durch eine negative Rückkoppelung von Angiotensin II bedingt. (3)

³ Syn.: RAS (Renin-Angiotensin-System)

2.3. Aldosteron

Aldosteron wird in der Nebennierenrinde gebildet. Es gehört zur Gruppe der Steroidhormone und zeigt sich als das wichtigste und wirkungsstärkste Mineralokortikoid. Über die Steuerung der renalen Natrium-Retention hält Aldosteron das Extrazellulärvolumen konstant. Natriumkanäle werden hierbei in der Membran der Tubulusepithelzellen aktiviert bzw. eingebaut. Über die Na^+/K^+ -ATPase wird Natrium in die Tubuluszellen aufgenommen, während Kalium ausgeschieden wird. Sobald die Natriummenge im Lumen ansteigt (Natriuresis), wird vermehrt Natrium rückresorbiert und Kalium ausgeschieden. (3)

Am stärksten wird die Aldosteronsekretion von Angiotensin II stimuliert, was einen Blutdruckabfall oder Abfall des Blutvolumens signalisiert. Des Weiteren führt eine Hyponatriämie zur direkten Freisetzung von Aldosteron. (3)

2.4. Adiuretin (ADH)

Adiuretin wird im Hypothalamus gebildet, folglich zum Hypophysenhinterlappen transportiert und dort gespeichert. Das ADH hat die Aufgabe der Kontrolle der Plasmaosmolalität und so führt beispielsweise Hyperosmolalität zu dessen Freisetzung. Als Folge einer Notreaktion bewirkt ADH bei schwerer Hypovolämie und sehr niedrigem arteriellen Blutdruck eine Vasokonstriktion der Gefäße, was auch zur Namensgebung „Vasopressin“ führte. (3)

Adiuretin kann durch einen Anstieg der Plasmaosmolalität, einer Abnahme der Extrazellulärflüssigkeit oder durch einen Blutdruckabfall freigesetzt werden. Eine Hemmung der Freisetzung von ADH kann durch Atriopeptin, aber auch durch Alkohol erfolgen. (3)

2.5. Wasserbilanz im Kontext von Hypo- und Hypernatriämie

Hyponatriämie und Hypoosmolalität sind häufig Zeichen von Überwässerung. Eine Wasserintoxikation tritt auf, sobald die Aufnahme von Wasser jener der Ausscheidung überwiegt. Hyponatriämie entsteht hierbei nicht durch einen Mangel an Natrium, sondern durch Überwässerung. Durch die vermehrte Aufnahme von Wasser kommt es innerhalb kurzer Zeit zu einem Wasserübertritt vom Extra- in den Intrazellulärraum, was infolge der

verminderten Ausdehnungsmöglichkeit des Gehirns sehr rasch zu mitunter schweren Ausfallserscheinungen führen kann. (6)

Das Einströmen des Wassers in die Zelle ist durch den Abfall des osmotischen Drucks im Extrazellulärraum (EZR) durch Natriummangel begründet. Dieser Druckausgleich führt neben Zellschwellungen auch zu Hypotonie. (3)

Eine Hypernatriämie, wie auch eine erhöhte Osmolalität, ist im Gegensatz zur Hyponatriämie oft durch eine zu geringe Wasseraufnahme oder einen zu starken Wasserverlust begründet. Besonders Risikogruppen wie beispielsweise kleine Kinder, ältere Menschen sowie Patientinnen und Patienten mit Diabetes insipidus sind von diesem Ungleichgewicht betroffen. (6)

3. Klinische Symptomatik der Hyponatriämie

3.1. Definition

Die Serum-Referenzbereiche von Natrium liegen bei Erwachsenen zwischen 136 - 148 mmol/l, bei Kindern zwischen 133 - 145 mmol/l. (8)

Eine Hyponatriämie ist definiert durch ein Serum-Natrium unter 135 mmol/l. Die Hyponatriämie muss von einer Pseudohyponatriämie differenziert werden. Bei dieser liegen bei Hypertriglyzeridämie und Paraproteinämie durch Anwendung einer photometrischen Methode falsch-niedrige Bestimmungen des Serum-Natriums vor. Epidemiologisch lässt sich bei bis zu 10 % der Krankenhauspatientinnen und Krankenhauspatienten eine Hyponatriämie finden. In der WHO-Klassifikation ICD-10 wird der Hyponatriämie E87.1 zugeteilt. (1)

3.2. Einteilung und Ätiologie

Die Einteilung der Hyponatriämie erfolgt anhand des Füllungszustandes des Extrazellulärraums in eine hypovolämische Hyponatriämie, eine euvolämische Hyponatriämie und eine hypervolämische Hyponatriämie. (1)

3.2.1. Hypovolämische Hyponatriämie

Bei der hypovolämischen Hyponatriämie handelt es sich um eine Form der Hyponatriämie, bei der ein Natrium- und Wassermangel vorherrscht, wobei sich der Natriumverlust stärker ausgeprägt zeigt als der Wassermangel. Die Ursache der hypovolämischen Hyponatriämie kann durch einen renalen Salzverlust, ausgelöst beispielsweise durch Diuretika (insbesondere Thiazide), Salzverlustnieren bei interstitieller Nephritis, Hypoaldosteronismus, renal-tubuläre Azidose, Ketonurie oder osmotischer Diurese begründet sein. Ein extrarenaler Salzverlust kann des Weiteren durch gastrointestinale Symptomaten wie beispielsweise Erbrechen, Diarrhö, Pankreatitis oder Peritonitis entstehen. Auch zerebrale Erkrankungen nach Kopfverletzungen oder neurochirurgischen Eingriffen, die einen Verlust von Na^+ und Cl^- im Urin zur Folge haben, können durch ein niedriges effektives arterielles Blutvolumen (EABV) und eine vermehrte ADH-Sekretion bedingt sein. (1)

3.2.2. Euvolämische Hyponatriämie

Die euvolämische Hyponatriämie⁴ folgt häufig einer ADH-vermittelten Reduktion der renalen Ausscheidung von freiem Wasser. Das SIADH kann als Ursache für diese Form der Hyponatriämie in Frage kommen. Dieses Syndrom kann durch diverse Pharmaka wie unter anderem Opioide, NSAR, Barbiturate, Cyclophosphamid, Antidepressiva, Antipsychotika, Carbamazepin, Chlorpropamid oder Clofibrat ausgelöst werden. Zudem können paraneoplastische Veränderungen, zentralvenöse Störungen, aber auch pulmonale Prozesse zum SIADH führen. Neben dem SIADH können eine Glukokortikoiddefizienz bei sekundärer Nebenniereninsuffizienz, in seltenen Fällen eine Hypothyreose, eine Wasserintoxikation, sportliche Extrembelastungen (z.B. Marathon-Lauf) oder eine primäre Polydipsie bzw. psychogene Polydipsie eine euvolämische Hyponatriämie verursachen. (1)

3.2.3. Hypervolämische Hyponatriämie

Bei der hypervolämischen Hyponatriämie liegt ein Überschuss an Natrium und Wasser im Extrazellulärvolumen vor, wobei der Wasserüberschuss überwiegt. Zugrundeliegend für

⁴ Syn.: normovolämische Hyponatriämie

diese Form der Hyponatriämie sind Erkrankungen wie beispielsweise eine Leberzirrhose, eine chronische Herzinsuffizienz oder ein nephrotisches Syndrom. (1)

3.3. Pathomechanismen arzneimittelinduzierter Hyponatriämie

Über die Pathomechanismen arzneimittelinduzierter Hyponatriämie kann nach Liamis et al. in Tabelle 1 ein Überblick über Wirkstoffgruppen gegeben werden, die in differenzierter Weise zu einer Hyponatriämie führen können. (9,10)

Tabelle 1: Differenzielle Pathomechanismen bei arzneimittelinduzierter Hyponatriämie (Quelle: Eigene Darstellung nach Liamis et al., 2008) (9,10)

| Wirkstoffgruppen (Hauptgruppen) | Untergruppen bzw. Präparate (Beispiele) |
|--|---|
| Wirkung auf die Natrium- und Wasserhomöostase | |
| Diuretika | Thiazide, Indapamid, Amilorid, Schleifendiuretika |
| andere Hypertensiva | ACE-Hemmer |
| Steigerung der ADH-Synthese bzw. -freisetzung | |
| Antidepressiva | Trizyklische Antidepressiva, SSRI, MAO-Hemmer |
| Antipsychotika | Phenothiazine (Thiodazin) |
| | Butyrophenone (Haloperidol) |
| Antikonvulsiva | Carbamazepin |
| | Valproat |
| Zytostatika/Immuntherapeutika | Alkylanzien, Platinpräparate (Cisplatin, Carboplatin), Vinca- Alkaloide, andere (Methotrexat, Interferone, monoklonale Antikörper) |
| Sonstige | Opiate, ACE-Hemmer |
| Potenzierung des ADH-Effekts | |
| Antikonvulsiva | Carbamazepin, Lamotrigin |
| Antidiabetika | Tolbutamin, Alkylanzien (Cyclophosphamid) |
| Sonstige | NSAR |
| Wirkung auf hypothalamische Osmorezeptoren | |
| Antidepressiva | Venlafaxin |
| Antikonvulsiva | Carbamazepin |

Der bei Psychopharmaka Hyponatriämie-induzierende Effekt der Steigerung der ADH-Synthese bzw. -Freisetzung kann durch beispielsweise Antikonvulsiva oder Antidiabetika verstärkt werden. Näheres zu bereits bekannten Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und weiteren Arzneimitteln wird in Kapitel 5.4.5. ausgeführt. (9,10)

3.4. Symptomatik

Das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Entwicklung einer Hyponatriämie sind ausschlaggebend für deren klinische Symptomatik. Sowohl leichte Formen als auch sich langsam entwickelnde mittelschwere Hyponatriämieformen können asymptomatisch verlaufen. Bei Werten des Serum- Na^+ von 120 - 130 mmol/l können Symptomaten wie Adynamie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen oder Somnolenz auftreten. Bei sich sehr rasch entwickelnden, schweren Hyponatriämieformen kann es vermehrt zu Stürzen, Gedächtnisstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfällen, Koma und letalem Ausgang durch Einklemmung des Hirnstamms kommen. (1)

Zeigt sich ein akuter Abfall des Serum- Na^+ -Wertes unter 110 mmol/l kann sich innerhalb von zwei Tagen ein lebensbedrohliches Hirnödem entwickeln. Dies ist meist eine postoperative Folge neurochirurgischer Eingriffe, kann jedoch auch durch eine Wasserintoxikation durch Infusionen hypotoner Lösungen ausgelöst werden. (2)

Eine akute Hyponatriämie wird von einer chronischen Hyponatriämie unterschieden. Bei einer akuten Hyponatriämie können sich neben oben erwähnten Symptomen wie Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen auch psychopathologische Symptome wie Orientierungsstörungen und Halluzinationen ausbilden. Bei Serum- Na^+ -Konzentrationen unter 108 mmol/l kann es zu einer massiven Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit tonisch-klonischen Anfällen und Koma innerhalb einer Stunde kommen. Eine länger anhaltende Hyponatriämie unter 110 mmol/l kann in Zusammenhang mit Desorientiertheit oder Muskelkrämpfen stehen, wobei ein langsamer Abfall von Serum- Na^+ -Konzentrationen zunächst meist klinisch unauffällig bleibt. Ursachen von chronischen Hyponatriämien liegen meist in einer natriumarmen Diät, Diuretikatherapie oder Einnahme von Antidepressiva oder Antiepileptika. Menschen mit einer Alkoholabhängigkeit sowie Menschen mit einer Leberinsuffizienz oder mit kachektischer Symptomatik sind besonders gefährdet, eine klinisch nicht in Erscheinung tretende, chronische Hyponatriämie aufzuweisen. (2)

Eine neurologische Symptomatik durch eine Hyponatriämie zeigt sich weniger im Absolutwert der Konzentration von Natrium im Serum, als in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit der Elektrolytverschiebung. Eine zentrale pontine Myelinolyse kann durch eine zu rasche Natriumsubstitution von über 12 mmol Na⁺/l/24 Stunden als schwere neurologische Komplikation hervorgerufen werden. Eine zu schnelle Korrektur der chronischen Hyponatriämie kann Hyperventilationen, gelegentliche tonisch-klonische Anfälle, Dysarthrie, Dysphagie und Lähmungen der Extremitäten nach sich ziehen. (2)

3.5. Diagnostik

Die Labordiagnostik ist für die ätiologische Einteilung einer Hyponatriämie entscheidend. Die Konzentration von Natrium sowie die Osmolalität können hierfür im Blutserum und im Urin nachgewiesen werden. (2)

Der Grenzwert des Urin-Na⁺ von 20 mmol/l differenziert eine renale von einer nicht-renalen Ursache. Urin-Na⁺-Werte unter 20 mmol/l zeigen sich typischerweise bei Hyponatriämien, welche nicht primär auf renale Ursachen zurückzuführen sind, wie beispielsweise bei Flüssigkeits- und Kochsalzverlusten oder Herz- bzw. Leberinsuffizienz. Urin-Na⁺-Werte über 20 mmol/l hingegen geben einen Hinweis auf renale Na⁺-Verluste, wie z.B. bei Salzverlustnieren, Diuretika-Einnahme, Niereninsuffizienz oder SIADH. (5)

In Tabelle 2 finden sich die genauen Diagnosekriterien für ein SIADH nach Ellison et al. (9,11)

Tabelle 2: Diagnosekriterien SIADH (Quelle: Eigene Darstellung nach Ellison et al., 2007) (9,11)

| Obligate Kriterien | Unterstützende Kriterien |
|--|---|
| erniedrigte Plasmaosmolalität (< 280 mosmol/kg H ₂ O) | Harnsäure (Serum) < 4 mg/dl |
| erhöhte Urinosmolalität (> 100mosmol/kg H ₂ O) | Harnstoff (Serum) < 10mg/dl |
| klinische Euvolämie: <ul style="list-style-type: none"> - keine klinischen Zeichen einer Volumendepletion (keine Orthostase, Tachykardie, reduzierter Hautturgor, trockene Schleimhäute) - keine Zeichen einer Volumenüberladung (keine Ödeme, Aszites, Bluthochdruck) | keine Korrektur durch 0,9 % NaCl i.v. |
| Urinnatrium > 40 mmol/l (bei normaler Salzaufnahme) | keine Korrektur durch Flüssigkeitsrestriktion |
| normale Schilddrüsen- und Nebennierenfunktion | pathologischer Wasserbelastungstest |
| keine Anwendung von Diuretika | erhöhte Serumspiegel für ADH |

3.6. Differenzialdiagnosen

Neben der bereits im Kapitel der Definition von Hyponatriämie erwähnten Pseudohyponatriämie sollte als weitere Differenzialdiagnose der Hyponatriämie - bei Vorliegen einer pseudobulbären Symptomatik - eine Basilaris-Thrombose in Betracht gezogen werden. Insbesondere ist auf Elektrolytwerte und eine vorangegangene Infusionstherapie zu achten. Zu weiteren Differenzialdiagnosen der Hyponatriämie zählen eine Herpes-Enzephalitis sowie die Wernicke-Enzephalopathie bei Menschen mit Alkoholabhängigkeit. (2)

3.7. Therapie

Die Therapie der Hyponatriämie sollte zum einen in einer kausalen Therapie der zugrundeliegenden Grunderkrankung, zum anderen auch in einer symptomatischen Therapie - je nach Hyponatriämieform - liegen. (1)

3.7.1. Akute symptomatische Hyponatriämie

Diese meist kurzfristig, in unter 48 Stunden entstandene Hyponatriämieform wird mit einer Infusion von 100 ml oder 2 ml/kg KG einer 3%igen NaCl-Lösung behandelt. Nach einer Anhebung des Serum-Natriums um 2 - 4 mmol/l zeigt sich meist eine Besserung der klinischen Symptomatik. Bei Verbesserung des Zustandes der Patientin oder des Patienten wird folglich die Infusion beendet oder die Infusionsgeschwindigkeit auf 0,5 ml pro Stunde reduziert. (1)

3.7.2. Chronische symptomatische Hyponatriämie

Bei der chronischen symptomatischen Hyponatriämie ist es wichtig, Korrekturen langsam zu regulieren (nicht über 6 mmol/l in 24 Stunden), da ein zu rascher Anstieg der Na⁺-Konzentration im Serum zu einem osmotischen demyelinisierenden Syndrom (ODS) mit meist pontiner Myelinolyse führen kann. Engmaschige Kontrollen des Serum-Natriums sind unbedingt vorzunehmen. Bei Patientinnen und Patienten mit nur mild ausgeprägter Hyponatriämie ohne Symptomatik ist es nicht dringend notwendig zu substituieren. (1)

3.7.3. Hyponatriämie bei SIADH

Bei Vorliegen einer Hyponatriämie durch ein SIADH sollte die Trinkmenge auf 500 bis 1000 ml pro Tag beschränkt werden. Des Weiteren wird ein Absetzen der potenziell auslösenden Pharmaka empfohlen. Wichtig zu beachten ist, dass eine unangemessene Therapie mit 0.9%iger NaCl-Lösung das Serum-Natrium weiter absenken kann. (1)

3.7.4. Zusätzliche Therapieoptionen

Die Behandlung einer Hyponatriämie hängt von der Serum-Osmolalität, dem Flüssigkeitsvolumen und der Klassifikation der Hyponatriämie der Patientinnen und Patienten ab und muss dementsprechend individuell abgestimmt werden. Schleifendiuretika – beispielsweise Furosemid 20 - 40 mg pro Tag i.v. – können genutzt werden, um eine leichte Diurese zu fördern. Sehr schwerwiegende, akute Formen von Hyponatriämie können eine Dosierung von Furosemid bis zu 1mg/kg Körpergewicht erfordern (in Kombination mit einem Elektrolytersatz mit hypertoner 3%iger Kochsalzlösung). Weniger bekannte Therapieoptionen für eine Hyponatriämie, die mit SIADH in Zusammenhang steht, sind

Ureakristalle (30 - 60 g pro Tag p.o.), Demeklozyklin-Hydrochlorid (600 - 1200 mg pro Tag), Phenytoin-Natrium (200 - 300 mg pro Tag) oder Lithium-Carbonat (600 - 1200 mg pro Tag). Die angeführten Therapieoptionen sind jedoch aufgrund einer unzureichenden Effektivität, einer möglicherweise zu späten Verabreichung oder toxischen Wirkung keine erste Wahl zur Therapie einer Hyponatriämie. (12)

Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten können zur Behandlung einer Hyponatriämie eingesetzt werden. Bisher sind fünf Vertreter sogenannter Vaptane in Verwendung: Conivaptan, Movavaptan, Tolvaptan, Satavaptan und Lixivaptan. Movavaptan ist in Japan seit 2006 zur Behandlung paraneoplastischer Hyponatriämie zugelassen. Tolvaptan ist beispielsweise in den USA in der Behandlung euvolämischer und hypervolämischer Hyponatriämie genehmigt, in der EU zur Behandlung von SIADH. Für eine Behandlung einer hypovolämischen Hyponatriämie sind Vaptane nicht indiziert. Die Startdosierung einer Therapie mit Tolvaptan sollte bei 15 mg pro Tag p.o. liegen und um jeweils 15 mg pro Tag bis zu 60 mg pro Tag gesteigert werden (je nach individuellem Natrium-Wert). Aufgrund eines Metabolismus von Tolvaptan über CYP3A sollte eine Komedikation mit anderen CYP3A-Hemmern vermieden werden. Der Einsatz von Vaptanen wird kontrovers diskutiert - nicht zuletzt aufgrund einer möglicherweise zu raschen Korrektur des Natriumwertes und einer damit einhergehenden Gefahr der pontinen Myelinolyse. Voraussetzung für den Einsatz von Vaptanen ist zudem eine gute Nierenfunktion. (13)

4. Allgemeine pharmakologische Eigenschaften von Psychopharmaka

4.1. Definition und Einteilung

Als Psychopharmaka definieren sich Arzneistoffe, die zur Behandlung psychischer Erkrankungen eingesetzt werden, indem sie einen psychotropen Effekt auf das zentrale Nervensystem ausüben. (14)

Die Einteilung der Psychopharmaka orientiert sich an den psychopathologischen Symptomen der Patientinnen und des Patienten, wodurch sich eine Klassifikation in

Antidepressiva, Neuroleptika, Tranquillantien, Stimmungsstabilisatoren und Stimulantien ergibt. (15)

Auch Antidementiva sowie Psychopharmaka zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Alkoholabhängigkeit zählen im weiteren Sinne zu dieser Einteilung. (14)

4.2. Indikationen

Aufgrund ihrer stimmungsaufhellenden sowie antriebssteigernden Wirkung werden Antidepressiva hauptsächlich zur Behandlung affektiver Störungen angewendet. Diese kommen jedoch nicht zuletzt aufgrund einer psychomotorisch dämpfenden Wirkung bei einer Vielzahl an weiteren psychischen Störungen wie Angsterkrankungen, Zwangsstörungen, Posttraumatischen Belastungsstörungen, Schlafstörungen, Entzugssyndromen als auch bei chronischen Schmerzzuständen zum Einsatz. (14)

Indikationen für Neuroleptika (Syn.: Antipsychotika) sind die Akutbehandlung und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie, Behandlung der akuten Manie, Behandlung psychotischer bzw. wahnhafter Depressionen, die Behandlung akuter Erregungszustände, psychomotorischer Unruhe oder psychotischer Symptomatik im Rahmen diverser psychischer Störungen. Weitere Indikationen für Neuroleptika sind Schlafstörungen sowie die Behandlung von Erbrechen und Neuroleptanalgesie. (14)

Zu den Tranquillantien zählen Anxiolytika und Hypnotika, welche nicht eindeutig voneinander abgrenzbar sind. Anxiolytika wie z.B. Benzodiazepine können in höherer Dosierung sowohl anxiolytisch als auch sedierend, hypnotisch und narkotisch wirken. Anxiolytika werden zur Angst- und Spannungslösung eingesetzt, Hypnotika zur Therapie von Schlafstörungen als auch als Prämedikation bzw. zur Narkoseeinleitung. (14)

Stimmungsstabilisatoren (Syn.: Phasenprophylaktika) werden primär zur Stabilisierung depressiver oder manischer Stimmungsschwankungen eingesetzt. Mit der Ausnahme von Lithium handelt es sich bei Stimmungsstabilisatoren um eine Substanzgruppe, die ursprünglich vor allem als Antiepileptikum eingesetzt wurde und auch heute klinische Anwendung in der Therapie von Epilepsie findet. (14)

Psychostimulantien (Syn.: Psychoanaleptika) werden aufgrund ihrer antriebssteigernden Wirkung bei Patientinnen und Patienten mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) und Narkolepsie angewendet. (14)

Antidementiva werden zur Verbesserung von Gedächtnisleistungen, Aufmerksamkeit und Konzentration bei Patientinnen und Patienten mit Demenzerkrankungen eingesetzt. (14)

4.3. Klassifikation

Die Gruppen der Antidepressiva werden in „Klassische Antidepressiva“, „Neuere Antidepressiva“ und „Pflanzliche Präparate“ unterteilt. Zu den „Klassischen Antidepressiva“ zählen die Gruppen der Trizyklischen Antidepressiva (TCA), Tetrazyklischen Antidepressiva und Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer). Zu den wichtigsten Wirkstoffen der Gruppe der TCA zählen Imipramin, Amitriptylin, Nortriptylin und Doxepin, zur Gruppe der Tetrazyklischen Antidepressiva Maprotilin. Wichtige Vertreter der Gruppe der MAO-Hemmer sind Trancylpromin und Moclobemid. (14)

Bei den „Neueren Antidepressiva“ differenziert man die Gruppen der Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRI), der Selektiven Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SNRI), der Dualen Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSNRI), der Alpha2-Antagonisten als auch der Dualen Serotonin-2a-Antagonisten und SSRI und pflanzlichen Präparate. Zu den SSRI zählen unter anderem Fluoxetin, Paroxetin, Fluvoxamin, Citalopram, Sertralin oder Escitalopram. Wichtige Vertreter von SNRI ist Reboxetin, von SSNRI Venlafaxin und Duloxetin, von Alpha2-Antagonisten Mianserin und Mirtazapin, von Dualen Serotonin-2a-Antagonisten und SSRI Trazodon. (14) Als Serotonin (5-HT₂)-Antagonisten und Rückaufnahme-Inhibitor ist der Wirkstoff Trazodon vertreten. (16) Substanzen anderer Wirkmechanismen sind beispielsweise Trimipramin oder Bupropion. Wichtige Vertreter pflanzlicher Präparate stellen Johanniskraut-Extrakte dar. (14)

Ein weiteres im klinischen Gebrauch stehendes Klassifikationsschema für tri- und tetrazyklische Antidepressiva ist das Kielholz-Schema, bei welchem die Wirkqualität als Klassifikationskriterium steht. Es werden hierbei sedierende Antidepressiva vom Amitriptylin-Typ von antriebssteigernden Antidepressiva vom Desipramin-Typ unterschieden. Antidepressiva vom Imipramin-Typ nehmen eine Mittelstellung zwischen den beiden genannten ein. (14)

Neuroleptika werden in die Gruppe der klassischen Neuroleptika (Syn.: konventionelle Neuroleptika, typische Neuroleptika) und atypischen Neuroleptika unterteilt. Die klassischen Neuroleptika werden aufgrund ihrer chemischen Struktur und ihrer neuroleptischen Potenz weiter unterteilt. Nach der chemischen Struktur differenzieren sich die Gruppen der Trizyklischen Neuroleptika mit Phenothiazin- und Thioxanthen-Derivaten, der Butyrophenon-Derivate und der Diphenylbutylpiperidine. Zu den Phenothiazin-Derivaten zählen unter anderem die Wirkstoffe Thioridazin, Perazin, Levomepromazin, Promethazin, Chlorpromazin, Perphenazin und Fluphenazin, zu den Thioxanthen-Derivaten Chlorprotixen und Flupentixol. Bedeutsame Vertreter der Butyrophenonderivate sind Haloperidol, Bromperidol, Benperidol und Trifluoperidol. Vertreter der Diphenylbutyl-Derivate sind Pimozid und Fluspirilen. (14)

Klassische schwach wirksame Neuroleptika sind unter anderen Levomepromazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol, Flupentixol, Dixyrazin und Melperon. Typischer Wirkstoff eines stark wirksamen Neuroleptikums ist Haloperidol. (16)

Zu den Tranquillantien zählen die Substanzgruppen der Benzodiazepine, der sogenannten „Non-Benzodiazepin-Hypotika“ und Barbiturate. (14)

Benzodiazepine werden je nach ihrer Halbwertszeit erneut in Benzodiazepine mit kurzer, mittellanger und langer Halbwertszeit unterteilt. Ultrakurz wirksam ist Midazolam. Sehr kurz (weniger als 6 Stunden) wirksam sind Substanzen wie Triazolam oder Brotizolam. Vertreter kurz (12 - 18 Stunden) wirksamer Substanzen sind Lorazepam, Oxazepam, Lormetazepam, Nitrazepam und Flunitrazepam. Zum Mittelbereich mit ca. 24 Stunden Halbwertszeit zählen unter anderem Bromazepam oder Alprazolam, zu den lang wirksamen Benzodiazepinen Chlordiazepoxid, Clobazam, Diazepam oder Prazepam. (16)

Zu weiteren Anxiolytika werden β -Rezeptorenblocker gezählt, sowie Buspiron und Antidepressiva, vor allem aus der Gruppe der SSRI. Weiters werden unter anderem pflanzliche Präparate wie Hopfen- und Baldrianpräparate sowie manche Antihistaminika wie Diphenhydramin oder Doxylamin den Hypnotika zugeordnet. (14)

Wichtige Vertreter der Substanzgruppe der Stimmungsstabilisatoren sind Lithium, Valproinsäure, Carbamazepin und Lamotrigin. (14)

Zu den Psychostimulantien zählen Methylphenidat, Modafinil und im weiteren Sinn auch Antidepressiva wie Desipramin, Reboxetin oder Venlafaxin. (14)

Antidementiva werden in Acetylcholinesterase-Hemmer, Glutamatmodulatoren und andere Nootropika unterteilt. (14)

4.4. Wirkmechanismen

Antidepressiva werden nach drei relevanten Wirkmechanismen unterteilt, den Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren, den α_2 -Adrenozeptorantagonisten und den Monoaminoxidaseinhibitoren. Bei Antidepressiva, die als Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren wirken, normalisieren diese bei längerfristiger Gabe die noradrenerge und serotoninerge Neurotransmission im Zentralnervensystem (ZNS). Der Ursache für depressive Erkrankungen liegt die Hypothese zu Grunde, dass bei diesen ein Monoaminmangel gilt, der zu einer veränderten Empfindlichkeit prä- und postsynaptischer Rezeptoren für die Monoamine Noradrenalin und Serotonin (5-HT) führt. Trizyklische Antidepressiva hemmen eine neuronale Wiederaufnahme von Noradrenalin und/oder Serotonin durch Blockade entsprechender Transporter. SSRI hingegen agieren als sogenannte selektive Inhibitoren, welche die Wiederaufnahme von Serotonin und/oder Noradrenalin hemmen, ohne dass eine bedeutsame Interaktion mit Neurotransmitterrezeptoren auftritt. (15)

Antidepressiva, die als α_2 -Adrenozeptorantagonisten wirken, wie beispielsweise Mianserin oder Mirtazapin, liegt die Freisetzung von Noradrenalin bzw. Serotonin durch Blockade präsynaptischer α_2 -Autorezeptoren an noradrenergen Neuronen oder durch Blockade präsynaptischer α_2 -Heterorezeptoren an serotoninerger Neuronen zugrunde. (15)

Bei Antidepressiva, die als Monoaminoxidaseinhibitoren wirken, kommt es zu einer Hemmung einer oder beider Subtypen des mitochondrialen Enzyms Monoaminoxidase (MAO-A und MAO-B). (15)

Der antipsychotischen Wirkung von Neuroleptika liegt die Hypothese zugrunde, dass für die Entwicklung von Halluzinationen, Wahn und Erregung eine Überaktivität dopaminerger Neuronensysteme vorherrscht. Neuroleptika wirken an Dopaminrezeptoren (D1 bis D5) antagonistisch. Alle Antipsychotika hemmen den D2-Typ, lediglich Clozapin wirkt am D4-

Typ noch stärker hemmend. Die antipsychotische Wirkung manifestiert sich trotz sofort einsetzender D2-Rezeptor-Blockade nur langsam, in Tagen bis Wochen, da es gleichzeitig zu einer gesteigerten Freisetzung von Dopamin kommt. (15)

Bei Benzodiazepinen wird die hemmende Funktion GABAerger Neurone durch die Interaktion mit Omegarezeptoren auf der neuronalen Zellmembran verstärkt, wodurch die Bindungsfähigkeit von GABA an GABA_A-Rezeptoren erhöht wird und es durch vermehrten Chloridioneneinstrom zu einer Hyperpolarisation und somit Mindererregbarkeit der Nervenzellen kommt. (14)

Der Wirkmechanismus von Lithium konnte bislang noch nicht ausreichend geklärt werden. Lithium greift im therapeutischen Serumspiegel in das Second-messenger-System des Phosphoinositolstoffwechsels ein. (15)

Ebenso steht der Wirkmechanismus von Carbamazepin in Frage. Eine Hemmung spannungsabhängiger Natriumkanäle und calciumantagonistische Effekte stehen zur Diskussion. (14)

Methylphenidat bewirkt eine Hemmung der Rückaufnahme von Dopamin aus dem synaptischen Spalt, was durch eine Blockierung des Dopamintransporters bedingt ist. Der Wirkmechanismus von Modafinil ist noch nicht ausreichend geklärt. (14)

Acetylcholinesterase-Hemmer, aus der Gruppe der Antidementiva, hemmen den Abbau von Acetylcholin, sodass es zu einer erhöhten Konzentration von Acetylcholin im synaptischen Spalt kommt. Glutamatmodulatoren hingegen reduzieren die schädliche Überstimulation glutamaterger Neurone. Glutamatmodulatoren wirken, indem sie die schädliche Überstimulation von glutamatergen Neuronen reduzieren. (14)

4.5. Pharmakodynamik

Die bedeutsamste therapeutische Wirkung von Antidepressiva ist eine Depressionslösung bzw. Stimmungsaufhellung. Die meisten TCA, Mianserin, Mirtazapin, jedoch auch Imipramin und Clopramin wirken psychomotorisch dämpfend, bedingt durch eine Affinität zu H1-Rezeptoren, wohingegen SSRI, Venlafaxin, Reboxetin, Nortriptylin, Desipramin und Tranlycypamin und Moclobemid psychomotorisch aktivierend wirken. Die

psychomotorische Aktivierung birgt zu Beginn der Therapie ein erhöhtes Suizidrisiko in sich. Anxiolyse zeigt sich am ausgeprägtesten bei Clomipramin und SSRI, antisuizidale Wirkung bei sedierenden TCA und ausgewählten SSRI. (15)

Bei den Neuroleptika werden drei Hauptwirkungen differenziert. Einerseits zielen sie auf eine Beseitigung bzw. Abschwächung produktiver psychotischer Symptome, der sogenannten Positivsymptomatik einer Schizophrenie mit Denkstörungen, Wahnideen oder Halluzinationen, andererseits auf eine Abschwächung von Negativsymptomen mit Verarmung der Sprache, affektiver Verflachung, sozialem Rückzug bzw. Apathie. Hierbei zeigen sich atypische Neuroleptika besser wirksam als klassische Neuroleptika. Weitere Hauptwirkung von Neuroleptika ist die Sedierung, wobei wichtige Vertreter Levomepromazin, Melperon, Clozapin, Olanzapin und Quetiapin sind. (15)

Benzodiazepine zeigen eine allgemein beruhigende und dämpfende Wirkung, weshalb sie therapeutisch zur Anxiolyse, Schlafförderung, zentraler Muskelrelaxation und aufgrund ihrer antiepileptischen Wirkung eingesetzt werden. (15)

Lithium bewirkt eine Normalisierung bei einer bestehenden manischen Episode. Zudem hat es eine prophylaktische Wirkung gegen manische und depressive Rezidive sowohl bei mehrphasig unipolaren als auch mehrphasig bipolaren affektiven Störungen. Lithium hat keine eigene antidepressive Wirksamkeit, kann jedoch andere Antidepressiva verstärken. Zudem hat Lithium eine suizidprophylaktische Wirkung. (15)

Valproinsäure kommt sowohl in der Epilepsie-Behandlung zum Einsatz als auch in der Akuttherapie und Rezidivprophylaxe bei bipolaren affektiven Störungen. Lamotrigin ist ebenfalls ein Antiepileptikum und wird insbesondere zur Rezidivprophylaxe von Depressionen im Rahmen bipolarer affektiver Störungen eingesetzt. Das Antiepileptikum Carbamazepin findet vor allem im Rahmen von Benzodiazepin- und Alkoholentzug Anwendung und in der Akutbehandlung von Manien und schizomanischen Episoden. Insbesondere bei Unwirksamkeit von Lithium wird Carbamazepin als Phasenprophylaxe bipolarer und schizoaffektiver Störungen eingesetzt. (14)

Bei der Therapie mit Stimulantien sind die euphorisierende Wirkung von Dopamin und die zentral stimulierende, antriebssteigernde Wirkung von Noradrenalin von Bedeutung. Die synonyme Bezeichnung als sogenannte Weckamine begründet sich in der vorübergehenden

Leistungssteigerung, Unterdrückung des Hungergefühls und der Zunahme des Wachzustandes durch Unterdrückung von Schlaf und Müdigkeit. (15)

Acetylcholinesterase-Hemmer, welche in der Behandlung von Alzheimer-Demenz eingesetzt werden, gleichen ein cholinerges Defizit der Grunderkrankung aus. Cholinerge Innervation des Kortex und Hippocampus sind für Aufmerksamkeitsprozesse und Gedächtnisleistungen relevant. Neuropathologische Veränderungen bei Alzheimer-Demenz finden neben den limbischen und paralimbischen Strukturen auch in den cholinergen Projektionskernen des basalen Vorderhirns statt. (14)

4.6. Pharmakokinetik

Die Verstoffwechslung zahlreicher Psychopharmaka erfolgt über das sogenannte Cytochrom-P450-Enzymsystem der Leber. Insbesondere die CYP450-Isoenzyme CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, und CYP3A4 sind hierbei von Bedeutung. Bei den CYP450-Isoenzymen CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 treten bei 10 % der Bevölkerung genetische Polymorphismen auf, was einen ausgeprägt starken oder schwachen Abbau der Psychopharmaka zur Folge haben kann. Jedoch auch für Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka spielen diverse Genvariationen eine besondere Rolle, wie in Kapitel 5.4.5. weiter ausgeführt wird. (14)

Sowohl trizyklische als auch nicht-trizyklische Antidepressiva sind sehr lipophil und werden gut resorbiert. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei über 50 %, die Plasmaproteinbindung mit der Ausnahme von Venlafaxin (30 %) bei über 90 %. Die Elimination erfolgt durch Metabolisierung. (15)

In Tabelle 3 finden sich Beispiele von Antidepressiva wieder, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden und für die Verstoffwechslung von Psychopharmaka von besonderer Bedeutung sind. (14)

Tabelle 3: Beispiele für Antidepressiva, die über CYP450-Enzyme metabolisiert werden (Quelle: Eigene Darstellung nach Lieb et al., 2008) (14)

| Enzym | Substrat |
|----------|--|
| CYP2D6 | Amitriptylin, Maprotilin, Nortriptylin, Imipramin, Paroxetin, Mirtazapin |
| CYP2C9 | Amitriptylin |
| CYP2C19 | Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Citalopram, Moclobemid |
| CYP3A3/4 | Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin, Venlafaxin, Sertralin, Mirtazapin |

Neuroleptika zeigen sich ebenfalls sehr lipophil. Es erfolgt meist eine gute Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt. Die Bioverfügbarkeit liegt aufgrund eines stark ausgeprägten First-Pass-Effekts bei maximal 60 %, die Plasmaeiweißbindung bei meist über 90 %. Die Gewebegängigkeit ist gut (mit einem hohen Verteilungsvolumen). Der Metabolismus von Neuroleptika ist meist sehr gut ausgeprägt. Manche Neuroleptika können in Depotformulierungen intramuskulär appliziert werden (mit einer Wirkdauer von 2 - 4 Wochen). (15)

Den pharmakinetischen Eigenschaften von Benzodiazepinen liegt ebenfalls eine Lipophilie zugrunde. Es erfolgt eine schnelle Resorption, die Bioverfügbarkeit liegt bei über 80 %, die maximale Plasmakonzentration ist zumeist bei 1 - 2 Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Die Elimination erfolgt vorwiegend durch eine Metabolisierung mit anschließender renaler Elimination. Hierbei werden die vier Metabolisierungstypen des Diazepam-, Oxazepam-, Nitrazepamtyps sowie des Typs der tetrazyklischen Benzodiazepine unterschieden. (15)

Bei Lithium erfolgt nach einer oralen Einnahme eine relativ schnelle und nahezu vollständige Resorption, die Bioverfügbarkeit liegt bei über 85 %. Der maximale Plasmaspiegel ist nach etwa 2 Stunden erreicht. Im proximalen Tubulus werden etwa 80 % rückresorbiert und es kann zu einer niedrigen tubulären Na⁺-Konzentration mit folgender Hyponatriämie kommen. Insbesondere bei starken Natriumverlusten durch beispielsweise Erbrechen, starkes Schwitzen oder natriumarmer Kost kann ein erhöhtes Intoxikationsrisiko vorherrschen. (15)

Die Bioverfügbarkeit von Valproinsäure liegt bei annähernd 100 % und ist ebenfalls größtenteils an Plasmaproteine gebunden. Valproinsäure wird durch diverse Oxidations- und Konjugationsprozesse metabolisiert. (14)

Die Resorptionszeit von Carbamazepin beträgt 2 - 8 Stunden, die Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 80 %. Carbamazepin ist zu 80 % an Serumalbumine gebunden. (14)

Stimulantien sind gut lipidlöslich, es erfolgt eine fast vollständige Resorption aus dem Dünndarm mit teils unveränderter Ausscheidung und Hydroxylierung und Konjugation mit Glucuronsäure, sowie eine renale Elimination. (15)

Bei den Acetylcholinesterase-Hemmern sind die Halbwertszeiten und die Bioverfügbarkeit sehr unterschiedlich. Bei Donezepil zeigt sich eine orale Bioverfügbarkeit von etwa 40 % und eine Halbwertszeit von etwa 3 Tagen. Galantamin hingegen hat eine Bioverfügbarkeit von über 85 % und eine Plasma-Halbwertszeit von etwa 6 Stunden, sodass 2 - 3 Dosierungen pro Tag empfohlen werden. Rivastigmin hat eine sehr kurze Halbwertszeit von unter 2 Stunden, muss jedoch aufgrund einer pseudo-irreversiblen Bindung mit Acetylcholinesterase, welche zu einer Reduktion der Acetylcholinesterase-Aktivität für etwa 10 Stunden führt, nur 2 mal täglich als transdermales Pflaster verabreicht werden. Glutamatmodulatoren haben eine HWZ von 60 - 100 Stunden und werden zu 80 % unverändert renal ausgeschieden. (14)

4.7. Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen ergeben sich bei den Antidepressiva aus einer Blockade von Histamin (H₁)-Rezeptoren, cholinergen Rezeptoren, adrenergen Rezeptoren, Serotonin (5-HT₂)-Rezeptoren und Serotonin (5-HT₃)-Rezeptoren. Die Blockade von Histamin (H₁)-Rezeptoren kann eine Sedierung oder Gewichtsabnahme bewirken, die Blockade von cholinergen Rezeptoren Mundtrockenheit, Schwitzen, Sinustachykardie, Obstipation, Miktionsbeschwerden oder Sehstörungen. Hypotension, Orthostase oder reflektorische Tachykardie können aus einer Blockade von adrenergen Rezeptoren resultieren. Nebenwirkungen wie sexuelle Funktionsstörungen ergeben sich aus der Blockade von Serotonin(5-HT₂)-Rezeptoren, Übelkeit und Erbrechen aus einer Blockade von Serotonin(5-HT₃)-Rezeptoren. (14)

Als seltene Nebenwirkungen von trizyklischen Nebenwirkungen werden Krampfanfälle, anticholinerge Delirien, Leukopenie, paralytischer Ileus, Kardiomyopathien angegeben und auch das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wird in der Literatur erwähnt. (14)

Die relevantesten Nebenwirkungen bei den Monoaminoxidase-Hemmern sind orthostatische Regulationsstörungen, Schwindel und Kopfschmerzen. In Kombination mit tyraminhaltigen Nahrungsmitteln wie Rotwein, Schokolade oder fermentiertem Käse kann es zu hypertonen Blutdruckkrisen kommen. (14)

Bei den SSRI kann es initial zu Übelkeit bis hin zu Erbrechen und Diarrhö kommen. Des Weiteren können als unerwünschte Wirkung Unruhezustände mit Schlafstörungen oder auch sexuelle Funktionsstörungen auftreten. Ein gefürchtetes Nebenwirkungssyndrom, vorwiegend bei Einnahme von SSRI, ist das sogenannte Serotonin-Syndrom mit einer Trias aus Fieber, neuromuskulären Symptomen sowie psychopathologischen Auffälligkeiten. (14)

Das Nebenwirkungsspektrum von klassischen und atypischen Neuroleptika unterscheidet sich teils erheblich. Bei den klassischen Neuroleptika spielen extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie Früh dyskinesie, Neuroleptikum-induziertes Parkinsonoid, Akathisie oder Spätdyskinesie eine stärkere Rolle, wohingegen bei atypischen Neuroleptika eher Blutbildveränderungen wie beispielsweise Agranulozytose bei Clozapin, eine Gewichtszunahme, ein erhöhtes Risiko für ein metabolisches Syndrom oder QT-Zeit-Verlängerungen im EKG ein Problem darstellen. (14)

Eine weitere zentralvenöse unerwünschte Wirkung von Neuroleptika ist die Freisetzung von Prolaktin, welches bei Frauen zu Galaktorrhö und Amenorrhö und bei Männern zu Gynäkomastie und Libidoverlust führen kann. Eine Sedierung, Gewichtszunahme, Delirium, epileptische Anfälle, vegetative Nebenwirkungen wie Obstipation, Miktionsstörungen, Tachykardie oder Mundtrockenheit, sowie selten ein malignes neuroleptisches Syndrom, Blutbildveränderungen oder plötzlicher Herztod können auftreten. (15)

Relative Kontraindikationen für Antipsychotika mit einer stark ausgeprägten anticholinergen Wirkkomponente sind Glaukom, Pylorusstenose, Prostatathyperplasie und Harnverhalt. Diese Kontraindikationen gelten auch für trizyklische Antidepressiva. (14)

Benzodiazepine können zu Beginn einer Behandlung Müdigkeit, selten Mundtrockenheit, eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit und Aufmerksamkeit, sowie eine

Verlangsamung der Reaktionszeit als Nebenwirkung aufweisen. Bei höherer Dosierung können Dysphorie, Dysarthrie, Ataxie oder auch eine anterograde Amnesie auftreten. Des Weiteren kann es zu einer Appetitzunahme sowie zu Menstruationsbeschwerden und einer Abnahme der sexuellen Potenz kommen. Bei älteren Menschen können sich Nebenwirkungen als Paradoxphänomene zeigen, indem Agitiertheit, Erregungszustände, Schlaflosigkeit oder Euphorie auftreten. (14)

Lithium kann gastrointestinale Störungen mit vorübergehenden Schmerzen, Übelkeit und Durchfall bewirken. Unerwünschte Wirkungen wie Müdigkeit und feinschlägiger Tremor können auftreten. Es kann zu einer Strumabildung, sowie zu einem nephrogenen Diabetes insipidus mit Polyurie und Polydipsie kommen. (15)

Als Kontraindikation für eine Lithiumeinnahme wird in der Literatur eine Störung des Natrium-Haushaltes mit natriumarmer Diät erwähnt. Weitere Kontraindikationen stellen schwere Nierenfunktionsstörungen, Morbus Addison oder schwere Herz-Kreislaufkrankungen dar. (14)

Bei einer Therapie mit Valproinsäure können ebenfalls gastrointestinale Nebenwirkungen sowie Tremor und Ataxie, eine Sedierung, Transaminasenerhöhung, Haarausfall oder Gewichtszunahme auftreten. Häufige Nebenwirkungen von Carbamazepin sind Sedierung, Benommenheit, Schwindel, Doppelbilder, Nystagmus oder Ataxie. Auch allergische Hauterscheinungen treten bei einer Behandlung mit Carbamazepin als unerwünschte Nebenwirkung auf. Carbamazepin kann zu einer starken Induktion von CYP3A3/4 führen. (14)

Unerwünschte Wirkungen von Stimulantien sind ein Blutdruckanstieg, Schwitzen, Tremor, Mundtrockenheit, reflektorische Bradykardie und häufig auch Tachyarrhythmien. (15)

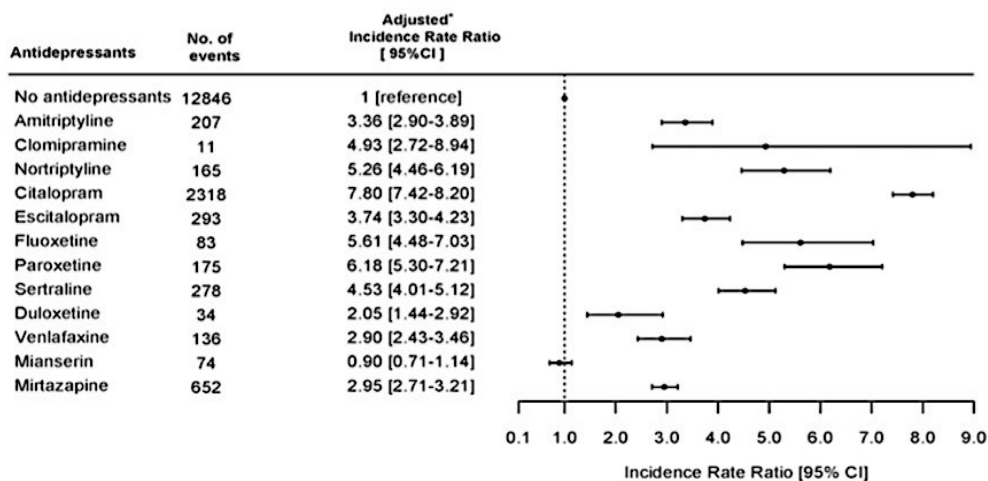
Als Nebenwirkung von Acetylcholinesterase-Hemmer können sich initial bei einer Behandlung Durchfall, Übelkeit, Erbrechen sowie Muskelkrämpfe zeigen. Seltene Nebenwirkungen von Glutamatmodulatoren sind Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerz oder Müdigkeit. (14)

5. Hyponatriämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung von Psychopharmaka

5.1. Hyponatriämie unter Therapie mit Antidepressiva

Die Einnahme an Antidepressiva hat sich in den meisten der OECD-Staaten (Organisation for Economic Co-operation and Development) seit dem Jahr 2000 signifikant gesteigert. Hyponatriämie ist eine der bekanntesten Nebenwirkungen dieser Substanzgruppe, nicht zuletzt aufgrund der Auswirkung auf Gangunsicherheit, Stürze, einer reduzierten kognitiven Leistungsfähigkeit, gesteigerter Morbidität und Mortalität. (17)

Leth-Møller et al. haben 2016 eine retrospektive Register-basierende Kohortenstudie über ein dänisches Register von 1998 bis 2012 durchgeführt. Insgesamt umfasste die Studie eine Population von 638 352 registrierten Personen, wovon bei 15,5 % eine Therapie mit Antidepressiva nachgewiesen werden konnte. Hyponatriämie wurde bei 11,36 % (n = 6476) diagnostiziert, wovon 8,9 % unter Einnahme von Antidepressiva auftrat. Das Ziel der Studie war es, Zusammenhänge zwischen unterschiedlichen Klassen, sowie Wirkstoffe von Antidepressiva, unter dem Auftreten von Hyponatriämie zu untersuchen. Hierzu wurden die am häufigsten verwendeten TCA, SSRI, SNRI und NaSSas herangezogen. (17)



*Adjusted for age, time, sex, comorbidities and concurrent pharmacotherapy with diuretics, antiepileptic drugs and other antidepressants.

Abbildung 1: IRR (Incidence Rate Ratio) von Hyponatriämie in der ersten Messung von Natrium (p-sodium) nach Einleitung einer spezifischen Therapie mit Antidepressiva (Quelle: Leth-Møller et al., 2016) (17)

Alle in die Studie inkludierten Antidepressiva zeigten eine Assoziation zu Hyponatriämie, am stärksten zeigte sich die Inzidenzrate bei einer Behandlung mit Citalopram, am wenigsten mit Mianserin, gefolgt von Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin, wie in Abbildung 1 deutlich wird. (17)

Bezüglich der Inzidenzrate von Hyponatriämie unter Therapie mit Mirtazapin zeigen die Ergebnisse der Studie von Leth-Møller et al., dass Mirtazapin ein niedrigeres Risiko für Hyponatriämie aufweist als unter SSRI. Dieses Ergebnis wird unter anderem auch in diversen Case Reports (Fallberichten) dokumentiert (17–19) als auch in der Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. 2011 (20) und einer Fall-Kontroll-Studie von Movig et al. 2002. (21)

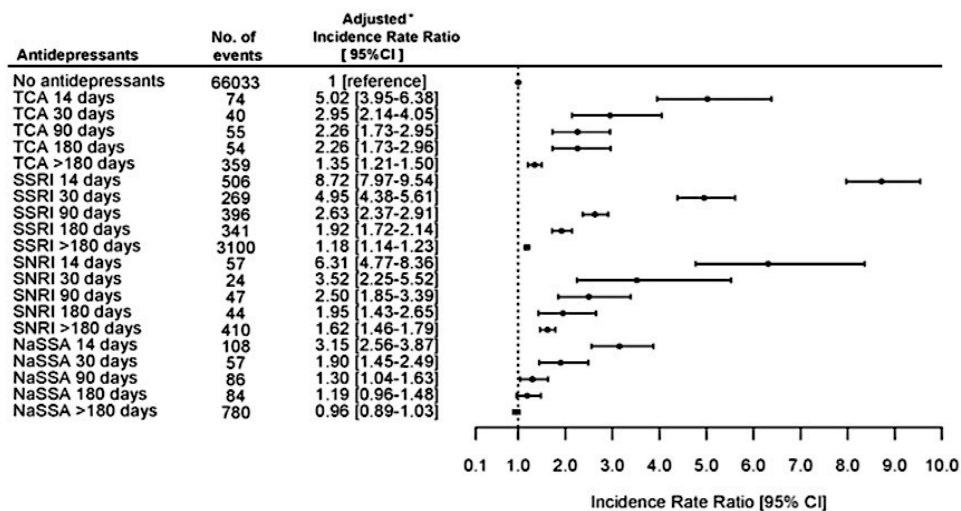
Auffallend ist jedoch, dass Mirtazapin hingegen kein signifikant erniedrigtes Risiko im Vergleich zu SNRI aufweist. Der Unterschied zwischen Mianserin und Mirtazapin, welche beide α_2 -adrenerge Rezeptoren blockieren, könnte durch eine postsynaptische Blockade serotonerger Rezeptoren von Mirtazapin begründet sein. (17)

Gillmann et al. kamen in einer retrospektiven Datenanalyse ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Mirtazapin häufiger vertreten war als SNRI. Überraschenderweise zeigten die Ergebnisse der Analyse jedoch auch ein gehäuftes Auftreten gegenüber SSRI (9), was ein widersprüchliches Ergebnis - verglichen mit den Daten von Leth-Møller et al. und Letmaier et al. - ergibt. (17,20)

Bei allen in der Studie untersuchten Antidepressiva von Leth-Møller et al. zeigte sich das Auftreten von Hyponatriämie, wie in Abbildung 2 angeführt, in den ersten zwei Wochen nach Einleitung der Therapie am stärksten ausgeprägt, gefolgt von einem allmählichen Rückgang. (17)

Diese Ausprägung in den ersten beiden Behandlungswochen stimmt sowohl mit Studien von Movig et al. 2002 und Spigset et al. 1997 überein, als auch mit SIAD-Mechanismen, bei welchen eine Verteilung und Wirkung von ADH bereits nach wenigen Stunden angenommen wird. (17,22,23)

Auch die Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. kommt zu einem hierzu passenden Ergebnis. Bei einer mit SSRI assoziierten Hyponatriämie (n = 10) zeigte sich bis zum Auftreten erster Symptome ein Median von 11 Tagen (Spannbreite von 6 - 421 Tage), was der von Leth-Møller et al. dokumentierten Zeitspanne von zwei Wochen entspricht. (17,20)



*Adjusted for age, time, sex, comorbidities and concurrent pharmacotherapy with diuretics, antiepileptic drugs and other antidepressants.

Abbildung 2: IRR (Incidence Rate Ratio) von Hyponatriämie in Zeitabschnitten nach Einleitung einer spezifischen Therapie mit TCA, SSRI, SNRIs und NaSSAs (Quelle: Leth-Møller et al., 2016) (17)

Verbalis et al. veröffentlichten 2013 im American Journal of Medicine Empfehlungen zur Diagnosesicherung und Behandlung von Hyponatriämie, bei denen eine Expertenkommission auf die klinische Relevanz von Hyponatriämie aufmerksam machte, die bereits bei einer milden Ausprägung zum Tragen kommt, bis hin zu möglicher Mortalität. (17,24)

De Picker et al. publizierten 2014 ein Review, welches ein höheres Risiko für Hyponatriämie mit SSRI und Venlafaxin im Vergleich zu TCA und Mirtazapin vermuten lässt. Für weitere Antidepressiva zeigte sich die Datenlage als zu unzureichend, um weitere Aussagen treffen zu können. (17,18)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch eine Kohortenstudie von Coupland et al., welche einen stärkeren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hyponatriämie mit SSRI fand, im Vergleich zu TCA. Die Register-basierende Studie von Coupland et al. umfasste jedoch nur eine Population von älteren Personen über dem 65. Lebensjahr, weshalb ein direkter Vergleich zu den Studien von De Picker et al. oder Leth-Møller et al. nicht zulässig ist. (17,25)

Generell zeigt sich die Anzahl an Case Reports und kleinen Beobachtungsstudien von Hyponatriämie unter Therapie mit SSRI im Vergleich zu anderen Antidepressiva deutlich erhöht. (17)

Auch Letmaier et al. dokumentieren in einer Pharmakovigilanzstudie 2011 ein deutlich vermindertes Auftreten von Hyponatriämie unter TCA und Mirtazapin, im Vergleich zu

SSRI. Darunter waren insbesondere Escitalopram, Citalopram und Sertralin mit Hyponatriämie assoziiert. (20)

In der retrospektiven Datenanalyse 2012 von Gillmann wurden Prävalenz-Daten für SSRI und SNRI untersucht. Die Prävalenz von SSRI zeigte sich mit 3,5 % deutlich niedriger und SNRI mit 5,3 % deutlich höher als erwartet. Ausnahme bei den SSRI stellten Escitalopram mit 5,9 % und Paroxetin mit 7,1 % dar, sowie bei den SNRI Venlafaxin mit 6,9 %. Weitere Einzelsubstanzen von SSRI und SNRI zeigten einheitlich Werte unter 3 % auf. TCA und tetrazyklische Antidepressiva waren mit 4,5 % vertreten, wobei Clomipramin am häufigsten zu einer Hyponatriämie führte, gefolgt von Nortriptylin und Amitriptylin. Eine außergewöhnlich hohe Prävalenz mit 20,1 % trat bei Trazodon auf. (9)

Liu et al. untersuchten 706 Fälle an Hyponatriämie, welche mit der Einnahme von SSRI assoziiert waren. Fluoxetin zeigte sich mit 75,3 % am häufigsten mit einer Hyponatriämie vergesellschaftet, gefolgt von Paroxetin (12,4 %), Sertralin (11,7 %) und Fluvoxamin (1,5 %). (26)

Bisher gibt es keine Studien zum Einfluss der Hyponatriämie unter Therapie mit Antidepressiva auf das Durstgefühl. (17)

Lediglich eine Studie von Smith et al. hat bisher eine niedrige osmotische Schwelle für das Durstgefühl bei Patientinnen und Patienten mit SIADH aufgezeigt. (17,27)

Bei einer durch Thiazide ausgelösten Hyponatriämie, bei welcher man ebenfalls den SIADH-Mechanismus als Ursache annimmt, konnte bereits ein Zusammenhang mit erhöhtem Durstgefühl festgestellt werden. (17,28) In Kombination mit der Annahme, dass das α 2-adrenerge System bei Polydipsie eine Rolle spielt, könnte dies eine Erklärung dafür sein, weshalb Mianserin in nur sehr geringem Maße und Mirtazapin wesentlich weniger stark - im Vergleich zu anderen Antidepressiva - eine Hyponatriämie auslösen. (17)

SIADH steht im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit Antidepressiva, wie in Kapitel 3.2. näher ausgeführt ist. Auch auf einen Zusammenhang zu SIAD (Syndrom der inadäquaten Antidiurese) gibt es Hinweise - mit oder auch ohne erhöhtem ADH. (17)

5.2. Hyponatriämie unter Therapie mit Antipsychotika

Hyponatriämie tritt nach de Leon 2003 und Wetterling 1987 etwa bei 4 % aller Patientinnen und Patienten mit der Diagnose chronischer Schizophrenie auf. (29–31)

Antipsychotika zeigten sich im Vergleich zu anderen in der Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. analysierten Wirkstoffe deutlich weniger häufig ursächlich für die Entwicklung einer Hyponatriämie als Antidepressiva. In lediglich wenigen Fällen wurde unter Therapie mit Perazin (0,023 %), Haloperidol (0,007 %) und Risperidon (0,004 %) das Auftreten einer Hyponatriämie beobachtet. (20)

Gillmann konnte bei seiner retrospektiven Datenanalyse 2012 für konventionelle Neuroleptika eine höhere Prävalenz (6 %) für die Entwicklung einer Hyponatriämie nachweisen, als bei atypischen Neuroleptika (3 %). Besonders hohe Prävalenzen unter den konventionellen Neuroleptika wiesen Perazin (10 %) und Zuclopenthixol (9 %) auf, wie in Abbildung 3 deutlich wird. Unter den atypischen Neuroleptika hatte Risperidon (6 %) die höchste Prävalenz, wie in Abbildung 4 abgebildet. Die niedrigsten Prävalenzen der atypischen Neuroleptika zeigten Clozapin und Quetiapin. (9)

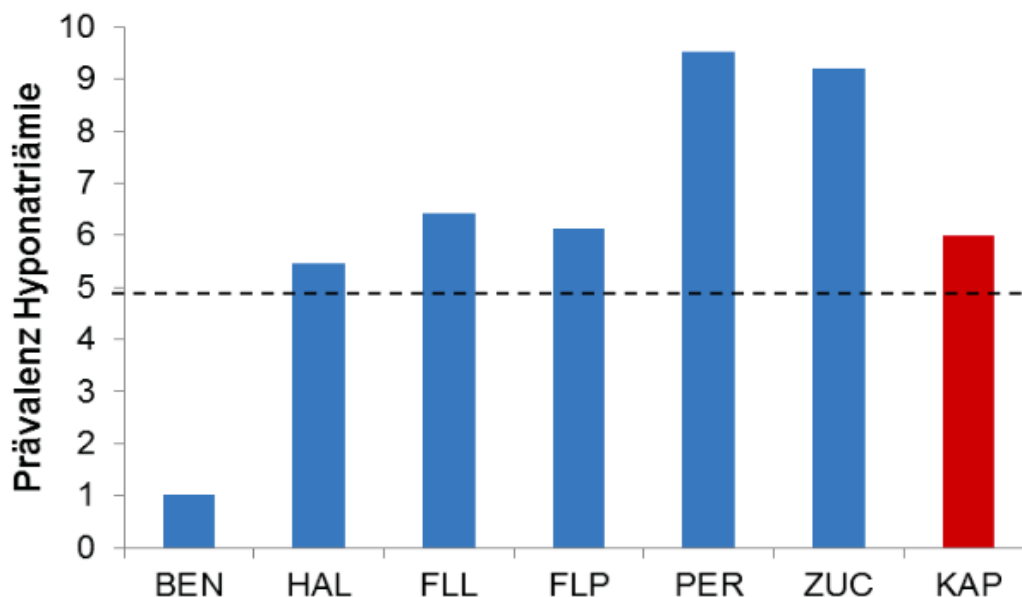


Abbildung 3: Prävalenz der Hyponatriämie unter konventionellen Neuroleptika aller im Untersuchungszeitraum erfassten stationären psychiatrischen Patientinnen und Patienten ($n = 7113$) bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind blau dargestellt, Wirkstoffklassen rot. BEN = Benperidol, HAL = Haloperidol, FLL = Flupenthixol, FLP = Fluphenazin, PER = Perazin, ZUC = Zuclopenthixol. (Quelle: Gillmann, 2012) (9)

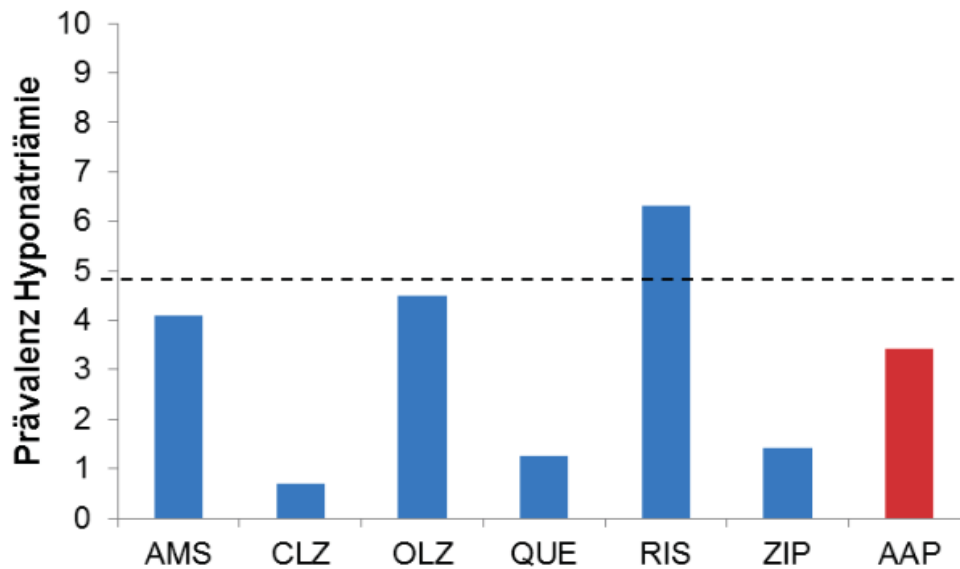


Abbildung 4: Prävalenz der Hyponatriämie unter atypischen Neuroleptika aller im Untersuchungszeitraum erfassten stationären psychiatrischen Patientinnen und Patienten (n = 7113), bezogen auf die Gesamtverordnungszahlen der Einzelsubstanzen in diesem Zeitraum (Angaben in %). Einzelsubstanzen sind als blaue Säulen dargestellt, Wirkstoffklassen als rot. AMS = Amisulprid, CLZ = Clozapin, OLZ = Olanzapin, QUE = Quetiapin, RIS = Risperidon, ZIP = Ziprasidon. (Quelle: Gillmann, 2012) (9)

Die Ursache einer bei psychotischen Patientinnen und Patienten auftretenden lebensbedrohlichen Hyponatriämie kann auf eine neuroleptische Medikation zurückzuführen sein. Bei einer akuten Psychose sollte jedoch auch eine mögliche Polydipsie als Auslöser der Hyponatriämie in Betracht gezogen werden. Die Behandlung der Psychose durch Neuroleptika kann die Hyponatriämie - welche möglicherweise durch eine Polydipsie ausgelöst wurde - verschlechtern und umgekehrt. Bisher zeigt es sich als schwierig diese beiden möglichen Ursachen auseinander zu halten. Atsariyasing et al. konnten 2013 in ihrem Review 54 Fälle von psychotischen Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Hyponatriämie in der Literatur finden, deren Ursache ungeklärt war. Die Naranjo-Scale wurde herangezogen, um die Wahrscheinlichkeit einer Medikamenten-induzierten bzw. Neuroleptika-induzierten Hyponatriämie zu bestimmen. Eine Hyponatriämie konnte bei Patientinnen und Patienten mit einem konzentrierten Harn 6,8 (95 % KI = 1,6 - 28,9) mal so häufig festgestellt werden als bei jenen ohne. (32) Es gab bereits 1983 Hinweise darauf, dass eine Polydipsie an sich keine Hyponatriämie auslösen würde (29,33), jedoch bei einer chronischen Verlaufsform renale Veränderungen auslösen könne, die zu einer beeinträchtigten Fähigkeit der Nieren zur Konzentrierung von Harn beitragen würde. (29,34) Akute psychotische Exazerbationen traten 4,5 (95 % KI = 0,4 - 54,1) mal so häufig bei

Patientinnen und Patienten mit verdünntem Harn auf, im Vergleich zu jenen mit konzentriertem. Diese beiden Ergebnisse des Reviews von Atsariyasing et al. können unter anderem dazu beitragen eine Empfehlung zur Messung der Urin-Konzentration im klinischen Bereich abzugeben, um bei Verdacht zwischen Neuroleptika-induzierter und Polydipsie-induzierter Hyponatriämie zu unterscheiden. (32)

Der Zusammenhang zwischen Polydipsie und einer Therapie mit Neuroleptika zeigt sich als durchaus komplex, insbesondere durch das Faktum, dass bei steigender Dosierung der antipsychotischen Therapie bei einigen Patientinnen und Patienten auch eine Reduktion der Polydipsie erzielt wird. (29,35) Meulendijks et al. fanden hingegen zudem auch Hinweise in Case-Reports, dass eine Neuroleptika-Therapie auch eine schwerwiegende Polydipsie mit daraus folgender Hyponatriämie auslösen könne. Der Großteil der berichteten Fälle hatte zum Zeitpunkt des Berichts eine Therapie mit typischen Neuroleptika. (29) Kar et al. berichteten 2002 in einem Fallbericht von Polydipsie bei Therapie mit dem atypischen Neuroleptikum Risperidon. Dies ließ die Hypothese aufstellen, dass eine durch Antipsychotika ausgelöste Polydipsie nicht ausschließlich auf eine anticholinerg-bedingte Mundtrockenheit zurückzuführen sei. (29,36)

Medikamenten-induzierte Hyponatriämie verbessert sich zumeist, sobald das auslösende Agens gefunden und abgesetzt wurde. Bei Neuroleptika ist hierbei jedoch bei Vorliegen einer akuten Psychose auch mit einem paradoxen Effekt zu rechnen. (29,32,37)

Eine neuroleptische Therapie wird im Kontext von Hyponatriämie aus diesem und weiteren Gründen kontrovers diskutiert. Es finden sich Hinweise sowohl auf einen Beitrag zur Entstehung einer Hyponatriämie (s.o.), als auch auf Verbesserung einer solchen. (3,33,36,39,40)

Williams et al. publizierten 2011 in einer Studie, dass etwa 40 % der psychotischen Patientinnen und Patienten mit ungeklärter Hyponatriämie keine neuroleptische Medikation einnahmen. (32,40)

Zudem fanden Meulendijks et al. in ihrem Review 2010 Hinweise, dass bei einer höheren Dosierung von Antipsychotika es weniger wahrscheinlich zur Entwicklung einer Hyponatriämie komme, da die höhere Dosis an Neuroleptika mit einer Verbesserung des Erkrankungsbildes einhergehe. Um eine klare Aussage hierzu machen zu können, brauche es jedoch weiterer Studien. (29)

Meulendijks et al. wiesen in ihrem Review darauf hin, dass sich eine Hyponatriämie unter Therapie mit Neuroleptika nicht unbedingt vorwiegend in den ersten Wochen einer

Behandlung entwickelt, sondern dass eine Hyponatriämie auch im Rahmen einer Langzeit-Behandlung auftreten kann. (29)

Eine durch Antipsychotika induzierte Hyponatriämie zeigte sich im Review von Meulendijks et al. des Weiteren häufig in Zusammenhang mit SIADH. Die genauen Ursachen und Mechanismen der Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit Antipsychotika sind jedoch noch nicht geklärt. (29)

Die Zusammenhänge zwischen einer Therapie mit Antipsychotika und der Entwicklung einer Hyponatriämie, die sich in der Literatur auffinden lassen (s.o.), machten in der Studie von Jessani et al. 2006 ein anderes Bild. Die Resultate der retrospektiven Studie zeigten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer antipsychotischen Therapie mit Chlorpromazin-Äquivalenten ($n = 312$) und dem Natrium-Wert ($r = -0,08$), wie in Abbildung 5 deutlich wird. Das Boxplot-Diagramm der Natrium-Werte bei unterschiedlichen Monotherapien, sowie Kombinationstherapien von Antipsychotika zeigte ebenfalls keine signifikanten Korrelationen, wie in Abbildung 6 abgebildet. Diese Ergebnisse ließen Jessani et al. schlussfolgern, dass ein erhöhtes Auftreten von Hyponatriämie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Schizophrenie nicht in Zusammenhang mit einer Therapie mit Antipsychotika stehe, da sowohl unterschiedliche Klassen sowie Dosierungen keine oder nur eine sehr geringe Auswirkung auf die Natrium-Werte hatte. Jessani et al. merkten an, dass in ihre Studie vorwiegend chronisch-krank Patientinnen und Patienten aufgenommen wurden und somit keine Rückschlüsse auf jüngere Patientinnen und Patienten mit einer geringeren Chronifizierung gegeben sind. (41)

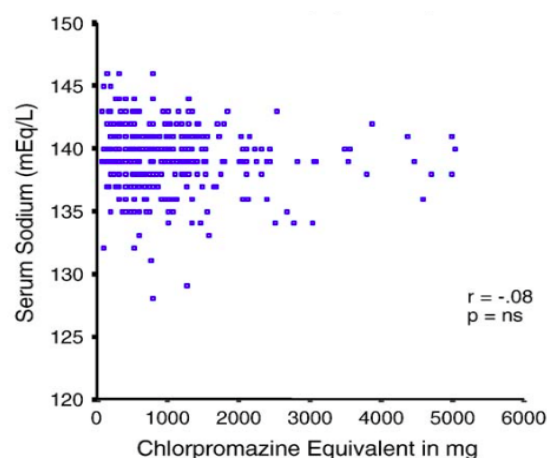


Abbildung 5: Streudiagramm von Chlorpromazin-Äquivalenten und Natrium-Konzentration. Die Korrelation ist statistisch nicht-signifikant ($r = -0,08$). (Quelle: Jessani et al., 2006) (41)

$n = 312$

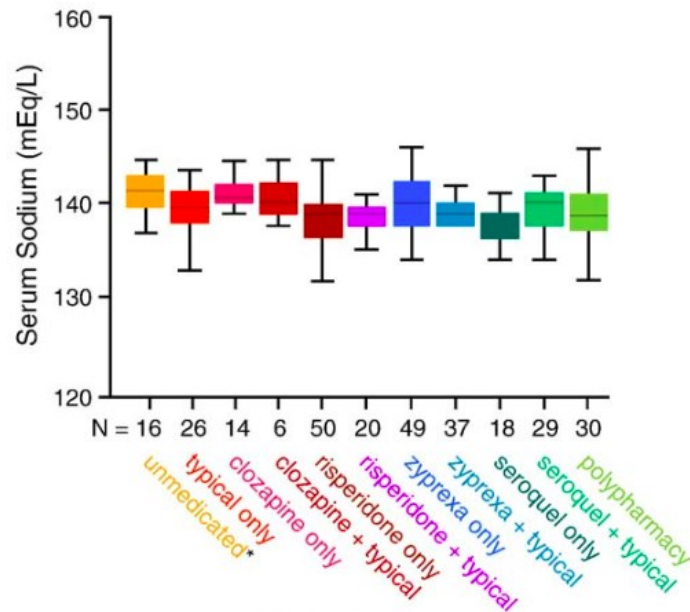


Abbildung 6: Boxplot-Diagramm von Natrium-Werten (mit Standardabweichung) bei unterschiedlichen Medikamentengruppen. Die jeweiligen Korrelationen sind alle statistisch nicht-signifikant (Korrelationskoeffizient $r = -0,11$ bis $0,09$). (Quelle: Jessani et al., 2006) (41)

*keine Korrelation vollführt zumal ohne Medikation

5.3. Hyponatriämie unter Therapie mit Stimmungsstabilisatoren

In einer 2011 veröffentlichten Pharmakovigilanzstudie der AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie), an welcher 80 psychiatrische Kliniken in Deutschland, Österreich und der Schweiz teilnahmen, wurde bei 93 von insgesamt 263 864 dokumentierten Patientinnen und Patienten im Zeitrahmen von 1993 bis 2007 ein Plasma-Natrium unter 130 mmol/l gemessen. Der durchschnittliche Plasmawert von Natrium lag bei 119 mmol/l mit einer Standardabweichung von $\pm 5,8 \%$. Patientinnen und Patienten mit klinischer Symptomatik zeigten einen mittleren Natriumwert von 116,0 mmol/l. Am häufigsten trat eine Hyponatriämie unter einer Therapie mit Oxcarbazepin (1,29 %) und Carbamazepin (0,10 %) in Erscheinung. Die häufigsten Diagnosen der Patientinnen und Patienten, welche mit Oxcarbazepin behandelt wurden, waren in 24 % organischer Ursache und in 23 % aufgrund einer affektiven Störung. (20)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch die retrospektive Datenanalyse von Gillmann, bei welcher Oxcarbazepin am häufigsten auftrat, gefolgt von Carbamazepin. Valproinsäure und Lithium zeigten ebenfalls einen Zusammenhang zum Auftreten einer Hyponatriämie. (9)

Van Amelsvoort et al. publizierten 1994 in ihrem Review, dass Carbamazepin in einer Variabilität von 4,8 bis 40 % bei Patientinnen und Patienten zu einer Hyponatriämie geführt hat. Oxcarbazepin zeigte ein ähnliches Ergebnis mit 23 bis 73,3 %. Ob jedoch Hyponatriämie unter einer Therapie mit Carbamazepin oder Oxcarbazepin signifikant häufiger auftritt, konnte nicht ermittelt werden. Eine Wasserretention scheint bei Carbamazepin und Oxcarbazepin die hauptsächliche Ursache für einen erniedrigten Natrium-Wert zu sein. Ein genauer Entstehungsweg der Hyponatriämie unter Carbamazepin oder Oxcarbazepin konnte jedoch noch nicht geklärt werden. (42)

5.4. Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie

5.4.1. Alter

Bei Patientinnen und Patienten, die Psychopharmaka einnehmen und über dem 70. Lebensjahr sind, werden Nebenwirkungen doppelt so häufig beobachtet wie bei jenen unter dem 50. Lebensjahr. (14)

Die Inzidenz von Hyponatriämie steigt mit zunehmendem Alter, was angesichts der mit dem Alter verbundenen Veränderungen in der Homöostase des Wasserhaushaltes nicht verwunderlich erscheint. (17,43,44)

Letmaier et al. stellten ein signifikantes – dreifach erhöhtes – Risiko für Patientinnen und Patienten der Pharmakovigilanzstudie fest, über dem 65. Lebensjahr (0,076 %) eine Hyponatriämie zu entwickeln, im Vergleich zu jener unter dieser Altersgrenze (0,025 %). (20)

Movig et al. beschreiben für Patientinnen und Patienten über den 65. Lebensjahr sogar ein sechsfach erhöhtes Risiko eine Hyponatriämie zu entwickeln. (21)

Begründet wird dieses altersbedingte erhöhte Risiko mit Veränderungen endokriner und renaler Funktionen. (20,45)

In einer Querschnittsstudie von Mannesse et al. wurden die Mechanismen von Hyponatriämie bei 34 älteren Patientinnen und Patienten, welche Antidepressiva einnahmen, untersucht. Die Daten aus Serum- und Harn-Natrium konnten bei 30 Probandinnen und Probanden erhoben werden, bei 23 von diesen konnten ein SIADH oder ein

wahrscheinliches SIADH diagnostiziert werden. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die von Antidepressiva ausgelöste Hyponatriämie entweder aus einem erhöhten ADH oder einem gesteigerten renalen Ansprechen auf ADH resultiert. (17,44)

In einer prospektiven Studie von Fabian et al. von Patientinnen und Patienten im Alter von 63 bis 90 Jahren wurde eine Inzidenz von Hyponatriämie unter Therapie mit Paroxetin festgestellt. Die Symptome zeigten sich mit nur milder Symptomatik oder asymptomatisch. (46,47)

Neben der im Alter zunehmenden Wahrscheinlichkeit, Diuretika, ACE-Hemmer, SSRI oder Carbamazepin einzunehmen, spielen dem Alterungsprozess entsprechende physiologische und anatomische Veränderungen, die zu einer Veränderung der Zusammensetzung der Extrazellulärflüssigkeit führen können, eine Rolle. Dies geht einher mit einer Abnahme der GFR (Glomeruläre Filtrationsrate) und einer Glomerulosklerose (9,45). Begünstigend für die Entwicklung einer Hyponatriämie könnte sein, dass die Abnahme der renalen Ausscheidung zu einem erhöhten Plasmaspiegel führt und eine verlängerte Wirkdauer von Medikamenten eintritt. (9)

Chronische Hyponatriämie im Alter ist mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen assoziiert. (17,48,49)

Cumming et al. publizierten 2014 eine prospektive Beobachtungsstudie zur Epidemiologie von älteren Patientinnen und Patienten mit Frakturanfälligkeit in Zusammenhang mit Hyponatriämie. In 26 % der untersuchten Fälle von EPFF (Elderly Patients with Fragility Fractures) konnte eine Hyponatriämie nachgewiesen werden. Das Ergebnis zeigte eine multifaktorielle Ätiologie (73 %) aus Thiazid-Diuretika (76 %), Protonenpumpen-Hemmer (70 %), Dehydratation (70 %), SIADH (27 %) und Mirtazapin (15 %). Antidepressiva waren in der Studie von Cumming et al. häufig vertreten, insbesondere Mirtazapin, gefolgt von Sertralin (3 %) und Amitriptylin (3 %). (50) Die Ergebnisse von Cumming et al. gleichen der Frakturstudie von Sandu et al., in welcher bei Patientinnen und Patienten mit einer Hyponatriämie in 24,2 % eine Therapie mit Antidepressiva (75 % SSRI und 25 % Mirtazapin) festgestellt wurde. (50,51)

Tabelle 4: Multivariate logistische Regressionsanalyse (Quelle: Eigene Darstellung nach Mannesse et al., 2013) (44)

| Variablen | Patientinnen und Patienten mit Normonatriämie (n = 283) | Patientinnen und Patienten mit vermutlich AD-induzierter Hyponatriämie (n = 32) | AdjOR ⁵ | 95 %KI |
|--|---|---|--------------------|--------------|
| Frauen, Anzahl (%) | 208 (73,5) | 26 (81,3) | 1,07 | 0,38 - 2,03 |
| Alter, Durchschnitt (SD), Jahre | 76,0 (8,3) | 77,4 (6,1) | 1,03 | 0,98 - 1,09 |
| Gewicht, Anzahl (%) | | | | |
| < 60 kg | 66 (33,3) | 16 (57,1) | 3,47 | 1,19 - 10,13 |
| 60-70 kg | 57 (28,8) | 5 (17,9) | 0,96 | 0,26 - 3,49 |
| > 70 kg | 75 (37,9) | 7 (25,0) | 1 | - |
| Leben im Altenheim oder Pflegeheim, Anzahl (%) | 61 (21,6) | 3 (9,4) | 0,35 | 0,09-1,30 |
| keine kognitive Beeinträchtigung | 169 (59,7) | 23 (71,9) | 2,56 | 0,98 - 6,69 |
| vorangegangene Hyponatriämie in Krankengeschichte, Anzahl (%) | 8 (2,8) | 6 (18,8) | 10,17 | 2,56 - 40,41 |
| Psychose | 18 (6,4) | 5 (15,6) | 3,62 | 1,12 - 11,73 |
| Diabetes mellitus oder Glukose > 10 mmol/l | 55 (19,4) | 10 (31,3) | 1,65 | 0,65 - 4,17 |
| Thiazid-Diuretika | 29 (10,2) | 7 (21,9) | 2,37 | 0,82 - 6,85 |

⁵ AdjOR = OR (Odds Ratio) adjusted for gender, age, weight and variables with p < 0,20 in univariate analysis (Quotenverhältnis (OR) für Geschlecht, Alter, Geschlecht, Gewicht und Variablen mit p < 0,20 in einer univariaten Analyse)

Mannesse et al. publizierten 2013 eine prospektive Querschnittsstudie, die spezifische Charakteristika, Prävalenzen und Risikofaktoren für eine Hyponatriämie bei älteren Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Antidepressiva darstellen sollte. Die in Tabelle 4 dargestellten Variablen stellten unabhängige Risikofaktoren für eine Hyponatriämie dar. (44)

Mannesse et al. stellten als besondere Risikofaktoren eine bereits in der Krankengeschichte der Patientinnen und Patienten vorangegangene Hyponatriämie (adjustierte OR 3,64; 95 %, 95 % KI 1,12 - 11,73), ein Gewicht unter 60 kg (adjustierte OR 3,47; 95 % KI 1,19 - 10,13) und eine Psychose (adjustierte OR 3,62; 95 % KI 1,12 - 11,73) fest. (44)

Obwohl ein SIADH eine häufige Ursache für Antidepressiva-induzierte Hyponatriämie darstellt, zeigte die Studie von Mannesse et al. ein anderes Ergebnis. Deutlich häufiger als ein SIADH zeigte sich ein SIAD als Ursache der Hyponatriämie, möglicherweise als Resultat einer gesteigerten Sensitivität der Nieren auf ADH. Dieses Ergebnis hat Auswirkung auf die Therapie der Hyponatriämie, da sich bei einer SIAD eine zusätzliche Behandlung mit Vasopressin-Antagonisten als ineffektiv zeigen wird. (44)

Bei Antipsychotika zeigt sich ein etwas anderes Bild als bei Antidepressiva. Im Review von Meuledijks et al. 2010 konnte für ältere Personen, die mit Neuroleptika behandelt wurden, kein erhöhtes Risiko, eine Hyponatriämie zu entwickeln, festgestellt werden. (29)

5.4.2. Geschlecht

Die Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. zeigte unter anderem ein etwa dreifach erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hyponatriämie bei Frauen (77,4 %) im Vergleich zu Männern (22,6 %). Insbesondere bei einer Monotherapie mit Oxcarbazepin zeigten Frauen, wie in Tabelle 5 deutlich wird, ein signifikant ($p < 0,020$) vermehrtes Auftreten von Hyponatriämie im Vergleich zu Männern. Bei Monotherapien mit SSRI, Venlafaxin oder Carbamazepin hingegen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Männern und Frauen. (20)

Tabelle 5: Hyponatriämie (HN) unter Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen nach Geschlecht (Quelle: Eigene Darstellung nach Letmaier et al., 2011) (20)

| | Männer | | | Frauen | | | |
|--------------|--------|----------|----------|--------|----------|----------|--------|
| Wirkstoff | gesamt | n mit HN | % mit HN | gesamt | n mit HN | % mit HN | p-Wert |
| SSRI | 15 934 | 2 | 0,01 | 25 270 | 8 | 0,03 | n.s. |
| Carbamazepin | 9245 | 6 | 0,06 | 8638 | 6 | 0,07 | n.s. |
| Oxcarbazepin | 819 | 4 | 0,49 | 680 | 12 | 1,76 | 0,020 |
| Venlafaxin | 929 | 0 | 0,00 | 1402 | 0 | 0,00 | - |

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch Gillmann 2012 in einer retrospektiven Datenanalyse stationärer psychiatrischer Patientinnen und Patienten, bei der sich in Bezug auf die Gesamtzahl der an Hyponatriämie erkrankten Personen das Geschlechterverhältnis in 34 % Männer und 66 % Frauen aufteilte. (9)

Gillmann untersuchte des Weiteren, ob in Bezug auf den Schweregrad der Hyponatriämie ein geschlechtspezifischer Unterschied zu erkennen war. Bei leichteren Formen der Hyponatriämie fand sich ein Geschlechterverhältnis (Mann:Frau) von 1:1,78, bei mittlerem Schweregrad 1:3 und bei schwerer Ausprägung 1:1,1. Der deutlichste geschlechterspezifische Unterschied zeigte sich somit bei einer mittelgradigen Hyponatriämie, bei welcher Frauen im Vergleich zu Männern dreimal so häufig repräsentiert waren. (9)

Meulendijks et al. hingegen führten 2010 in ihrem Systematic Review an keine nennenswerten Unterschiede im Auftreten von Hyponatriämie zwischen Männern und Frauen mit einer Einnahme von Antipsychotika in der Literatur zu finden. (29)

Jessani et al. fanden in ihrer retrospektiven Studie 2006 im geschlechterspezifischen Vergleich weder bei Frauen ($r = -0,14$) noch bei bei Männern ($r = -0,05$) einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer antipsychotischen Therapie mit Chlorpromazin-Äquivalenten ($n = 312$) und dem Natrium-Wert. (41)

5.4.3. Body-Mass-Index

In einer prospektiven Studie von Fabian et al. wurde aufgezeigt, dass ein niedriger Body-Mass-Index und ein niedriger Natriumgrundwert zu Beginn einer Therapie signifikante Risikofaktoren für eine Paroxin-induzierte Hyponatriämie sind. (46,47)

Mannesse et al. konnten ebenfalls ein Körpergewicht von unter 60 kg als Risikofaktor für die Entstehung einer Hyponatriämie bei älteren Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Antidepressiva feststellen, wie in Tabelle 4 (s.o.) deutlich wird. (44)

In einer retrospektiven Studie von Wilkinson et al. wurde beschrieben, dass ein niedriges Körpergewicht sogar einen stärkeren Zusammenhang zur Entwicklung einer Hyponatriämie zeige als geschlechtsspezifische Unterschiede. (46,52)

5.4.4. Multimorbidität

Relevante Einflussfaktoren auf die Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit Antidepressiva sind internistische Begleiterkrankungen. Insbesondere bei chronischen Lungenerkrankungen, Nierenerkrankungen, intrakraniellen Erkrankungen sowie Herzfehlern und diversen Karzinomen konnten Hinweise auf eine Entstehung gefunden werden. (17)

Ellinas et al. stellten die Hypothese auf, dass Rauchen ein Risikofaktor für die Entstehung von Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie sein könnte. (21,53) Movig et al. versuchten dieser Hypothese nachzugehen, konnten in ihrer Fall-Kontroll-Studie 2002 jedoch keinen signifikanten Nachweis hierfür erbringen. (21) Nikotin stimuliert die Freisetzung von Vasopressin, was durch den physiologischen Effekt der Steigerung der Reabsorption von Wasser in den Sammelrohren der Niere ursächlich für eine Hyponatriämie sein könnte. (21,54)

Ein Einfluss von Nikotin und Zigarettenrauch auf den Wasserhaushalt wurde auch von Atsariyasing et al. und Robertson et al. angemerkt. (32,55) Dies ist insbesondere im Kontext von Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Schizophrenie relevant, da unter ihnen eine hohe Anzahl an Raucherinnen und Rauchern zu finden ist. (32,56)

Als statistisch nicht signifikante Risikofaktoren stellten sich des Weiteren beispielsweise Lungenkarzinome oder Diabetes mellitus heraus. (22)

Ein weiterer wichtiger Risikofaktor stellt - neben höherem Lebensalter – ein abnormer Kaliumwert (über 5,0 mmol/l⁻¹) dar. (21)

Cumming et al. machten in ihrer Studie auf den Aspekt der Dehydratation aufmerksam. Etwa 70 % der an Hyponatriämie erkrankten Patientinnen und Patienten wiesen einen Zusammenhang mit Dehydratation auf, ausgelöst durch unkorrekte Einnahme von Diuretika, mangelnde Flüssigkeitszufuhr oder –ersatz bzw. einer Kombination aus beiden. (50) Obwohl das Problem einer oftmals unzureichenden Flüssigkeits- und Elektrolytzufuhr im höheren Alter ein wohlbekannter Risikofaktor ist, wurde in bisherigen Studien dem Zusammenhang von Dehydratation und Hyponatriämie im Alter wenig Beachtung geschenkt. Die Ursache hierfür könnte darin begründet liegen, dass viele Studien retrospektive Datenanalysen vornehmen und in den Dokumenten mögliche Dehydratationen von Patientinnen und Patienten unzureichend oder nicht dokumentiert sind. (50,57) Es liegt hierbei die Gefahr nahe, dass bei einer unzureichenden Dokumentation die Ursache für eine Hyponatriämie anderen Risikofaktoren zugeschrieben wird. (50)

5.4.5. Wechselwirkungen

Leth-Møller et al. konnten in ihrer Studie Wechselwirkungen aus Antidepressiva und antiepileptischer Therapie sowie mit Diuretika feststellen. (17)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen auch Letmaier et al. in ihrer Pharmakovigilanzstudie, die ein signifikant ($p < 0,001$) - teilweise bis zu zehnfach (0,14 - 0,35 %) - erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie bei einer Kombinationstherapie aus SSRI mit Diuretika und/oder ACE-Hemmern fanden - im Vergleich zu einer Monotherapie mit SSRI (0,02 %). Diese Wechselwirkung hat eine besondere klinische Relevanz für Patientinnen und Patienten höheren Alters, da diese Kombination an Medikamenten in diesem Alter besonders häufig auftritt und - wie in Kapitel 5.4.1. (s.o.) beschrieben - ältere Menschen ein generell erhöhtes Risiko aufzeigen eine Hyponatriämie zu entwickeln. (20)

Movig et al. dokumentierten, dass ältere Patientinnen und Patienten mit einer Kombinationstherapie aus SSRI und Diuretika eine OR (Odds Ratio) von 13,5 aufwiesen im Vergleich zu einer Monotherapie mit SSRI. (21,50)

Monastruc et al. beschrieben in ihrer Pharmakovigilanzstudie, dass etwa 40 % der beschriebenen Nebenwirkungen von SSRI auf Wechselwirkungen zurückzuführen seien. Der häufigste mit Nebenwirkungen assoziierte Wirkstoff war Escitalopram, gefolgt von Fluoxetin und Citalopram. Insbesondere schwerwiegende Nebenwirkungen – wie neuropsychiatrische Störungen, Blutungen, Hyponatriämie oder Hepatitis - wurden als Folge von Wechselwirkungen bei SSRI beschrieben. (58)

Komedikation kann, wie unter anderem auch von Leth-Møller et al., Ereshefsky et al. oder van der Weide et al. beschrieben, die Aktivität von hepatischen CYP-Enzymen steigern oder abschwächen und dementsprechend die Verstoffwechslung von Antidepressiva hemmen oder induzieren. (17,59,60)

Kwadijk de Gijssel et al. veröffentlichten 2009 eine Kohortenstudie, in welcher deutlich wurde, dass Patientinnen und Patienten, welche Antidepressiva - insbesondere TCA - einnahmen und homozygote Trägerinnen und Träger des CYP2D6*4-Allels waren, signifikant niedrigere Natriumwerte aufwiesen als Trägerinnen und Träger anderer sogenannter Wildtyp-Genotypen. (61) Sogenannte „poor metabolizers“ – also Personen, bei welchen Medikamente langsamer abgebaut werden und bereits bei niedrigen Dosierungen ausgeprägte Nebenwirkungen auftreten können (14) – zeigten in der Studie von Kwadijk et al. niedrigere Natriumwerte als „extensive metabolizers“ (61) – also Personen mit normaler Verstoffwechslung ohne Genvariationen (14).

Bei der Verordnung von Antidepressiva gemeinsam mit Antipsychotika konnte in der Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hyponatriämie festgestellt werden. (20)

5.5. Epidemiologie

Hyponatriämie ist mit einer Inzidenz von 2,5 % generell die häufigste Elektrolytentgleisung bei stationären Patientinnen und Patienten. (20,62) Die Inzidenz zeigt sich bei älteren Menschen mit 11 % deutlich höher. (20,63)

Bouman et. al. stellten in einer retrospektiven Studie einer gerontopsychiatrischen Station, die über ein Jahr angelegt war, eine Prävalenz von 7,7 % fest. (20,64) Mannesse et al. stellten in ihrer prospektiven Querschnittsstudie eine Prävalenz bei älteren Patientinnen und Patienten unter Therapie mit Antidepressiva von 9 % fest. (44)

Bei der von Gillmann durchgeführten retrospektiven Datenanalyse zeigte sich bei einer Population von 7113 stationären psychiatrischen Patientinnen und Patienten das Auftreten einer Hyponatriämie mit einer Prävalenz von 4,9 % (n = 347). Frauen und ältere Personen über dem 60. Lebensjahr waren stärker repräsentiert. Die am häufigsten dokumentierten Diagnosen der Patientinnen und Patienten waren depressive Störungen, Demenzerkrankungen, Suchterkrankungen (vor allem Alkoholabhängigkeit) und manische Störungen. (9)

Detaillierte Prävalenzen und Inzidenzen von Hyponatriämie im Kontext einzelner Wirkstoffe, Wirkstoffgruppen sowie Risikogruppen finden sich in Kapitel 5.1., 5.2., 5.3. und 5.4. (s.o.) wieder.

6. Bedeutung von Hyponatriämie im klinischen Alltag

In der von Letmaier et al. veröffentlichten Pharmakovigilanzstudie zeigten Patientinnen und Patienten mit einer Hyponatriämie bei einem durchschnittlichen Natrium-Wert von $121,3 \pm 5,0$ mmol/l (Median 122 mmol/l, Spannweite 114 - 129 mmol/l) keine oder nur sehr wenige klinische Symptome. Bei Patientinnen und Patienten (n = 28) mit psychiatrischer und neurologischer Symptomatik – insbesondere Koma, Desorientierung, Krampfanfällen oder Unruhe – zeigte sich ein durchschnittlicher Natrium-Wert von $116,0 \pm 6,0$ mmol/l (Median 117 mmol/l, Spannweite 104 - 125 mmol/l). Aus der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit schwerwiegender klinischer Symptomatik litten neun Personen an massiver Schwäche mit einem durchschnittlichen Natrium-Wert von $117,3 \pm 4,2$ mmol/l, sechs Personen an Krampfanfällen mit einem Natrium-Wert von $117,7 \pm 7,5$ mmol/l, zwei Personen mit einem Delirium bei einem Natrium-Wert von $116,0 \pm 4,1$ und zwei Personen mit Koma bei einem Natrium-Wert von 104 mmol/l. Eine Person erlitt - verursacht durch eine schwerwiegende Verlaufsform von Hyponatriämie – einen irreversiblen Gehirnschaden. (20)

Gillmann beschrieb als die häufigste Symptomatik der Hyponatriämie Verwirrtheit und Bewusstseinstörung. Häufig aufgetreten seien auch Schwindel und Krampfanfälle, gefolgt von Gangunsicherheit, Reizbarkeit oder Verschwommen-Sehen. Gastrointestinale

Symptome zeigten sich in Form von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe. Des Weiteren wurden Vermerke von Stuhl- und Harninkontinenz im Verlauf dokumentiert. (9)

Neben dem steigenden Risiko, mit zunehmendem Alter eine Hyponatriämie zu entwickeln, sollte auch bei Patientinnen und Patienten, die bereits in ihrer Vorgeschichte eine Hyponatriämie entwickelt haben, der Natriumspiegel bei einer Verabreichung von Psychopharmaka regelmäßig kontrolliert werden. Diese weisen ein erhöhtes Risiko auf, erneut an einer Hyponatriämie zu erkranken. Bereits wenig erniedrigten Natriumwerten sollte Beachtung geschenkt werden, da auch diese sich zu einer lebensbedrohlichen Hyponatriämie ausformen können. (12,17,65)

Gross stellte 2001 fest, dass sogar der Großteil der Patientinnen und Patienten mit einer Hyponatriämie keine klinischen Zeichen aufweist, eine unbehandelte akute Hyponatriämie jedoch mit einer erhöhten Mortalität einhergeht. (20,66)

Decaux et al. beschrieben 2006, dass chronische Hyponatriämie mit durchschnittlichen Natrium-Werten von 125 mmol/l, Einfluss auf die aufrechte Körperhaltung, das Gangbild, sowie die Aufmerksamkeit hat und somit die Anzahl an Stürzen erhöhen könnte. (20,67)

Nachdem eine Hyponatriämie oftmals asymptomatisch beginnt und frühe Symptome unklar oder unspezifisch sind, könnte sie auch mit einer beginnenden Depression verwechselt werden. (20) Auf diesen Umstand machte auch Gillmann 2012 in seiner Dissertation aufmerksam, indem er Symptome wie Gangunsicherheit, Reizbarkeit und Verschwommen-Sehen als unspezifisch beschrieb und nur schwer von der zugrundeliegenden psychiatrischen Grunderkrankung zu differenzieren. (9)

Vorsicht ist des Weiteren bei einer zu raschen Anpassung des Serum-Natrium-Wertes geboten, da dies zu einer Demyelinisierung führen kann. Eine moderate Anhebung von unter 12 mmol pro Tag kann das Risiko minimieren (20), Herold et. al empfehlen eine Anhebung von nicht mehr als 6 mmol in 24 Stunden. (1)

Der Verlaufsform einer Hyponatriämie sollte eine besondere Beachtung geschenkt werden. Bei einer akuten Verlaufsform ist aufgrund der Entwicklung eines Hirnödems mit oftmals schwerwiegenden neurologischen Symptomen und einer damit einhergehenden erhöhten Mortalität zu rechnen. Dem gegenüber steht die chronische Hyponatriämie (unter 48 Stunden), welche zumeist milder verläuft. (68,69)

Die Geschwindigkeit der Entwicklung einer Hyponatriämie und Dauer des Bestehens beeinflussen sowohl die Ausprägung der Symptomatik als auch den Schweregrad. Der mittlere erniedrigte Natrium-Wert an sich spielt in diesem Sinne nur eine zweitrangige Rolle. Dies bedeutet, dass beispielsweise eine chronische Hyponatriämie mit 110 mmol/l klinisch milder verlaufen kann als eine akute Verlaufsform mit 118 mmol/l. (68)

Wie in Tabelle 6 deutlich wird, kann sich eine akute Hyponatriämie deutlich ausgeprägter zeigen als eine chronische. Dies ist, wie bereits in Kapitel 3.7. ausgeführt, eine wesentliche und nicht zu unterschätzende Differenzierung für die weitere Planung der Therapie einer Hyponatriämie. (68,69)

Tabelle 6: Vergleich von Patientinnen und Patienten mit akuter und chronischer Hyponatriämie (> 48 h) (Quelle: Eigene Darstellung nach Arieff et al., 1976)(68,69)

| | Akut | Chronisch |
|--|--------------|------------------|
| Patientenzahl | 14 | 52 |
| Dauer | < 12 h | 3 Tage |
| Na⁺-Konzentration | 112±2 mmol/l | 118±1 mmol/l |
| Stupor oder Koma (%) | 100 | 6 |
| Krampfanfälle (%) | 29 | 4 |
| Mortalität (%) | 50 | 6 |
| Mortalität aufgrund von Hyponatriämie (%) | 36 | 0 |

Es gibt Hinweise, dass einer Hyponatriämie im klinischen Alltag oftmals zu wenig Beachtung geschenkt wird. Hoorne et al. stellten 2005 in ihrer Erhebung fest, dass nur 10 % der teilnehmenden Ärztinnen und Ärzte mit den klinisch-diagnostischen Algorithmen eine Hyponatriämie korrekt diagnostizierten. (68,70)

Huda et al. analysierten 2006 Krankenakten von Patientinnen und Patienten einer englischen Lehrklinik mit einer Hyponatriämie unter 125 mmol/l. Das Ergebnis ergab, dass sich 42 % der gestellten Diagnosen nicht mit den klinischen Symptomen deckten. Es wurden signifikante Managementfehler bei 33 % der Patientinnen und Patienten festgestellt. Bei einer korrekten Therapie zeigte sich eine Mortalität von 20 %, bei jenen Patientinnen und Patienten mit Behandlungsfehlern lag sie bei 41 %. Ein genauer kausaler Zusammenhang wurde jedoch von Huda et al. nicht weiter ausgeführt. (68,71)

7. Methode

Die vorliegende Diplomarbeit stellt eine Übersichtsarbeit dar, um die Häufigkeit sowie spezifische Risikofaktoren für das Auftreten der Nebenwirkung einer Hyponatriämie unter psychopharmakologischer Behandlung zu evaluieren. Methodisch handelt es sich um eine Literaturrecherche in medizinischen Datenbanken (PubMed, Ovid, E-Journals, uvm.), um den aktuellsten Stand der Wissenschaft zu ermitteln. Es wurden Erkenntnisse aus insgesamt 61 medizinischen Studien (retrospektive Studien, Systematic Reviews, usw.), sowie 10 Lehrbüchern eingearbeitet und versucht ähnliche Ergebnisse zu vergleichen, sowie Widersprüche aufzuzeigen. Aufgrund diverser Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie zeigten sich teilweise weite Spannbreiten an Prävalenzen unter den jeweiligen Wirkstoffklassen und –gruppen. Dies erschwerte teils einen direkten Vergleich von Studien, sowie einen validen Vergleich der Ergebnisse. Auf geschlechtsspezifische Unterschiede im Auftreten einer Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie wurde besondere Rücksicht genommen. Die Ergebnisse der Übersichtsarbeit sind für Frauen und Männer gleichsam bedeutsam.

8. Diskussion

Hyponatriämie stellt eine oftmals unterschätzte unerwünschte Arzneimittelwirkung von Psychopharmaka dar. Ausmaß und Geschwindigkeit der Entwicklung einer Hyponatriämie sind ausschlaggebend für die klinische Symptomatik. Leichte Formen oder sich sehr langsam entwickelnde Hyponatriämien können asymptomatisch verlaufen. Eine akute, sich sehr rasch entwickelnde Hyponatriämie hingegen kann bis zu letalem Ausgang durch Hirnödemen reichen. (1,2)

Bei unspezifischen Symptomen oder asymptomatischem Verlauf kann eine Hyponatriämie mit einer beginnenden Depression oder einer anderen zugrundeliegenden psychiatrischen Grunderkrankung verwechselt werden. (9,20)

Das Auftreten einer Hyponatriämie unter Therapie mit Psychopharmaka zeigt sich in den ersten beiden Wochen nach Therapiebeginn am stärksten ausgeprägt, gefolgt von einem allmählichen Rückgang. Studien von Leth-Møller et al. 2016, Movig et al. 2002, Spigset et al. 1997 und Letmaier et al. 2011 wiesen hierzu passende Ergebnisse auf. (17,20,22,23) Angesichts dieser Erkenntnisse würde sich eine regelmäßige Natriumkontrolle zu Beginn einer Therapie und in kurzem Abstand folgend empfehlen, um einen Verlauf des Natriumwerts zu erkennen und ein mögliches Risiko der Entwicklung einer Hyponatriämie abzuschätzen. Insbesondere bei Risikoprofilen von Patientinnen und Patienten würde sich eine solche Routinemessung meiner Meinung nach bewähren, um eine Hyponatriämie frühzeitig zu erkennen.

Dies würde auch für Patientinnen und Patienten von Vorteil sein, die bereits in ihrer Vorgeschichte eine Hyponatriämie aufwiesen, da diese ein erhöhtes Risiko aufweisen erneut eine Hyponatriämie zu entwickeln. (12,17,65)

Leth-Møller et al. veröffentlichten 2016 eine retrospektive Kohortenstudie. Bei 15,5 % der Gesamtpopulation konnte eine Therapie mit Antidepressiva nachgewiesen werden, in 11,36 % wurde eine Hyponatriämie diagnostiziert, wovon 8,9 % unter einer Einnahme von Antidepressiva auftrat. Es wurde bei allen in die Studie inkludierten Antidepressiva ein Zusammenhang zum Auftreten einer Hyponatriämie gefunden. Die höchste Inzidenzrate zeigte sich bei Citalopram, die niedrigste bei Mianserin - gefolgt von Duloxetin, Venlafaxin und Mirtazapin. (17) Eine besondere Rolle nimmt Mirtazapin ein, welches in verschiedenen Studien einheitlich ein niedrigeres Risiko für Hyponatriämie zeigte als unter Therapie mit

SSRI. (17–21) Im Vergleich zu SNRI konnte in der Studie von Leth-Møller et al. als auch einer retrospektiven Datenanalyse von Gillmann 2012 für Mirtazapin jedoch interessanterweise kein erniedrigtes Risiko aufgezeigt werden. (9,17)

Mirtazapin zeigte jedoch in der Studie von Gillmann 2012 auch ein gehäuftes Auftreten im Vergleich zu SSRI, was einen Widerspruch zu den Ergebnissen von Letmaier et al. und Leth-Møller deutlich machte. (9,17,20)

Ergebnisse diverser Studien, Reviews und Case Reports weisen auf einen stärkeren Zusammenhang der Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit SSRI im Vergleich zu TCA hin. (17,18,20,25)

Bei einer Studie von Liu et al. 1996 über den Zusammenhang von Hyponatriämie unter Therapie mit SSRI zeigte sich Fluoxetin mit 75,3 % besonders mit einer Hyponatriämie vergesellschaftet, des Weiteren mit Paroxetin in 12,4 %, Sertralin in 11,7 % und Fluvoxamin in 1,5 %. (26)

Meulendijks et al. verglichen 2010 in ihrem Review Studienergebnisse von de Leon 2003 und Wetterling 1987, bei denen in je etwa 4 % aller Patientinnen und Patienten mit der Diagnose chronischer Schizophrenie eine Hyponatriämie dokumentiert wurde. (29–31)

In der Pharmakovigilanzstudie von Letmaier et al. 2011 wiesen Antipsychotika deutlich weniger Zusammenhang zu der Entwicklung einer Hyponatriämie auf als diverse Antidepressiva. (20)

Konventionelle Neuroleptika zeigten sich in der retrospektiven Datenanalyse von Gillmann 2012 mit 6 % deutlich stärker mit einer Hyponatriämie assoziiert als atypische Neuroleptika (3 %). Besonders hohe Prävalenzen wiesen unter den konventionellen Neuroleptika Perazin mit 10 % und Zuclopentixol mit 9 % auf sowie unter den atypischen Neuroleptika Risperidon mit 6 %. (9)

Im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hyponatriämie unter Therapie mit Antipsychotika sollte auch die Möglichkeit einer Polydipsie als Ursache der Hyponatriämie in Betracht gezogen werden. Atsariyasing et al. publizierten 2014 ein Review, in dem sie eine Empfehlung zur Messung der Urin-Konzentration abgaben, um zwischen einer Neuroleptika- oder Polydipsie-induzierten Hyponatriämie zu unterscheiden. (32)

Eine durch Antipsychotika ausgelöste Hyponatriämie wird in der Literatur durchaus kontrovers diskutiert, da sowohl Hinweise zum Entstehen einer Hyponatriämie vorliegen als auch Studien zur Verbesserung einer solchen. (29,32,35,36,41)

Meulendijks et al. wiesen zudem in ihrem Review darauf hin, dass sich eine Hyponatriämie unter Therapie mit Antipsychotika nicht – wie bei Antidepressiva – vorwiegend in den ersten Behandlungswochen zeigt, sondern durchaus auch im Rahmen einer Langzeittherapie. (29)

Bei einer Therapie mit Stimmungsstabilisatoren ergaben sich Hinweise, dass insbesondere Oxcarbazepin, sowie Carbamazepin mit der Entwicklung einer Hyponatriämie in Zusammenhang stehen. Valproinsäure und Lithium ergaben ebenfalls Hinweise. (9,20,42)

Zum derzeitigen Stand der Wissenschaft ist ein Zusammenhang eines SIADH mit einer Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit Psychopharmaka bekannt. Antidepressiva, Antipsychotika und Stimmungsstabilisatoren können zu einer Steigerung der ADH-Synthese bzw. – freisetzung führen oder auch zu einer Potenzierung des ADH-Effekts, was zu einer euvolämischen Hyponatriämie führen kann. Die genauen Entstehungsmechanismen eines SIADH im Rahmen einer Therapie mit Psychopharmaka sind jedoch noch nicht restlos geklärt. (9,10)

In einer prospektiven Querschnittsstudie von Mannesse et al. 2013 zeigte sich, dass sich bei einer Therapie mit Antidepressiva bei älteren Patientinnen und Patienten – deutlich häufiger als ein SIADH - ein SIAD als Ursache einer Hyponatriämie auftrat. Dies könnte ein Resultat einer gesteigerten Sensitivität der Nieren auf ADH sein. Das Resultat könnte Auswirkungen auf die Therapie einer Hyponatriämie haben, da sich bei einer SIAD eine zusätzliche Behandlung mit Vasopressin-Antagonisten als ineffektiv zeigen könnte. (44)

In der Literatur finden sich zahlreiche Hinweise, dass ein höheres Lebensalter mit einem erhöhten Risiko einhergeht eine Hyponatriämie unter Therapie mit Psychopharmaka zu entwickeln. Letmaier et al. stellten ein signifikantes – dreifach erhöhtes – Risiko für Patientinnen und Patienten über dem 65. Lebensjahr fest eine Hyponatriämie zu entwickeln, im Vergleich zu jenen unter dieser Altersgrenze. (20) Movig et al. beschrieben sogar ein sechsfach erhöhtes Risiko. (21)

Begründungen hierfür könnten in einer Veränderung endokriner und renaler Funktionen gefunden werden. (20,45) Durch eine Abnahme der renalen Ausscheidung könnte es zu einer verlängerten Wirkdauer von Medikamenten kommen. (9)

Eine chronische Hyponatriämie im Alter ist zudem mit einem erhöhten Risiko für Osteoporose und Frakturen assoziiert. (17,48,49)

Angesichts einer immer älter werdenden Gesellschaft in den westlichen Industriestaaten könnte ich mir vorstellen, dass auch eine Hyponatriämie in Zukunft eine noch bedeutendere Rolle spielen wird.

Frauen können einem besonderen Risiko unterliegen eine Hyponatriämie zu entwickeln. (9,20) Es zeigten sich Hinweise, dass insbesondere bei einer Monotherapie mit Oxcarbazepin Frauen ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Hyponatriämie aufwiesen. (20) Keine Hinweise auf geschlechtsstpezifische Unterschiede zeigten sich hingegen bei Monotherapien mit SSRI, Venlafaxin oder Carbamazepin (20) oder neuroleptischer Therapie. (29,41) Gillmann konnte 2012 feststellen, dass bei einem mittelgradigen Schweregrad einer Hyponatriämie Frauen ein dreimal häufigeres Risiko aufweisen eine Hyponatriämie zu entwickeln im Vergleich zu Männern. (9)

Ein niedriges Körpergewicht könnte einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung einer Hyponatriämie unter Psychopharmakotherapie darstellen. (44,46,47,52) Möglicherweise steht ein niedriger Body-Mass-Index sogar stärker im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Hyponatriämie als geschlechtsspezifische Unterschiede. (46,52) Angesichts dieser Hypothese würden sich weitere Studien zu diesem Thema bewähren, um eine bessere Risikoeinschätzung der Entwicklung einer Hyponatriämie für Patientinnen und Patienten abgeben zu können.

Eine besondere klinische Relevanz für die Entwicklung einer Hyponatriämie können Wechselwirkungen haben. Von Bedeutung sind Kombinationen von Antidepressiva mit antiepileptischer Therapie sowie mit Diuretika (17), sowie Kombinationstherapien von SSRI mit Diuretika und/oder ACE-Hemmer, was zu einem bis zu zehnfach erhöhten Risiko der Entwicklung einer Hyponatriämie führen kann. Insbesondere ältere Patientinnen und Patienten sind von diesen Wechselwirkungen betroffen. (20)

Komedikationen mit Antidepressiva können die Aktivität hepatischer CYP-Enzyme steigern oder abschwächen und dem zufolge dessen Verstoffwechslung hemmen oder induzieren. (17,59,60) Homozygote Trägerinnen und Träger des CYP2D6*4-Allels zeigten in einer Studie von Kwadijk-de Gijzel et al. 2009 bei einer Medikation mit Antidepressiva – insbesondere mit TCA - signifikant niedrigere Natriumwerte als jene sogenannter Wild-Genotypen. (61)

Weitere Hinweise auf Risikofaktoren zur Entwicklung einer Hyponatriämie finden sich bei diversen internistischen Begleiterkrankungen. (17) Inwiefern Rauchen einen Einfluss auf die Entstehung einer Hyponatriämie hat wird in der Literatur noch kontrovers diskutiert. (21,32,53–56) Cumming et al. weisen 2014 auf die mögliche Bedeutung der Dehydratation als Risikofaktor für die Entstehung einer Hyponatriämie - insbesondere bei älteren Patientinnen und Patienten - hin. (50) Der Hinweis der Dehydratation erscheint mir als besonders wichtig. Cumming et al. argumentierten, dass möglicherweise durch häufige retrospektive Datenanalysen und unvollständige Dokumentation Dehydratation oftmals nicht mit in Studien inkludiert wurden. (50) Dies könnte auch zu inkorrekten Datenanalysen führen, die erhöhtes Lebensalter zu einem stärkeren Risikofaktor erscheinen lassen, als tatsächlich gegeben. Für weitere Studien würde es sich dementsprechend empfehlen Dehydratation gezielt miteinzubeziehen.

Weitere Datenanalysen in Bezug auf die Entwicklung einer Hyponatriämie unter Therapie mit Psychopharmaka sind zu empfehlen, insbesondere um spezifische Risikoprofile von Patientinnen und Patienten möglichst präzise und frühzeitig zu erkennen.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Herold G und Mitarbeiter. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung. Köln: Dr. Gerd Herold; 2013.
- (2) Masuhr KF, Masuhr F, Neumann M. Neurologie. 7. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2013.
- (3) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium. 3. Auflage. Stuttgart [u.a.]: Georg Thieme Verlag KG; 2005.
- (4) Silbernagl S, Despopoulos A. Taschenatlas der Physiologie. 6. Auflage, Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag KG; 2003.
- (5) Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, Hinterseer M. Kurzlehrbuch Innere Medizin. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2010.
- (6) Klink R, Silbernagl S. Lehrbuch der Physiologie. 4. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2003.
- (7) Löffler G. Basiswissen Biochemie mit Pathobiochemie. 6. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2005.
- (8) Neumeister B, Besenthal I, Böhm BO. Klinikleitfaden Labordiagnostik. 4. Auflage. München: Elsevier Urban&Fischer; 2009.
- (9) Gillmann A. Hyponatriämie bei stationären psychiatrischen Patienten: Eine retrospektive Datenerhebung [Internet]. [Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Düsseldorf]: Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; 2012. Available from: <http://docserv.uni-duesseldorf.de/servlets/DocumentServlet?id=23377>
- (10) Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kindney Dis.* 2008;52(1):144–53.
- (11) Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356(20):2064–72.
- (12) Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother.* 2006;40(9):1618–22.
- (13) Simon EE. Hyponatremia. Evaluation and Treatment. New York: Springer Science+Business; 2013.
- (14) Klaus Lieb, Frauenknecht S, Brunnhuber S. Intensivkurs Psychiatrie und Psychotherapie. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2008.

- (15) Aktories K, Förstermann U, Hofmann FB, Starke K. Repetitorium Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 1. Auflage. München: Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag; 2006.
- (16) Beubler E. Kompendium der Pharmakologie Gebräuchliche Arzneimittel in der Praxis. 2. Auflage. Wien: Springer-Verlag Wien New York; 2007.
- (17) Leth-Møller KB, Højmann Hansen A, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislason G, Torp-Pedersen C, Holm EA. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(5):e011200. Available from: <http://bmjopen.bmj.com>
- (18) De Picker L, Van den Eede F, Dumont G, Moorke G, Sabbe BGC. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics*. 2014;55(6):536–47.
- (19) Jung Y, Jun T, Kim K. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011;49(7):437–43.
- (20) Letmaier M, Painold A, Holl AK, Vergin H, Engel R, Konstantinidis A, Kasper S, Grohmann R. Hyponatremia during pharmacological treatment: results of a drug surveillance programme. *Int J Neuropsychopharmacology*. 2012;15(6):739–48.
- (21) Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, van der Akker VGA, Hodiament PPG, Goldschmidt HMJ, Egberts ACG. Association between antidepressants drug use and hyponatremia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53(4):363–9.
- (22) Movig K, Leufkens H, Lenderink A, Egberts A. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatremia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58(2):143–8.
- (23) Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy*. 1997;17(2):348–52.
- (24) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
- (25) Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4551.
- (26) Liu B, Mittmann N, Shear N. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J*. 1996;155(5):519–27.

- (27) Smith D, Moore K, Tormey W, Baylis PH, Thompson CJ. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004;287(5):E1019–23.
- (28) Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose rechallenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med.* 1989;110(1):24–30.
- (29) Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatremia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf.* 2010;33(2):101–14.
- (30) de Leon J. Polydipsia: a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253(1):37–9.
- (31) Wetterling T. Hyponatremia: an underrated complication in psychiatric patients. *Nervenarzt.* 1987;58(10):625–31.
- (32) Atsariyasing W, Goldman MB. A systematic review of the ability of urine concentration to distinguish antipsychotic- from psychosis-induced hyponatremia. *Psychiatry Res.* 2014;217(3):129–33.
- (33) Gillum D, Linas S. Water intoxication in a psychotic patient with normal renal water excretion. *Am J Med.* 1984;77(4):773–4.
- (34) Cadnapaphornchai M, Summer S, Falk S, Thurman J, Knepper M, Schrier R. Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(5):F965–71.
- (35) Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med.* 1980;140(12):1639–42.
- (36) Kar N, Sharma P, Tolar P, Pai K, Balasubramanian R. Polydipsia and Risperidone. *Aust N Z J Psychiatry.* 2002;36(2):268–70.
- (37) Goldman MB, Robertson GL, Luchins DJ, Hedeker D, Pandey GN. Psychotic exacerbations and enhanced vasopressin secretion in schizophrenic patients with hyponatremia and polydipsia. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(5):443–9.
- (38) Dubovsky SL, Grabon S, Berl T, Schrier RW. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with exacerbated psychosis. *Ann Intern Med.* 1973;79(4):551–4.
- (39) Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11(1):86–90.
- (40) Williams ST, Kores RC. Psychogenic polydipsia: comparison of a community sample with an institutionalized population. *Psychiatry Res.* 2011;187(1–2):310–1.

- (41) Jessani M, Montgomery J, Fedde JD, Josiassen RC. Lack of association between antipsychotics and hyponatremia in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 2006;83(2–3):307–9.
- (42) Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia Associated with Carbamazepine and Oxcarbazepine Therapy: A Review. *Epilepsia.* 1994;35(1):181–8.
- (43) Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):349–70.
- (44) Mannesse CK, Jansen PAF, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, Egberts TC. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Elsevier Matur.* 2013;76(4):357–63.
- (45) Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843–53.
- (46) Egger C, Muehlbacher M, Nickel M, Geretsegger C, Stuppaeck C. A review on hyponatremia associated with SSRIs, reboxetine and venlafaxine. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2006;10(1):17–26.
- (47) Fabian T, Amico J, Kroboth P, Mulsant B, Corey S, Begley A, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: A 12-week prospective study. *Arch Intern Med.* 2004;164(3):327–32.
- (48) Hannon MJ, Verbalis JG. Sodium homeostasis and bone. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2014;23(4):370–6.
- (49) Tamma R, Sun L, Cuscito C, Lu P, Corcelli M, Li J, Colaianni G, Moonga SS, Di Benedetto A, Grano M, Colucci S, Yuen T, New MI, Zallone A, Zaidi M. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci U A.* 2013;110(46):18644–9.
- (50) Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL. Prevalence, Incidence and Etiology of Hyponatremia in Elderly Patients with Fragility Fractures. *PLoS One.* 2014;9(2):e88272.
- (51) Sandhu H, Gilles E, DeVita M, Panagopoulos G, Michelis M. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):733–7.
- (52) Wilkinson T, Begg E, Winter A, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47(2):211–7.
- (53) Ellinas P, Rosner F, Jaume J. Symptomatic hyponatremia associated with psychosis, medication, and smoking. *J Natl Med Assoc.* 1993;85(2):135–41.

- (54) Riggs A, Dysken M, Kim S, Opsahl J. A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics*. 1991;32(2):133–48.
- (55) Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S36-42.
- (56) de Leon J, Dadvand M, Canuso C, Odom-White A, Stanilla J, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in a long-term psychiatric hospital. *Biol Psychiatry*. 1996;40(1):28–34.
- (57) Saeed B, Beaumont D, Handley G, Weaver J. Severe hyponatremia: investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):893–6.
- (58) Montastruc F, Sommet A, Bondon-Guitton E, Durrieu G, Bui E, Bagheri H, Lapeyre-Mestre M, Schmitt L, Monastruc JL. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):767–75.
- (59) Ereshefsky L, Jhee S, Grothe D. Antidepressant drug-drug interaction profile update. *Drugs R D*. 2005;6(6):323–36.
- (60) van der Weide J, Hinrichs JWJ. The influence of cytochrome P450 pharmacogenetics on disposition of common antidepressants and antipsychotic medications. *Clin Biochem Rev*. 2006;27(1):17–25.
- (61) Kwadijk-de Gijssel S, Bijl MJ, Visser LE, van Schaik RHN, Hofman A, Vulto AG, van Gelder T, Ch Stricker BH. Variation in the CYP2D6 gene is associated with a lower serum sodium concentration in patients on antidepressants. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):221–5.
- (62) Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(21):1581–9.
- (63) Sunderam S, Mankikar G. Hyponatremia in the elderly. *Age Ageing*. 1983;12(1):77–80.
- (64) Bouman F, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998;13(1):12–5.
- (65) Gefen S, Joffe E, Mayan H, Justo D. Recurrent hospitalizations with moderate to severe hyponatremia in older adults and its associated mortality. *Eur J Intern Med*. 2014;25(7):624–8.
- (66) Gross P, Reimann D, Henschkowski J, Damian M. Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12 Suppl 17:S10-4.
- (67) Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med*. 2006;119 (7 Suppl.1):S79–82.

- (68) Hensen J. Hyponatriämie. Der “wasserintolerante” Patient. Med Klin - Med Intensivmed Notfallmedizin. 2012;107(6):440–7.
- (69) Arieff A, Llach F, Massry S. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. Med Baltim. 1976;55(2):121–9.
- (70) Hoorn E, Halperin M, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based options. QJM. 2005;98(7):529–40.
- (71) Huda M, 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. 2006;82(965):216–9.