

Aus der Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie
(Prof. Dr. med. W. Lehmann)
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Chronische Hyponatriämie in Patienten
mit proximalen Femurfrakturen nach
Niedrigenergie-Trauma: Eine
retrospektive Studie in einem Level-1-
Traumazentrum**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der
Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Christian Popescu
aus Temeschburg, Rumänien

Göttingen 2019

Dekan:	Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer
Referent/in	Prof. Dr. med. S. Sehmisch
Ko-Referent/in:	Prof. Dr. med. D. Raddatz
Drittreferent/in:	Prof. Dr. hum. biol. Margarete Schön

Datum der mündlichen Prüfung: 04.03.2020

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel

" Chronische Hyponatriämie in Patienten mit proximalen Femurfrakturen nach Niedrigenergie-Trauma: Eine retrospektive Studie in einem Level-1-Traumazentrum"

eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Bonn, den

.....

(Unterschrift)

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Zielsetzung der Dissertation.....	1
1.2 Osteoporose	2
1.2.1 Definition	2
1.2.2 Epidemiologie.....	4
1.2.3 Pathophysiologie und Ätiologie.....	4
1.2.4 Versorgungssituation.....	6
1.3 Hyponatriämie.....	6
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Epidemiologie.....	7
1.3.3 Ätiologie	9
1.3.4 Symptome.....	10
1.4 Proximale Femurfrakturen.....	12
1.4.1 Definition	12
1.4.2 Epidemiologie.....	12
1.4.3 Ätiologie	12
1.4.4 Komplikationen.....	13
1.4.5 Prognose und Folgen proximaler Femurfrakturen.....	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Untersuchte Patienten.....	15
2.2 Datenerhebung und Beschreibung der Auswertung.....	15
2.3 Statistische Auswertung der erhobenen Daten.....	18
3 Ergebnisse.....	20
3.1 Untersuchung der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe	20
3.2 Vergleich der Niedrig- und Hochenergie-Trauma-Gruppen.....	21
3.3 Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie	22
3.3.1 Vergleich getrennt nach Altersgruppen.....	23
3.3.2 Vergleich der Vormedikation.....	26
3.3.3 Vergleich der Vorerkrankungen	30
4 Diskussion.....	32
4.1 Untersuchung der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe	32
4.1.1 Auftretenswahrscheinlichkeit einer Hyponatriämie	32

4.2	Vergleich der Niedrig- und Hochenergie-Trauma-Gruppen.....	33
4.3	Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie	34
4.3.1	Vergleich der Subgruppen gesamt und getrennt nach Altersgruppen.....	34
4.3.2	Vergleich der Vormedikation	35
4.3.3	Vergleich der Vorerkrankungen	40
5	Zusammenfassung	44
6	Literaturverzeichnis	46

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich gesunder und osteoporotischer Wirbelkörper im Rattenmodell	2
Abbildung 2 Schematische Darstellung von normalem und osteoporotisch verändertem Knochengewebe	3
Abbildung 3: Vergleich der Knochenmassen von Männern und Frauen im Altersverlauf. ...	5
Abbildung 4: Alters- und Geschlechterverteilung in der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe..	20
Abbildung 5: Altersverteilung der Hyponatriämie bei Patienten mit Niedrigenergie- Traumata	25
Abbildung 6: Patienten mit Hyponatriämie getrennt nach Geschlecht und gruppiert nach Alter	25

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der Hyponatriämieprävalenzen von Fraktur- und Kontrollpatienten aus der Literatur bei Krankenhausaufnahme.....	9
Tabelle 2: Wirkstoffgruppen und zugehörige Wirkstoffe.....	16
Tabelle 3: Daten und zugehörige Quelle.....	17
Tabelle 4: Vergleich der Patientengruppen mit Niedrig- und Hochenergie-Traumata.....	21
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Subgruppen mit Hyponatriämie und ohne Hyponatriämie.....	22
Tabelle 6: Patientenzahl, Geschlechtsverhältnisse, BMI und Durchschnittsalter in den untersuchten Altersgruppen.....	24
Tabelle 7: Korrelation einer Hyponatriämie mit der Einnahme von Medikamenten.	26
Tabelle 8: Korrelation der Medikamenteneinnahme mit dem Vorliegen einer Hyponatriämie.....	28
Tabelle 9: Korrelation einer Hyponatriämie mit Vorerkrankungen.....	30

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADH	Antidiuretisches Hormon
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie
OR	Odds Ratio
PPI	Protonenpumpeninhibitor
SIADH	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion
SSRI	Selektiver-Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitor
t-Wert	Differenz des gemessenen Patientenwertes zum Mittelwert gesunder junger Erwachsener in Standardabweichungen
WHO	Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

1.1 Zielsetzung der Dissertation

Osteoporose bezeichnet eine Verminderung der Knochenmasse und eine Störung der knöchernen Mikroarchitektur. Die so verminderte Knochenqualität führt zu erhöhter Frakturanfälligkeit und wird quantitativ über eine Abnahme der Knochendichte mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) diagnostiziert (DVO 2014). Sie ist eine Volkskrankheit des älteren Menschen (WHO Scientific Group 2003).

Eine verminderte Knochenqualität ist ein Risikofaktor für Frakturen, speziell an Knochen mit einem hohen Anteil trabekulärer Knochensubstanz. Die häufigsten Frakturlokalisationen sind der proximale Femur, die Wirbelkörper und der distale Radius (Alffram 1964; Cummings und Melton 2002). Frakturen des proximalen Femur treten dabei in den allermeisten Fällen im Rahmen von einfachen Stürzen, also Niedrigenergie-Traumata auf (Grisso et al. 1991).

Die weltweite Inzidenz proximaler Femurfrakturen im Jahr 1990 lag bei etwa 1,6 Millionen und wird bis zum Jahr 2050 durch die demographische Entwicklung der Weltbevölkerung stark ansteigen (Cooper et al. 1992; Johnell und Kanis 2006; United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2015). Die direkten Kosten proximaler Femurfrakturen - ohne Berücksichtigung von Komplikationen, Berufsunfähigkeit und Pflegebedürftigkeit - betragen in Deutschland im Jahr 2003 etwa 27000 Euro pro Fall. Die jährlichen Gesamtbehandlungskosten lagen bei 4,5 bis 5 Milliarden Euro (Oberender und Fritschi 2003).

Osteoporose ist eine interdisziplinäre Herausforderung. Center et al. konnten bei Frauen im Alter von über 60 Jahren innerhalb des ersten Jahr nach Erleiden einer proximalen Femurfraktur eine Verdopplung des Sterberisikos im Vergleich zu einer Population ohne Fraktur feststellen (Center et al. 1999). Die Ein-Jahres-Mortalität nach Frakturereignis lag in den letzten 40 Jahren konstant bei etwa einem von vier Patienten (Haleem et al. 2008). Darüber hinaus haben proximale Femurfrakturen gravierende Auswirkungen auf die Lebensqualität. Ein Jahr nach Frakturereignis sind viele Patienten nicht vollständig mobil, anderweitig im Alltag eingeschränkt oder gar in Pflegeeinrichtungen untergebracht (Cooper 1997).

Osteoporose und die damit einhergehenden Frakturen stellen ein großes medizinisches und sozioökonomisches Problem dar, das sich im 21. Jahrhundert noch verschärfen wird. Eine Verbesserung der Maßnahmen zu Prävention und Behandlung ist deshalb entscheidend.

In den vergangenen Jahren rückte die Hyponatriämie als Risikofaktor für osteoporotische Frakturen in den Fokus der Forschung. Es ist bekannt, dass bereits eine leichte Hyponatriämie Gleichgewichtsstörungen verursacht und über die dadurch erhöhte Sturzneigung indirekt das Risiko für osteoporotische Frakturen erhöht (Renneboog et al. 2006). Verbalis et al. fanden heraus, dass eine chronische Hyponatriämie, auch unabhängig von der Sturzneigung, einen Risikofaktor für osteoporotische Frakturen darstellt. Im Tiermodell beobachteten sie bei Ratten mit chronisch erniedrigter Serumnatriumkonzentration eine Verminderung der Knochendichte (Verbalis et al. 2010).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Prävalenz einer Hyponatriämie (<135 mmol/l) bei Patienten mit proximalen Niedrigenergie-Femurfrakturen zu untersuchen und Risikofaktoren für das Auftreten einer Hyponatriämie zu identifizieren. Hierzu wurden Daten von Patienten erfasst und ausgewertet, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2012 aufgrund einer proximalen Femurfraktur in der Universitätsmedizin Göttingen versorgt wurden.

1.2 Osteoporose

1.2.1 Definition

Osteoporose ist eine Skeletterkrankung, die durch eine Verminderung der Knochendichte und eine Störung der knöchernen Mikroarchitektur gekennzeichnet ist (Abbildung 1 und 2) und in der Folge zu einer erhöhten Frakturanfälligkeit führt (Glaser und Kaplan 1997).

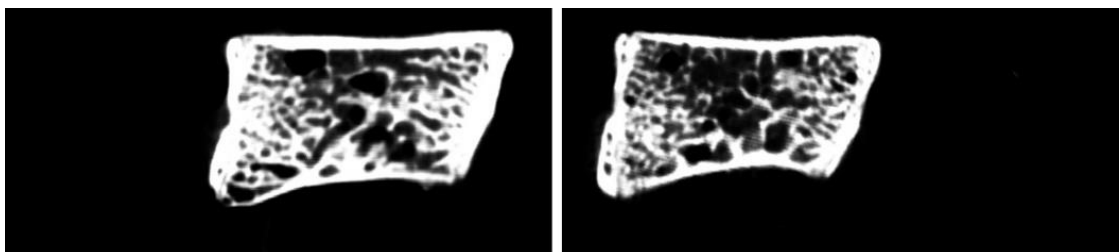


Abbildung 1: Vergleich gesunder (links) und osteoporotischer (rechts) Wirbelkörper im Rattenmodell. Quelle: Eigene Aufnahme



Abbildung 2 Schematische Darstellung von normalem (links) und osteoporotisch verändertem Knochengewebe (rechts). Modifiziert nach „Osteoporosis Locations“, Quelle: Blausen Medical, Lizenz: CC BY-SA 4.0

Frakturlokalisationen sind häufig das proximale Femur, die Wirbelkörper und der distale Radius. Die Lebenszeitprävalenz einer dieser drei Frakturen wird bei Frauen je nach Quelle auf 40-50% geschätzt (Cummings und Melton 2002; Johnell und Kanis 2005). Dabei entstehen nach Melton et al. 80-95% aller proximalen Femurfrakturen und Wirbelkörperfrakturen an osteoporotisch verändertem Knochen (Melton et al. 1997).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Osteoporose über eine Abnahme der Knochendichte, gemessen in Standardabweichungen (t-Werte), im Vergleich zum Durchschnittswert der Knochendichte junger gesunder Frauen. Zwischen einem t-Wert von -1 und -2,5 spricht man von einer Osteopenie, ein t-Wert von $\leq -2,5$ definiert eine Osteoporose (DVO 2014).

Die Einteilung der Osteoporose erfolgt üblicherweise in primäre und sekundäre Formen, wobei die primäre Osteoporose mit 90% deutlich häufiger ist. Die primäre Osteoporose lässt sich weiter in vier Unterformen aufteilen. Die postmenopausale Osteoporose (Typ 1) stellt die häufigste Osteoporoseform dar und manifestiert sich bei Frauen nach Eintritt in die Menopause. Die senile Osteoporose (Typ 2) tritt bei Männern und Frauen ab dem 70. Lebensjahr auf. Weiterhin unterscheidet man die idiopathische Osteoporose junger Erwachsener, die bei Pubertierenden auftritt, und die idiopathische juvenile Osteoporose, die sich zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr manifestiert.

Osteoporose, die durch Komorbiditäten oder Medikation verursacht ist, wird als sekundäre Osteoporose bezeichnet (Stein und Shane 2003).

1.2.2 Epidemiologie

Anhand von Zahlen aus den USA wurde die Osteoporoseprävalenz bei über 50-jährigen Frauen, gemessen am proximalen Femur, auf 13-18%, gemessen an beliebiger Stelle, sogar auf 30% geschätzt. Bei Männern, die nach den gleichen Kriterien untersucht wurden, lagen die Schätzungen bei 1-4% (Looker et al. 1997). In Deutschland lag, nach Analyse von Krankenkassendaten, die Prävalenz von Osteoporose zwischen 2006 und 2009 bei über 50-jährigen Frauen bei 24%, bei über 50-jährigen Männern bei 6% (Hadjji et al. 2013).

Die Prävalenz der Osteoporose steigt mit höherem Alter an (Mangaroo et al. 1985). Bedingt durch den demographischen Wandel wird deshalb eine weltweite Zunahme der Osteoporoseprävalenz prognostiziert (Duquet 2014; United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2015). Für die USA wird bis 2020 beispielsweise eine Zunahme der von Osteoporose-Betroffenen auf 14 Millionen vorausgesagt (National Osteoporosis Foundation 2002).

1.2.3 Pathophysiologie und Ätiologie

1.2.3.1 Allgemeine und senile Osteoporose

Durch das Wechselspiel osteoanabol aktiver Osteoblasten und osteokatabol aktiver Osteoklasten befindet sich Knochensubstanz in einem ständigen Remodeling. Remodeling dient der Anpassung des Knochens an sich ändernde Belastungen, der Bereitstellung von Kalzium und der Reparatur von Mikrotraumata, um einer Akkumulation von beschädigter Knochensubstanz entgegenzuwirken (Hadjidakis und Androulakis 2006).

Läuft das Remodeling physiologisch ab, bleibt die Gesamtknochenmasse konstant. Jenseits eines Alters von 30-45 Jahren kommt es jedoch zu einer Imbalance zugunsten osteokataboler Prozesse, die langfristig zu Osteopenie und Osteoporose führen kann (Manolagas 1998). Remodeling beginnt an den Knochenoberflächen, weshalb Knochen mit hohem trabekulären Anteil, wie beispielsweise Wirbelkörper, stärker von Imbalancen betroffen sind und häufiger frakturieren (Cumming et al. 2014).

Die Balance oder Imbalance zwischen osteoanabolen und osteokatabolen Prozessen wird zu 50-90% durch genetische Faktoren determiniert, die sich in Östrogen-Rezeptordichte, Vitamin-D-Rezeptordichte oder Kollagenfaserqualität manifestieren. Endokrin steuern Östrogene, Androgene, Vitamin D, Parathormon, verschiedene Wachstumsfaktoren, Interleukine und Prostaglandine das Remodeling. Auch exogene Faktoren wie die

Kalziumzufuhr und körperliche Aktivität beeinflussen das Verhältnis zwischen Knochenaufbau und Resorption (Stewart und Ralston 2000; Recker und Deng 2002).

Ein weiterer entscheidender Faktor ist die im jungen Erwachsenenalter erreichte Peak Bone Mass, die bei Frauen geringer ist als bei Männern (siehe Abbildung 3). Die Peak Bone Mass ist zu 50-80% genetisch determiniert, wird jedoch zusätzlich von Lebens- und Ernährungsgewohnheiten beeinflusst. Eine zu geringe Kalziumzufuhr während des Knochenwachstums verringert beispielsweise die erreichte Peak Bone Mass (Eisman et al. 1993).

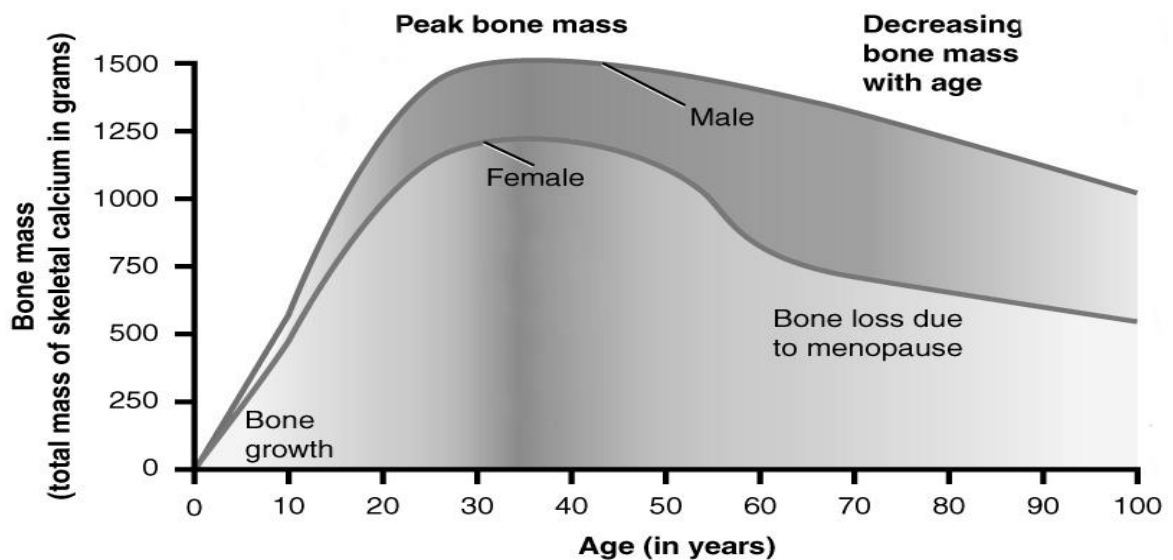


Abbildung 3: Vergleich der Knochenmassen von Männern und Frauen im Altersverlauf. Modifiziert nach „Bone density peaks at about 30 years of age. Women lose bone mass more rapidly than men“, Quelle: Anatomy & Physiology, OpenStax College, Lizenz: CC BY 3.0

1.2.3.2 Postmenopausale Osteoporose

Als Ursache der postmenopausalen Osteoporose identifizierten Albright et al. bereits 1941 einen Mangel des Sexualhormons Östrogen (Albright et al. 1941). Östrogenmangel führt einerseits zu verstärkter Remodelingaktivität, andererseits zu einer Imbalance zugunsten osteokataboler Prozesse (Väänänen und Härkönen 1996).

Die Knochendichte von Frauen nimmt in den ersten 4-8 Jahren nach Eintritt in die Menopause und dem damit verbundenen Abfall der Östrogenkonzentration rapide ab. Anschließend schreitet der Abbau kontinuierlich langsam weiter voran und wird als senile Osteoporose der Frau bezeichnet (Riggs et al. 2002).

Die Tatsache, dass Frauen in der Pubertät eine geringere Peak Bone Mass erreichen als Männer und sowohl von postmenopausaler als auch von seniler Osteoporose betroffen sind, erklärt die höhere Prävalenz von Osteoporose und osteoporotischen Frakturen bei Frauen (Mangaroo et al. 1985; Bonjour et al. 1994; Looker et al. 1997).

1.2.3.3 Sekundäre Osteoporose

Die sekundäre Form der Osteoporose wird durch eine Vielzahl von Erkrankungen, Medikamenten und Lebensgewohnheiten hervorgerufen. An Erkrankungen gelten unter anderem das Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Zöliakie und Anorexia nervosa als Risikofaktor für Osteoporose. An Medikamenten gelten unter anderem Glukokortikoide, Antidepressiva, Antikonvulsiva, Levo-Thyroxin und Aromatase-Inhibitoren als Risikofaktor für Osteoporose. Tabak- und Alkoholkonsum gelten ebenfalls als Risikofaktoren (Mirza und Canalis 2015).

1.2.4 Versorgungssituation

Studien zeigen eine generelle Unterversorgung bei Diagnostik und Therapie der Osteoporose. In Dänemark ergab eine Untersuchung von Vestergaard et al., dass nur 8,2% der statistisch zu erwartenden weiblichen beziehungsweise 3,6% der männlichen Osteoporosepatienten tatsächlich als solche diagnostiziert waren (Vestergaard et al. 2005). In Australien schätzen Nguyen et al. den Anteil der adäquat therapierten Patienten auf 25% (Nguyen et al. 2004). In Deutschland lag dieser Anteil der BoneEva Studie zufolge im untersuchten Zeitraum zwischen 2000 und 2003 bei 20% (Haeussler et al. 2006). Eine Untersuchung aus Finnland zeigte, dass selbst nach einer proximalen Femurfraktur nur 25% der Patienten eine adäquate medikamentöse Osteoporosetherapie erhielten (Lüthje et al. 2009).

1.3 Hyponatriämie

1.3.1 Definition

Hyponatriämie beschreibt eine Serumnatriumkonzentration von unter 135 mmol/l und ist nach verschiedenen Kriterien unterteilt (Spasovski et al. 2014).

Nach biochemischem Schweregrad:

- Leicht: 130-134 mmol/l
- Mittel: 125-129 mmol/l
- Schwer: <125 mmol/l

Nach Dauer der Hyponatriämie:

- Akut: <48 Stunden
- Chronisch: \geq 48 Stunden oder unbekannte Dauer

Nach Plasmatonizität:

- Hypoton (<275 mosmol/kg)
- Nicht hypoton (\geq 275mosmol/kg)

Hypotone Formen werden je nach Volumenstatus weiter unterteilt in:

- Hypovolämische Hyponatriämie
- Isovolämische Hyponatriämie
- Hypervolämische Hyponatriämie

1.3.2 Epidemiologie

Die Hyponatriämie ist die häufigste Elektrolytstörung (Cumming et al. 2014). Die Prävalenz variiert jedoch in Studien aufgrund verschiedener Grenzwertdefinitionen, unterschiedlicher Patientenpopulationen sowie verschiedener Testsettings (Upadhyay et al. 2006).

In einer gesunden Population stellten Mohan et al. eine Hyponatriämieprävalenz von 1,72% fest. Dabei waren Frauen häufiger betroffen als Männer (2,1% vs. 1,3%) (Grenzwerte 1999-2002 bei <133 mmol/l; 2003-2004 bei <136 mmol/l). Die Hyponatriämieprävalenz stieg mit zunehmendem Alter an, wobei 70-84-Jährige häufiger eine Hyponatriämie zeigten als über 85-Jährige. Der Gradient war beim weiblichen Geschlecht stärker ausgeprägt als beim männlichen (Mohan et al. 2013). Hawkins beobachtete eine kontinuierliche Zunahme der Hyponatriämieprävalenz mit steigendem Alter, stellte jedoch keine Geschlechtsunterschiede fest (Hawkins 2003).

Bei hospitalisierten Patienten stellten Hoorn et al. über einen Zeitraum von drei Monaten eine Hyponatriämieprävalenz von 30% fest (Grenzwert <136 mmol/l) (Hoorn et al. 2004). Einer anderen Studie zufolge waren zwei Drittel der Hyponatriämien, die im Rahmen einer

Hospitalisierung festgestellt wurden, krankenhauserworben (Grenzwert <130 mmol/l) (Anderson et al. 1985). Lee et al. beobachteten in einer internistischen Notaufnahme eine Hyponatriämieprävalenz von 3,83% (Grenzwert <134 mmol/l) (Lee et al. 2000). Hawkins stellte verschiedene Prävalenzen in Hausarztpraxen (7,2%), in der ambulanten Krankenhausbehandlung (21%) und bei akut hospitalisierten Patienten (28,2%) fest (Grenzwert <136 mmol/l) (Hawkins 2003).

1.3.2.1 **Hyponatriämieprävalenz bei Patienten mit Frakturen**

Mehrere Studien zeigen eine Korrelation zwischen Frakturen und dem Vorliegen einer Hyponatriämie (<135 mmol/l) bei Krankenhausaufnahme.

Gankam Kengne et al. beobachteten bei 13% der über 65-jährigen Patienten mit Frakturen nach einfachen Stürzen eine Hyponatriämie, während dies nur bei 3,9% innerhalb einer Kontrollgruppe ohne Fraktur der Fall war (Gankam Kengne et al. 2008). In einer ähnlichen Untersuchung lag die Hyponatriämieprävalenz bei Frakturpatienten bei 9,1%, verglichen mit 4,1% in einer Kontrollgruppe (Sandhu et al. 2009). Bei über 65-jährigen Patienten mit proximaler Femurfraktur beobachteten Tolouian et al. eine Hyponatriämieprävalenz von 16,9% im Vergleich zu 4,6% bei einer Kontrollgruppe (Tolouian et al. 2012). In einer Studie aus Korea an über 50-jährigen Frakturpatienten mit nachgewiesener Osteoporose lag das Verhältnis bei 8,3% zu 0,1% (Kwak et al. 2015). Cumming et al. stellten in einer prospektiven Studie bei über 65-jährigen Patienten mit osteoporotischen Frakturen bei Krankenhausaufnahme eine Prävalenz von 13,4% fest. Weitere 12,6% der Patienten entwickelten im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes eine Hyponatriämie (Cumming et al. 2014). Aicale et al. beobachteten bei über 65-jährigen nach proximaler Femurfraktur bei 9% der Patienten eine Hyponatriämie (Aicale et al. 2017). Tabelle 1 fasst diese Ergebnisse zusammen.

Tabelle 1: Vergleich der Hyponatriämieprävalenzen von Fraktur- und Kontrollpatienten aus der Literatur bei Krankenhausaufnahme

Autoren	Hyponatriämieprävalenz bei Frakturgruppe	Hyponatriämieprävalenz bei Kontrollgruppe
Aicale et al. 2017	9%	Keine Kontrollgruppe
Cumming et al. 2014	13,4%	Keine Kontrollgruppe
Gankam Kengne et al. 2008	13,06%	3,9%
Kwak et al. 2015	8,3%	0,1%
Sandhu et al. 2009	9,1%	4,1%
Tolouian et al. 2012	16,9%	4,6%

1.3.3 Ätiologie

1.3.3.1 Allgemeine Physiologie des Wasserhaushalts

In den meisten Fällen liegt einer Hyponatriämie eine Störung des Wasserhaushalts, nicht des Natriumhaushalts zu Grunde (Spasovski et al. 2014). Der Wasserhaushalt wird hauptsächlich über die Wasseraufnahme und die Wirkung des antidiuretischen Hormons (ADH) aus dem Hypophysenhinterlappen gesteuert. Eine Abnahme des Blutdrucks sowie eine Zunahme der Plasmaosmolalität stimulieren die Ausschüttung von ADH. ADH bewirkt durch Zunahme des Durstgefühls und eine gesteigerte Rückresorption von Wasser aus den Sammelrohren der Niere eine Abnahme der Serumnatriumkonzentration (Boone und Deen 2008).

1.3.3.2 Nicht hypotone Formen der Hyponatriämie

Eine Zunahme osmotisch aktiver Substanzen im Serum erhöht den Wasserausstrom aus dem Intrazellulärraum in den Intravasalraum und führt so zu einer Hyponatriämie bei gleichzeitig erhöhter Serumosmolalität. Osmotisch aktive Substanzen sind beispielsweise Mannitol oder Glycin (Spasovski et al. 2014).

1.3.3.3 Hypotone Formen der Hyponatriämie

1.3.3.3.1 Hypovolämische Hyponatriämie

Die hypovolämische Hyponatriämie kann extrarenal durch Salz- und Wasserverluste, wie zum Beispiel durch Durchfall, Erbrechen, starkes Schwitzen oder eine Pankreatitis hervorgerufen sein (Spasovski et al. 2014). Die intrarenale Form wird durch Störungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, durch Pathologien im Tubulussystem der Niere verschiedener Genese, das seltene zerebrale Salzverlustsyndrom oder durch die Einnahme von Diuretika, vor allem Thiaziddiuretika, hervorgerufen (Sonnenblick et al. 1993; Berendes et al. 1997; Spasovski et al. 2014).

1.3.3.3.2 Isovolumämische Hyponatriämie

Die isovolumämische Hyponatriämie entsteht durch eine Zunahme des Gesamtkörperwassers im Verhältnis zur Serumnatriumkonzentration. Häufigste Ursache einer isovolumämischen Hyponatriämie ist das Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) (Buffington und Abreo 2016). Weitere Ursachen sind eine Nebennierenrindeninsuffizienz, übermäßige Wasserzufuhr (Infusionen, Polydipsie) mit verhältnismäßig zu geringer Elektrolytzufuhr und möglicherweise eine Hypothyreose (Faustini-Fustini und Anagni 2006; Warner et al. 2006; Spasovski et al. 2014).

1.3.3.3.3 Hypervolumämische Hyponatriämie

Bei der hypervolumämischen Hyponatriämie ist die Gesamtmenge des Natriums im Körper erhöht, während das Körperwasser im Verhältnis noch stärker erhöht ist. Ursachen sind eine akute oder chronische Niereninsuffizienz und weitere Ödem-fördernde Erkrankungen mit verringertem effektivem intraarteriellen Volumen, wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz, Leberzirrhose oder das nephrotische Syndrom (Angeli et al. 2006; Farmakis et al. 2009; Buffington und Abreo 2016).

1.3.4 Symptome

Das klinische Erscheinungsbild der Hyponatriämie variiert stark zwischen der akuten (<48 Stunden) und der chronischen (\geq 48 Stunden) Form. Das Vorliegen einer Hyponatriämie ist, unabhängig von zusätzlichen Komorbiditäten, mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Mohan et al. 2013).

1.3.4.1 Akute Hyponatriämie

Die akute Form äußert sich durch neurologische Symptome, was pathophysiologisch durch ein sich entwickelndes Hirnödem erklärt wird. Manifestationsformen sind Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Krampfanfälle, Einklemmungssymptomatik und Koma bis hin zum Tod (Spasovski et al. 2014).

1.3.4.2 Chronische Hyponatriämie

Die chronische Hyponatriämie äußert sich nach klinischen Gesichtspunkten kaum und wurde lange als asymptomatisch bezeichnet (Decaux 2006). Neuere Studien widersprechen dieser Einschätzung. Eine Hyponatriämie wird inzwischen als Risikofaktor für das Auftreten osteoporotischer Frakturen betrachtet (DVO 2014). Die zwei folgenden Mechanismen werden dafür verantwortlich gemacht.

Verschiedene Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer chronischen Hyponatriämie und einer Abnahme der Knochenqualität. Ein Drittel des Gesamtkörpernatriums wird im Knochen gespeichert und kann im Rahmen einer Hyponatriämie mobilisiert werden (Bergstrom und Wallace 1954; Bergstrom 1955). Verbalis et al. beobachteten in einer Auswertung der NHANES 3 Studie ein erhöhtes Osteoporoserisiko (OR 2,85, 95% CI 1,03-7,86) bei Personen mit chronischer Hyponatriämie (Verbalis et al. 2010). In einem hyponatriämischen Tiermodell stellten sie eine um 30% verminderte Knochendichte, eine Erhöhung der Osteoklastenzahl sowie eine deutliche Verminderung der Spongiosa- und Kortikalisstruktur im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest (Verbalis et al. 2010). In vitro Versuche mit Osteoklasten in einem hyponatriämischen Milieu zeigten eine erhöhte osteokatabole Aktivität. Der genaue Mechanismus auf molekularer Ebene hierfür ist noch nicht bekannt (Barsony et al. 2011).

Darüber hinaus erhöht eine chronische Hyponatriämie das Sturzrisiko. Studien zeigten eine Korrelation zwischen einer chronischen Hyponatriämie und Gangstörungen, einer erhöhten Sturzgefahr und leichten kognitiven Einschränkungen. In einer prospektiven Studie stellten Hoorn et al. bei Patienten mit Hyponatriämie ein erhöhtes Risiko für Stürze und für das Erleiden vertebraler und nicht vertebraler Frakturen im Vergleich zu einer Kontrollgruppe fest (23,8% vs. 16,4%) (Hoorn et al. 2011). Auch Renneboog et al. fanden bei Patienten mit chronischer Hyponatriämie ein deutlich erhöhtes Sturzrisiko (21,3% vs. 5,3%) (Grenzwert 115-132 mmol/l). Zusätzlich stellten sie Aufmerksamkeitsdefizite sowie Gangstörungen bei den Patienten mit Hyponatriämie fest, die ausgeprägter waren als Gangstörungen bei

Personen unter moderatem Alkoholeinfluss. Die Gangstörungen und Aufmerksamkeitsdefizite waren nach Ausgleich der Hyponatriämie vollständig reversibel (Renneboog et al. 2006).

1.4 Proximale Femurfrakturen

1.4.1 Definition

Unter dem Begriff „proximale Femurfraktur“ werden Frakturen des Femurkopfes und Schenkelhalses, pertrochantäre Frakturen sowie subtrochantäre Frakturen gruppiert (Hannspeter et al. 2011). Während die Femurkopf- und Schenkelhalsfrakturen innerhalb der Gelenkkapsel liegen, befinden sich die per- und subtrochantären Frakturen extrakapsulär. Extrakapsulär bezeichnet den Bereich zwischen dem lateralen Rand der Gelenkkapsel und dem kaudalen Ende des Trochanter minor.

1.4.2 Epidemiologie

In Deutschland lag die Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen 1996 bei 165/100000 Einwohnern (Minne et al. 2001). Mit steigendem Alter nimmt das Risiko für proximale Femurfrakturen zu. In Deutschland lag die Inzidenz 2004 bei 60-64-jährigen Frauen bei 0,095%, bei 80-84-Jährigen bereits bei 1,56% (Icks et al. 2008). Bei Männern lag die Inzidenz 2004 bei 60-64-Jährigen bei 0,086%, bei 80-84-Jährigen bei 0,797% (Icks et al. 2008). Die weltweite Inzidenz proximaler Femurfrakturen wird in den kommenden Jahren aufgrund der demographischen Alterung der Weltbevölkerung ansteigen (United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division 2015). Während die weltweite Inzidenz im Jahr 1990 auf 1,66 Millionen geschätzt wurde, wird für das Jahr 2050 eine Inzidenz von 6,26 Millionen vorausgesagt (Cooper et al. 1992; Kannus et al. 1996; Omsland und Magnus 2014).

1.4.3 Ätiologie

Die meisten proximalen Femurfrakturen treten im Rahmen von Niedrigenergie-Traumata auf, in der Regel nach einfachen Stürzen (Alffram 1964). Niedrigenergie-Traumata führen nur bei verminderter Knochenqualität zu Frakturen, sind also nicht adäquat um eine Fraktur an altersentsprechend normalem Knochengewebe zu verursachen. Melton et al. schätzten, dass etwa 90% aller proximalen Femurfrakturen bei Frauen im Alter von 65-84 Jahren durch

Osteoporose bedingt sind (Melton et al. 1997). In einer Studie von Grisso et al. gaben 97% der untersuchten Patientinnen einen einfachen Sturz als Ursache ihrer Fraktur an (Grisso et al. 1991). Die Sturzwahrscheinlichkeit nimmt mit steigendem Alter zu und ist bei Frauen höher als bei Männern (Bergen et al. 2016). In einer Metanalyse aus 12 Studien analysierten Rubenstein et al. die Ursachen für Stürze. Demnach sind 31% der Stürze unfall- oder umweltassoziiert, 17% mit Gang- und Balanceschwierigkeiten und 13% mit Vertigo und Schwindel assoziiert (Rubenstein und Josephson 2002).

Bei jüngeren Patienten mit altersentsprechend normaler Knochenqualität sind Hochenergie-Traumata eine Voraussetzung für die Entstehung einer proximalen Femurfraktur. In einer Studie von Robinson et al. traten 3% der proximalen Femurfrakturen bei unter 50-jährigen auf. Männer waren häufiger betroffen als Frauen (Robinson et al. 1995).

1.4.4 Komplikationen

Die Komplikationsrate bei Patienten nach proximaler Femurfraktur ist hoch und steigt mit der Schwere der Komorbiditäten (Donegan et al. 2010).

Die postoperative Komplikationsrate liegt bei etwa 20%, wobei je nach Studie häufig Myokardinfarkte (10,4%), Lungenentzündungen (9%), Herzversagen (5%) und Harnwegsinfektionen (4%) auftraten. Lungenentzündungen und Herzversagen waren für 73% aller postoperativen Todesfälle verantwortlich (Todd et al. 1995; Roche et al. 2005; Huddleston et al. 2012). 35% der Patienten entwickeln darüber hinaus im postoperativen Verlauf ein Delir (Bitsch et al. 2004). Die häufigsten chirurgischen Komplikationen sind eine Non-union der Frakturfragmente (33%), avaskuläre Nekrosen des Femurkopfes (16%), Wundheilungsstörungen (1,5-11,8%) und ein Cutout der Schenkelhalsschraube (1,1-6,3%) (Suckel et al. 2007; Carpintero et al. 2014).

1.4.5 Prognose und Folgen proximaler Femurfrakturen

Proximale Femurfrakturen sind mit einer erhöhten Mortalität, einer dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustandes und häufig dem Verlust der Selbstständigkeit assoziiert.

Die Mortalität während der Hospitalisierung liegt je nach Studie und Patientenpopulation bei 2,7-16,4%. Die Ein-Jahres-Mortalität liegt bei 16-33% und ist bei Männern höher als bei

Frauen (Roche et al. 2005; Bentler et al. 2009; Alzahrani et al. 2010; Frost et al. 2011; LeBlanc et al. 2011; Panula et al. 2011; Orces 2013). Auch im weiteren Verlauf werden Patienten nach proximaler Femurfraktur häufiger hospitalisiert und sind häufig langfristig in der Bewältigung ihres Alltag eingeschränkt (Wolinsky et al. 1997). Eine Studie von Bentler et al. zeigte, dass 58% der Patienten nach Hospitalisierung primär in einer Pflegeeinrichtung versorgt wurden. Von diesen 58% benötigten nach 3 Monaten immer noch etwa die Hälfte eine stationäre Pflege (Bentler et al. 2009).

Auch sozioökonomisch stellen proximale Femurfrakturen eine hohe Belastung für das Gesundheitssystem dar. Braithwaite et al. schätzten die kombinierten direkten und indirekten Kosten einer proximalen Femurfraktur in den USA auf 81300 Dollar, wobei fast 50% den anfallenden Pflegekosten zuzuschreiben war (Braithwaite et al. 2003). In Deutschland betragen die direkten Kosten im Jahr 2003 etwa 27000 Euro pro Fall, die jährlichen Gesamtbehandlungskosten lagen bei 4,5 bis 5 Milliarden Euro (Oberender und Fritschi 2003).

2 Material und Methoden

2.1 Untersuchte Patienten

Die folgende Arbeit beruht auf der retrospektiven Auswertung der Daten von Patienten, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2012 aufgrund einer proximalen Femurfraktur nach Niedrigenergie-Trauma in der Universitätsmedizin Göttingen versorgt wurden. Als Niedrigenergie-Trauma definierten wir Spontanfrakturen, Stürze aus unter einem Meter Höhe und Stürze aus dem Stand. In die Auswertung einbezogen wurden Frakturen des Femurkopfes und Schenkelhalses, pertrochantäre sowie subtrochantäre Frakturen. Das Mindestalter für die Einbeziehung der Patienten lag bei 18 Jahren.

Insgesamt wurden 314 Fälle von 306 Patienten in die Auswertung einbezogen. Acht Patienten wurden innerhalb des untersuchten Zeitraumes zweimal aufgrund von voneinander isoliert aufgetretenen Femurfrakturen behandelt. Beide Fälle wurden individuell betrachtet und für jeden Fall individuell Daten erhoben. Im weiteren Verlauf wird deshalb von 314 Patienten gesprochen, auch wenn die Fälle nur 306 Patienten zugeordnet werden können.

46 Patienten wurden nicht in der Auswertung berücksichtigt. Bei 36 Patienten waren keine oder nicht alle benötigten Daten zu erheben. Zehn Patienten wurden aufgrund von Frakturen im Rahmen einer metastasierten Krebserkrankung oder einer Knochenzyste ausgeschlossen.

Zusätzlich wurden die Daten von 42 Patienten mit proximalen Femurfrakturen nach Hochenergie-Trauma ausgewertet, die ebenfalls im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2012 in der Universitätsmedizin Göttingen versorgt wurden. Als Hochenergie-Trauma definierten wir Stürze aus über einem Meter Höhe, Unfälle mit Beteiligung von motorisierten Fahrzeugen, Fahrradunfälle und Treppenstürze.

2.2 Datenerhebung und Beschreibung der Auswertung

Die Patientendaten wurden retrospektiv aus archivierten Akten und dem klinikinternen Informationssystem erhoben. Dabei wurden verschiedene Dokumente gesichtet: Laborbefunde, Pflegeprotokolle, Anästhesieprotokolle, Entlassungsbriefe voriger Krankenhausaufenthalte, Entlassungsbriefe der untersuchten Krankenhausaufenthalte,

Medikamentenlisten, Übergabeprotokolle sowie Notarzt- und Rettungsdiensteinsatzprotokolle.

Es wurden Daten zu Patientenalter bei Krankenhausaufnahme, zum Geschlecht sowie zu Körpergröße und Körpergewicht erhoben. Aus Körpergewicht und Körpergröße errechneten wir den Body Mass Index.

Als zentraler Parameter wurde die Serumnatriumkonzentration jedes Patienten erhoben. Hierbei war der bei Aufnahme erhobene Wert relevant. Als Hyponatriämie wurde eine Serumnatriumkonzentration von unter 135 mmol/l definiert. Patienten mit Normo- und Hypernatriämie wurden als Patienten ohne Hyponatriämie zusammengefasst.

Die Vormedikation der Patienten wurde erhoben und verschiedenen Wirkstoffgruppen zugeordnet, deren Einnahme in der Literatur mit dem Auftreten einer Hyponatriämie korreliert ist. Berücksichtigt wurden Aldosteron-Antagonisten, Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer (ACE-Hemmer), Protonenpumpeninhibitoren (PPI), Sartane (Angiotensin 2 Rezeptor-Hemmer), Schleifendiuretika, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren (SSRIs) und Thiaziddiuretika. Tabelle 2 zeigt die von uns untersuchten Wirkstoffe, die den jeweiligen Wirkstoffgruppen zugeordnet wurden.

Tabelle 2: Wirkstoffgruppen und zugehörige Wirkstoffe

Wirkstoffgruppe	Wirkstoff
ACE-Hemmer	Benazepril, Captopril, Enalapril, Fosinopril, Lisinopril, Ramipril
Aldosteron-Antagonisten	Eplerenon, Spironolacton
PPI	Esomeprazol, Omeprazol, Pantoprazol
SSRI	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin,
Thiaziddiuretika	Hydrochlorthiazid, Xipamid
Schleifendiuretika	Furosemid, Torasemid
Sartane	Candesartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan, Valsartan

Vorerkrankungen, die in der Literatur mit dem Auftreten einer Hyponatriämie korreliert sind, wurden ebenfalls erhoben. Hier berücksichtigten wir einen chronische Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, Hypothyreose und Niereninsuffizienz.

Aus Tabelle 3 können die Quellen entnommen werden, unter deren Zuhilfenahme die Daten erhoben wurden.

Tabelle 3: Daten und zugehörige Quelle

Daten	Quelle
Alter	Patientenstammdatenbogen
Körpergewicht und Körpergröße	Anästhesieprotokoll Pflegeprotokoll Übergabeprotokoll bei Patientenverlegung
BMI	$\frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{\text{Körpergröße (m)}^2}$
Geschlecht	Patientenstammdatenbogen
Serumnatriumkonzentration bei Aufnahme	Laborbefunde
Vorerkrankungen	Entlassungsbrief voriger Krankenhausaufenthalte Aktueller Entlassungsbrief Anästhesieprotokoll Notarzt-/Rettungsdiensteinsatzprotokoll Übergabeprotokoll bei Patientenverlegung Pflegeprotokoll
Vormedikation	Entlassungsbrief voriger Krankenhausaufenthalte Aktueller Entlassungsbrief Anästhesieprotokoll Notarzt-/Rettungsdiensteinsatzprotokoll Übergabeprotokoll bei Patientenverlegung Pflegeprotokoll Medikamentenliste des Hausarztes

Die Patientengruppe mit Niedrigenergie-Traumata wurde hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Körpergröße, Gewicht, BMI und Serumnatriumkonzentration untersucht.

Dann wurde die Patientengruppe mit Niedrigenergie-Traumata mit der Patientengruppe mit Hochenergie-Traumata hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Körpergröße und Gewicht, BMI, Hyponatriämieprävalenz sowie Serumnatriumkonzentration bei Krankenhausaufnahme verglichen.

Anschließend wurden innerhalb der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe die Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie hinsichtlich Alter, Geschlechterverteilung, Körpergröße, Gewicht, BMI und Serumnatriumkonzentration verglichen.

Die Niedrigenergie-Trauma-Gruppe wurde in verschiedene Altersgruppen aufgeteilt (18-45 Jahre, 46-60 Jahre, 61-70 Jahre, 71-80 Jahre, >80 Jahre) und diese hinsichtlich der Hyponatriämieprävalenz bei Krankenhausaufnahme verglichen. Die Hyponatriämieprävalenz bei Krankenhausaufnahme wurde dann in den verschiedenen Altersgruppen hinsichtlich Geschlechterverteilung untersucht.

Schließlich wurden Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie hinsichtlich ihrer Vormedikation und bekannten Vorerkrankungen verglichen und der Einfluss dieser unabhängigen Variablen auf das Auftreten der abhängigen Variable Hyponatriämie untersucht.

2.3 Statistische Auswertung der erhobenen Daten

Zur Überprüfung der Unabhängigkeit der dichotomen Variablen wurde der Exakte Test nach Fisher durchgeführt, für kategoriale Variablen der Chi-Quadrat-Test. Kontinuierliche Variablen wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft und Gruppenunterschiede anschließend mittels t-Test ermittelt.

Die unabhängigen Variablen die eine Korrelation zeigten (definiert durch einen p-Wert $<0,2$ im Fisher- oder t-Test), wurden weiter mittels multivariater logistischer Regression getestet, um ihre Wirkung auf die abhängige Variable Hyponatriämie, die dichotom definiert war (Hyponatriämie + und Hyponatriämie -), zu bestimmen. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p < 0,05$) festgelegt. Eine Bootstrap-Kreuzvalidierung wurde durchgeführt, um die Gültigkeit des resultierenden Modells zu bewerten.

Es sollte angemerkt werden, dass bei simultaner Testung mehrerer Hypothesen in derselben Stichprobe eine Alpha-Fehler Kumulierung auftritt, was mit entsprechender Korrektur berücksichtigt werden muss.

Für die statistische Auswertung wurden die Software R (Version 3.4.0, www.r-project.org) und Microsoft Excel 2016 verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchung der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe

Die Patientengruppe mit Niedrigenergie-Traumata umfasste 314 Fälle, die im Zeitraum zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2012 aufgrund einer proximalen Femurfraktur in der Universitätsmedizin Göttingen versorgt wurden.

Das Durchschnittsalter lag bei Aufnahme bei 77,5 Jahren ($SD \pm 11,6$). 62,1% der Patienten waren weiblich (195/314), 37,9% waren männlich (119/314). Das Durchschnittsalter der weiblichen Patienten lag bei 80,4 Jahren ($SD \pm 10,04$), das Durchschnittsalter in der männlichen bei 72,7 Jahren ($SD \pm 12,51$). Die Alters- und Geschlechterverteilung ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

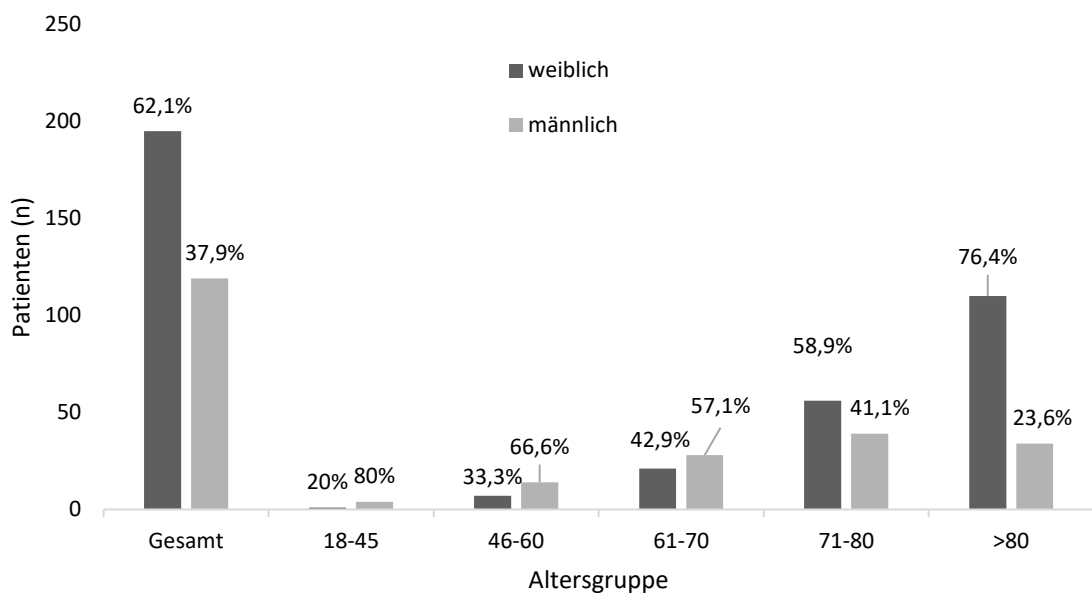


Abbildung 4: Alters- und Geschlechterverteilung in der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe

Das durchschnittliche Körpergewicht lag bei 70,2 kg ($SD \pm 15,29$), die durchschnittliche Körpergröße lag bei 1,68 m ($SD \pm 0,01$). Daraus errechnete sich ein durchschnittlicher Body Mass Index von $24,8 \frac{kg}{m^2}$ ($SD \pm 4,11$).

15,6% der Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie (49/314). Die durchschnittliche Serumnatriumkonzentration lag bei 138,13 mmol/l ($SD \pm 4,73$).

3.2 Vergleich der Niedrig- und Hochenergie-Trauma-Gruppen

Die Patientengruppe mit Fraktur nach Hochenergie-Trauma umfasste 42 Fälle.

35,7% (15/42) waren weiblich, 64,3% (27/42) waren männlich. Dieses Verhältnis unterschied sich signifikant von der Verteilung in der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe (62,1% weiblich, 37,9% männlich). Das Durchschnittsalter lag mit 52,05 Jahren (SD \pm 15,26) signifikant unter dem Durchschnittsalter in der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe (77,53 Jahre (SD \pm 11,6). Beim Vergleich des Body Mass Index zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Bei keinem Patienten in der Hochenergie-Trauma-Gruppe konnte eine Hyponatriämie festgestellt werden. Der durchschnittliche Natriumwert lag mit 140,8 mmol/l (SD \pm 2,67) signifikant höher als in der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe mit 138,13 mmol/l (SD \pm 4,73).

Tabelle 4 stellt die Charakteristika der Patientengruppen mit Niedrig- und Hochenergie-Trauma gegenüber.

Tabelle 4: Vergleich der Patientengruppen mit Niedrig- und Hochenergie-Traumata.

*= $p < 0,05$ vs. Hochenergie-Trauma

	Hochenergie-Trauma	Niedrigenergie-Trauma	p-Wert
Patienten (n)	42	314*	
Geschlecht w/m	15 (35,7%)/27 (64,3%)	195 (62,1%)/119 (37,9%)*	0.0014
Durchschnittsalter (Jahre)	52.05	77.53*	<0.0001
SD (Jahre)	15.23	11.65	
BMI ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$)	25.11	24.78	0.6475
SD ($\frac{\text{kg}}{\text{m}^2}$)	4.34	4.11	
Hyponatriämie (n)	0	49 (15,6%)*	<0,0001
Durchschnittliche Serumnatriumkonzentration (mmol/l)	140.83	138.13*	<0.0001
SD (mmol/l)	2.67	4.73	

3.3 Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie

15,6% der Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie (49/314). Die durchschnittliche Serumnatriumkonzentration innerhalb dieser Subgruppe lag bei 129,9 mmol/l (SD \pm 4,1). 63,3% der Patienten waren weiblich (31/49), 36,7% waren männlich (18/49). Das Durchschnittsalter lag bei 76,98 Jahren (SD \pm 11,67). Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei $24,63 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 3,9).

84,4% der Patienten zeigten bei Aufnahme keine Hyponatriämie (265/314). Die durchschnittliche Serumnatriumkonzentration innerhalb dieser Subgruppe lag bei 139,7 mmol/l (SD \pm 2,93). 61,9% der Patienten waren weiblich (164/265), 38,1% waren männlich (101/265). Das Durchschnittsalter lag bei 77,63 Jahren (SD \pm 11,65). Der durchschnittliche Body-Mass-Index lag bei $24,8 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 4,16).

Die Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie zeigten bezogen auf Durchschnittsalter, Geschlechterverteilung und BMI keine signifikanten Unterschiede und waren somit vergleichbar (siehe Tabelle 5).

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Subgruppen mit Hyponatriämie und ohne Hyponatriämie

*= $p < 0,05$ vs. Keine Hyponatriämie

	Hyponatriämie	Keine Hyponatriämie	p-Wert
Patienten n (%)	49 (15,6%)	265 (84,4%)	
Geschlecht w/m	31 (63,3%)/18 (36,7%)	164 (61,9%)/101 (38,1%)	1
Durchschnittsalter (Jahre)	76.98	77.63	0.7196
SD (Jahre)	11.67	11.65	
BMI ($\frac{kg}{m^2}$)	24.63	24.81	0.7786
SD ($\frac{kg}{m^2}$)	3.90	4.16	
Durchschnittliche Serumnatriumkonzentration (mmol/l)	129.9*	139.65	<0.0001
SD (mmol/l)	4.01	2.93	

3.3.1 Vergleich getrennt nach Altersgruppen

Fünf (1,6%) Patienten waren 18-45 Jahre alt. 20% dieser Patienten waren weiblich (1/5), 80% männlich (4/5). Der durchschnittliche BMI lag bei $23,74 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 6,46), das Durchschnittsalter bei 39,6 Jahren (SD \pm 4,82). Kein Patient zeigte eine Hyponatriämie.

21 (6,7%) Patienten waren 46-60 Jahre alt. 33,33% dieser Patienten waren weiblich (7/21), 66,66% männlich (14/21). Der durchschnittliche BMI lag bei $25,75 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 4,95), das Durchschnittsalter bei 54,9 Jahren (SD \pm 3,92). 14,3% (1/7) der weiblichen und 35,7% (5/14) der männlichen Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Insgesamt zeigten 28,6% (6/21) der Patienten eine Hyponatriämie. 16,66% dieser Patienten waren weiblich (1/6), 83,33% männlich (5/6).

49 (15,6%) Patienten waren 61-70 Jahre alt. 42,9% dieser Patienten waren weiblich (21/49), 57,1% männlich (28/49). Der durchschnittliche BMI lag bei $24,05 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 4,34), das Durchschnittsalter bei 65,83 Jahren (SD \pm 2,96). 9,5% (2/21) der weiblichen und 17,9% (5/28) der männlichen Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Insgesamt zeigten 14,3% (7/49) der Patienten eine Hyponatriämie. 28,57% dieser Patienten waren weiblich (2/7), 71,4% männlich (5/7).

95 (30,3%) Patienten waren 71-80 Jahre alt. 58,9% dieser Patienten waren weiblich (56/95), 41,1% männlich (39/95). Der durchschnittliche BMI lag bei $25,05 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 4,22), das Durchschnittsalter bei 75,8 Jahren (SD \pm 2,9). 17,9% (10/56) der weiblichen und 15,4% (6/39) der männlichen Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Insgesamt zeigten 16,8% (16/95) der Patienten eine Hyponatriämie. 62,5% dieser Patienten waren weiblich (10/16), 37,5% männlich (6/16).

144 (45,9%) Patienten waren >80 Jahre alt. 76,4% dieser Patienten waren weiblich (110/144), 23,6% männlich (34/144). Der durchschnittliche BMI lag bei $24,73 \frac{kg}{m^2}$ (SD \pm 3,74), das Durchschnittsalter lag bei 87,27 Jahren (SD \pm 3,90). 16,4% (18/110) der weiblichen und 5,9% (2/34) der männlichen Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Insgesamt zeigten 13,9% (20/144) der Patienten eine Hyponatriämie. 90% dieser Patienten waren weiblich (18/20), 10% männlich (2/20)

Tabelle 6 bietet einen Überblick über die Charakteristika der verschiedenen Altersgruppen.

Tabelle 6: Patientenzahl, Geschlechtsverhältnisse, BMI und Durchschnittsalter in den untersuchten Altersgruppen

	Gesamt	18-45	46-60	61-70	71-80	>80	+65
Patienten n (%)	314	5 (1,6%)	21 (6,7%)	49 (15,6%)	95 (15,6%)	144 (15,6%)	268 (85,4%)
weiblich n (%)	195 (62,1%)	1 (20%)	7 (33,3%)	21 (42,9%)	56 (58,9%)	110 (76,4%)	180 (67,2%)
männlich n (%)	119 (37,9%)	4 (80%)	14 (66,6%)	28 (57,1%)	39 (41,1%)	34 (23,6%)	88 (32,8%)
Hyponatriämie n (%)	49 (15,6%)	0 (0%)	6 (28,6%)	7 (14,3%)	16 (16,8%)	20 (13,9%)	41 (15,29%)
Hyponatriämie weiblich n (%)	31 (63,3%)	0	1 (16,66%)	2 (28,57%)	10 (62,5%)	18 (90%)	30 (73,17%)
Hyponatriämie männlich n (%)	18 (36,7%)	0	5 (83,33%)	5 (71,43%)	6 (37,5%)	2 (10%)	11 (26,83%)
BMI ($\frac{kg}{m^2}$)	24,78	23,74	25,75	24,05	25,05	24,73	24,77
SD ($\frac{kg}{m^2}$)	± 4,11	± 6,46	± 4,95	± 4,34	± 4,22	± 3,74	± 3,89
Durchschnittsalter (Jahre)	77,53	39,6	54,93	65,83	75,8	87,27	81,13
SD (Jahre)	±11,6	± 4,82	±3,92	±2,96	±2,90	±3,90	±7,77

Abbildung 5 zeigt den prozentualen Anteil von Patienten mit Hyponatriämie, aufgeteilt nach Altersgruppen. 61-70-jährige Patienten und über 80-jährige Patienten zeigten signifikant seltener und 71-80-jährige Patienten signifikant häufiger eine Hyponatriämie als die Gesamtgruppe. Der Anteil von Patienten mit Hyponatriämie war in der Altersgruppe der 46-60-Jährigen am höchsten. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Gruppe war dieses Ergebnis jedoch statistisch nicht signifikant.

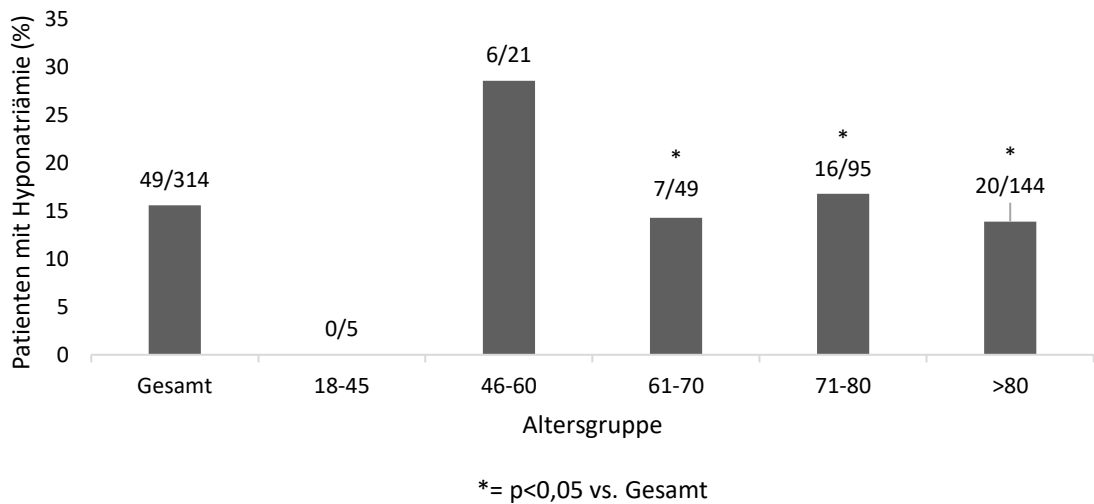


Abbildung 5: Altersverteilung der Hyponatriämie bei Patienten mit Niedrigenergie-Traumata

Abbildung 6 zeigt den prozentualen Anteil von weiblichen und männlichen Patienten mit Hyponatriämie, aufgeteilt nach Altersgruppen. Die Hyponatriämieprävalenzen der Altersgruppen der 61-70-Jährigen, 71-80-Jährigen und >80-Jährigen unterscheiden sich signifikant zwischen Frauen und Männern. Dabei zeigen über 70-jährige Frauen signifikant häufiger eine Hyponatriämie als über 70-jährige Männer.

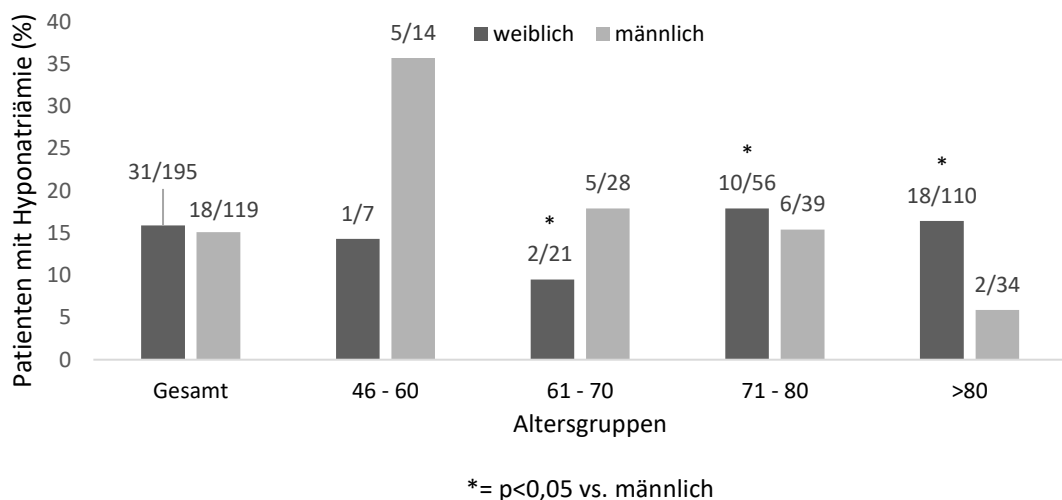


Abbildung 6: Patienten mit Hyponatriämie getrennt nach Geschlecht und gruppiert nach Alter

3.3.2 Vergleich der Vormedikation

Die Patienten mit Niedrigenergie-Trauma mit Hyponatriämie (n=49) und ohne Hyponatriämie (n=265) wurden bezüglich der Einnahme von Medikamenten verglichen, für die in der Literatur eine Korrelation mit dem Auftreten einer Hyponatriämie beschrieben ist.

3.3.2.1 Korrelation einer Hyponatriämie mit Eingenommenen Medikamenten

Tabelle 7 zeigt die Korrelation einer Hyponatriämie mit der Einnahme von Medikamenten. Hyponatriämie wird als abhängige Variable, die Medikation als unabhängige Variable betrachtet.

Tabelle 7: Korrelation einer Hyponatriämie mit der Einnahme von Medikamenten. Die p-Werte und die Odds Ratio errechnen sich aus der multivariaten logistischen Regression. *= $p < 0,05$ vs. ohne Medikation.

Medikation	% Hyponatriämie	Odds Ratio
ACE-Hemmer +	13,01%	
ACE-Hemmer -	17,28%	
Aldosteron Antagonist +	25%*	2,9
Aldosteron Antagonist -	14,83%	95% CI 0,993-7,98
PPI +	18,8%	
PPI -	13,6%	
Sartane +	28,21%*	3,2
Sartane -	13,82%	95% CI 1,388-7,114
Schleifendiuretika +	11,71%	
Schleifendiuretika -	17,73%	
SSRI +	23,68%	
SSRI -	14,49%	
Thiaziddiuretika +	18,06%	
Thiaziddiuretika -	14,88%	

3.3.2.1.1 ACE-Hemmer

Insgesamt nahmen 39,17% (123/314) der Patienten ACE-Hemmer ein. Davon zeigten 13,01% (16/123) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine ACE-Hemmer einnahmen (n=191), lag dieser Anteil bei 17,28% (33/191). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.1.2 **Aldosteron-Antagonist**

Insgesamt nahmen 7,64% (24/314) der Patienten Aldosteron-Antagonisten ein. Davon zeigten 25% (6/24) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine Aldosteron-Antagonisten einnahmen (n=290), lag dieser Anteil bei 14,83% (43/290). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Aldosteron-Antagonisten und dem Auftreten einer Hyponatriämie (OR 2,97; 95% CI 0,993-7,98; p-Wert 0,0375).

3.3.2.1.3 **PPIs**

Insgesamt nahmen 36,6% (117/314) der Patienten PPIs ein. Davon zeigten 18,8% (22/117) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine PPIs einnahmen (n=197), lag dieser Anteil bei 13,6% (27/197). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.1.4 **Sartane**

Insgesamt nahmen 12,42% (39/314) der Patienten Sartane ein. Davon zeigten 28,21% (11/39) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine Sartane einnahmen (n=275), lag der Anteil bei 13,82% (38/275). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Sartanen und dem Auftreten einer Hyponatriämie (OR 3,21; 95% CI 1,388-7,114; p-Wert 0,0048).

Auch ohne Komedikation mit Thiaziddiuretika zeigte sich eine Korrelation zwischen der Einnahme von Sartanen und dem Auftreten einer Hyponatriämie. Unter allen Patienten, die Sartane ohne Komedikation mit Thiaziddiuretika einnahmen (n=28), zeigten 28,57% (8/28) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllten (n=286) lag der Anteil bei 14,3% (41/286).

3.3.2.1.5 **Schleifendiuretika**

Insgesamt nahmen 35,35% (111/314) der Patienten Schleifendiuretika ein. Davon zeigten 11,71% (13/111) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine Schleifendiuretika einnahmen (n=203), lag dieser Anteil bei 17,73% (36/203). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.1.6 SSRI

Insgesamt nahmen 12,1% (38/314) der Patienten SSRI ein. Davon zeigten 23,68% (9/38) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine SSRI einnahmen (n=276), lag dieser Anteil bei 14,49% (40/276). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.1.7 Thiaziddiuretika

Insgesamt nahmen 22,29% (72/314) der Patienten Thiaziddiuretika ein. Davon zeigten 18,06% (13/72) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten, die keine Thiaziddiuretika einnahmen (n=242), lag dieser Anteil bei 14,88% (36/242). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2 Korrelation eingenommener Medikation mit Hyponatriämie

Tabelle 8 zeigt die Korrelation der Medikamenteneinnahme mit dem Vorliegen einer Hyponatriämie. Die Medikation wird als abhängige Variable, Hyponatriämie als unabhängige Variable betrachtet.

Tabelle 8: Korrelation der Medikamenteneinnahme mit dem Vorliegen einer Hyponatriämie. *=p<0,05 vs. keine Hyponatriämie

	ACE-Hemmer	Aldosteron-Antagonisten	PPIs	Sartane	Schleifen-diuretika	SSRI	Thiazid-diuretika
Hypnatriämie +	32,65%	12,24%	44,9%	22,44%*	26,53%	18,36%	26,53%
Hypnatriämie -	40,37%	6,79%	35,8	10,56%	36,89%	10,94%	22,26%

3.3.2.2.1 ACE-Hemmer

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 32,65% (16/49) ACE-Hemmer ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 40,37% (107/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2.2 **Aldosteron-Antagonist**

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 12,24% (6/49) Aldosteron-Antagonisten ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 6,79% (18/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2.3 **PPIs**

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 44,9% (22/49) PPIs ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 35,8% (95/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2.4 **Sartane**

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 22,44% (11/49) Sartane ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 10,56% (28/265). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Hyponatriämie und der Einnahme von Sartanen (p-Wert 0,037).

Auch ohne Komedikation mit Thiaziddiuretika zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Hyponatriämie und der Einnahme von Sartanen. Unter allen Patienten mit Hyponatriämie nahmen 16,32% (8/49) Sartane ohne Komedikation mit Thiaziddiuretika ein. Unter Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 7,54% (20/265).

3.3.2.2.5 **Schleifendiuretika**

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 26,53% (13/49) Schleifendiuretika ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 36,89% (98/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2.6 **SSRIs**

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 18,36% (9/49) SSRIs ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 10,94% (29/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.2.2.7 Thiaziddiuretika

Unter allen Patienten, die eine Hyponatriämie zeigten, nahmen 26,53% (13/49) Thiaziddiuretika ein. Unter den Patienten ohne Hyponatriämie lag dieser Anteil bei 22,26% (59/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.3 Vergleich der Vorerkrankungen

Die Patientengruppen mit Hyponatriämie (n=49) und ohne Hyponatriämie (n=265) wurden bezüglich bestehender Vorerkrankungen verglichen, für die in der Literatur eine Korrelation mit dem Auftreten einer Hyponatriämie beschrieben ist.

3.3.3.1 Korrelation einer Hyponatriämie mit Vorerkrankungen

Tabelle 9 zeigt die Korrelation einer Hyponatriämie mit dem Vorliegen von Vorerkrankungen. Hyponatriämie wird als abhängige Variable, das Vorliegen von Vorerkrankungen als unabhängige Variable betrachtet.

Tabelle 9: Korrelation einer Hyponatriämie mit Vorerkrankungen. Die p-Werte und die Odds Ratio errechnen sich aus der multivariaten logistischen Regression. *=p<0,05 vs. ohne Vorerkrankung

Vorerkrankung	% Hyponatriämie	Odds Ratio
Chronischer Alkoholabusus +	50 %*	8,5
Chronischer Alkoholabusus -	14,24%	95% CI 2,452-30,08
Diabetes mellitus +	8,1%*	0,4
Diabetes mellitus -	17,9%	95% CI 0,16-0,99
Herzinsuffizienz +	14,3%	
Herzinsuffizienz -	15,8%	
Hypothyreose +	12%	
Hypothyreose -	15,9%	
Niereninsuffizienz +	7,1%*	0,3
Niereninsuffizienz -	17,4%	95% CI 0,088-0,85

3.3.3.1.1 Chronischer Alkoholabusus

Insgesamt lag bei 3,82% (12/314) der Patienten ein chronischer Alkoholabusus vor. Davon zeigten 50% (6/12) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten ohne chronischen Alkoholabusus (n=302) lag dieser Anteil bei 14,24% (43/302). Es zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen chronischem Alkoholabusus und dem Auftreten einer Hyponatriämie (OR 8,525; 95% CI 2,452-30,08; p-Wert 0,001).

3.3.3.1.2 Diabetes mellitus

Insgesamt lag bei 23,6% (74/314) der Patienten ein Diabetes mellitus vor. Davon zeigten 8,11% (6/74) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten ohne Diabetes mellitus (n=240) lag dieser Anteil bei 17,9% (43/240). Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Hyponatriämie (OR 0,4; 95% CI 0,16-0,99; p-Wert 0,044).

3.3.3.1.3 Herzinsuffizienz

Insgesamt lag bei 15,6% (49/314) der Patienten eine Herzinsuffizienz vor. Davon zeigten 14,3% (7/49) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten ohne Herzinsuffizienz (n=265) lag dieser Anteil bei 15,8% (42/265). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.3.1.4 Hypothyreose

Insgesamt lag bei 7,96% (25/314) der Patienten eine Hypothyreose vor. Davon zeigten 12% (3/25) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten ohne Hypothyreose (n=289) lag dieser Anteil bei 15,92% (46/289). Der Unterschied war nicht signifikant.

3.3.3.1.5 Niereninsuffizienz

Insgesamt lag bei 17,83% (56/314) der Patienten eine Niereninsuffizienz vor. Davon zeigten 7,14% (4/56) bei Aufnahme eine Hyponatriämie. Unter den Patienten ohne Niereninsuffizienz (n=258) lag dieser Anteil bei 17,44% (45/258). Es zeigte sich eine statistisch signifikante negative Korrelation zwischen dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz und dem Auftreten einer Hyponatriämie (OR 0,312; 95% CI 0,088-0,85; p-Wert 0,04).

4 Diskussion

4.1 Untersuchung der Niedrigenergie-Trauma-Gruppe

Unsere Patientengruppe war durchschnittlich 77,53 (SD \pm 11,6) Jahre alt. In vergleichbaren Studien, die allerdings ein Mindestalter von 65 Jahren für ihre untersuchte Population festlegten, lag das Durchschnittsalter der Patienten zwischen 79 und 81,6 Jahren und damit über dem Durchschnittsalter unserer Patientengruppe (Gankam Kengne et al. 2008; Tolouian et al. 2012; Cumming et al. 2014). Bei Betrachtung von Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren lag das Durchschnittsalter in unserer Patientengruppe bei 81,1 Jahren (siehe Tabelle 6) und war somit gut mit Ergebnissen aus der Literatur vergleichbar.

62,1% der Frakturen traten bei Patienten weiblichen Geschlechts auf. Bei Betrachtung von Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren lag dieser Wert bei 67,2% und somit zwischen den Ergebnissen vergleichbarer Studien, in denen der Anteil weiblicher Patienten zwischen 63,1% und 78% lag (Gankam Kengne et al. 2008; Tolouian et al. 2012; Cumming et al. 2014; Aicale et al. 2017). Bei der Betrachtung höherer Altersgruppen in unserer Patientengruppe stieg der Anteil weiblicher Patienten an und lag bei über 80-Jährigen bei 76,4% (110/144).

Insgesamt sind Alter und Geschlecht in unserer Patientengruppe den Erwartungen entsprechend verteilt. Unsere Patientengruppe stellt die proximale Femurfraktur als typische Pathologie weiblicher Patienten im hohen Alter dar (Mangaroo et al. 1985). Frauen stürzen häufiger als Männer und sind zusätzlich zur senilen Osteoporose (Typ 2) von postmenopausaler Osteoporose (Typ 1) betroffen (Bergen et al. 2016). Darüber hinaus erreichen Frauen in der Wachstumsphase eine niedrigere Peak Bone Mass (siehe Abbildung 3). Diese Faktoren führen dazu, dass Frauen besonders im Alter häufiger von Osteoporose betroffen sind als Männer.

Der durchschnittliche Body Mass Index lag im Normalbereich. Ein niedriger BMI wird in der Literatur mit dem Auftreten proximaler Femurfrakturen assoziiert (DVO 2014; Pagani et al. 2014). Wir beobachteten diesen Zusammenhang in unserer Untersuchung nicht.

4.1.1 Auftretenswahrscheinlichkeit einer Hyponatriämie

Bei 15,6% (49/314) der untersuchten Patienten stellten wir eine Hyponatriämie bei Krankenhauaufnahme fest. Dieses Ergebnis ist mit Beobachtungen vergleichbarer Untersuchungen vereinbar. In sechs Studien, die das Auftreten einer Hyponatriämie

(Grenzwert <135 mmol/l) bei Patienten mit Frakturen bei Krankenhausaufnahme untersuchten, lag die Hyponatriämieprävalenz zwischen 8,3% und 16,9% (Gankam Kengne et al. 2008; Sandhu et al. 2009; Tolouian et al. 2012; Cumming et al. 2014; Kwak et al. 2015; Aicale et al. 2017) (siehe Tabelle 1). Diese Werte liegen deutlich über den in der Literatur beschriebenen Werten für die gesunde Normalbevölkerung. (Mohan et al. 2013).

Zwei Mechanismen werden in der Literatur für diese Beobachtung verantwortlich gemacht. Ein Großteil aller proximalen Femurfrakturen entsteht durch einfache Stürze bei osteoporotisch veränderter Knochenstruktur (Grisso et al. 1991; Melton et al. 1997). Eine chronische Hyponatriämie erhöht die osteokatabole Aktivität der Osteoklasten und könnte so das Osteoporoserisiko und auf diese Weise das Frakturrisiko erhöhen (Renneboog et al. 2006; Verbalis et al. 2010; Barsony et al. 2011). Gleichzeitig erhöhen die bei Hyponatriämie nachgewiesenen Aufmerksamkeitsstörungen und Gangunsicherheiten die Wahrscheinlichkeit für Stürze, was wiederum das Risiko für das Erleiden proximaler Femurfrakturen erhöht (Renneboog et al. 2006; Hoorn et al. 2011).

Ähnlich wie vergleichbare Untersuchungen erfasste die vorliegende retrospektive Untersuchung das Auftreten einer Hyponatriämie bei Aufnahme ins Krankenhaus und kann keine längeren Episoden chronischer Hyponatriämie vor Frakturereignis nachweisen. Eine mögliche Kausalität der von uns und in der Literatur beobachteten Korrelation zwischen einer chronischen Hyponatriämie und dem Auftreten proximaler Femurfrakturen sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

4.2 Vergleich der Niedrig- und Hochenergie-Trauma-Gruppen

In unserer Patientengruppe mit Hochenergie-Trauma lag die Hyponatriämieprävalenz bei 0% und somit unterhalb der Prävalenz in unserer Niedrigenergie-Trauma-Gruppe. Ähnliche Beobachtungen sind auch in der Literatur beschrieben. Studien zeigen in Kontrollgruppen deutlich geringere Hyponatriämieprävalenzen (0,1% bis 4,6%) (siehe Tabelle 1) (Gankam Kengne et al. 2008; Sandhu et al. 2009; Tolouian et al. 2012; Kwak et al. 2015). Während sich unsere verglichenen Patientengruppen signifikant in Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung unterschieden, beobachteten Gankam Kengne et al. und Sandhu et al. diese Unterschiede auch in alters- und geschlechtsadjustierten Kontrollgruppen.

Die kleine Fallzahl ($n=42$) und die signifikanten Unterschiede in Durchschnittsalter und Geschlechtsverteilung schränken die Vergleichbarkeit unserer Patientengruppen ein.

Dennoch stützen die Beobachtungen und der Vergleich mit der Literatur die Vermutung, dass eine chronische Hyponatriämie einen Risikofaktor für das Erleiden proximaler Femurfrakturen durch Niedrigenergie-Trauma darstellt.

4.3 Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie

4.3.1 Vergleich der Subgruppen gesamt und getrennt nach Altersgruppen

Über die Rolle des Geschlechts als Risikofaktor für das Auftreten einer Hyponatriämie herrscht in der Literatur Uneinigkeit. Beim Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie konnten wir, ähnlich wie Hawkins, keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Auftreten einer Hyponatriämie feststellen (Hawkins 2003). Mohan et al. beschreiben hingegen ein generell erhöhtes Risiko für das weibliche Geschlecht (Mohan et al. 2013).

Bei getrennter Betrachtung der Altersgruppen fiel auf, dass die Hyponatriämieprävalenz bei männlichen Patienten mit steigendem Alter abnahm, während sie bei weiblichen Patienten zunahm (siehe Abbildung 6). Der Einfluss des weiblichen Geschlechts als Risikofaktor nimmt demnach mit dem Alter zu und war in den Altersgruppen der 70-80-Jährigen und der über 80-Jährigen signifikant größer als bei der Einfluss des männlichen Geschlechts. Innerhalb der Altersgruppe der über 80-Jährigen waren in der Subgruppe mit Hyponatriämie 90% der Patienten weiblich, im Vergleich zu 76,4% weiblichen Patienten in der gesamten Altersgruppe der über 80-Jährigen (siehe Tabelle 6). Bei getrennter Betrachtung unterschiedlicher Altersgruppen stimmen unsere Beobachtungen bei älteren Patienten somit mit denen von Mohan et al. überein und widersprechen denen von Hawkins (Hawkins 2003; Mohan et al. 2013).

Beim Vergleich der Niedrigenergie-Trauma-Subgruppen mit und ohne Hyponatriämie konnten wir die in der Literatur beschriebene Korrelation zwischen höherem Alter und dem Auftreten einer Hyponatriämie nicht bestätigen (Hawkins 2003; Mohan et al. 2013). Bei getrennter Betrachtung der Altersgruppen fielen jedoch Unterschiede auf (siehe Tabelle 6). Für die 46-60-Jährigen war die Hyponatriämieprävalenz am höchsten, jedoch war dieses Ergebnis aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant. Die Altersgruppe der 71-80-Jährigen zeigte signifikant häufiger eine Hyponatriämie als die Gesamtgruppe. Die Altersgruppen der 61-70-Jährigen und der über 80-Jährigen zeigten signifikant seltener eine

Hyponatriämie als die Gesamtgruppe. Diese Ergebnisse sind mit denen von Mohan et.al. und Sandhu et al. vergleichbar, die eine höhere Hyponatriämieprävalenz bei 65-84-Jährigen feststellten als bei >84-Jährigen und widersprechen Hawkins, der einen kontinuierlichen Anstieg der Hyponatriämieprävalenz mit steigendem Alter beobachtete (Hawkins 2003; Sandhu et al. 2009; Mohan et al. 2013).

Zwischen einem verminderten BMI und dem Auftreten einer Hyponatriämie konnten wir keinen Zusammenhang feststellen, weder bei der Gesamtbetrachtung der Subgruppen noch bei Betrachtung getrennt nach Altersgruppen (siehe Tabelle 6). Eine Korrelation ist in der Literatur nur für spezielle Populationen beschrieben und lässt sich nur begrenzt mit unseren Ergebnissen vergleichen (Wilkinson et al. 1999; Almond et al. 2005).

Beim Vergleich mit den Ergebnissen von Mohan et al. und Hawkins muss beachtet werden, dass in beiden Studien Populationen ohne Fraktur untersucht werden. Die Ergebnisse von Sandhu et al. und unsere Ergebnisse sind aufgrund der geringen Fallzahlen in der Hyponatriämie-Subgruppe (33 Patienten beziehungsweise 49 Patienten) in ihrer Aussagekraft eingeschränkt. Weitere Studien mit höheren Fallzahlen sind nötig, um genauere Aussagen über die Rolle des Geschlechts und des Alters für das Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten treffen zu können.

4.3.2 Vergleich der Vormedikation

Bei unserer Auswertung waren wir auf die korrekte Erfassung der Vormedikation in den gesichteten Dokumenten angewiesen. Vor allem in der Subgruppe mit Hyponatriämie kann fehlerhafte Dokumentation die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl beeinflussen.

4.3.2.1 ACE-Hemmer

In der vorliegenden Untersuchung stellten wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von ACE-Hemmern und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten fest.

In der Literatur finden sich Einzelfallbeschreibungen von ACE-Hemmer-induzierten Hyponatriämien. In der Mehrzahl der Fälle lag eine Multimedikation vor, was den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs erschwert (Izzedine et al. 2002). In einer Studie von Yawar et al. wurde die Einnahme von ACE-Hemmern als eine der häufigsten Ursachen einer

Medikamenten-induzierten Hyponatriämie beschrieben. Jedoch bezogen Yawar et al. alle Hyponatriämien in den ersten 48 Stunden nach Krankenhausaufnahme in die Auswertung ein und legten einen anderen Grenzwert für eine Hyponatriämie zugrunde (Grenzwert <130mmol/l) (Yawar et al. 2008). Die Ergebnisse sind mit unseren somit nur begrenzt vergleichbar.

Pathophysiologisch liegt möglicherweise ein Medikamenten-induziertes SIADH vor, das sich als hypotone isovolämische Hyponatriämie manifestiert (Shaikh et al. 2000). Bezüglich des Effekts von ACE-Hemmern auf die Knochendichte zeigen Studien widersprüchliche Ergebnisse (Lynn et al. 2006; Kwok et al. 2012).

4.3.2.2 Aldosteron-Antagonisten

Patienten, die Aldosteron-Antagonisten einnahmen, zeigten signifikant häufiger eine Hyponatriämie als Patienten, die keine Aldosteron-Antagonisten einnahmen.

In der Literatur wird eine Hyponatriämie unter Therapie mit Aldosteron-Antagonisten selten beschrieben, was darauf schließen lässt, dass es sich um eine selten beobachtete oder wenig erforschte unerwünschte Arzneimittelwirkung handelt (Handler 2008). In einer Studie von Chapman et al. wurde in einer untersuchten Population von 1411 Fällen ein durchschnittlicher Abfall der Serumnatriumkonzentration um 1,7 mmol/l unter Spironolacton-Therapie beobachtet (Chapman et al. 2007). In ihrem Review zu Eplerenon sprechen Reyes et al. die Hyponatriämie als mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung ebenfalls an (Reyes et al. 2005).

Arampatzis et al. beobachteten bei Patienten mit osteoporotischen Frakturen gehäuft eine Medikation mit Aldosteron-Antagonisten (Arampatzis et al. 2013a).

Unsere Beobachtungen liefern weitere Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Aldosteron-Antagonisten und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten. Die beobachtete Korrelation sollte in weiteren Studien auf einen möglichen kausalen Zusammenhang geprüft werden.

4.3.2.3 PPIs

Wir stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPIs und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten fest.

Es gibt nur wenige Studien, die einen Zusammenhang zwischen Hyponatriämie und der Einnahme von PPIs beschreiben. In einer prospektiven Untersuchung konnten Peyro Saint Paul et al. unter PPI-Medikation ein signifikant erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyponatriämie feststellen (Paul et al. 2014). Cumming et al. beobachteten bei 69,7% aller Frakturpatienten mit Hyponatriämie eine Medikation mit PPIs, was jedoch nicht signifikant häufiger war als bei Frakturpatienten ohne Hyponatriämie.

In einer Metanalyse beobachteten Yu et al. in mehreren Studien einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von PPI und einem erhöhten Frakturrisiko (Yu et al. 2011). Generell werden PPIs sehr häufig und in der Regel gemeinsam mit anderen Medikamenten eingenommen, was den Nachweis eines kausalen Zusammenhangs erschwert (Hamzat et al. 2012).

4.3.2.4 **Sartane**

Patienten, die Sartane einnahmen, zeigten signifikant häufiger eine Hyponatriämie als Patienten, die keine Sartane einnahmen. Außerdem nahmen Patienten mit Hyponatriämie signifikant häufiger Sartane ein. Für die Einnahme von Sartanen ohne gleichzeitige Einnahme von Thiaziddiuretika zeigten sich ähnliche Ergebnisse, was für einen Zusammenhang zwischen Sartanmedikation und dem Auftreten einer Hyponatriämie, auch unabhängig von der zusätzlichen Einnahme von Thiaziddiuretika, spricht.

Beschreibungen einer Sartan-induzierten Hyponatriämie finden sich nur in wenigen Studien. Neben Fallberichten über das Auftreten einer Hyponatriämie unter Einnahme von Sartanen in Kombinationstherapie mit Thiaziddiuretika beschreibt eine Studie von Yawar et al. eine Korrelation zwischen der Einnahme von Sartanen und dem Auftreten einer Hyponatriämie, ohne jedoch genaue Zahlen zu nennen (Yawar et al. 2008; Kinoshita et al. 2011). Es scheint sich somit um eine selten beobachtete oder wenig erforschte unerwünschte Arzneimittelwirkung zu handeln. Pathophysiologisch könnte die Blockade des AT-1-Rezeptors die Angiotensin II-vermittelte Natriumresorption in der Niere hemmen und die Aldosteronausschüttung senken und so zu einer Hyponatriämie führen (Das et al. 2015).

Hinsichtlich eines vermehrten Auftretens von Frakturen unter Therapie mit Sartanen fanden sich in der Literatur keine Informationen.

Unsere Ergebnisse deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Sartanen und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten hin, der pathophysiologisch

schlüssig erscheint. Weitere Untersuchungen sind nötig um einen kausalen Zusammenhang nachzuweisen.

4.3.2.5 **Schleifendiuretika**

Wir stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Frakturpatienten fest.

Es findet sich in der Literatur nur wenig Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und der Einnahme von Schleifendiuretika (Sunderam und Mankikar 1983; Sonnenblick et al. 1993). Pathophysiologisch könnte die Hemmung der Natrium-Chlorid-Resorption im dicken aufsteigenden Ast der Henle-Schleife zu einer hypotonen hypovolämischen Hyponatriämie führen (Hwang und Kim 2010; Spasovski et al. 2014).

Arampatzis et al. beobachteten eine signifikante Korrelation zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika und dem Auftreten osteoporotischer Frakturen (Arampatzis et al. 2013). Xiao et al. stellten in einer Metaanalyse ebenfalls ein erhöhtes Frakturrisiko unter der Einnahme von Schleifendiuretika fest (Xiao et al. 2015). Pathophysiologisch könnten die von Rejnmark et al. beobachtete gesteigerte Kalziumausscheidung, erhöhte Parathormonkonzentration und verminderte Knochendichte unter der Einnahme von Schleifendiuretika dafür verantwortlich sein (Rejnmark et al. 2006).

Zur weiteren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Einnahme von Schleifendiuretika sowie dem Auftreten einer Hyponatriämie und dem Auftreten Hyponatriämie-induzierter osteoporotischer Frakturen sind weitere Studien nötig.

4.3.2.6 **SSRIs**

Wir konnten in unserer Untersuchung eine Korrelation zwischen der Einnahme von SSRIs und dem Auftreten einer Hyponatriämie feststellen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

In der Literatur herrscht weitgehend Konsens über das erhöhte Risiko einer Hyponatriämie unter SSRI-Medikation. Dieser Konsens beruht auf vielen, teils prospektiven Studien, wobei pathophysiologisch ein Medikamenten-induziertes Syndrom der inadäquaten ADH-

Sekretion vermutet wird, welches sich als hypotone isovolämische Hyponatriämie manifestiert (Fabian et al. 2003; Fabian et al. 2004; Jung et al. 2011; Levine et al. 2017).

Weiterhin ist die Einnahme von SSRIs mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Frakturen korreliert (Eom et al. 2012).

Aus unserer Sicht könnte unser von der Literatur abweichendes Ergebnis durch die geringe Fallzahl in unserer Untersuchung erklärt werden.

4.3.2.7 Thiaziddiuretika

Wir konnten in unserer Untersuchung eine Korrelation zwischen der Einnahme von Thiaziddiuretika und dem Auftreten einer Hyponatriämie feststellen, die jedoch statistisch nicht signifikant war.

Die erste detaillierte Beschreibung einer Hyponatriämie als unerwünschte Arzneimittelwirkung bei der Einnahme von Thiaziddiuretika von Fuisz et al. wurde in weiteren Studien bestätigt (Fuisz et al. 1962; Mann 2008). In einer Untersuchung von Cumming et al. waren Thiaziddiuretika der häufigste Grund für das Auftreten einer Hyponatriämie (Cumming et al. 2014).

Thiaziddiuretika wirken über eine Hemmung der Natrium-Resorption im distalen Tubulus was sich als hypotone hypovolämische Hyponatriämie manifestieren kann (Hwang und Kim 2010; Spasovski et al. 2014). Auf der anderen Seite steigern Thiaziddiuretika die renale Kalziumrückresorption sowie den Serumkalziumspiegel und erhöhen so die Knochendichte (Morton et al. 1994).

Bezogen auf den Einfluss einer Thiaziddiuretika-induzierten Hyponatriämie auf das Auftreten von Frakturen konnten Chow et al. in einer retrospektiven Studie keinen Zusammenhang feststellen, was sich mit unseren Beobachtungen deckt (Chow et al. 2012). Verschiedene Studien zeigen entweder keinen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Thiaziddiuretika und osteoporotischen Frakturen oder eine verringerte Wahrscheinlichkeit für osteoporotische Frakturen unter der Einnahme von Thiaziddiuretika (Schoofs et al. 2003; Arampatzis et al. 2013).

Es stehen sich somit der potenziell frakturfördernde Effekt einer Thiaziddiuretika-induzierten Hyponatriämie und der osteoprotektive Effekt einer Thiaziddiuretika-induzierten erhöhten renalen Kalziumrückresorption gegenüber.

Unseren Ergebnissen und denen von Arampatzis et al. zufolge könnte der osteoprotektive Effekt überwiegen, weshalb sich unsere Ergebnisse von denen anderer Studien unterscheiden, die Populationen ohne Fraktur untersuchten. Größere Studien an Frakturpopulationen sind nötig, um einen möglichen kausalen Zusammenhang zu bestätigen oder auszuschließen.

4.3.3 Vergleich der Vorerkrankungen

In unserer Auswertung waren wir auf die korrekte Erfassung der Vorerkrankungen in den gesichteten Dokumenten angewiesen. Vor allem in der Subgruppe mit Hyponatriämie kann fehlerhafte Dokumentation die Ergebnisse aufgrund der geringen Fallzahl beeinflussen.

4.3.3.1 Chronischer Alkoholabusus

Patienten mit chronischem Alkoholabusus zeigten in unserer Untersuchung signifikant häufiger eine Hyponatriämie als Patienten ohne chronischen Alkoholabusus.

In der Literatur finden sich verschiedene Beschreibungen einer Alkohol-induzierten Hyponatriämie (Kaysen und Noth 1984; Schaefer et al. 1987). In einer Studie von Liamis et al. zeigten 17,3% der Patienten mit chronischem Alkoholabusus eine Hyponatriämie (Grenzwert <134 mmol/l) (Liamis et al. 2000).

Die Pathophysiologie einer Hyponatriämie bei chronischem Alkoholabusus ist nicht abschließend geklärt. Mögliche Mechanismen sind eine hypovolämische Hyponatriämie durch Erbrechen oder Pankreatitis, eine Pseudohyponatriämie durch eine Alkohol-induzierte Hypertriglyzeridämie oder eine hypervolämische Hyponatriämie durch den exzessiven Konsum hypotoner Flüssigkeiten (Beer Potomania) (Liamis et al. 2000; Spasovski et al. 2014).

Hinsichtlich Frakturrisiko konnten Berg et al. für moderaten Alkoholkonsum eine verringerte Wahrscheinlichkeit feststellen, die bei starkem regelmäßigem Konsum ansteigt. Gleichzeitig zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Menge an konsumiertem Alkohol und der Knochendichte (Berg et al. 2008).

Unsere Analyse stützt sich mit nur 12 Patienten mit chronischem Alkoholabusus auf eine geringe Fallzahl. Dennoch erscheint uns nach Vergleich unserer Ergebnisse mit Ergebnissen aus der Literatur ein kausaler Zusammenhang zwischen chronischem Alkoholabusus und

dem Auftreten einer Hyponatriämie wahrscheinlich, was in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen genauer untersucht werden sollte.

4.3.3.2 **Diabetes mellitus**

Patienten mit Diabetes mellitus zeigten in unserer Untersuchung signifikant seltener eine Hyponatriämie als Patienten ohne Diabetes mellitus.

Diese Ergebnisse widersprechen Ergebnissen aus der Literatur, in denen eine positive Korrelation zwischen Diabetes mellitus und dem Auftreten einer Hyponatriämie beschrieben wird (Beukhof et al. 2007; Liamis et al. 2013). Pathophysiologisch werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. Durch osmotische Diurese kann eine hypovolämische Hyponatriämie entstehen. Verschiedene Medikamente zur Therapie eines Diabetes mellitus, beispielsweise Insulin, sind mit dem Auftreten einer Hyponatriämie korreliert. Außerdem kann sich eine Hyperglykämie durch osmotischen Flüssigkeitsausstrom aus der Zelle als nicht hypotone Hyponatriämie manifestieren (Hillier et al. 1999; Liamis et al. 2014).

Für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung gibt es verschiedene Erklärungen. Ein Diabetes mellitus ist in der Literatur nicht nur mit dem Auftreten von Hyponatriämien, sondern seltener auch mit dem Auftreten von Hypernatriämien korreliert (Liamis et al. 2008). Gleichzeitig zeigen sich Elektrolytschwankungen bei Diabetes mellitus primär dann, wenn die Erkrankung schlecht eingestellt ist, wovon in unserer untersuchten Patientengruppe nicht auszugehen ist (Hillier et al. 1999; Liamis et al. 2014). Darüber hinaus sind Diabetiker in der Regel von weiteren, häufig Diabetes-assoziierten Erkrankungen betroffen und nehmen eine Vielzahl an Medikamenten ein. Es besteht außerdem die Möglichkeit, dass in den Akten nicht alle Fälle von Diabetes korrekt erfasst wurden und dass Patienten mit bisher nicht diagnostiziertem Diabetes in unsere Untersuchung einbezogen wurden.

4.3.3.3 **Hypothyreose**

Wir stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Hypothyreose und dem Vorliegen einer Hyponatriämie fest.

Eine Hypothyreose wurde früher kausal mit dem Auftreten einer Hyponatriämie in Verbindung gebracht. In den letzten Jahren verschiebt sich der Konsens jedoch

dahingehend, dass zumindest für leichte Manifestationen einer Hypothyreose eher eine Korrelation als ein kausaler Zusammenhang besteht (Rachoin und Cerceo 2011; Verbalis et al. 2013; Pantalone und Hatipoglu 2014).

Aufgrund der geringen Fallzahl von 25 ist die Aussagekraft unserer Ergebnisse eingeschränkt. Da unsere Ergebnisse jedoch mit Daten neuerer Studien vereinbar sind, gehen wir nicht von einem kausalen Zusammenhang aus.

4.3.3.4 Herzinsuffizienz

Wir stellten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem Auftreten einer Hyponatriämie fest.

In der Literatur ist eine Herzinsuffizienz in 5-10% der Fälle mit einer Hyponatriämie assoziiert (Sica 2005). Darüber hinaus besteht eine Korrelation zwischen erniedrigter Serumnatriumkonzentration und einer erhöhten Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz (Filippatos und Elisaf 2013).

Pathophysiologisch führen ein verminderter renaler Blutfluss und eine Stimulation von Barorezeptoren ADH-abhängig und unabhängig zu einer vermehrten Wasserretention und zu einer hypotonen hypervolämischen Hyponatriämie (Farmakis et al. 2009; Spasovski et al. 2014).

Studien zeigen eine verminderte Knochendichte und erhöhte Frakturraten bei Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden (Aluoch et al. 2012).

Es muss berücksichtigt werden, dass in den gesichteten Dokumenten nicht zwischen Schweregrad der Herzinsuffizienz oder Erfolg der medikamentösen Therapie differenziert wurde. Auch wenn wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen einer Herzinsuffizienz und dem Auftreten einer Hyponatriämie bei Patienten mit proximalen Femurfrakturen feststellen konnten, zeigen Daten aus der Literatur eine Korrelation, die pathophysiologisch plausibel. Ein möglicher kausaler Zusammenhang erscheint schlüssig, sollte aber weiter untersucht werden, speziell bezüglich möglicher Auswirkungen einer Herzinsuffizienz-induzierten Hyponatriämie auf das Auftreten osteoporotischer Frakturen.

4.3.3.5 Niereninsuffizienz

Patienten mit einer Niereninsuffizienz zeigten in unserer Untersuchung signifikant seltener eine Hyponatriämie als Patienten ohne Niereninsuffizienz.

Patienten mit Niereninsuffizienz scheinen anfälliger für Schwankungen der Serumnatriumkonzentration zu sein. Kovcsdy et al. beobachteten in einer großen retrospektiven Studie ein vermehrtes Auftreten von Hyponatriämie in Frühstadien und ein vermehrtes Auftreten von Hypernatriämie in Spätstadien der Niereninsuffizienz. Pathophysiologisch wird die Fähigkeit der Niere, Harn zu konzentrieren, in fortlaufenden Stadien stärker eingeschränkt als die Fähigkeit, den Harn zu verdünnen (Kovcsdy 2012). Im Frühstadium überwiegt demnach eine Überwässerung, die sich als hypervolämische Hyponatriämie manifestiert.

Eine Erklärung für die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ist, dass die Niereninsuffizienzen unserer Patienten möglicherweise tendenziell höhergradig waren. In den gesichteten Dokumenten waren die Schweregrade der Niereninsuffizienzen in der Regel nicht dokumentiert, weshalb wir hierzu keine verlässliche Aussage treffen können. Die Aussagekraft unserer Beobachtungen wird zusätzlich durch die geringe Fallzahl eingeschränkt. Es besteht außerdem die Möglichkeit, dass in den Akten nicht alle Fälle von Niereninsuffizienz korrekt erfasst wurden und dass Patienten mit bisher nicht diagnostizierter Niereninsuffizienz in unsere Untersuchung einbezogen wurden.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Arbeit wurden Daten von 314 Patienten mit proximalen Femurfrakturen nach Niedrigenergie-Trauma, die zwischen dem 01.01.2010 und dem 31.12.2013 im Universitätsklinikum Göttingen versorgt wurden, erhoben und ausgewertet. Ziel war es, die Prävalenz einer Hyponatriämie (Serumnatrium <135 mmol/l) bei Krankenhausaufnahme zu ermitteln und mögliche Risikofaktoren für das Auftreten selbiger zu identifizieren.

Bei 15,6% der Patienten stellten wir bei Krankenhausaufnahme eine Hyponatriämie fest. In der Altersgruppe der 18-45-Jährigen ($n=5$) lag der Anteil bei 0%, in der Gruppe 46-60-Jährigen ($n=21$) bei 28,6%, in der Gruppe 61-70-Jährigen ($n=49$) bei 14,3%, in der Gruppe 71-80-Jährigen ($n=95$) bei 16,8% und in der Gruppe >80 -Jährigen ($n=144$) bei 13,9%. Die beobachtete Hyponatriämieprävalenz war mit Beobachtungen ähnlicher Studien vergleichbar und lag deutlich oberhalb der Prävalenzen in Kontrollgruppen ohne osteoporotische Frakturen aus der Literatur und oberhalb der Prävalenz in einer von uns untersuchten Kontrollgruppe für Hochenergie-Traumata.

Die Subgruppen mit Hyponatriämie und ohne Hyponatriämie waren hinsichtlich des Durchschnittsalters, des BMI und der Geschlechterverteilung vergleichbar. In den Altersgruppen der 71-80-Jährigen und der über 80-Jährigen zeigten Frauen jedoch signifikant häufiger eine Hyponatriämie als Männer (17,9% vs. 15,4% beziehungsweise 16,4% vs. 5,9%). Bezüglich der Vormedikation stellten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und der Einnahme von Sartanen (OR 3,21; 95% CI 1,388-7,114) und Aldosteron-Antagonisten (OR 2,97; 95% CI 0,993-7,98) fest. Zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und der Einnahme von ACE-Hemmern, PPIs, Schleifendiuretika, SSRIs und Thiaziddiuretika beobachteten wir keinen signifikanten Zusammenhang. Beim Vergleich der Vorerkrankungen stellten wir einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und dem Vorliegen eines chronischen Alkoholabusus fest (OR 8,525; 95% CI 2,452-30,08). Zusätzlich beobachteten wir einen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus und einer Niereninsuffizienz, für den wir jedoch keinen Kausalen Zusammenhang vermuten. Zwischen dem Auftreten einer Hyponatriämie und dem Vorliegen einer Hypothyreose oder einer Herzinsuffizienz konnten wir keinen statistisch signifikanten Zusammenhang feststellen. In weiteren Untersuchungen

sollten die festgestellten Korrelationen zwischen Medikation sowie Vorerkrankungen und dem Auftreten einer Hyponatriämie auf Kausalität geprüft werden.

Behandelnde Ärzte sollten bei Risikopatienten für osteoporotische Frakturen eine chronische Hyponatriämie als zusätzlichen Risikofaktor bedenken und Medikation, die im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hyponatriämie steht, kritisch prüfen und gegebenenfalls anpassen.

6 Literaturverzeichnis

- Aicale R, Tarantino D, Maffulli N (2017): Prevalence of Hyponatremia in Elderly Patients with Hip Fractures: A Two-Year Study. *Med Princ Pr* 26, 451–455
- Albright F, Smith PH, Richardson AM (1941): Postmenopausal Osteoporosis: Its clinical Features. *J Am Med Assoc* 116, 2465–2474
- Alffram PA (1964): An epidemiologic Study of cervical and trochanteric Fractures of the Femur in an urban Population. Analysis of 1664 Cases with special Reference of etiologic Factors. *Acta Orthop Scand* 65, 1–109
- Almond CSD, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, Duncan CN, Olson DP, Salerno AE, Newburger JW, Greenes DS (2005): Hyponatremia among Runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 352, 1550–1556
- Aluoch AO, Jessee R, Habal H, Garcia-Rosell M, Shah R, Reed G, Carbone L (2012): Heart failure as a risk factor for osteoporosis and fractures. *Curr Osteoporos Rep* 10, 258–269
- Alzahrani K, Gandhi R, Davis A, Mahomed N (2010): In-hospital mortality following hip fracture care in southern Ontario. *Can J Surg* 53, 294–298
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW (1985): Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 102, 164–168
- Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators (2006): Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 44, 1535–1542
- Arampatzis S, Gaetcke L-M, Funk G-C, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G (2013a): Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas* 75, 81–86
- Arampatzis S, Gaetcke L-M, Funk G, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G (2013b): Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. *Maturitas* 75, 81–86
- Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG (2011): Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem* 286, 10864–10875
- Bentler SE, Liu L, Obrizan M, Cook EA, Wright KB, Geweke JF, Chrischilles EA, Pavlik CE, Wallace RB, Ohsfeldt RL, et al. (2009): The Aftermath of Hip Fracture: Discharge Placement, Functional Status Change, and Mortality. *Am J Epidemiol* 170, 1290–1299

- Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Aken HV, Horsthemke J, Schulte M, Wild K von, Scherer R (1997): Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349, 245–249
- Berg KM, Kunins HV, Jackson JL, Nahvi S, Chaudhry A, Harris KA, Malik R, Arnsten JH (2008): Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density. *Am J Med* 121, 406–418
- Bergen G, Stevens MR, Burns ER (2016): Falls and Fall Injuries Among Adults Aged ≥65 Years - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65, 993–998
- Bergstrom WH (1955): The Participation of Bone in the total Body Sodium Metabolism in the Rat. *J Clin Invest* 34, 997–1004
- Bergstrom WH, Wallace WM (1954): Bone as a sodium and potassium reservoir. *J Clin Invest* 33, 867–873
- Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R (2007): Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case–control study. *Clin Endocrinol* 66, 367–372
- Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H (2004): Pathogenesis of and management strategies for postoperative delirium after hip fracture: a review. *Acta Orthop Scand* 75, 378–389
- Bonjour J-P, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R (1994): Peak bone mass. *Osteoporos Int* 4, 7–13
- Boone M, Deen PMT (2008): Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. *Pflugers Arch* 456, 1005–1024
- Braithwaite RS, Col NF, Wong JB (2003): Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs. *J Am Geriatr Soc* 51, 364–370
- Buffington MA, Abreo K (2016): Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med* 31, 223–236
- Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M (2014): Complications of hip fractures: A review. *World J Orthop* 5, 402–411
- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA (1999): Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353, 878–882
- Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR (2007): Effect of Spironolactone on Blood Pressure in Subjects With Resistant Hypertension. *Hypertension* 49, 839–845
- Chow KM, Szeto CC, Kwan BC-H, Ma TK-W, Leung CB, Li PK-T (2012): Fracture risk after thiazide-associated hyponatraemia. *Intern Med J* 42, 760–764
- Cooper C (1997): The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med* 103, 12–19

- Cooper C, Campion G, Melton LJ (1992): Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2, 285–289
- Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL (2014): Prevalence, Incidence and Etiology of Hyponatremia in Elderly Patients with Fragility Fractures. *PLoS ONE* 9, e88272
- Cummings SR, Melton LJ (2002): Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359, 1761–1767
- Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu VV, Pachiappan S (2015): A case of losartan-induced severe hyponatremia. *J Pharmacol Pharmacother* 6, 219–221
- Decaux G (2006): Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med* 119, 79–82
- Donegan DJ, Gay AN, Baldwin K, Morales EE, Esterhai JL, Mehta S (2010): Use of medical comorbidities to predict complications after hip fracture surgery in the elderly. *J Bone Joint Surg Am* 92, 807–813
- Duquet N (2014): Ostéoporose: traitement et soins pharmaceutiques. *J Pharm Belg* 2, 14–24
- DVO (2014): Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Männern ab dem 60. Lebensjahr und bei postmenopausalen Frauen. Leitlinie des Dachverbands der deutschsprachigen Wissenschaftlichen Osteologischen Gesellschaften e.V. Version 1a.
- Eisman JA, Kelly PJ, Morrison NA, Pocock NA, Yeoman R, Birmingham J, Sambrook PN (1993): Peak bone mass and osteoporosis prevention. *Osteoporos Int* 3, 56–60
- Eom C-S, Lee H-K, Ye S, Park SM, Cho K-H (2012): Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res* 27, 1186–1195
- Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Reynolds CF, Pollock BG (2003): Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol* 16, 160–164
- Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds CF, Pollock BG (2004): Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 164, 327–332
- Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, Kremastinos DT, Gheorghide M (2009): Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 14, 59–63
- Faustini-Fustini M, Anagni M (2006): Beyond semantics: defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 29, 267–269
- Filippatos TD, Elisaf MS (2013): Hyponatremia in patients with heart failure. *World J Cardiol* 5, 317–328

- Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen TV (2011): Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone* 49, 553–558
- Fuisz RE, Lauler DP, Cohen P (1962): Diuretic-induced hyponatremia and sustained antidiuresis. *Am J Med* 33, 783–791
- Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G (2008): Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM Mon J Assoc Physicians* 101, 583–588
- Glaser DL, Kaplan FS (1997): Osteoporosis. Definition and clinical presentation. *Spine* 22, 12–16
- Grisso JA, Kelsey JL, Strom BL, Chiu GY, Maislin G, O'Brien LA, Hoffman S, Kaplan F (1991): Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. *N Engl J Med* 324, 1326–1331
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013): The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arzteblatt Int* 110, 52–57
- Hadjidakis DJ, Androulakis II (2006): Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 1092, 385–396
- Haeussler B, Gothe H, Mangiapane S, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland Ergebnisse der BoneEVA-Studie. *Dtsch Arztebl* 103, 2542–2548
- Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ (2008): Mortality following hip fracture: trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury* 39, 1157–1163
- Hamzat H, Sun H, Ford JC, Macleod J, Soiza RL, Mangoni AA (2012): Inappropriate prescribing of proton pump inhibitors in older patients: effects of an educational strategy. *Drugs Aging* 29, 681–690
- Handler J (2008): Well tolerated spironolactone-related hyponatremia. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 10, 317–321
- Hawkins RC (2003): Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 337, 169–172
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ (1999): Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 106, 399–403
- Hoorn E, Lindemans J, Zietse R (2004): Hyponatremia in hospitalized patients: epidemiology, etiology and symptomatology. *J Am Soc Nephrol* 15, 561
- Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JBJ, Ziere G, Stricker BHC, Hofman A, Pols HAP, Zietse R, Uitterlinden AG, Zillikens MC (2011): Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam Study. *J Bone Min Res* 26, 1822–1828

- Huddleston JM, Gullerud RE, Smither F, Huddleston PM, Larson DR, Phy MP, Melton LJ, Roger VL (2012): Myocardial infarction after hip fracture repair: a population-based study. *J Am Geriatr Soc* 60, 2020–2026
- Hwang KS, Kim G-H (2010): Thiazide-Induced Hyponatremia. *Electrolytes Blood Press E BP* 8, 51–57
- Icks A, Haastert B, Wildner M, Becker C, Meyer G (2008): Trend of hip fracture incidence in Germany 1995-2004: a population-based study. *Osteoporos Int* 19, 1139–1145
- Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petittlerc T, Deray G (2002): Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther* 71, 503–507
- Johnell O, Kanis J (2005): Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16, S3-7
- Johnell O, Kanis JA (2006): An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 17, 1726–1733
- Jung Y-E, Jun T-Y, Kim K-S, Bahk W-M (2011): Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine, and venlafaxine in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther* 49, 437–443
- Kannus P, Parkkari J, Sievänen H, Heinonen A, Vuori I, Järvinen M (1996): Epidemiology of hip fractures. *Bone* 18, 57–63
- Kaysen G, Noth RH (1984): The Effects of Alcohol on Blood Pressure and Electrolytes. *Med Clin North Am* 68, 221–246
- Kinoshita H, Kobayashi K, Yaguramaki T, Yasuda M, Fujiki K, Tomiyama J, Koga N, Yakushiji F (2011): Losartan potassium/hydrochlorothiazide (Preminent®) and hyponatremia: case series of 40 patients. *Hum Exp Toxicol* 30, 1409–1414
- Kovesdy CP (2012): Significance of hypo- and hypernatremia in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 27, 891–898
- Kwak MK, Choi D, Lee J hyuk, Kim HJ, Park HK, Suh KI, Yoo MH, Byun DW (2015): Relationship between Decrease in Serum Sodium Level and Bone Mineral Density in Osteoporotic Fracture Patients. *J Bone Metab* 22, 9–15
- Kwok T, Leung J, Zhang YF, Bauer D, Ensrud KE, Barrett-Connor E, Leung PC, Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group (2012): Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? *Osteoporos Int* 23, 2159–2167
- LeBlanc ES, Hillier TA, Pedula KL, Rizzo JH, Cawthon PM, Fink HA, Cauley JA, Bauer DC, Black DM, Cummings SR, Browner WS (2011): Hip fracture and increased short-term but not long-term mortality in healthy older women. *Arch Intern Med* 171, 1831–1837
- Lee CT, Guo HR, Chen JB (2000): Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med* 18, 264–268

- Levine SM, Sinno S, Cannavo D, Baker DC (2017): Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia and the Plastic Surgery Patient. *Plast Reconstr Surg* 139, 1481–1488
- Liamis G, Milionis H, Rizos E, Siamopoulos K, Elisaf M (2000): Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients. *Alcohol Alcohol* 35, 612–616
- Liamis G, Tsimihodimos V, Doumas M, Spyrou A, Bairaktari E, Elisaf M (2008): Clinical and laboratory characteristics of hypernatraemia in an internal medicine clinic. *Nephrol Dial Transpl* 23, 136–143
- Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ (2013): Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *Am J Med* 126, 256–263
- Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M (2014): Diabetes mellitus and electrolyte disorders. *World J Clin Cases* 2, 488–496
- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP (1997): Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Min Res* 12, 1761–1768
- Lüthje P, Nurmi-Lüthje I, Kaukonen J-P, Kuurne S, Naboulsi H, Kataja M (2009): Undertreatment of osteoporosis following hip fracture in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr* 49, 153–157
- Lynn H, Kwok T, Wong SYS, Woo J, Leung PC (2006): Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. *Bone* 38, 584–588
- Mangaroo J, Glasser JH, Roht LH, Kapadia AS (1985): Prevalence of bone demineralization in the United States. *Bone* 6, 135–139
- Mann SJ (2008): The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 10, 477–484
- Manolagas SC (1998): Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 10, 182–190
- Melton LJ, Thamer M, Ray NF, Chan JK, Chesnut CH, Einhorn TA, Johnston CC, Raisz LG, Silverman SL, Siris ES (1997): Fractures attributable to osteoporosis: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Min Res* 12, 16–23
- Minne H, Pfeifer M, Wittenberg R, Würtz R (2001): Schenkelhalsfrakturen in Deutschland: Prävention, Therapie, Inzidenz und sozioökonomische Bedeutung. *Dtsch Arztebl* 98, 1751–1757
- Mirza F, Canalis E (2015): Secondary Osteoporosis: Pathophysiology and Management. *Eur J Endocrinol* 173, R131–R151
- Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J (2013): Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 126, 1127-1137.e1

- Morton DJ, Barrett-Connor EL, Edelstein SL (1994): Thiazides and bone mineral density in elderly men and women. *Am J Epidemiol* 139, 1107–1115
- National Osteoporosis Foundation: America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass in Our Nation. Washington DC 2002
- Nguyen TV, Center JR, Eisman JA (2004): Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 180, S18-22
- Oberender P, Fritschi D (2003): Disease Management und Osteoporose: Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. *Dtsch Arztebl* 100, 1728–1731
- Omsland TK, Magnus JH (2014): Forecasting the burden of future postmenopausal hip fractures. *Osteoporos Int* 25, 2493–2496
- Orces CH (2013): In-hospital hip fracture mortality trends in older adults: the National Hospital Discharge Survey, 1988-2007. *J Am Geriatr Soc* 61, 2248–2249
- Pagani RC, Kunz RE, Girardi R, Guerra M (2014): Body mass index as a prognostic factor for fracturing of the proximal extremity of the femur: a case–control study. *Rev Bras Ortop* 49, 461–467
- Pantalone KM, Hatipoglu BA (2014): Hyponatremia and the Thyroid: Causality or Association? *J Clin Med* 4, 32–36
- Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, Kivelä S-L (2011): Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older: a population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* 12, 105
- Paul LPS, Martin J, Buon M, Gaillard C, Fedrizzi S, Mosquet B, Coquerel A (2014): Nouvel effet indésirable fréquent des inhibiteurs de la pompe à protons chez le sujet âgé : l'hyponatrémie modérée. *Thérapie* 69, 157–162
- Rachoin J-S, Cerceo EA (2011): Four nephrology myths debunked. *J Hosp Med* 6, 1–5
- Recker RR, Deng H-W (2002): Role of genetics in osteoporosis. *Endocrine* 17, 55–66
- Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L (2006): Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Min Res* 21, 163–170
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G (2006): Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 119, 71.e1–8
- Reyes AJ, Leary WP, Crippa G, Maranhão MFC, Hernández-Hernández R (2005): The aldosterone antagonist and facultative diuretic eplerenone: a critical review. *Eur J Intern Med* 16, 3–11
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ (2002): Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23, 279–302

- Robinson CM, Court-Brown CM, McQueen MM, Christie J (1995): Hip fractures in adults younger than 50 years of age. *Epidemiology and results. Clin Orthop* 312, 238–246
- Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG (2005): Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ* 331, 1374
- Rubenstein LZ, Josephson KR (2002): The epidemiology of falls and syncope. *Clin Geriatr Med* 18, 141–158
- Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF (2009): Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 41, 733–737
- Schaefer RM, Teschner M, Heidland A (1987): Alterations of water, electrolyte and acid-base homeostasis in the alcoholic. *Miner Electrolyte Metab* 13, 1–6
- Schoofs MWCJ, van der Klift M, Hofman A, de Laet CEDH, Herings RMC, Stijnen T, Pols HAP, Stricker BHC (2003): Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 139, 476–482
- Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA (2000): Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother* 34, 176–179
- Sica DA (2005): Hyponatremia and heart failure - pathophysiology and implications. *Congest Heart Fail* 11, 274–277
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ (1993): Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 103, 601–606
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Hoorn E, et al. (2014): Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med* 40, 320–331
- Stein E, Shane E (2003): Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32, 115–134
- Stewart TL, Ralston SH (2000): Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 166, 235–245
- Suckel AA, Dietz K, Wuelker N, Helwig P (2007): Evaluation of complications of three different types of proximal extra-articular femur fractures. *Int Orthop* 31, 689–695
- Sunderam SG, Mankikar GD (1983): Hyponatraemia in the elderly. *Age Ageing* 12, 77–80
- Todd CJ, Freeman CJ, Camilleri-Ferrante C, Palmer CR, Hyder A, Laxton CE, Parker MJ, Payne BV, Rushton N (1995): Differences in mortality after fracture of hip: the east Anglian audit. *BMJ* 310, 904–908
- Tolouian R, Alhamad T, Farazmand M, Mulla ZD (2012): The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol* 25, 789–793

- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World Population Ageing 2015. New York 2015
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE (2006): Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 119, S30-35
- Väänänen HK, Härkönen PL (1996): Estrogen and bone metabolism. *Maturitas* 23, 65–69
- Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE (2010): Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Min Res* 25, 554–563
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ (2013): Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126, S1-42
- Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2005): Osteoporosis is markedly underdiagnosed: a nationwide study from Denmark. *Osteoporos Int* 16, 134–141
- Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES (2006): The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64, 598–599
- WHO Scientific Group (2003): The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium. *World Health Organ Tech Rep Ser* 919, 1–3
- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R (1999): Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 47, 211–217
- Wolinsky FD, Fitzgerald JF, Stump TE (1997): The effect of hip fracture on mortality, hospitalization, and functional status: a prospective study. *Am J Public Health* 87, 398–403
- Xiao F, Qu X, Zhai Z, Jiang C, Li H, Liu X, Ouyang Z, Gu D (2015): Association between loop diuretic use and fracture risk. *Osteoporos Int* 26, 775–784
- Yawar A, Jabbar A, Haque NU, Zuberi LM, Islam N, Akhtar J (2008): Hyponatraemia: etiology, management and outcome. *J Coll Physicians Surg Pak* 18, 467–471
- Yu EW, Bauer SR, Bain PA, Bauer DC (2011): Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med* 124, 519–526