

1 EINLEITUNG

1.1 Allgemeine Einführung

Die vorliegende Arbeit behandelt zwei Themenkomplexe, die in den Kapiteln 1 bis 4 getrennt voneinander erörtert werden:

Im jeweils ersten Abschnitt der Kapitel handelt es sich um eine retrospektive Studie an 28 Patienten mit dem „Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion“ (SIADH) bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, die aus einem Kollektiv von 171 Patienten mit Hyponatriämie ausgewählt und anhand der Krankenakten genauer charakterisiert wurden.

Der jeweils zweite Abschnitt der Kapitel befaßt sich mit einer in vivo-Studie an sieben gesunden männlichen Probanden, bei denen Durstversuche vor und nach Glucocorticoid-Therapie (30 mg Prednisolon pro Tag) durchgeführt wurden.

1.1.1 SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

1.1.1.1 ADH-Mehrsekretion bei Glucocorticoidmangel

Das häufige Vorkommen von Hyponatriämien bei Patienten mit Nebennierenrinden-Insuffizienz ist schon seit mehr als 50 Jahren bekannt ¹. Während die Hyponatriämie bei primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz durch den Mineralocorticoidmangel, den dadurch bedingten renalen Natriumverlust (hypotone Dehydratation) und der nichtosmolalen ADH-Stimulation durch Hypotension und Hypovolämie ^{2,3} weitgehend erklärt werden konnte, blieb die Pathogenese der Hyponatriämie beim isolierten Glucocorticoidmangel der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz ohne klinische Zeichen der Hypovolämie und Dehydratation lange Zeit umstritten.

1965 beschrieben Bethune u. Nelson ⁴ acht Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz im Rahmen eines Hypopituitarismus und

Hyponatriämie, bei denen die Hyponatriämie eher durch vermehrte Wasserretention als durch hypotone Dehydratation bedingt war. Ahmed et al.⁵ entwickelten einen sensitiven Bioassay zur Messung der Vasopressin-Aktivität (= ADH-Aktivität) im Plasma und fanden bei drei Patienten mit primärer und fünf Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz erhöhte Plasma-ADH-Spiegel. Die Plasma-ADH-Spiegel konnten durch Gabe von physiologischen oder pharmakologischen Dosen von Glucocorticoiden gesenkt werden. Die Autoren schlußfolgerten, daß beide Formen der Nebennierenrinden-Insuffizienz mit erhöhten Plasma-ADH-Spiegeln einhergehen. Die von anderen Autoren⁶⁻¹³ beobachtete Korrektur der Hyponatriämie bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz durch Glucocorticoide schien folglich durch eine Reduktion der ADH-Sekretion durch Glucocorticoide bedingt zu sein¹⁴.

Im Unterschied dazu konnten Kleeman et al.¹⁵ keine erhöhten Plasma-ADH-Spiegel bei Tieren und Menschen mit Nebennierenrinden-Insuffizienz nachweisen und führten deshalb die Korrektur der Hyponatriämie bei Nebennierenrinden-Insuffizienz auf direkte Wirkungen der Glucocorticoide an der Niere zurück. Neben einer Steigerung der glomerulären Filtration wurde vor allem die Änderung der Wasserpermeabilität der Sammelrohre durch Glucocorticoide diskutiert¹⁶⁻²⁰.

Green et al.²¹ untersuchten adrenaletomierte Brattleboro-Ratten mit angeborenem Diabetes insipidus centralis, die eine gestörte Antwort auf eine akute Wasserbelastung zeigten. Da die Mehrsekretion von Vasopressin durch Glucocorticoidmangel nicht die Ursache der verminderten Wasserausscheidung dieser Spezies sein konnte, wurde ADH als wesentlicher Faktor für die gestörte Wasserausscheidung bei Glucocorticoidmangel ausgeschlossen.

Die Vermutung von Dingman u. Despointes¹⁴ und Ahmed et al.⁵, daß die ADH-Sekretion durch Glucocorticoide tonisch inhibiert wird, konnte durch in vivo-Studien an Tieren untermauert werden. Boykin et al.²² entdeckten bei adrenaletomierten Hunden erhöhte Plasma-ADH-Spiegel und eine verminderte Wasserausscheidung bei einer akuten Wasserbelastung, als die Tiere nur mit Desoxycorticosteronacetat, einem Mineralocorticoid, substituiert wurden. Nachdem sie zusätzlich mit dem Glucocorticoid Dexamethason therapiert wurden, normalisierten sich die Plasma-

ADH-Spiegel und die Wasserausscheidung. Bei hypophysectomierten Ratten, die mit Thyroxin substituiert wurden, konnten ebenfalls die erhöhten Plasma-ADH-Spiegel und die gestörte Wasserekkretion durch Gabe des Glucocorticoids Corticosteron korrigiert werden ²³. Um die Hemmung der ADH-Sekretion durch Glucocorticoide zu demonstrieren, verabreichten Healy et al. ²⁴ weiblichen Cynomolgus-Affen das Antigluocorticoide RU 486. Das Plasma-Vasopressin stieg innerhalb von 30 Minuten an und erreichte nach vier Stunden ein Maximum. Die Vorbehandlung der Tiere mit 1 mg Dexamethason konnte die Vasopressin-Antwort auf RU 486 komplett blockieren. Im Gegensatz zum Plasma-ADH benötigte die Stimulation von Plasma-ACTH niedrigere RU 486-Konzentrationen, so daß der negative Glucocorticoid-Feedback auf die Vasopressin-Ausschüttung eine geringere Sensitivität als der Feedback auf das ACTH-Cortisol-System zu haben scheint ²⁵.

Bei Pferden führte ein akuter Abfall des physiologischen Plasma-Cortisols durch Metopiron-Gabe (siehe 2.1.2.5) zu einem signifikanten Anstieg des ADH im venösen Hypophysenblut. Dieser Befund deutete damit auf eine verstärkte ADH-Sekretion bei Cortisolmangel hin ²⁶.

Glucocorticoide hemmen aber nicht nur die Vasopressin-Sekretion. Zahlreiche in vitro-Studien konnten eine Hemmung der ADH-Synthese durch Glucocorticoide demonstrieren (siehe 1.1.3.3).

1.1.1.2 Hyponatriämie als Folge des SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Oelkers ²⁷ konnte zeigen, daß die Hemmung der ADH-Synthese/-Sekretion durch Glucocorticoide eine wesentliche pathogenetische Rolle bei der Hyponatriämie von Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz bei fehlender Hypotension oder -volämie spielt. Die absolut oder relativ zur Plasma-Osmolalität erhöhten Plasma-ADH-Konzentrationen sowie die Hyponatriämie der von ihm beschriebenen fünf Patientinnen mit Hypopituitarismus konnten erst durch Gabe von Hydrocortison normalisiert werden. Iso- oder hypertonische Natriumchlorid-Infusionen waren weniger effektiv. Alle Patientinnen zeigten bei stationärer Aufnahme keine klinischen

Zeichen der Hypovolämie oder -tension und hatten initial erniedrigte Serum-Kreatinin- und -Harnsäure-Konzentrationen, was auf eine Hyperfiltration der Nieren hindeutet. Nach Beginn der Hydrocortison-Therapie stiegen die Serum-Kreatinin-Spiegel an und wiesen damit auf eine vor der Therapie bestehende Volumenexpansion hin, die dann unter Hydrocortison-Gabe durch eine vermehrte Wasserexkretion bei ADH-Normalisierung korrigiert wurde ²⁷. Da die bei schwerem Glucocorticoidmangel unter Umständen zusätzlich auftretende arterielle Hypotension und die daraus bedingte barorezeptor-vermittelte ADH-Sekretion bei den fünf Patientinnen weitestgehend ausgeschlossen werden konnten, betrachtete Oelkers den Glucocorticoidmangel bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (fehlende tonisch inhibierende Wirkung des Cortisols) als Ursache der Mehrsekretion von Vasopressin. Die Hyponatriämie bei diesen Patienten sah er deshalb als eine Form des Syndroms der inadäquaten („inappropriaten“) ADH-Sekretion (SIADH) an. Beim SIADH kommt es aufgrund des ADH-Überschusses zu einer vermehrten renalen Wasserretention mit Ausbildung einer Verdünnungshyponatriämie.

Das klassische „Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion“ wurde als Ausschlußdiagnose von Schwartz et al. ²⁸ definiert. Ein SIADH im ursprünglichen Sinn liegt danach vor, wenn folgende Ursachen einer Hyponatriämie ausgeschlossen werden können:

1. Hypovolämie und -tension.
2. Mit Ödemen einhergehende Erkrankungen (z.B. dekompensierte Leberzirrhose mit Aszites, schwere Herzinsuffizienz, nephrotisches Syndrom).
3. Endokrine Dysfunktionen, einschließlich einer primären oder sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz und einer Hypothyreose.
4. Nierenversagen.
5. Medikamente, die die Wasserausscheidung beeinflussen können. ^{2,3,29-31}

Typische klinische und laborchemische Charakteristika des SIADH sind:

1. Euvolämische Hyponatriämie mit korrespondierender Hypoosmolalität des Plasmas (Plasma-Osmolalität < 280 mosmol/kg).
2. Gegenüber der Plasma-Osmolalität erhöhte Urin-Osmolalität.

3. Gesteigerte Natriurese mit einer Urin-Natrium-Konzentration > 20 mmol/l.
4. Nicht unterdrückbare Plasma-ADH-Konzentrationen trotz Hypoosmolalität.
5. Charakteristische Zeichen einer Verdünnungshyponatriämie, wie normale oder erniedrigte Serum-Kreatinin-, -Harnsäure-, -Harnstoff- und Plasma-Aldosteron-Werte und eine normale oder verminderte Plasma-Renin-Aktivität (PRA).^{2,3,29-32}

Da jedoch unter Umständen Zeichen des SIADH bestehen können, ohne daß mit empfindlichen Meßmethoden ADH im Plasma nachgewiesen werden kann (fragliche Sekretion von ADH-ähnlichen Peptiden, die im Radioimmunoassay nicht erfaßt werden)^{33,34}, bedarf es zur Diagnose des SIADH keiner Plasma-ADH-Bestimmung.

Die Fallbeschreibungen von Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz und Hyponatriämie der letzten 10 Jahre³⁵⁻⁴⁹ erfüllen ebenfalls überwiegend die Kriterien des SIADH. Aufgrund der fehlenden negativen Rückkopplung von Cortisol auf die ADH-Freisetzung kann bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (= Cortisolmangel) eine eu- bzw. hypervolämische Hyponatriämie wie beim SIADH entstehen. Zusätzlich scheinen hämodynamische und renale Mechanismen (Einschränkung der Glomerulären Filtrationsrate [GFR] und der renalen Konzentrationskapazität) bei der Hyponatriämie bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz mitbeteiligt zu sein.

1.1.2 ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie

1.1.2.1 ADH-Suppression unter Glucocorticoidexzess bei Tieren

1951 berichteten Mushett et al.⁵⁰, daß die tägliche subkutane Behandlung von drei Hunden mit 10 mg/kg Cortison über einen Zeitraum von zwei bis drei Wochen zu einer schwerwiegenden Polyurie und -dipsie führte. Sirek u. Best⁵¹ fanden bei Hunden mit exogenem Glucocorticoidexzess die Kardinalsymptome des Diabetes insipidus: Polyurie, -dipsie, niedriges spezifisches Uringewicht sowie niedrige Urin-Natriumchlorid-Konzentrationen. Durch die subkutane Injektion von Vasopressin

(„pituitrin“) gelang es bei diesen Hunden, wieder eine normale Wasserbalance herzustellen. Unter Berücksichtigung ähnlicher Ergebnisse anderer Autoren ⁵²⁻⁵⁵ wurde ein physiologischer Antagonismus zwischen dem adrenalen Cortisol und dem hypophysären ADH auf die renale Wasserausscheidung vermutet. Sirek u. Best ⁵¹ erklärten deshalb die vermehrte Wasserausscheidung ihrer Hunde unter Glucocorticoiden durch ein mögliches Übergewicht der adrenalen Aktivität, das nicht durch den Hypophysenhinterlappen kompensiert werden konnte. Hier wurde also ein Zielorgan-Antagonismus der beiden Hormone postuliert.

Neben der Hypothese, daß Glucocorticoide die Wirkung von zirkulierendem ADH in der Niere direkt hemmen ^{1,56-58} und damit zur Diurese führen, wurde ein weiterer Mechanismus, der die gestörte Wasserausscheidung bei Hypercortisolismus erklären sollte, beschrieben: Die Adrenalektomie (= Cortisolentzug) von Ratten hatte zu einer Steigerung der Ausschüttung von Vasopressin und anderen neurohypophysären Peptiden geführt ⁵⁹. Das führte zu der Annahme, Glucocorticoide könnten zentral wirken und dadurch die neurohypophysäre Vasopressin-Sekretion hemmen ⁶⁰.

Bei gesunden Männern hatte die Behandlung mit supraphysiologischen Cortisol-Dosen keinen Einfluß auf die renale Antwort von infundiertem oder injiziertem Vasopressin ^{14,61,62}, so daß die Hypothese einer Antagonisierung der ADH-Wirkung in der Niere durch Glucocorticoide – zumindest bezüglich der humanen Physiologie - verlassen wurde.

In einer Studie von Cornette u. Claybaugh ⁶³ wurde Hunden Cortisol intravenös oder intracerebro-ventrikular (in den zentralen Ventrikel) verabreicht und die Vasopressin-Antwort auf eine hypertonische Natriumchlorid-Infusion gemessen. Die Infusion einer Natriumchlorid-Lösung führte zu einer ansteigenden Plasma-Osmolalität, die der wichtigste Stimulus für die ADH-Sekretion ist ³. Das intravenös verabreichte Cortisol verminderte die Vasopressin-Antwort auf Natriumchlorid-Infusion, d.h. der Anstieg des Plasma-ADH ohne Cortisol war größer als der mit Cortisol-Infusion ⁶³. Intraventrikular gegebenes Cortisol hatte hingegen keinen Einfluß auf die ADH-Antwort. Da das intravenöse Cortisol die Entwicklung steigender Plasma-

Osmolalitäten verzögerte, wurde vermutet, daß Glucocorticoide ihre Wirkung peripher ausüben.

Auch die Untersuchung der Vasopressin-Konzentrationen von 15 Hunden mit endogenem Hypercortisolismus während hypertotonischer Natriumchlorid-Infusion zeigte, daß Glucocorticoidexzess die Antwort von ADH auf einen osmotischen Stimulus abschwächte ⁶⁰. Im Unterschied zu Cornette u. Claybaugh ⁶³ führte der lange bestehende endogene Glucocorticoidexzess der Tiere bereits initial zu erhöhten Plasma-Osmolalitäten, die ohne Verzögerung weiter anstiegen, als hypertotonische Natriumchlorid-Lösung infundiert wurde. Biewenga et al. ⁶⁰ vermuteten deshalb, daß Glucocorticoidexzess direkt die Synthese und/oder die Ausschüttung von ADH beeinträchtigt.

Verminderte Plasma-ADH-Spiegel, die durch verstärkte Diurese die dem Diabetes insipidus ähnliche Polyurie bei endo- und exogenem Glucocorticoidexzess erklären könnten, fanden Papanek u. Raff ^{64,65} bei Hunden unter chronischer Cortisol-Infusion. Eine über mehrere Tage aufrechterhaltene physiologische Erhöhung des Plasma-Cortisols hemmte die basale wie die osmotisch stimulierte Vasopressin-Freisetzung. Der inhibierende Effekt des Cortisols war dabei reversibel und für ADH spezifisch, da das Plasma-ADH innerhalb von 24 Stunden nach Cortisolentzug auf die Plasma-Spiegel vor Infusion anstieg und sich die Plasma-Oxytocin-Spiegel unter Cortisol-Infusion nicht änderten.

Die Injektion von Cortisol in die hypothalamischen Nuclei supraoptici von Rhesus-Affen führte im Vergleich zur Injektion von Kontrolllösungen dazu, daß bei einer hochprozentigen Natriumchlorid-Infusion (5 %) unter Cortisol eine größere Menge der Natriumchlorid-Lösung benötigt wurde, um die osmotische Schwelle der ADH-Ausschüttung zu erreichen ⁶⁶. Diese Studie war eine der ersten, in der ein spezifischer intrahypothalamischer Ort der zentralen Cortisolwirkung auf die ADH-Freisetzung demonstriert werden konnte.

In vitro-Studien konnten mittlerweile den inhibierenden Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Synthese im Hypothalamus und auf die ADH-Sekretion vom Hypophysenhinterlappen nachweisen (siehe 1.1.3).

1.1.2.2 Bedeutung der ADH-Suppression durch Glucocorticoide für den Menschen

Bisher wurden keine in vivo-Studien beim Menschen publiziert, die die mögliche Wirkung eines Glucocorticoidexzesses auf die Diurese und auf die Plasma-ADH-Konzentrationen beim Menschen beschreiben.

Die Beschäftigung mit dieser Hypothese ist nicht nur von physiologischem Interesse, sondern auch von klinischer Bedeutung, weil der Glucocorticoidexzess beim Cushing-Syndrom in 10-45 Prozent mit einer Polyurie und Polydipsie begleitet ist ^{67,68}. Auch Patienten nach Nierentransplantation, die eine Glucocorticoid-Therapie zur Immunsuppression bekommen, zeigen häufig eine Polyurie.

Desweiteren ist eine inhibierende Rolle der Glucocorticoide auf Vasopressin bedeutend für die Behandlung der Hyponatriämie bei Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (siehe 1.1.1).

Zudem wurde kürzlich publiziert, daß Patienten mit einem Diabetes insipidus centralis eine verminderte Knochendichte haben ^{69,70}. Dieser Befund führte zu der Hypothese, daß ADH über V_1 -Rezeptoren im Knochen die Prostaglandin-Synthese anregt, vor allem von PGE_2 und $PGF_{2\alpha}$. Diese Prostaglandine stimulieren ihrerseits den Knochenanbau ⁷¹⁻⁷⁴. Ein Mangel an ADH, wie bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis, würde folglich zu einem gestörten Knochenmetabolismus mit einem verminderten Knochenanbau führen und könnte damit die verminderten Knochendichten und eine gewisse Prädisposition dieser Patienten für Osteoporose erklären.

Da die Glucocorticoid-Osteoporose wiederum vor allem durch eine Reduktion der Knochenformation charakterisiert ist ⁷⁵, könnte der ADH-Mangel unter Glucocorticoidexzess auch eine Rolle bei der Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose spielen.

1.1.3 Inhibierender Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Freisetzung

1.1.3.1 Anatomie des Bildungsortes von ADH

8-Arginin Vasopressin (AVP = Antidiuretisches Hormon [ADH]) ist neben Oxytocin eines der beiden Peptidhormone, welche in den magnozellulären Zellkörpern der paarigen Nuclei supraoptici (SON) und paraventriculares (PVN) im Hypothalamus synthetisiert werden. Axone dieser magnozellulären Neurone aus den Nuclei supraoptici (vorwiegend magnozellulär) und paraventriculares projizieren hauptsächlich direkt in Richtung Hypophysenhinterlappen über die interne Zone der Eminentia mediana, so daß über diesen Weg das ADH in die Neurohypophyse (= Hypophysenhinterlappen) transportiert wird. Durch die Neurosekretion vom Hypophysenhinterlappen, in dem 90 Prozent der magnozellulären Neurone enden, gelangt Vasopressin dann in den systemischen Kreislauf. Die Nuclei paraventriculares (vorrangig parvizellulär) haben zusätzlich vasopressinerge Axone, die über die externe Zone der Eminentia mediana zum Portalgefäßsystem der Hypophyse projizieren^{76,77}, wo ADH an der ACTH-Regulation beteiligt ist^{78,79}. Zwei weitere Trakte der Nuclei supraoptici und paraventriculares enden im Boden des dritten Ventrikels und im Bereich der Stammhirnkerne³. Die beiden wichtigsten afferenten Inputs für das magnozelluläre System sind Osmorezeptoren im Hypothalamus (registrieren die Plasma-Osmolalität) sowie Baro- bzw. Dehnungsrezeptoren in der Aorta, den Aa. carotides internae und im linken Vorhof (registrieren das Blutvolumen)³.

1.1.3.2 Hemmung der ADH-Sekretion/-Synthese durch Glucocorticoide

In vivo-Studien konnten eine ADH-Mehrsekretion bei Glucocorticoidmangel (siehe 1.1.1) und eine ADH-Suppression bei Glucocorticoidexzess im Tierversuch (siehe 1.1.2) zeigen. Überdies steigert die Gabe des Antigluocorticoids RU 486 die ADH-Sekretion in vivo unter basalen Bedingungen²⁴. Glucocorticoid-Vorbehandlung unterdrückt diese ADH-Freisetzung, so daß ein inhibierender Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Sekretion angenommen wird.

Pyo et al.⁸⁰ fanden 14 Tage nach Adrenalektomie erhöhte Plasma-ADH-Spiegel sowie signifikant erhöhte hypothalamische ADH-mRNA bei Ratten. Eine verstärkte ADH-Biosynthese nach längerem Glucocorticoid-Defizit schien damit wahrscheinlich. Die Behandlung von eu- und dehydrierten Ratten mit einem Glucocorticoid-Antagonisten führte neben einem erhöhten ADH-mRNA-Gehalt im Hypothalamus ebenfalls zu einem erhöhten ADH-Gehalt in der Hypophyse⁸¹. Auf der anderen Seite sank der hypothalamische ADH-mRNA- und der hypophysäre ADH-Gehalt der dehydrierten Ratten nach Dexamethason-Gabe. Beides macht deutlich, daß Glucocorticoide das hypothalamische und neurohypophysäre vasopressinerge System beeinflussen und seine Aktivität unter basalen und dehydrierten Bedingungen abschwächen.

1.1.3.3 Negativer Glucocorticoid-Feedback auf ADH im Hypothalamus

Da ein negativer Feedback des Cortisols auf CRH im Hypothalamus und ACTH im Hypophysenvorderlappen gezeigt werden konnte^{78,82-86} und da die vasopressinergen Zellkörper im Hypothalamus (v.a. parvizelluläre Neurone des PVN), die in die Kontrolle der ACTH-Freisetzung involviert sind, ebenfalls gegenüber einem negativen Glucocorticoid-Feedback empfindlich sind⁸⁷⁻⁹¹, lag die Vermutung nahe, daß eventuell auch die zum Hypophysenhinterlappen projizierenden magnozellulären Neurone der negativen Feedback-Kontrolle durch Glucocorticoide unterliegen.

Der Großteil der in vitro-Studien, die den Effekt von Adrenalektomie und Glucocorticoid-Behandlung auf die Vasopressin-Sekretion/-Biosynthese untersuchen, beschäftigen sich vorwiegend mit der ACTH-Kontrolle (z.B. 92-95). Aus vielen dieser Studien geht aber nicht hervor, ob die magnozellulären ADH-Zellkörper oder -Neurone, die zum Hypophysenhinterlappen projizieren, von Adrenalektomie oder Glucocorticoid-Gabe beeinflusst werden.

Nach Adrenalektomie bei Ratten kam es neben dem Anstieg von ADH-mRNA in parvizellulären Perikaryen des PVN auch zum Anstieg der ADH-mRNA in magnozellulären Zellkörpern, welcher durch die Gabe von Dexamethason verhindert werden konnte⁹⁶. Änderungen der mRNA im SON und im Nucleus supra-

chiasmaticus fanden sich dagegen nicht. Ähnliche Ergebnisse wurden bei der Quantifizierung von ADH-mRNA in hypothalamischen Kulturen von fetalen Ratten beobachtet⁹⁷. Eine Aktivierung der beiden Proteinkinasen C und A führte zu einem Anstieg, Dexamethason-Behandlung zur Senkung der mRNA. Der Ursprung der Glucocorticoid-sensitiven ADH-Neurone (magno- oder parvizellulär) war hierbei jedoch unklar. Schilling et al.⁹⁸ demonstrierten nach längerer Behandlung von kultivierten hypothalamischen Zellen mit einem Glucocorticoid-Antagonisten eine Steigerung der Vasopressin-mRNA, wobei sichergestellt wurde, daß nur magnozelluläre Neurone in den Kulturen wuchsen. Elektrophysiologisch identifizierte magnozelluläre Neurone zeigten eine Hemmung der ADH-synthetisierenden Neurone nach Glucocorticoid-Applikation⁹⁹. Auch das Vorhandensein von Glucocorticoid-Rezeptoren im SON¹⁰⁰ sowie die Induktion der Expression von Glucocorticoid-Rezeptoren in allen magnozellulären ADH-Neuronen des PVN und SON während chronischer Hypoosmolalität¹⁰¹ machen es wahrscheinlich, daß Glucocorticoide die Vasopressin-Synthese/–Sekretion durch eine direkte Wirkung auf magnozelluläre Neurone beeinflussen.

Andere Autoren fanden hingegen keine Änderung der Vasopressin-mRNA oder -Immunoreaktivität in magnozellulären Neuronen des PVN¹⁰²⁻¹⁰⁵ und SON¹⁰⁴ nach Glucocorticoid-Manipulation. Diese Studien konzentrierten sich aber wiederum hauptsächlich auf die parvizellulären ADH-Neurone, die in die ACTH-Kontrolle involviert sind.

In einer weiteren in vitro-Studie wurden explantierte hypothalamo-hypophysäre Organsysteme von adulten Ratten, die nur magnozelluläre ADH-Neurone des SON enthielten, mit einem Natriumchlorid-reichen Medium (Anstieg der Osmolalität um 5 mosmol/h über 6 h) umspült¹⁰⁶. In Anwesenheit von Corticosteron war die ADH-Freisetzung während der osmotischen Stimulation 20-30 Prozent geringer als die in Abwesenheit von Corticosteron osmotisch stimulierte ADH-Freisetzung. RU 486 hob den inhibierenden Effekt von Corticosteron auf. Änderungen der ADH-mRNA in den explantierten hypothalamo-hypophysären Organsystemen blieben jedoch aus. Daraufhin vermuteten die Autoren, daß Glucocorticoide die osmotisch stimulierte ADH-Freisetzung durch direkte nicht-genomische Effekte auf Hypothalamus und/oder Neurohypophyse hemmen¹⁰⁶.

Ergebnisse von Vellucci u. Parrott ¹⁰⁷ zeigten erstmalig den Effekt einer akuten Glucocorticoid-Behandlung auf die ADH-Gen-Expression bei gesunden Schweinen. Drei Stunden nach Behandlung mit Dexamethason kam es bei diesen Tieren zu einer signifikanten Abnahme der ADH-mRNA-Expression im magnozellulären Bereich des PVN.

Die Ergebnisse der in vitro-Studien an Tieren weisen auf einen negativen Feedback der Glucocorticoide auf die Vasopressin-synthetisierenden magnozellulären Neurone des Hypothalamus hin. Dieser repressive Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Freisetzung wird vermutlich über den Glucocorticoid-Rezeptor vermittelt, entweder durch genomische (Beeinflussung der Transkription) ^{97,98,108,109} oder nicht-genomische (z.B. Membran-vermittelte) ^{106,110,111} Mechanismen.

Die immunhistochemische Untersuchung der postmortalen Hypothalami von neun mit Corticosteroiden behandelten Patienten zeigte zum ersten Mal, daß Glucocorticoide CRH und ADH auch im menschlichem Hypothalamus unterdrücken können ¹¹². Die Zahl der CRH-exprimierenden Zellen im hypothalamischen PVN der mit Glucocorticoiden behandelten Patienten betrug nur 3,3 Prozent der Zellen der Kontrollgruppe. Die totale Immunoreaktivität für ADH lag bei 33 und 31 Prozent des Wertes der Kontrollen im PVN und SON. Die starke Abschwächung der ADH-Immunoreaktivität in den magnozellulären Neuronen des PVN und SON beim Menschen unterstützen somit die Hypothese eines direkten Glucocorticoid-Effektes auf die magnozellulären ADH-Neurone. Eine genaue Bestimmung des Verhältnisses zwischen parvi- und magnozellulären ADH-Neuronen, die durch Glucocorticoide beeinflusst werden, gelang dabei nicht. Im Unterschied zum Hypothalamus von Ratten findet man im menschlichen PVN eine kontinuierliche Verteilung von kleinen zu großen Neuronen, und kein Typ der funktionell verschiedenen ADH-Neurone ist in einem bestimmten Subnucleus des PVN lokalisiert ¹¹³.

Die beschriebenen Studien zeigen, daß ein inhibierender Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Synthese und -Sekretion als relativ etabliert angesehen werden kann. Die möglichen pathophysiologischen Auswirkungen eines Glucocorticoidexzesses sind hingegen beim Menschen noch nie eindeutig beschrieben worden.

Da große Vasopressin-Dosen erforderlich sind, um die Cortisol-Produktion der Nebennierenrinde geringfügig zu steigern^{114,115}, ist ein geschlossener, ACTH-unabhängiger negativer Feedback-Loop zwischen Hypothalamus, Neurohypophyse und Nebennierenrinde unter physiologischen Bedingungen eher unwahrscheinlich²⁵. Hingegen ist die physiologische Bedeutung des ADH als Stimulator der ACTH-Sekretion gut belegt.

1.2 Fragestellung der Arbeit

1.2.1 SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (retrospektiv)

Da die Literatur über das SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz vorwiegend Fallbeschreibungen einzelner Patienten oder kleinerer Patientengruppen (maximal 13 Patienten) umfaßt, wollten wir das Syndrom an einem größeren Patientenkollektiv systematisch erfassen und beschreiben. In einem Kollektiv von 171 hyponatriämischen Patienten konnten wir 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz identifizieren.

Mit Hilfe der erhobenen laborchemischen Parameter, der Basalhormon-Bestimmungen und dynamischer Hypophysentests sollte eine genaue Charakterisierung dieser Patienten erfolgen.

Besonders interessierten uns die Ätiologie der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz, auslösende Faktoren für die Manifestation der Hyponatriämie sowie typische klinische Symptome und Zeichen des Syndroms. Überdies sollte der Anteil der Patienten ermittelt werden, bei denen erstmalig bei Diagnose der Hyponatriämie die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz diagnostiziert wurde, um dadurch Rückschlüsse auf die Bedeutung des Syndroms bei ungeklärter Hyponatriämie ziehen zu können.

Die Hyponatriämie stellt die häufigste Elektrolytstörung im Krankenhaus dar, die mitunter sehr schwer und oft sogar tödlich verlaufen kann. Durch die Auswertung der Befundordner der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin

Franklin (UKBF) der letzten 20 Jahre sollte geklärt werden, wie häufig bei Patienten mit Hyponatriämie das SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz ist. Dazu sollten alle Patienten mit einer Hyponatriämie erfaßt werden und eine ätiologische Zuordnung der Hyponatriämien erfolgen.

1.2.2 ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie (in vivo-Studie)

Die ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie könnte neben renalen Mechanismen ein wichtiger pathogenetischer Faktor der Polyurie bei endo- (Cushing-Syndrom) und exogenem Glucocorticoidexzess (Pharmakologische Therapie) sein. Zudem deuten verminderte Knochendichten bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis auf eine Rolle des ADH-Mangels bei der Pathogenese der Glucocorticoid-Osteoporose hin.

In vivo- und in vitro-Ergebnisse sprechen für eine unter Hypercortisolismus verminderte ADH-Sekretion im Sinne eines Diabetes insipidus centralis.

Der „Goldstandard“ zur Feststellung eines Diabetes insipidus centralis beim Menschen ist ein Durstversuch mit gleichzeitiger Messung von Plasma-ADH, Plasma- und Urin-Osmolalität („direkter Test“) ¹¹⁶⁻¹¹⁸. Entsprechende Untersuchungen bei Patienten mit Hypercortisolismus wurden bisher nicht publiziert. Durch die Durchführung von Durstversuchen (mit Plasma-ADH-, -Osmolalität- und Urin-Osmolalität-Bestimmungen) an sieben gesunden Probanden vor und nach Glucocorticoid-Therapie (30 mg Prednisolon pro d für 5 d) sollte in dieser Arbeit geklärt werden, ob sich eine ADH-Suppression unter Glucocorticoidexzess auch beim Menschen experimentell nachweisen läßt.

Weiterhin interessierte uns, ob die Probanden nach Prednisolon-Therapie mittels der von Diederich et al. ¹¹⁹ zur Differentialdiagnose polyurischer Syndrome entwickelten Plasmaformel in die Gruppe der Patienten mit einem Diabetes insipidus centralis eingeordnet werden können und ob sie unter Prednisolon eine beim Diabetes insipidus typische Polyurie entwickeln.