

Aus der Medizinischen Klinik IV, Bereich Endokrinologie
des Universitätsklinikums Benjamin Franklin
der Freien Universität Berlin
Leiter: Prof. Dr. med. A.F.H. Pfeiffer
(vormals: Prof. Dr. med. W. Oelkers)

**Einfluß der Glucocorticoide
auf die Vasopressin-Sekretion beim Menschen**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Humanmedizin
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Norma-Fiona Franzen
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. W. Oelkers

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Rosenthal

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 02.04.2004

Meinen Eltern und meiner Schwester gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	4
1.1	Allgemeine Einführung	4
1.1.1	Syndrom der Inappropriaten Adiuretin-Hypersekretion (SIADH) bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	4
1.1.1.1	Mehrsekretion von Antidiuretischem Hormon (ADH) bei Glucocorticoidmangel	4
1.1.1.2	Hyponatriämie als Folge des SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	6
1.1.2	ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie	8
1.1.2.1	ADH-Suppression unter Glucocorticoidexzess bei Tieren	8
1.1.2.2	Bedeutung der ADH-Suppression durch Glucocorticoide für den Menschen	11
1.1.3	Inhibierender Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Freisetzung	12
1.1.3.1	Anatomie des Bildungsortes von ADH	12
1.1.3.2	Hemmung der ADH-Sekretion/-Synthese durch Glucocorticoide	12
1.1.3.3	Negativer Glucocorticoid-Feedback auf ADH im Hypothalamus	13
1.2	Fragestellung der Arbeit	16
1.2.1	SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (retrospektiv)	16
1.2.2	ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie (in vivo-Studie)	17
2	METHODIK	18
2.1	SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	18
2.1.1	Auswahl und Komplettierung der Patientendaten	18
2.1.2	Endokrinologische Funktionsdiagnostik	19
2.1.2.1	Bestimmung der Hormonbasalwerte	19
2.1.2.2	Corticotropin (ACTH)-Kurztest	19
2.1.2.3	Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH)-Test	20
2.1.2.4	Insulin-Hypoglykämie-Test	21
2.1.2.5	Metopiron-Test	22
2.1.2.6	Kombinierter Hypophysenvorderlappen- und kombinierter Releasing-Hormon-Test	22
2.1.3	Statistik	23

2.2	ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie	23
2.2.1	Auswahl der Probanden	23
2.2.2	Versuchsablauf	24
2.2.3	Laborchemische Untersuchungen	25
2.2.3.1	Prinzip des Radioimmunoassays	25
2.2.3.2	Bestimmung von ADH im Plasma	26
2.2.3.3	Bestimmung von cyclischem Adenosinmonophosphat (cAMP) im Urin	27
2.2.3.4	Bestimmung der Plasma- und Urin-Osmolalität	29
2.2.4	Statistik	29
3	ERGEBNISSE	30
3.1	SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	30
3.1.1	Klinisches Bild bei Aufnahme	30
3.1.2	Labor-Befunde bei Aufnahme	34
3.1.2.1	Verlauf der Hyponatriämie	34
3.1.2.2	Plasma-ADH-Bestimmung	37
3.1.2.3	Basalhormon-Bestimmung und Hypophysentests	39
3.1.2.4	Weitere Laborbefunde bei Aufnahme	44
3.1.3	Ätiologie der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz	46
3.1.4	Andere Ursachen der Hyponatriämie in unserer Abteilung	50
3.2	ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie	53
3.2.1	Glucocorticoidwirkung auf die Plasma-ADH-Konzentration	53
3.2.2	Differenzierung zwischen den Probanden vor bzw. nach Glucocorticoidbehandlung mittels Plasmaformel	58
3.2.3	Glucocorticoidwirkung auf die Urinkonzentrationsfähigkeit der Probanden	60
3.2.4	Glucocorticoidwirkung auf die cAMP-Konzentration im Urin	64
4	DISKUSSION	66
4.1	SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	66
4.1.1	Pathomechanismus der Hyponatriämie bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	66
4.1.2	Diagnostische Kriterien zur Sicherung des SIADH bei den Patienten unserer Studie	67
4.1.3	Differentialdiagnose des SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz	70
4.1.4	Diagnose der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz	75
4.1.5	Ätiologie der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz	78
4.1.6	Auslösende Stressoren für die Manifestation der Hyponatriämie	81

4.1.7	Andere Ursachen der Hyponatriämie	82
4.2	ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie	84
4.2.1	Glucocorticoidexzess und ADH-Suppression	84
4.2.2	Diagnostik der ADH-Sekretion in unserer Studie	85
4.2.3	ADH-Suppression als wichtiger pathogenetischer Faktor der Polyurie bei exo- oder endogenem Glucocorticoidexzess	87
4.2.4	ADH-Mangel als Ursache der „Glucocorticoid-Osteoporose“?	91
5	ZUSAMMENFASSUNG	94
6	ANHANG	96
7	LITERATURVERZEICHNIS	109
8	LEBENS LAUF	124

Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Oelkers für die Überlassung des Themas, sein förderndes Interesse und seine freundliche und wohlwollende Unterstützung und Beratung zu jedem Zeitpunkt meiner Arbeit.

Herrn Dr. Sven Diederich danke ich für seine ständige Mithilfe, konstruktive Kritik und für die wertvollen Hinweise zur Gestaltung dieser Arbeit.

Bei Herrn Professor Dr. Theodor Dissmann und Herrn Privatdozent Dr. Jürgen-Heiner Schäfer bedanke ich mich für die gute Kooperation mit der endokrinologischen Abteilung und die Mitbetreuung der Patienten, bei Herrn Professor Dr. U. Bogner für die Überlassung der Krankenakten.

Ebenso gilt mein Dank den Mitarbeitern des endokrinologischen Labors, insbesondere Herrn Dr. Volker Bähr und Frau Petra Exner, die mich bei den laborchemischen Untersuchungen unterstützt haben.

Außerdem möchte ich mich bei all denen bedanken, die mir mit fachlichem Rat oder mit Herz bei der Erstellung dieser Arbeit beigestanden haben.