

3 ERGEBNISSE

3.1 SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

3.1.1 Klinisches Bild bei Aufnahme

Zwischen 1981 und 2001 wurden in der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin 171 Patienten aufgrund einer schweren, symptomatischen Hyponatriämie (Serum-Natrium-Konzentration < 130 mmol/l) aufgenommen.

Bei 28 dieser 171 Patienten konnte ein SIADH (Kriterien siehe 1.1.1.2) bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Kriterien siehe 2.1.2) diagnostiziert werden. Die untersuchte Patientengruppe bestand aus 21 Frauen (75 %) und sieben Männern (Tabelle 1). Das Durchschnittsalter bei Aufnahme betrug 68 Jahre mit einer Verteilung von 47 bis 89 Jahren.

Klinische Zeichen der Dehydratation und Hypovolämie wie Hypotension oder Tachykardie fehlten bei Aufnahme der Patienten (Tabelle 1). Der mittlere Blutdruck lag bei 138/77 mmHg bei einer Streubreite von 100/60 mmHg bis 200/120 mmHg. Die Herzfrequenz lag zwischen 58 und 115 Schläge/min bei einem Mittelwert von 79 Schläge/min.

Bei 13 der 28 Patienten (46,4 %) konnte eine zusätzliche Erkrankung eruiert werden, die zu einem vermehrten Cortisolbedarf und damit zur Manifestation von Hypocortisolismus und Hyponatriämie geführt haben könnte (Tabelle 1).

Tabelle 1 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz - Auslösende Faktoren der Hyponatriämie und weitere Diagnosen bei Aufnahme

Patient Nr.	Alter	m/w	RR	HF	T	möglicher, auslösender Faktor der Hyponatriämie	Andere Erkrankungen
1. M.B.	84	w	120/80	64	35,9		
2. S.B.	69	w	110/70	90	36,3	Herpes-Encephalitis	Lungen-Tuberkulose, Endogene Depression
3. G.J.	71	w	100/75	100	36,0		Kompensierte Herz-/Niereninsuffizienz, Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern
4. I.L.	67	w	190/90	62		Pulmonaler Infekt	Anämie, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Glaukom beidseits
5. I.M.	60	w	110/80	80	36,5		Tuberkulose, D.m. Typ I, Polyneuropathie, Komp. Niereninsuff.
6. M.M.	59	w	160/100	84			Parkinson
7. E.N.	70	w	130/80	64			Morbus Raynaud, Vorderwandinfarkt
8. B.O.	61	w	160/90	88	37,9	Pneumonie	KHK, Hypertonie, Hypercholest.
9. B.P.	49	w	120/85	84	36,5		
10.E.R.	61	m			40,4	Pneumonie	KHK, Z.n. Lungenteilresektion bei Tuberkulose, Hypertonie
11.K.S.	66	m	110/60		39,0	Staphylokokkenbakteriämie	Laktoseintoleranz, pAVK, KHK, Polyneuropathie
12.W.W.	82	w	140/80	80	36,3	Gastrointestinaler Infekt	Kompensierte Niereninsuffizienz, Hypertonie, Ulcus ventriculi
13.I.B.	57	w	130/70	72	36,0		Alkoholkrankheit
14.U.G.	60	w	115/60			Grippaler Infekt	Mamma-Carzinom
15.W.J.	72	w	165/80	72			
16.L.K.	47	m	100/60		36,4		Cerebrales Krampfleiden, Osteoporose
17.G.P.	72	w	200/120	80	36,7		Glaukom beidseits, Hyperlipoproteinämie Typ IIb, Hypertonie
18.W.P.	78	m	140/70	115		Pulmonaler Infekt	Refluxösophagitis, KHK, Anämie
19.H.U.	79	m	140/80	72			COLD, Cardiainsuffizienz
20.E.S.	65	w		58	36,3		Magen-Carzinom
21.C.K.	59	w	190/60	82	36,5		Apoplex, KHK, B-Non-Hodgkin-Lymphom des Magens, Hypertonie
22.M.S.	72	w	100/60	80			Lungenfibrose/Sarkoidose, Perniziöse Anämie
23.F.B.	69	w	130/75	80	38,2	Pneumonie	Ulcera ventriculi/duodeni
24.G.B.	83	w	160/80	88	38,6	Grippaler Infekt	KHK, Supraventrikuläre Tachykardie, Primäre Hypothyreose
25.E.B.	68	w	180/80	68		Bronchitis	
26.A.L.	89	w	110/70	76	37,2		
27.H.R.	74	m	140/80	84			Hypertonie, AV-Block I.°, Hörsturz, Pallhypästhesie beidseits
28.H.P.	63	m				Instabile A.p. (Steroide abgesetzt)	KHK, Vorderwandinfarkt, Morbus Bechterew (Langzeitsteroidtherapie)

Alter = Alter bei Diagnose [Jahre], m = männlich, w = weiblich, RR = Blutdruck bei Aufnahme [mmHg], HF = Herzfrequenz bei Aufnahme [Schläge/min], T = Temperatur bei Aufnahme [°C]

Instabile A.p. = Instabile Angina pectoris

Komp. Niereninsuff. = Kompensierte Niereninsuffizienz

KHK = Koronare Herzerkrankung

Hypercholest. = Hypercholesterinämie

pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit

COLD = Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung ("chronic obstructive lung disease")

Fehlende Achsel- und Schambehaarung, blasse, teigige Haut und bei Männern ein verkleinertes Hodenvolumen (< 12 ml) waren häufige klinische Zeichen der Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz bei den Patienten (Tabelle 2, Abb. 1). Bei Aufnahme zeigte sich der Mangel an Cortisol durch Schwäche und Leistungsabfall. Ausdruck einer sich rasch entwickelnden, ausgeprägten Hyponatriämie waren Übelkeit, Erbrechen, Verwirrtheit, Desorientierung, Krampfanfälle, Somnolenz bis hin zum Koma in schweren Fällen (Tabelle 2, Abb.1).

Tabelle 2 Klinische Symptome und Zeichen bei 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Klinisches Symptom/Zeichen	Zahl (absolut)	Prozent
Fehlende Achselbehaarung	24/28	85,7%
Fehlende Schambehaarung	23/28	82,1%
Übelkeit, Erbrechen	21/28	75,0%
Hodenvolumen < 12 ml	5/7	71,4%
Blasse, teigige Haut	20/28	71,4%
Schwäche, Leistungsabfall	15/28	53,6%
Somnolenz, Koma	10/28	35,7%
Verwirrtheit, Desorientierung	9/28	32,1%
Gewichtsverlust	9/28	32,1%
Bauchschmerzen	8/28	28,6%
Ödeme	8/28	28,6%
Potenzverlust*	2/7	28,6%
Kopfschmerzen	5/28	17,9%
Krampfanfall	5/28	17,9%
Diarrhoe	5/28	17,9%
Schwindel	4/28	14,3%
Libidoverlust*	3/28	10,7%
Depressive Verstimmungen	2/28	7,1%
Sehstörung	2/28	7,1%

* = Bei den restlichen Patienten erfolgten keine Angaben zu diesen Symptomen (nicht erfragt)!

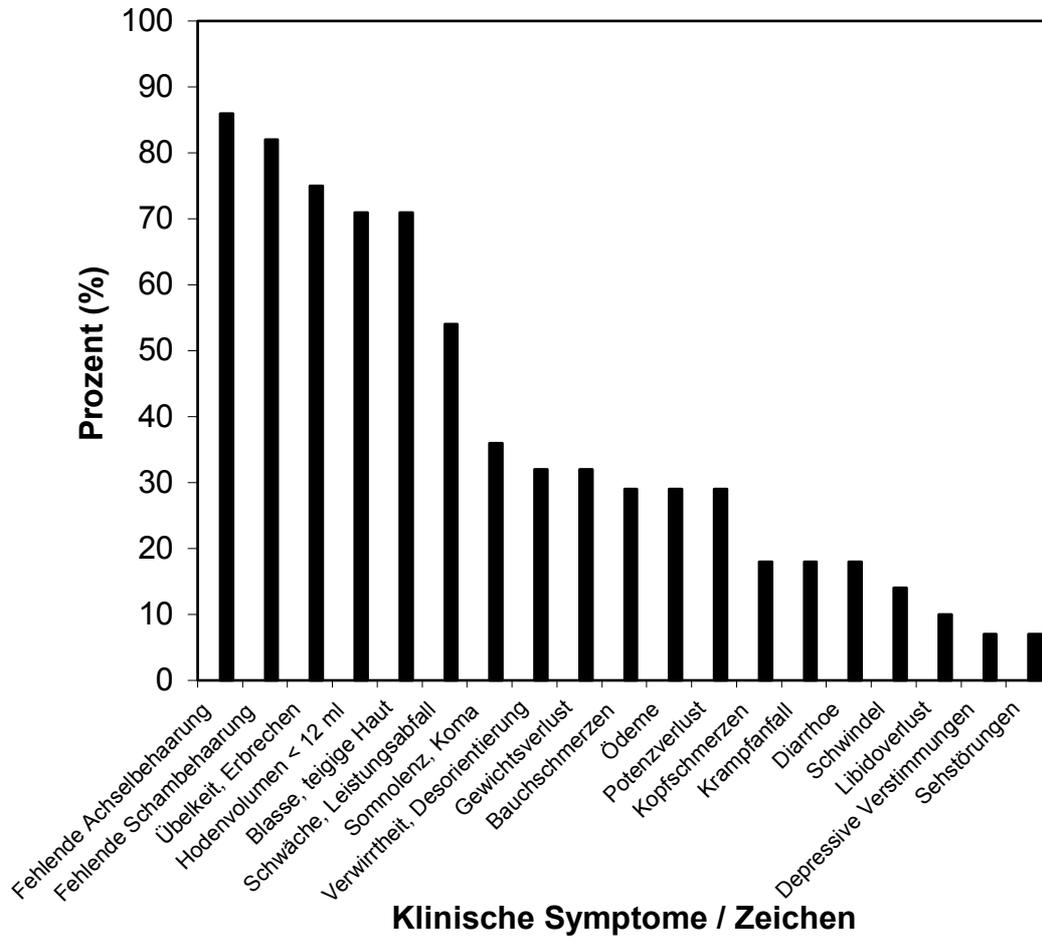


Abb 1 Klinische Symptome und Zeichen bei 28 Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

3.1.2 Labor-Befunde bei Aufnahme

3.1.2.1 Verlauf der Hyponatriämie

Alle 28 Patienten zeigten bei Aufnahme eine Hyponatriämie von < 128 mmol/l (Tabelle 3). Der Mittelwert des Serum-Natriums lag bei 116,4 mmol/l mit einer Verteilung von 105 mmol/l bis 127 mmol/l. Für ein SIADH (Kriterien siehe 1.1.1.2) sprach bei allen 14 der 28 Patienten, bei denen die Urin-Osmolalität am Aufnahmetag gemessen wurde, eine gegenüber der Plasma-Osmolalität erhöhte Urin-Osmolalität und bei 11 der 28 Patienten eine Natrium-Konzentration im Urin von ≥ 50 mmol/l. Bei den restlichen Patienten waren diese Parameter nicht verfügbar, d.h. keiner der Patienten, bei denen die Untersuchungen durchgeführt wurden, hatte eine niedrigere Urin- als Plasma-Osmolalität oder eine Urin-Natrium-Konzentration < 50 mmol/l.

Innerhalb der ersten 1-5 Tage nach Aufnahme wurde neben anderen therapeutischen Maßnahmen (Tabelle 3) bei allen 28 Patienten eine orale oder intravenöse Hydrocortison-Behandlung (20-50 mg pro Tag) begonnen.

Die Korrektur der Hyponatriämie dauerte vom Tag der Aufnahme bis zur Normalisierung der Serum-Natriumwerte zwei bis 42 Tage (Mittelwert: 12,8 d), so daß mit Ausnahme von drei Patienten die Werte für Serum-Natrium bei Entlassung im Normalbereich lagen (Range bei Patienten: 132 mmol/l – 144 mmol/l, Mittelwert: 138,8 mmol/l). Bei Patientin Nr. 7 konnte die Hyponatriämie erst fünf Monate später, ganz allmählich durch kontinuierliche, ambulante Hydrocortison-Gabe ausgeglichen werden. Patientin Nr. 23 verließ die endokrinologische Abteilung mit einem Serum-Natriumwert von 133 mmol/l, der als niedrig-normal bzw. leicht erniedrigt angesehen werden muß (Normalbereich von Serum-Natrium: 135-149 mmol/l). Auf Patient Nr. 16 wird im Rahmen der Diskussion eingegangen (siehe 4.1.2).

Fünf der 28 Patienten (17,9 %) mußten aufgrund der ausgeprägten Hyponatriämie auf die Intensivstation verlegt werden. Dabei bestand bei Patient Nr. 10 der Verdacht auf ein Dysäquilibrium-Syndrom bei relativ zu raschem Ausgleich der Serum-Natrium-Konzentration.

Tabelle 3 Verlauf der Hyponatriämie bei 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Patient Nr.	S-Natrium bei Aufnahme mmol/l	Pl-Osm. bei Aufnahme mosmol/kg	Urin-Osm. bei Aufnahme mosmol/kg	Na-Konzentr. i.Urin bei Aufnahme mmol/l	"Therapie" der Hyponatriämie	Korrektur der Hypona. in ? Tagen	S-Natrium bei Entlassung mmol/l
1. M.B.	108	246	261	121	TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	10	136
2. S.B.	113	274	369		TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	9	140
3. G.J.	116	269		61	TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	7	141
4. I.L.	110	216			NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	8	141
5. I.M.	127	264			NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	9	138
6. M.M.	126	236			NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	7	141
7. E.N.	126	260			Hydrocortison-Gabe	n. 5 Mo*	132
8. B.O.	121	252	314		TM-Restriktion NaCl-Infusion NaCl-Tabletten Hydrocortison-Gabe	3	137
9. B.P.	113	265	540	206	NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	42	140
10.E.R.	108				NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	16	137
11.K.S.	127	271		172	TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	22	135
12.W.W.	118	262			TM-Restriktion NaCl-Infusion Diuretikum abgesetzt Hydrocortison-Gabe	5	141
13.I.B.	104	264	435	128	TM-Restriktion NaCl-Infusion NaCl-Tabletten Hydrocortison-Gabe	9	136
14.U.G.	108	265	342		TM-Restriktion NaCl-Infusion NaCl-Tabletten Hydrocortison-Gabe	20	141
15.W.J.	120				NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	10	140
16.L.K.	120	275			Hydrocortison-Gabe	?	?
17.G.P.	111	250	280		NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	4	136
18.W.P.	124				Hydrocortison-Gabe	41	142

Patient Nr.	S-Natrium bei Aufnahme mmol/l	PI-Osm. bei Aufnahme mosmol/kg	Urin-Osm. bei Aufnahme mosmol/kg	Na-Konzentr. i.Urin bei Aufnahme mmol/l	"Therapie" der Hyponatriämie	Korrektur der Hypona. in ? Tagen	S-Natrium bei Entlassung mmol/l
19.H.U.	112	263	345	101	NaCl-Infusion NaCl-Tabletten Hydrocortison-Gabe	18	136
20.E.S.	120	254			TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	4	141
21.C.K.	105	224	325	75	TM-Restriktion NaCl-Infusion Diuretikum abgesetzt Hydrocortison-Gabe	16	140
22.M.S.	124	260	290	50	NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	11	137
23.F.B.	105	230	512		TM-Restriktion NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	keine vollkommene Korrektur	133
24.G.B.	121	244	450	58	TM-Restriktion NaCl-Infusion NaCl-Tabletten Hydrocortison-Gabe	5	141
25.E.B.	120	264	531	122	NaCl-Infusion Hydrocortison-Gabe	16	144
26.A.L.	125	266			Hydrocortison-Gabe	13	140
27.H.R.	1.) 117	283			NaCl-Tabletten TM-Restriktion	?	142
	2.) 133	278	587	120	TM-Restriktion Hydrocortison-Gabe	2	141
28.H.P.	111				Hydrocortison-Gabe	14	normal
Anzahl	28	24	14	11		25	25
MW	116,4	256,5	398,6	110,4		12,8	138,8
Median	117,5	262,5	357	120		10	140
STD	7,4	16,6	108,9	48,7		10,2	3
Range	105-127	216-283	261-587	50-206		2 - 42	135-144

S-Natrium bei Aufnahme = Serum-Natrium bei Aufnahme [normal: 135 -149 mmol/l]

PI-Osm. bei Aufnahme = Plasma-Osmolalität bei Aufnahme [normal: 275 - 295 mosmol/kg]

Urin-Osm. bei Aufnahme = Urin-Osmolalität bei Aufnahme

Na-Konzentr. i.Urin bei Aufnahme = Natriumkonzentration im Urin bei Aufnahme [> 20 mmol/l spricht für SIADH]

Korrektur der Hypona. in ? Tagen = Korrektur der Hyponatriämie in wieviel Tagen nach Aufnahme

S-Natrium bei Entlassung = Serum-Natrium bei Entlassung

TM-Restriktion = Trinkmengen-Restriktion

NaCl-Infusion = Kochsalzinfusion

NaCl-Tabletten = Kochsalztabletten

? = nicht dokumentiert

MW = Mittelwert

STD = Standardabweichung

* = nach 5 Monaten ambulanter Weiterbehandlung

1.) Mai 2000 im Martin-Luther-Krankenhaus

2.) August 2000 in der endokrinologischen Abteilung im Universitätsklinikum Benjamin Franklin

3.1.2.2 Plasma-ADH-Bestimmung

In den ersten drei Tagen nach Aufnahme wurde bei 21 der 28 Patienten (75 %) mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz das Plasma-Vasopressin zusammen mit der Plasma-Osmolalität bestimmt (Tabelle 4). Dabei zeigten 14 der 21 Patienten (66,7 %) mit dokumentierter Plasma-Vasopressin-Bestimmung absolut oder relativ zur Plasma-Osmolalität erhöhte Plasma-ADH-Werte (Abb. 2). Der Mittelwert des Plasma-ADH bei diesen 14 Patienten lag bei 3,21 pg/ml (Range: 0,5 – 28 pg/ml) bei einer mittleren Plasma-Osmolalität von 255,5 mosmol/kg (Range: 224 – 278 mosmol/kg). Bei den restlichen sieben Patienten (33,3 %) lag die Plasma-ADH-Konzentration bei Aufnahme unter der Empfindlichkeitsgrenze des Radioimmunoassays für ADH ($< 0,2$ pg/ml, Tabelle 4).

Im Verlauf der stationären Behandlung mit Hydrocortison konnte bei insgesamt 15 der 21 Patienten eine weitere Plasma-ADH- und Plasma-Osmolalität-Bestimmung erfolgen. Drei von diesen Patienten zeigten weiterhin einen Befund wie bei SIADH (Tabelle 4, mit Stern [*] markiert). Bei den restlichen 12 Patienten stellte sich ein normales Plasma-Osmolalität/Plasma-Vasopressin-Verhältnis ein (Abb. 2). Die Daten der Patientinnen Nr. 3 und Nr. 4 erscheinen dabei nicht im Diagramm der Abbildung 2. Patientin Nr. 3 war bereits bei Aufnahme mit Hydrocortison therapiert worden, so daß ihre Werte von Anfang an im Normalbereich lagen. Bei Patientin Nr. 4 konnte nur eine Plasma-ADH-Bestimmung im Verlauf der Behandlung erfolgen.

Tabelle 4 Plasma-ADH-Bestimmung bei 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme und im weiteren Verlauf

Patient Nr.	PI-ADH bei Aufnahme pg/ml	PI-Osm. bei Aufnahme mosmol/kg	PI-ADH im Verlauf pg/ml	PI-Osm. im Verlauf mosmol/kg
1. M.B.	<0,2	246	<0,2	283
2. S.B.				
3. G.J.	# <0,2	# 269	<0,2	270
4. I.L.			° 0,7	° 282
5. I.M.	4,4	264	* 3,25	* 267
6. M.M.	1,41	236	0,49	275
7. E.N.	<0,2	260		
8. B.O.	1,71	252	0,2	275
9. B.P.	0,2	265	0,8	284
10. E.R.				
11. K.S.	2,26	271		
12. W.W.				
13. I.B.	1,17	264	<0,2	282
14. U.G.	1,36	265		
15. W.J.				
16. L.K.	>24	275	* >24	* 275
17. G.P.	>28	250	0,5	272
18. W.P.				
19. H.U.	<0,2	263	<0,2	271
20. E.S.	<0,2	254		
21. C.K.	0,5	224		
22. M.S.	6,4	260		
23. F.B.	0,81	230	* 1,2	* 270
24. G.B.	11,6	244	0,5	280
25. E.B.	0,57	264	<0,2	278
26. A.L.	<0,2	266		
27. H.R.	6,3	278	0,7	280
28. H.P.				
Anzahl	21	21	15	15
Mittelwert	4,38	257,1	2,22	276,3
Median	1,17	263	0,5	275
STD	7,77	14,4	6,07	5,5
Range	0,2-28	216-278	0,2-24	267-284

PI-ADH = Plasma-ADH [normal: 0,45-0,92 pg/ml]

PI-Osm. = Plasma-Osmolalität [normal: 275-295 mosmol/kg]

STD = Standardabweichung

= Patientin wurde bereits bei Aufnahme therapiert. Die Daten erscheinen deshalb nicht in Abb. 2. Sie liegen bereits im Normalbereich.

° = Bei dieser Patientin konnte nur eine Plasma-ADH-Bestimmung im Verlauf der Behandlung erfolgen. Daten erscheinen nicht in Abb.2.

* = weiterhin Befund wie bei SIADH (Daten erscheinen nicht in Abb.2.)

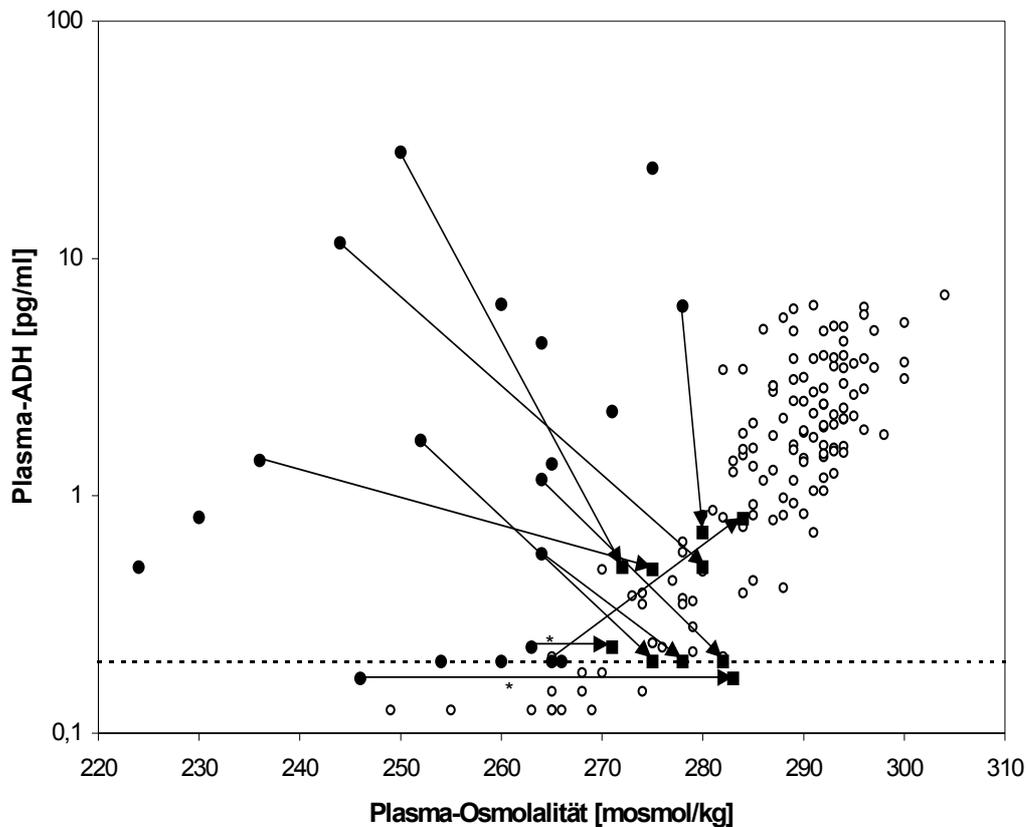


Abb. 2 Normogramm „Plasma-ADH versus Plasma-Osmolalität“

Dargestellt sind die Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen (\circ), Werte der Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Aufnahme (\bullet) sowie im weiteren Verlauf der stationären Behandlung unter Hydrocortison-Substitution (\blacksquare). Die Pfeile verbinden die zusammengehörenden Wertepaare der einzelnen Patienten vor bzw. nach Therapie. Die mit Stern (*) gekennzeichneten Werte wurden minimal verändert (Tabelle 4), um die graphische Darstellung zu ermöglichen. Die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH wird mit gebrochener Linie demonstriert.

3.1.2.3 Basalhormon-Bestimmungen und Hypophysentests

Innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme wurde bei allen 28 Patienten vormittags das basale Cortisol im Plasma bestimmt (Tabelle 5). 21 der 28 Patienten (75 %) zeigten pathologisch-niedrige Cortisol-Werte (Mittelwert: 94,5 nmol/l, Range: 25 – 196 nmol/l), wobei die Cortisol-Werte von 13 dieser Patienten sogar unter 100 nmol/l lagen. Bei den restlichen 7 Patienten (25 %) waren sie im niedrig-normalen Bereich (Mittelwert: 344,6 nmol/l, Range: 217 – 439 nmol/l).

Bei 4 Patienten lagen zusätzlich pathologisch-niedrige Urin-Cortisol-Werte vor (Mittelwert: 17,05 nmol/24 h, Range: 1,8 – 50,3 nmol/24 h). Die bei 20 Patienten (71,4 %) vorhandenen Plasma-ACTH-Werte lagen im Normalbereich oder waren erniedrigt (Mittelwert: 17,12 pg/ml, Range: 4,6 – 40,9 pg/ml). Das Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEA-S) war bei vier Patienten, bei denen es gemessen wurde, erniedrigt (Tabelle 5). Da die Sekretion von DHEA und DHEA-S aus der Nebennierenrinde auch durch ACTH reguliert wird, findet sich häufig ein erniedrigtes DHEA-S bei einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz.

Im Unterschied zur primären Nebennierenrinden-Insuffizienz, bei der meist alle drei Nebennierenrindenzonen ausfallen (Aldosteron-, Cortisol- und DHEA-S-Erniedrigung), ist bei der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz das Aldosteron aufgrund der Renin-abhängigen Regulation in der Regel normal.

Alle 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz zeigten bei späterer Testung in mindestens einem der dynamischen Hypophysentests eine pathologische CRH-ACTH-Cortisol-Achse (Tabelle 6). Außer bei Patient Nr. 27 lagen zusätzlich Insuffizienzen der anderen Hypophysenvorderlappen-Achsen vor (Panhypopituitarismus). Patient Nr. 27 hatte einen singulären Ausfall der corticotropen Achse (siehe auch „Besonderheiten der Testbefunde einzelner Patienten“).

Bei 25 der 28 Patienten (89,3 %) wurde die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz erstmalig bei Diagnose der Hyponatriämie diagnostiziert. Bei nur drei Patienten (Nr. 3, 16 und 20) war der Hypopituitarismus bereits vor Aufnahme aufgrund der Hyponatriämie bekannt. Keiner dieser drei Patienten erhielt eine regelmäßige Hydrocortison-Substitution vor Aufnahme.

12 Patienten (42,9 %) hatten rezidivierende Hyponatriämien vor Diagnose des Hypopituitarismus, z.T. mit mehrfachen Krankenhausaufenthalten gehabt.

Besonderheiten der Testbefunde einzelner Patienten:

Patient Nr. 10 erhielt trotz erniedrigtem basalem TSH-Wert und verminderter Stimulationsantwort auf TRH im Test (Tabelle 6) keine Schilddrüsenhormon-Substitution, weil Trijodthyronin und Thyroxin basal im Normalbereich lagen. Es bestand der Verdacht auf eine leichte primäre Hyperthyreose (Autonomie).

Bei Patientin Nr. 14 normalisierten sich die Schilddrüsenhormon- und TSH-Werte im Plasma nach der Hypophysentumor-Operation, so daß eine Thyroxin-Substitution im weiteren Verlauf der Behandlung nicht notwendig wurde.

Vor der Operation an einem Hypophysentumor lag das basale Serum-TSH von Patientin Nr. 15 im Normalbereich mit ausreichender Stimulierbarkeit im kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test (Tabelle 6), postoperativ wurde die Patientin substituionspflichtig.

Gleiches galt für Patient Nr. 18. Bei ihm bestand zusätzlich der Verdacht auf eine hypothalamische, tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz, weil der Insulin-Hypoglykämie-Test pathologisch war, während im CRH-Test Plasma-ACTH deutlich stimulierbar war.

Der hohe Serum-Prolaktin-Wert von Patient Nr. 16 ($> 307 \mu\text{g/l}$) ließ sich auf ein Prolaktinomrezidiv zurückführen.

Bei Patientin Nr. 20 wurde die thyreotrope Achse im kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test nicht getestet. Im Verlauf der Erkrankung dieser Patientin wurde der basale Serum-TSH-Wert pathologisch, so daß eine Substitution mit Schilddrüsenhormonen erfolgte.

Patientin Nr. 24 zeigte eine bereits vor Aufnahme diagnostizierte und substituierte primäre Hypothyreose.

Im kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test von Patientin Nr. 25 lag das Serum-TSH basal im Normbereich und war normal stimulierbar. Im Verlauf der Hypophysenerkrankung wurden der Serum-TSH-Wert und die peripheren Schilddrüsenhormonwerte subnormal, so daß die Patientin mit L-Thyroxin substituiert werden mußte.

Bei Patient Nr. 27 ergab sich der Verdacht auf eine hypothalamische Schädigung, da sich bei erniedrigtem basalem Cortisol eine gute Stimulierbarkeit des ACTH nach CRH-Gabe im CRH-Test bei pathologischem Metopirontest zeigte. In der Kernspintomographie konnte jedoch keine Läsion gefunden werden (Tabelle 8, Seite 47).

Im kombinierten Releasing-Hormon-Test von Patient Nr. 28 zeigte sich eine eingeschränkte Reaktion des TSH nach TRH-Gabe, die als Folge der exzessiven Jodkontamination im Rahmen wiederholter Herzkatheter-Untersuchungen gesehen wurde. Eine Schilddrüsenhormon-Substitution erfolgte deshalb nicht.

Tabelle 5 Hormonbasalwerte der adrenocorticotropen Achse von 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (vormittags, innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme abgenommen)

Patient Nr.	S-Kortisol nmol/l	Kortisol i.U. nmol/24h	PI-ACTH pg/ml	DHEA-S mg/l
1. M.B.	368			
2. S.B.	196			
3. G.J.	193		4,6	
4. I.L.	63		40,9	0,3
5. I.M.	105	1,8	28,3	
6. M.M.	25			
7. E.N.	30		14,9	0,03
8. B.O.	340			
9. B.P.	385			
10. E.R.	103		7	
11. K.S.	217		23	0,07
12. W.W.	64		<5,5	
13. I.B.	439		10,5	
14. U.G.	181		26,2	0,18
15. W.J.	88			
16. L.K.	82		<7	
17. G.P.	67			
18. W.P.	84			
19. H.U.	308		16	
20. E.S.	110		<7	
21. C.K.	35		33,9	
22. M.S.	50	5,1	<7,5	
23. F.B.	163		20,2	
24. G.B.	87		14,6	
25. E.B.	132	11	13,2	
26. A.L.	355		17,2	
27. H.R.	57	50,3	31,6	
28. H.P.	70		13,2	
Anzahl	28	4	20	4
Mittelwert	157	17,05	17,12	0,145
Median	104	8,05	14,75	0,125
STD	123,3	22,49	10,48	0,121
Range	25-439	1,8-50,3	4,6-40,9	0,03-0,3

S-Kortisol = Serum-Kortisol [normal: 200-690 nmol/l morgens, bei ungestreßten Gesunden]

Kortisol i.U. = Kortisol im Urin [normal: 58-236 nmol/24h]

PI-ACTH = Plasma-ACTH [normal:<5-40 pg/ml]

DHEA-S = Dehydroepiandrosteronsulfat [normal:Männer 1,0-4,5 mg/l; Frauen 0,6-2,55 mg/l]

STD = Standardabweichung

Tabelle 6 Endokrinologische Testbefunde bei 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Die ersten vier Testungen (ACTH-Kurzt., Metopiron-T., etc.) charakterisieren jeweils die corticotrope Achse. Die Funktion der anderen Achsen (STH, FSH/LH, etc.) wurde entweder aufgrund basaler Hormonbestimmungen oder aus dynamischen Testungen beurteilt.

Patient Nr.	ACTH-Kurzt.	Metopiron-T.	CRH-Test	Ins.-Hypo.-T.	STH	FSH/LH	TSH	Prolaktin
1. M.B.				-	--	--	n.b.(s)	--
2. S.B.		--	--		--	--	--(s)	--
3. G.J.	--				--	--	--(s)	--
4. I.L.				--	--	--	-(s)	--
5. I.M.	--		-		--	--	-(s)	--
6. M.M.		--	--	--	--	--	--(s)	--
7. E.N.	--				--	--	--(s)	--
8. B.O.		--	-		-	-	--(s)	-
9. B.P.		--		-	--(s)	-	+	+
10. E.R.			--		--	--(s)	-	--
11. K.S.		--			--	-	+	-°
12. W.W.	--		-	-	--	--	--(s)	--
13. I.B.		--	-		-	--	n.b.(s)	-
14. U.G.	--				-	--	-	°
15. W.J.	--	--		-	-	-	+(s)	-°
16. L.K.				--	n.b.	--(s)	n.b.(s)	°
17. G.P.	--			--	--	--	n.b.(s)	-
18. W.P.			+	--	--	--(s)	+(s)	
19. H.U.		--	--			--(s)	--(s)	+
20. E.S.				-	-	--	(s)	-
21. C.K.		--				--(s)	--(s)	°
22. M.S.	--			--	-	--	+	-
23. F.B.		--				-	-(s)	
24. G.B.		--	-		-	--	+(s)	+
25. E.B.			-	--	--	--	+(s)	-
26. A.L.				--	--	--	--(s)	-
27. H.R.	--	--	+		+	+	+	+
28. H.P.			--			-	--	-

ACTH-Kurzt. = ACTH-Kurztest

Metopiron-T. = Metopiron-Test

CRH-Test = Corticotropin Releasing Hormon-Test

Ins.-Hypo.-T. = Insulin-Hypoglykämie-Test

STH = STH-Achse

FSH/LH = FSH/LH-Achse

TSH = TSH-Achse

+ = suffiziente Testung

- = partielle Insuffizienz

-- = komplette Insuffizienz

(s) = Substitution des entsprechenden Hormons

n.b. = nicht beurteilbar

° = Enthemmungshyperprolaktinämie aufgrund „lokaler Dopaminsperre“ (z.B. durch Tumor)

3.1.2.4 Weitere Laborbefunde bei Aufnahme

Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) und das Plasma-Aldosteron wurden vor Hydrocortison-Substitution bei 17 bzw. 16 der 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz gemessen (Tabelle 7). Die Werte lagen im niedrig-normalen bis erniedrigten Bereich (Mittelwert [PRA]: 1,58 ng/ml/h, Streubreite [PRA]: 0,2 – 3,8 ng/ml/h; Mittelwert [Plasma-Aldosteron]: 0,275 nmol/l, Streubreite [Plasma-Aldosteron]: 0,07 – 0,71 nmol/l; Normbereiche siehe Tabelle 7). Dieser Befund ist für ein SIADH typisch und durch die Tendenz zur Hypervolämie zu erklären.

Die Exkretionsrate von Aldosteron-18-Glukuronid (Urin-Aldosteron) konnte bei 6 Patienten bestimmt werden und lag ebenfalls im niedrig-normalen bzw. erniedrigten Bereich (Tabelle 7).

Gegen eine hypotone Dehydratation und für ein SIADH bei den 28 Patienten (Kriterien siehe 1.1.1.2) sprachen die erniedrigten bzw. niedrig-normalen Serum-Kreatinin-, -Harnsäure- und -Harnstoff-Werte (Tabelle 7).

Die erhöhten Serum-Kreatinin-, -Harnstoff- und -Harnsäure-Werte von Patientin Nr. 3, Nr. 5 und Nr.12 beruhten jeweils auf einer kompensierten Niereninsuffizienz, die vor der Aufnahme bereits bekannt war (Tabelle 1).

Bei Aufnahme lagen bei 16 der 28 Patienten (57,1 %) Werte für Serum-Triglyceride vor, die alle < 3 mmol/l waren. Bei 15 der 28 Patienten (53,6 %) wurden Werte für Gesamtprotein im Serum dokumentiert, die alle < 74 g/l waren. Damit bestand bei diesen Patienten bei Aufnahme weder eine signifikante Hypertriglyceridämie noch eine Hyperproteinämie, so daß eine Pseudohyponatriämie ausgeschlossen werden konnte.

Tabelle 7 Weitere Laborbefunde der 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (innerhalb der ersten drei Tage nach Aufnahme abgenommen)

Patient Nr.	PRA ng/ml/h	Pl-Aldo nmol/l	U-Aldo nmol/24h	Krea µmol/l	S-Kalium mmol/l	Harnstoff mmol/l	Harnsäure µmol/l
1. M.B.			25,6	87	4,1	6,3	156
2. S.B.	3,5	0,22		57	4,2		
3. G.J.	0,6	0,14		101	4,4	3,7	529
4. I.L.				62	4,5	3,7	
5. I.M.	2,1	0,13	7,8	129	5,1	10,7	287
6. M.M.	0,8			80	3,9		
7. E.N.				79	3,9		305
8. B.O.	3,4	0,4		78	3,9		
9. B.P.				73	4,1	4,3	143
10. E.R.				88	4,5	3,8	
11. K.S.	0,9	<0,07		65	4,2	3,9	196
12. W.W.	3,1	0,16		188	2,7	12,3	711
13. I.B.	1,2	0,5		56	2,6		228
14. U.G.	0,3	0,12	13,4	67	3,9	4,6	125
15. W.J.				62	3,7	3,2	162
16. L.K.	1,8	0,71		70	3,7		228
17. G.P.	1	0,69		44	3,3		
18. W.P.				normal	normal		
19. H.U.	2,7	0,19	1,6	78	3,4	4,2	128
20. E.S.	0,2	0,07		45	4,2		78
21. C.K.				86	2,9	3,9	236
22. M.S.	0,6		8,9	60	4		124
23. F.B.	3,8	0,38		39	4,1	3,8	132
24. G.B.	0,6	0,16		59	3,3		190
25. E.B.	0,3	0,32	17,9	88	4,4		198
26. A.L.				54	3,8		
27. H.R.		0,14		92	4,2	5,3	385
28. H.P.				106	4,9		
Anzahl	17	16	6	27	27	14	19
Mittelwert	1,58	0,275	12,53	77,5	3,92	5,26	239
Median	1	0,175	11,15	73	4	4,05	196
STD	1,26	0,207	8,43	30	0,6	2,77	156,2
Range	0,2-3,8	0,07-0,71	1,6-25,6	44-188	2,6-5,1	3,2-12,3	78-711

PRA = Plasma-Renin-Aktivität [normal: 1-6,5 ng/ml/h]

Pl-Aldo = Plasma-Aldosteron [normal: 0,2-0,8 nmol/l]

U-Aldo = Exkretionsrate von Aldosteron-18-Glukuronid [normal: 8-40 nmol/24h]

Krea = Plasma-Kreatinin [normal: Männer 58- 110 µmol/l; Frauen 50-98 µmol/l]

S-Kalium = Serum-Kalium [normal: 3,7-5,4 mmol/l]

Harnstoff [normal: 1,7-8,3 mmol/l]

Harnsäure [normal: Männer 202-416 µmol/l; Frauen 142-339 µmol/l]

STD = Standardabweichung

3.1.3 Ätiologie der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Die Bildgebung von Hypothalamus und Hypophyse (Schädelröntgenaufnahme, craniale Computertomographie [CCT] und Kernspintomographie [NMR] der Sella turcica) zeigte bei 12 Patienten (Patient Nr. 1 bis 12) eine Empty Sella, bei 7 Patienten (Patient Nr. 13 bis 19) einen Hypophysentumor und bei 6 Patienten (Patient Nr. 23 bis 28) einen normalen Befund (Tabelle 8). Mit Ausnahme der Patienten Nr. 16 und Nr. 17, die vor der Diagnose der Hyponatriämie an der Hypophyse operiert worden waren, handelte es sich bei den anderen Hypophysentumoren um noch unoperierte Tumore. Bei Patientin Nr. 20 wurde keine Bildgebung durchgeführt. Ihr Hypopituitarismus wurde auf eine 1952 durchgeführte Hypophysentumor-Operation zurückgeführt (40 Jahre vor Aufnahme wegen der Hyponatriämie auf die endokrinologische Abteilung). Über diese Operation und die Art des Tumors lagen keine Unterlagen vor. Patientin Nr. 21 zeigte einen Zustand nach Hypophyseninfarkt im NMR. Bei Patientin Nr. 22 bestand der Verdacht auf ein Aneurysma der Arteria communicans posterior im CCT, das vermutlich keinen Zusammenhang mit dem Hypopituitarismus hatte. Die gynäkologische Anamnese der Patientin sprach für ein Sheehan-Syndrom als Ursache der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz (Tabelle 9).

Tabelle 8 Bildgebung von Hypothalamus und Hypophyse bei 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Patient Nr.	NMR (n = 16)	CCT (n = 23)	Rö - Schädel (Sella) (n = 9)
1. M.B.	Empty Sella		
2. S.B.	Empty Sella		
3. G.J.	Empty Sella		
4. I.L.	Empty Sella	Empty Sella	
5. I.M.		Empty Sella	
6. M.M.		Empty Sella	Diskrete Doppelkontur d. S.
7. E.N.	Empty Sella	keine tumoröse Raumford.	o.B.
8. B.O.		Empty Sella	
9. B.P.*	beginnende Empty Sella	o.B.	
10. E.R.	Empty Sella	o.B.	
11. K.S.		Empty Sella	
12. W.W.	Empty Sella	o.B.	
13. I.B.	V.a. Tub. sellae-Meningeom	suprasellärer Tumor	
14. U.G.	Hypophysenadenom	intra/parasellärer Tumor	intraselläre Raumforderung
15. W.J.		intra/suprasellärer Tumor	Absinken des Sellabodens
16. L.K.*	intrasellärer Tumor		
17. G.P.*		intra/parasellärer Tumor	kein Hinweis auf Tumor
18. W.P.	intrasellärer Tumor	o.B.	o.B.
19. H.U.		intrasellärer Tumor	
20. E.S.			
21. C.K.	Z.n. Hypophyseninfarkt	o.B.	
22. M.S.		Aneurysma d. A. com. post.	o.B.
23. F.B.	unauffällige Hypophyse	o.B.	
24. G.B.	unauffällige Hypophyse	o.B.	unauffälliger Befund d. S.
25. E.B.		o.B.	unauffälliger Befund d. S.
26. A.L.		kein Anhalt f. Hypophysentm.	
27. H.R.	auffällig kleine Hypophyse	kein Anhalt f. Hypophysentm.	
28. H.P.		o.B.	

n = Anzahl

Rö-Schädel = Schädelröntgenaufnahme

d.S. = der Sella

Raumford. = Raumforderung

o.B. = ohne Besonderheiten

Tub. sellae-Meningeom = Tuberculum sellae-Meningeom

HA = Hypophysenadenom

Aneurysma d. A. com. post. = Aneurysma der Arteria communicans posterior

kein Anhalt f. Hypophysentm. = kein Anhalt für Hypophysentumor

*9. B.P.: Hypophysengröße unterdurchschnittlich

*16. L.K.: Prolaktinom-Teilresektion 1977 (15 Jahre vor Auftreten der Hyponatriämie)

*17. G.P.: Hormoninaktives HA (1981 operiert, 6 Jahre vor Auftreten der Hyponatriämie)

Bei neun Patientinnen mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz war die gynäkologische Altanamnese auffällig (Tabelle 9). Bei sieben dieser neun Frauen war die Diagnose einer postpartalen Hypophysenvorderlappen-Nekrose (Sheehan-Syndrom) wahrscheinlich, da alle sieben nach einer Schwangerschaft oligo- oder amenorrhöisch wurden. Bei Patientin Nr. 20 kam es nach einer Hypophysenoperation zur Amenorrhöe. Patientin Nr. 26 berichtete von ihrem nicht erfüllten Kinderwunsch, was auf eine lange zurückliegende hypophysäre Störung hinweisen könnte.

Es zeigten somit insgesamt sieben von 21 Frauen (33,3 %) mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz ein Sheehan-Syndrom.

Tabelle 9 Auffällige gynäkologische Anamnese bei 9/21 Patientinnen mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Patient Nr.	Alter bei Diagnose	Gynäkologische Anamnese
1. M.B.	84	Späte Menarche (18 Jahre), frühe Menopause (42 Jahre); 3 Aborte, eine schwere Entbindung; V.a Sheehan-Syndrom
3. G.J.	71	Menarche (12 Jahre), letzte Regel mit 27 Jahren (ein Jahr nach Entbindung vom 3. Kind); V.a. Sheehan-Syndrom
4. I.L.	67	Mit 26 Jahren Geburt eines Sohnes (fehlende Plazentalösung machte operative Intervention notwendig, anschließend hämorrhagischer Schock mit Transfusionspflichtigkeit, fehlender Milchfluß postpartem, später sekundäre Amenorrhöe, Verlust der Achsel-/Schambehaarung, Östrogen-/Gestagen-Substitution bis zum 60. Lebensjahr); V.a. Sheehan-Syndrom
5. I.M.	60	Letzte Regel mit 37 Jahren (nach Sektio mit starkem Blutverlust, anschließend Ausfall von Pubes-/Achselhaar und zunehmende Blässe); V. a. Sheehan-Syndrom
6. M.M	59	Menarche (13 Jahre), frühe Menopause (42 Jahre); mit 27 Jahren eine normale Entbindung (5 Jahre später Einsetzen einer Oligomenorrhöe bis zur Menopause andauernd); V.a. Sheehan-Syndrom
9. B.P.	49	Hormonsubstitutionstherapie bei lang andauernder Sterilität; eine Fehlgeburt, 2 Jahre später Geburt einer normal entwickelten Tochter (bei Entwicklung der Nachgeburt kommt es zu schweren Blutungen mit Notwendigkeit von Transfusionen, seitdem Schwächegefühl und Verlust der Pubes-/Achselbehaarung); V.a. Sheehan-Syndrom
20. E.S.	65	Menarche (15 Jahre), letzte Regel mit 25 Jahren (nach Hypophysenoperation ausgeblieben); Nullipara
22. M.S	72	Menarche (15 Jahre), letzte Regel mit 36 Jahren; mit 28 Jahren eine normale Entbindung (nach Geburt für 6 Jahre Amenorrhöe, anschließend für 2 Jahre Oligomenorrhöe); V.a. Sheehan-Syndrom
26. A.L.	89	Patientin wollte Kinder, man habe ihr gesagt, es sei nicht möglich.

In Tabelle 10 sind die hypothalamischen und hypophysären Erkrankungen als Ursache der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz für jeden Patienten einzeln klassifiziert. Bei Patient Nr. 28 wurde als Ursache des Hypopituitarismus eine ACTH-Suppression aufgrund der jahrelangen Glucocorticoid-Gabe wegen eines Morbus Bechterew (Tabelle 1) angenommen.

Tabelle 10 Klassifikation der hypothalamischen/hypophysären Erkrankungen der 28 Patienten als Ursache der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Patient Nr.	Alter bei Diagnose	m/w	Klassifikation der hypothalamischen/hypophysären Erkrankungen als Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz
1. M.B.	84	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
2. S.B.	69	w	Empty Sella
3. G.J.	71	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
4. I.L.	67	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
5. I.M.	60	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
6. M.M.	59	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
7. E.N.	70	w	Empty Sella
8. B.O.	61	w	Empty Sella
9. B.P.	49	w	Empty Sella bei V.a. Sheehan-Syndrom
10. E.R.	61	m	Empty Sella
11. K.S.	66	m	Empty Sella
12. W.W.	82	w	Empty Sella
13. I.B.	57	w	suprasellärer Tumor (V.a. Tub. sellae-Meningeom)
14. U.G.	60	w	intra/parasellärer Tumor (Sinus cavernosus-Meningeom)
15. W.J.	72	w	intra/suprasellärer Tumor (hormoninaktives HA)
16. L.K.	47	m	intrasellärer Tumor (V.a. Prolaktinomrezidiv)
17. G.P.	72	w	intra/parasellärer Tumor (hormoninaktives HA)
18. W.P.	78	m	intrasellärer Tumor (hormoninaktives HA)
19. H.U.	79	m	intrasellärer Tumor (hormoninaktives HA)
20. E.S.	65	w	1952 Hypophysentumor-Operation
21. C.K.	59	w	Z.n. Hypophyseninfarkt
22. M.S.	72	w	V.a. Sheehan-Syndrom (keine Empty Sella)
23. F.B.	69	w	Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz unklar
24. G.B.	83	w	Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz unklar
25. E.B.	68	w	Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz unklar
26. A.L.	89	w	Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz unklar
27. H.R.	74	m	Ursache der sekundären NNR-Insuffizienz unklar
28. H.P.	63	m	jahrelange Glucocorticoidgabe bei M. Bechterew (iatrogen)

NNR-Insuffizienz = Nebennierenrinden-Insuffizienz

Tub. sellae-Meningeom = Tuberculum sellae-Meningeom

HA = Hypophysenadenom

M. Bechterew = Morbus Bechterew

Tabelle 11 gibt die absolute und prozentuale Häufigkeit der Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz der Patientengruppe zusammenfassend wieder.

Tabelle 11 Zusammenfassung: Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz bei 28 Patienten mit SIADH

Ursachen der sekundären NNR-Insuffizienz	Zahl (absolut)	Prozent
Empty Sella*	12/28	42,9%
Tumor	8/28	28,6%
Z.n. Hypophyseninfarkt	1/28	3,6%
nach Glucocortikoiden	1/28	3,6%
Ursache unklar*	6/28	21,4%

* = Bei 6/12 Patienten mit Empty Sella und 1/6 Patienten mit unklarer Ursache der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz bestand der V.a. ein Sheehan-Syndrom (insgesamt 7/28 [25%] mit Sheehan-Syndrom).

3.1.4 Andere Ursachen der Hyponatriämie in unserer Abteilung

Zwischen 1981 und 2001 wurden in der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin 171 Patienten aufgrund einer Hyponatriämie (Serum-Natrium-Konzentration < 130 mmol/l) behandelt. Tabelle 12 zeigt die diagnostische Zuordnung der 171 Patienten mit Hyponatriämie. Bei 119 Patienten wurde ein SIADH diagnostiziert, darunter die 28 Patienten mit Hypopituitarismus und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Der Anteil der 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz am Gesamtkollektiv liegt mit 16,4 Prozent relativ hoch (Tabelle 12). 14 der 28 Patienten (50 %) mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz wurden von peripheren Krankenhäusern an die endokrinologische Abteilung überwiesen.

Mit Ausnahme der Gruppe 1 und 13 konnte bei fast allen Patienten der Tabelle 12 eine Nebennierenrinden-Insuffizienz durch Messung des basalen Serum-Cortisols und/oder mit Hilfe eines dynamischen Hypophysentests ausgeschlossen werden. Ein Patient, der nicht der Gruppe 1 zugeordnet wurde, hatte eine Niereninsuffizienz, einen suprasellären Hypophysentumor und ein basales Serum-Cortisol von 300 nmol/l (Gruppe 11, Tabelle 12). Seine Hyponatriämie konnte mit Wasserrestriktion und Hydrocortison-Gabe korrigiert werden.

Tabelle 12 Diagnostische Zuordnung von 171 Patienten mit Hyponatriämie

Ursache	n	%	m : w	Altersrange	Mittl. Alter
1. SIADH bei sekundärer Nebennieren - insuffizienz	28	16,4	07:21	47 - 89	68,1
2. SIADH bei Bronchialkarzinom	22	12,9	09:13	36 - 75	59
3. SIADH bei anderen Tumoren	6	3,5	03:03	53 - 74	59,7
4. SIADH bei Subarachnoidalblutung, subduralem Hämatom, Schädeltrauma	8	4,7	04:04	18 - 93	67
5. SIADH bei Meningitis	4	2,3	02:02	30 - 68	52,5
6. SIADH bei Erbrechen, Übelkeit	1	0,6	w	76	
7. SIADH bei Pneumonie, anderen entzündlichen Lungenerkrankungen	10	5,8	07:03	33 - 75	53,7
8. SIADH unklarer Ursache	40	23,4	16:24	14 - 89	59,9
9. Herzinsuffizienz	6	3,5	01:05	52 - 82	63,7
10. Leberzirrhose	6	3,5	03:03	33 - 63	54
11. Niereninsuffizienz *	1	0,6	m	72	
12. Diuretika	7	4,1	03:04	60 - 85	75
13. M. Addison °	1	0,6	m	72	
14. Hyponatriämie unklarer Ursache	31	18,1	10:21	24 - 90	67,1

n = Anzahl der Patienten

% = Prozent von dem Gesamtkollektiv

m = männlich

w = weiblich

Altersrange = Streubreite des Alters bei Diagnose [Jahre]

Mittl. Alter = Mittleres Alter bei Diagnose [Jahre]

* = zusätzlich suprasellärer Hypophysentumor

° = Es wurden in den 20 Jahren mit Sicherheit viel mehr Patienten mit dekompensiertem Morbus Addison (primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz) stationär behandelt. Für das niedrige Serum-Natrium bei diesen Patienten (isoliert) haben wir uns aber nicht interessiert.

3.2 ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie

Sämtliche im Rahmen der drei Durstversuche erhobenen Daten der sieben Probanden sind in der Tabelle 16 im Anhang aufgeführt.

3.2.1 Glucocorticoidwirkung auf die Plasma-ADH-Konzentration

Vor Einnahme von Prednisolon zeigten die Probanden im basalen Durstversuch einen angemessenen Anstieg ihres Plasma-ADH bezogen auf die Plasma-Osmolalität (Abb. 3 und Abb. 4). Um 8.00 Uhr lag der Mittelwert der Plasma-ADH-Konzentration der sieben Probanden bei $0,54 \pm 0,2$ pg/ml bei einer Plasma-Osmolalität von $283,3 \pm 8,5$ mosmol/kg (MW \pm STD). Um 16.00 Uhr nach achtstündigem Dursten erreichte ihr Plasma-ADH einen Wert von $1,9 \pm 0,72$ pg/ml bei einer Plasma-Osmolalität von $293,7 \pm 6$ mosmol/kg.

Bereits nach einer einmaligen Dosis von 30 mg Prednisolon am dritten Versuchstag ließ sich das Plasma-ADH ($< 0,4$ pg/ml) trotz ansteigender Plasma-Osmolalität im Durstversuch (basal $289,3 \pm 3,6$ mosmol/kg auf $297 \pm 5,5$ mosmol/kg [MW \pm STD]) nicht entsprechend stimulieren (Abb. 3).

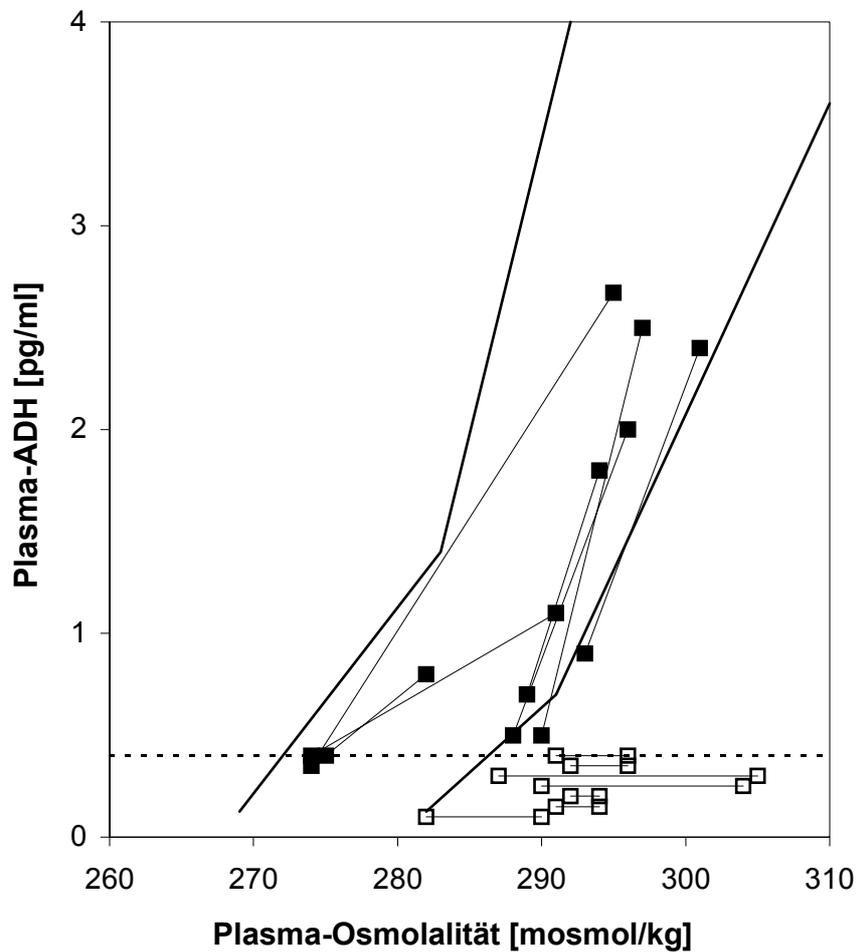


Abb. 3 Normogramm „Plasma-ADH versus Plasma-Osmolalität“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Anfangs- (8.00 Uhr) und Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■) sowie am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme (□) bei den sieben Probanden. Die Plasma-ADH-Werte der Probanden unter Prednisolon-Einnahme lagen unter der Nachweisgrenze des Assays ($< 0,4$ pg/ml). Zur besseren graphischen Darstellung wurde jedem Probanden ein anderer Wert $< 0,4$ pg/ml zugeordnet.

Am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme (letzter Versuchstag) zeigte das Plasma-ADH der sieben Probanden im Durstversuch ebenfalls einen inadäquaten Anstieg ($< 0,4$ pg/ml) bei einem adäquaten Anstieg der Plasma-Osmolalität von basal $289,6 \pm 4,4$ mosmol/kg auf $296,9 \pm 4,7$ mosmol/kg ([MW \pm STD], Abb. 4).

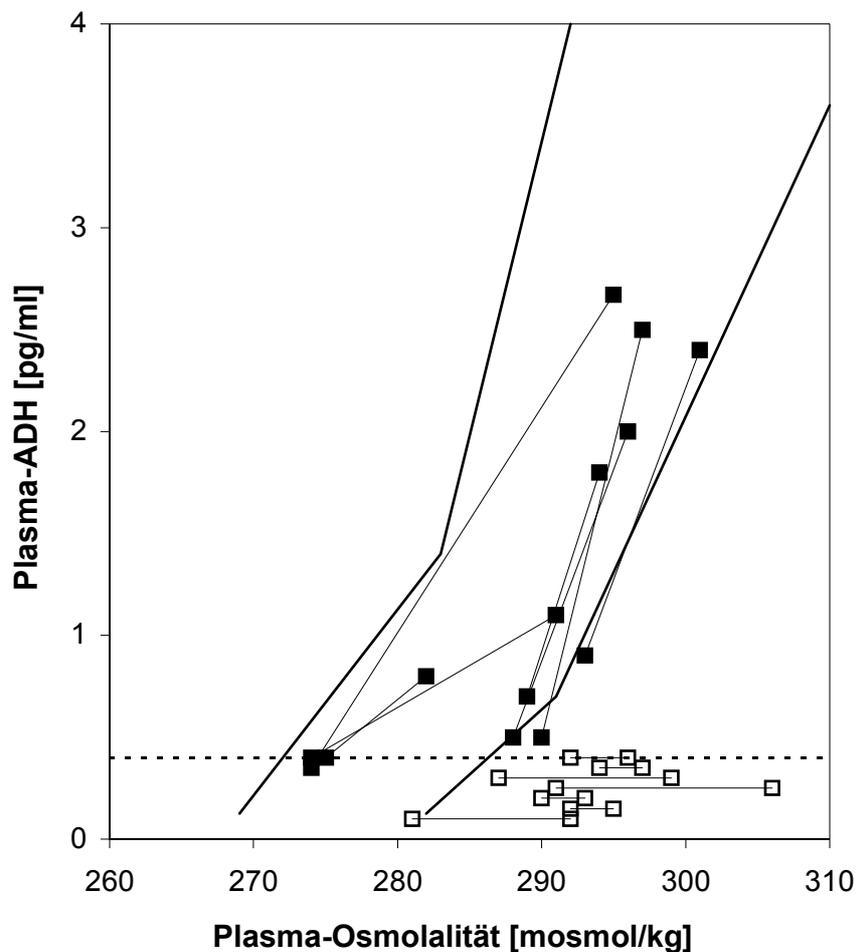


Abb. 4 Normogramm „Plasma-ADH versus Plasma-Osmolalität“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Anfangs- (8.00 Uhr) und Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■) sowie am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme (□) bei den sieben Probanden. Die Plasma-ADH-Werte der Probanden unter Prednisolon-Einnahme lagen unter der Nachweisgrenze des Assays ($< 0,4$ pg/ml). Zur besseren graphischen Darstellung wurde jedem Probanden ein anderer Wert $< 0,4$ pg/ml zugeordnet.

In Tabelle 13 und 14 werden Mittelwerte, Standardabweichungen und Streubreiten der Plasma-ADH- und Plasma-Osmolalität-Endwerte (16.00 Uhr) aus den drei Durstversuchen der sieben Probanden verglichen. Im gepaarten T-Test war der Unterschied zwischen den Plasma-ADH-Endwerten nach versus vor Einnahme von Prednisolon signifikant ($p = 0,001$, Tabelle 13). Das Dursten führte zu erhöhten Plasma-Osmolalitäten mit einer Tendenz zu höheren Plasma-Osmolalitäten nach Glucocorticoid-Therapie ($p = 0,069$ für die Plasma-Osmolalität-Endwerte am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme versus ohne Prednisolon, Tabelle 14).

Tabelle 13 Plasma-ADH-Werte am Ende des Durstversuchs (16.00 Uhr) bei den sieben Probanden [pg/ml]

Gruppe	Range	Mittelwert	STD
Probanden basal	0,8 - 2,67	1,896	0,716
Probanden Tag 1 Predni	0,4	0,4 *	
Probanden Tag 5 Predni	0,4	0,4 *	

* = $p = 0,001$ versus Plasma-ADH nach 8 h Dursten ohne Prednisolon (Probanden basal)

basal = vor Prednisolon-Einnahme

Tag 1 Predni = am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme

Tag 5 Predni = am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme

STD = Standardabweichung

Tabelle 14 Plasma-Osmolalität-Werte am Ende des Durstversuchs (16.00 Uhr) bei den sieben Probanden [mosmol/kg]

Gruppe	Range	Mittelwert	STD
Probanden basal	282 - 301	293,7	6
Probanden Tag 1 Predni	290 - 305	297	5,5
Probanden Tag 5 Predni	292 - 306	296,9	4,7

basal = vor Prednisolon-Einnahme

Tag 1 Predni = am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme

Tag 5 Predni = am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme

STD = Standardabweichung

Abbildung 5 zeigt zusammenfassend die Ergebnisse der drei Durstversuche. Es wurden nur die Endwerte der Durstversuche (nach acht Stunden Dursten) von den sieben Probanden aufgeführt.

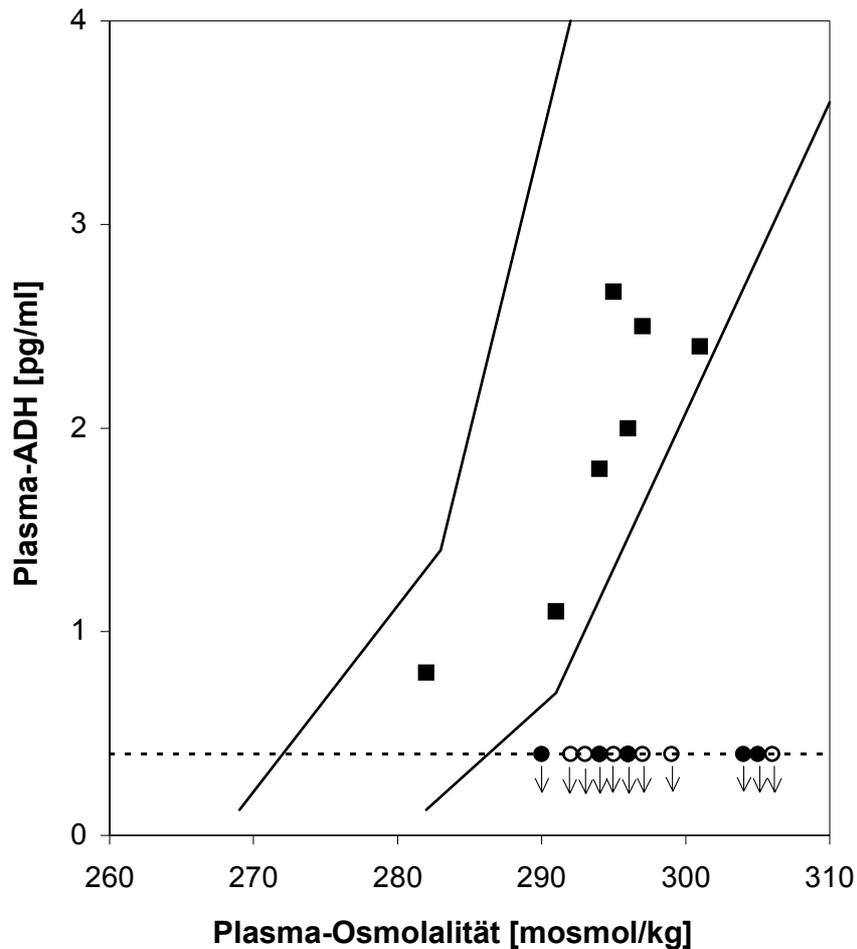


Abb. 5 Normogramm „Plasma-ADH versus Plasma-Osmolalität“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■), am Tag 1 (●) sowie am Tag 5 (○) der Prednisolon-Einnahme bei den sieben Probanden. Mehrere Probanden haben gleiche Werte am Tag 1 und Tag 5 der Prednisolon-Einnahme (Tabelle 16 im Anhang), so daß es zu Überlagerungen der Punkte in der Abbildung kommt. Die Plasma-ADH-Werte der Probanden unter Prednisolon waren alle < 0,4 pg/ml (angedeutet mit Pfeilen).

Im Anhang sind die Normogramme „Plasma-ADH versus Plasma-Osmolalität“ für die einzelnen Probanden dargestellt (Abb. 12 – 18).

3.2.2 Differenzierung zwischen den Probanden vor bzw. nach Glucocorticoid-Therapie mittels Plasmaformel

Mit Hilfe der von Diederich et al. ¹¹⁹ beschriebenen Plasmaformel zur Differenzierung von polyurischen/polydipsischen Syndromen konnten die sieben Probanden dieser Studie nach Einnahme von Prednisolon eindeutig in die Gruppe von Patienten mit einem zentralen Diabetes insipidus eingeordnet werden (Tabelle 15). In dieser Formel sind die Plasma-ADH-Werte in pmol/l angegeben (Umrechnungsfaktor: pg/ml x 0,922 = pmol/l).

Nach dieser Formel liegen

- Patienten mit einem zentralen Diabetes insipidus zwischen 0,5 und 3,6 bei einem Mittelwert von $1,2 \pm 0,8$,
- Patienten mit primärer Polydipsie zwischen 6,4 und 17,4 ($10,8 \pm 3,4$ [MW \pm STD]),
- Gesunde zwischen 11,2 und 21,8 ($15,5 \pm 2,7$ [MW \pm STD]).

Für den Quotienten zeigen die Werte der sieben Probanden

- vor Prednisolon-Einnahme eine Streubreite von 9,2 bis 36,8 ($15,67 \pm 9,6$ [MW \pm STD]),
- am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme eine Streubreite von 1,47 bis 3,7 ($2,36 \pm 0,75$ [MW \pm STD]),
- am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme eine Streubreite von 1,4 und 3,1 ($2,31 \pm 0,56$ [MW \pm STD], Tabelle 15).

Tabelle 17 im Anhang führt die Plasmaformel-Werte der einzelnen Probanden auf.

Die logarithmische Darstellung in Abbildung 6 stellt den signifikanten Unterschied zwischen den Plasmaformel-Werten der sieben Probanden vor bzw. nach Prednisolon-Einnahme dar ($p < 0,01$ im gepaarten T-Test).

Tabelle 15 PI-ADH x 100/PI-Osm - 280. Differenzierung zwischen den Probanden vor bzw. nach Glucocorticoid-Therapie mittels Plasmaformel und Vergleich mit den Daten aus Diederich et al.

Gruppe	Range	Mittelwert	STD
Gesunde* (n = 13)	11,2 - 21,8	15,5	2,7
Primäre Polydipsie* (n = 9)	6,4 - 17,4	10,8	3,4
Diabetes insipidus* (n = 18)	0,5 - 3,6	1,2	0,8
Probanden basal	9,2 - 36,8	15,67	9,6
Probanden Tag 1 Predni	1,47 - 3,7	2,36 #	0,75
Probanden Tag 5 Predni	1,4 - 3,1	2,31 #	0,56

= $p < 0,01$ versus Plasmaformel-Werte der Probanden ohne Prednisolon (Probanden basal)

* = Werte für Plasmaformel aus Diederich et al. (siehe Text)

n = Anzahl

basal = vor Prednisolon-Einnahme

Tag 1 Predni = am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme

Tag 5 Predni = am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme

STD = Standardabweichung

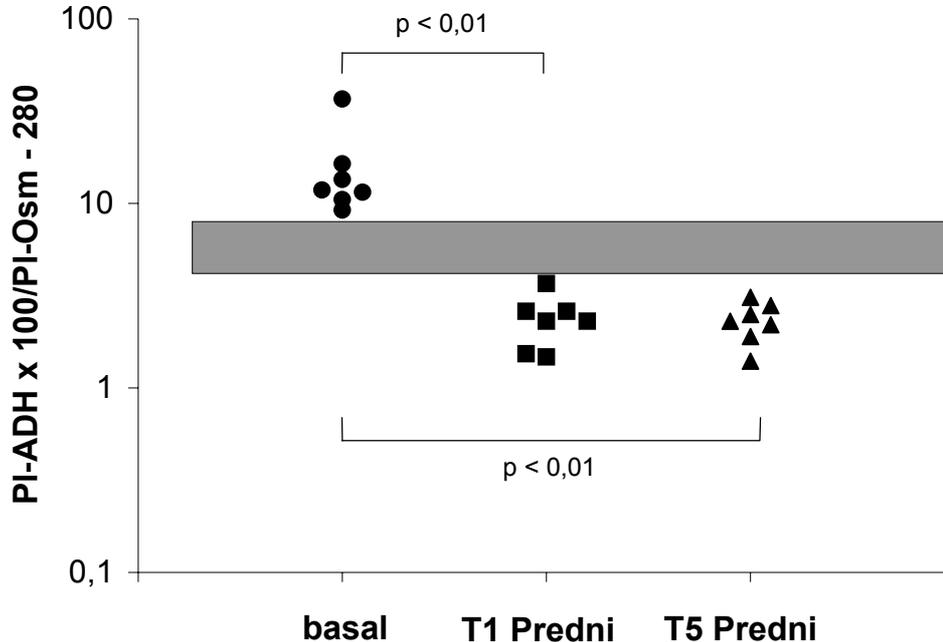


Abb. 6 PI-ADH x 100/PI-Osm - 280

Die Logarithmische Darstellung der Ergebnisse aus der Plasmaformel zeigt eine eindeutige Trennung zwischen den Werten der sieben Probanden vor (**basal**) bzw. nach Glucocorticoid-Therapie (**T1 Predni** = am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme; **T5 Predni** = am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme).

PI-ADH = Plasma-ADH, PI-Osm = Plasma-Osmolalität.

3.2.3 Glucocorticoidwirkung auf die Urinkonzentrationsfähigkeit der Probanden

Dem Anstieg der Plasma-ADH-Konzentration entsprechend stieg die Urin-Osmolalität der sieben Probanden im basalen Durstversuch (ohne Prednisolon) von $664,6 \pm 222,0$ mosmol/kg auf $1037,3 \pm 75,5$ mosmol/kg an (MW \pm STD, Abb. 7 und 8). Die Probanden waren (durch die Wirkung des ADH in der Niere) in der Lage, während des achtstündigen Durstens ihren Urin adäquat zu konzentrieren.

Obwohl das Plasma-ADH nach Einnahme des Prednisolons unter der Nachweisgrenze des Radioimmunoassays blieb ($< 0,4$ pg/ml), stieg die Urin-Osmolalität bei allen Probanden im Durstversuch des dritten Versuchstages an (basal $727,4 \pm 223,3$ mosmol/kg auf $1061,1 \pm 127,0$ mosmol/kg am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme, Abb. 7).

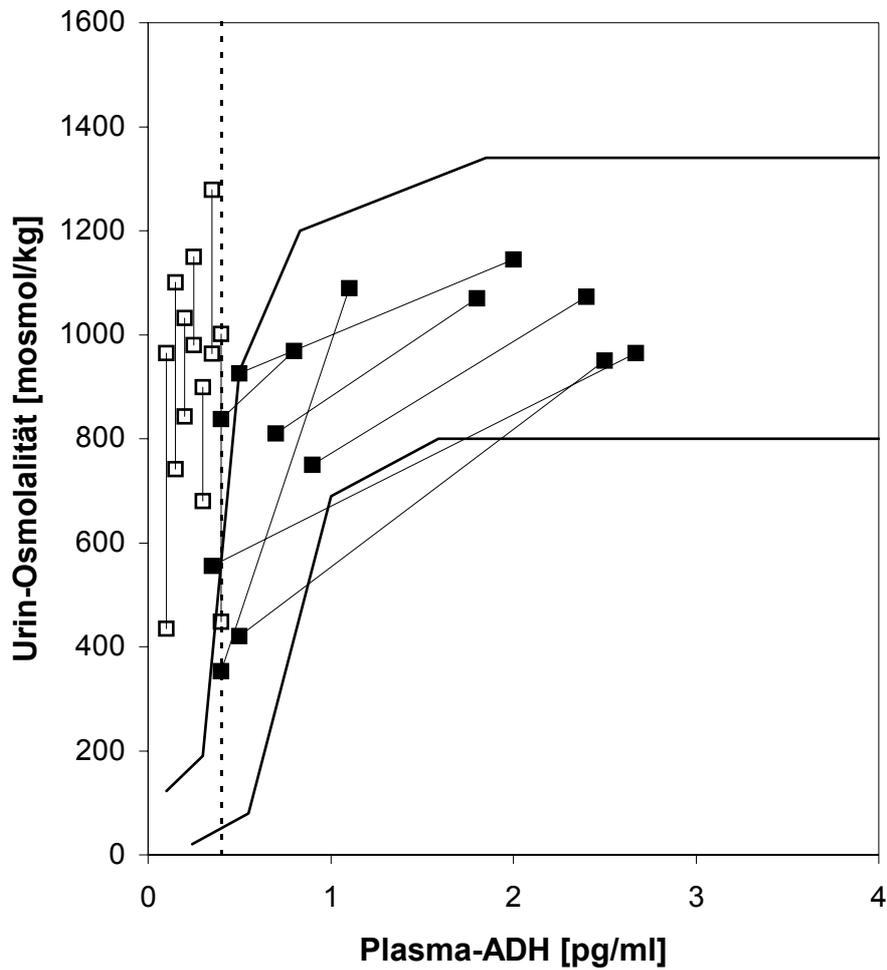


Abb. 7 Normogramm „Urin-Osmolalität versus Plasma-ADH“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Anfangs- (8.00 Uhr) und Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■) sowie am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme (□) bei den sieben Probanden. Die Plasma-ADH-Werte der Probanden unter Prednisolon-Einnahme lagen unter der Nachweisgrenze des Assays ($< 0,4$ pg/ml). Zur besseren graphischen Darstellung wurde jedem Probanden ein anderer Wert $< 0,4$ pg/ml zugeordnet.

Ebenso stieg am siebten Versuchstag (Tag 5 der Prednisolon-Einnahme) die mittlere Urin-Osmolalität von sechs Probanden bei fehlendem Plasma-ADH-Anstieg ($< 0,4$ pg/ml) von basal $650,3 \pm 278,6$ mosmol/kg auf $1041 \pm 182,8$ mosmol/kg an (Abb. 8). Trotz der fehlenden Plasma-ADH-Stimulation konnten die Probanden folglich ihren Urin konzentrieren. Nur Proband 5 (K.M.) konnte am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme seinen Urin über acht Stunden Dursten nicht ausreichend konzentrieren (Urin-Osmolalität um 8.00 Uhr: 861 mosmol/kg, um 16.00 Uhr: 690 mosmol/kg, Tabelle 16 im Anhang).

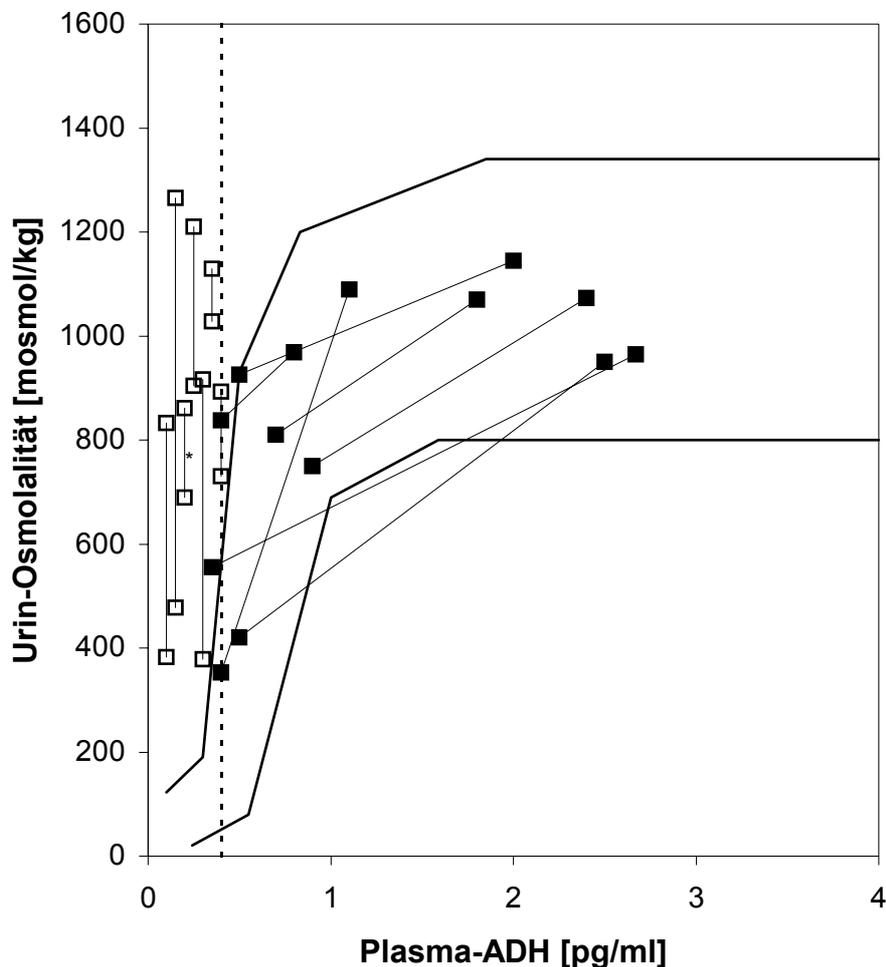


Abb. 8 Normogramm „Urin-Osmolalität versus Plasma-ADH“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Anfangs- (8.00 Uhr) und Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■) sowie am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme (□) bei den sieben Probanden. Die mit Stern (*) markierten Werte sind von Proband 5 (K.M.), der als einziger seinen Urin über 8 Stunden Dursten am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme nicht ausreichend konzentrieren konnte (d.h. der 8.00 Uhr-Wert ist mit dem 16.00 Uhr-Wert vertauscht, siehe Text).

In Abbildung 9 werden die Ergebnisse der drei Durstversuche bezogen auf die Urin-Osmolalität zusammen dargestellt. Dabei wurden wiederum nur die Endwerte der Durstversuche angegeben.

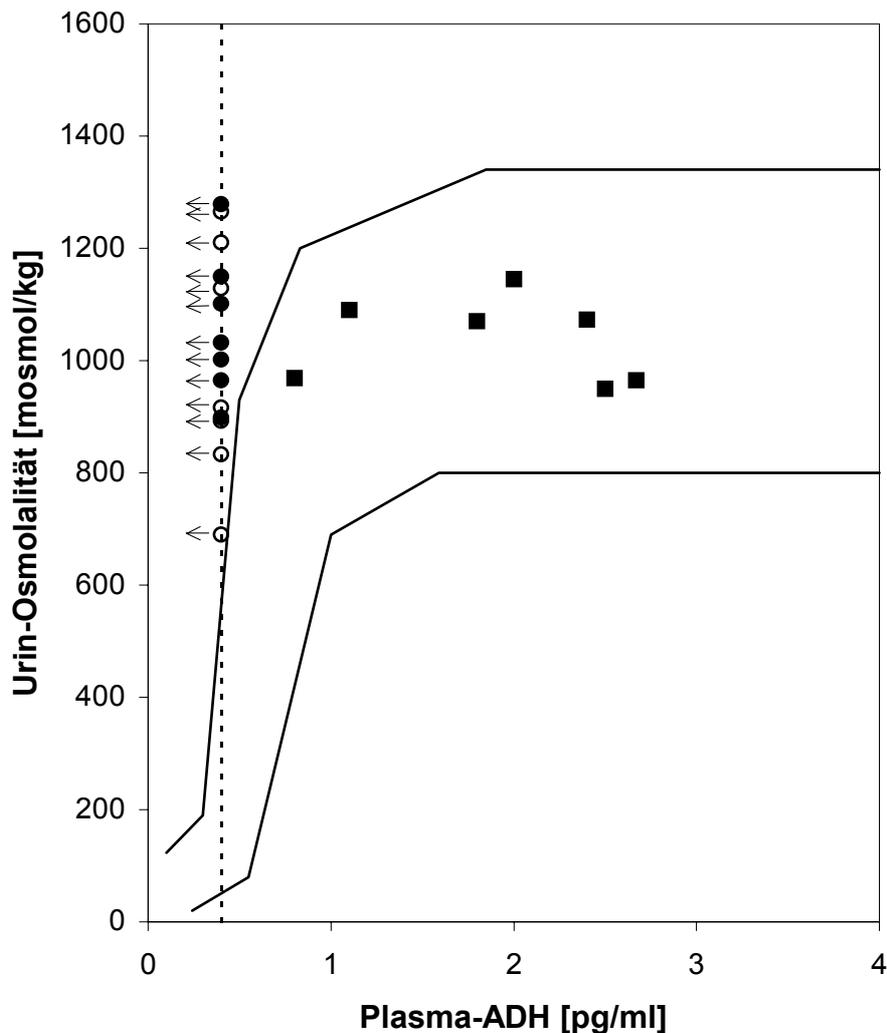


Abb. 9 Normogramm „Urin-Osmolalität versus Plasma-ADH“

Die Streubreite der Werte gesunder Probanden in unterschiedlichen Hydratationszuständen wird mit durchgezogenen Linien, die Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH mit gebrochener Linie dargestellt. Endwerte (16.00 Uhr) der Durstversuche vor Prednisolon-Einnahme (■), am Tag 1 (●) sowie am Tag 5 (○) der Prednisolon-Einnahme bei den sieben Probanden. Mehrere Probanden haben ähnliche Werte am Tag 1 und Tag 5 der Prednisolon-Einnahme (Tabelle 16 im Anhang), so daß es zu Überlagerungen der Punkte in der Abbildung kommt. Die Plasma-ADH-Werte der Probanden unter Prednisolon waren alle < 0,4 pg/ml (angedeutet mit Pfeilen).

Die Normogramme „Urin-Osmolalität versus Plasma-ADH“ der einzelnen Probanden sind dem Anhang beigefügt (Abb. 19 – 25).

3.2.4 Glucocorticoidwirkung auf die cAMP-Konzentration im Urin

Bei fünf Probanden stieg die cAMP-Konzentration im Urin im Rahmen des basalen Durstversuches (ohne Prednisolon) von $3,56 \pm 0,55 \mu\text{M}$ auf $6,07 \pm 0,76 \mu\text{M}$ an (MW \pm SEM, Abb. 10). Am Ende des Durstversuches nach i.v.-Injektion von $4 \mu\text{g}$ Minirin[®] um 16.00 Uhr erhöhte sich die cAMP-Konzentration weiter auf $9,57 \pm 1,43 \mu\text{M}$. Der Anstieg der cAMP-Konzentration im Urin von 8.00 bis 16.00 Uhr sowie von 16.00 Uhr bis nach Minirin[®]-Gabe war vor Prednisolon-Einnahme aufgrund der niedrigen Fallzahl und des hohen Standardfehlers vom Mittelwert nicht signifikant. Insgesamt war die sowohl durch eine endogene ADH-Ausschüttung als auch durch eine exogene ADH-Gabe hervorgerufene Zunahme des Urin-cAMP von 8.00 Uhr bis nach Minirin[®]-Injektion signifikant ($p < 0,05$ im gepaarten T-Test, Abb.10). Dies belegt die bekannte Funktion des cAMP als „second messenger“ der ADH-Wirkung.

Am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme änderte sich die cAMP-Konzentration im Urin nach achtstündigem Dursten der fünf Probanden nur unwesentlich (basal $4,6 \pm 1,02 \mu\text{M}$, nach acht Stunden Dursten $4,28 \pm 0,49 \mu\text{M}$, Abb. 11). Zu einem signifikanten Anstieg der Urin-cAMP-Konzentration ($5,95 \pm 0,59 \mu\text{M}$) kam es jedoch nach Minirin[®]-Behandlung ($p < 0,05$ im gepaarten T-Test, Abb. 11).

Die Tabellen 18 und 19 im Anhang zeigen die Urin-cAMP-Konzentrationen der fünf Probanden im einzelnen.

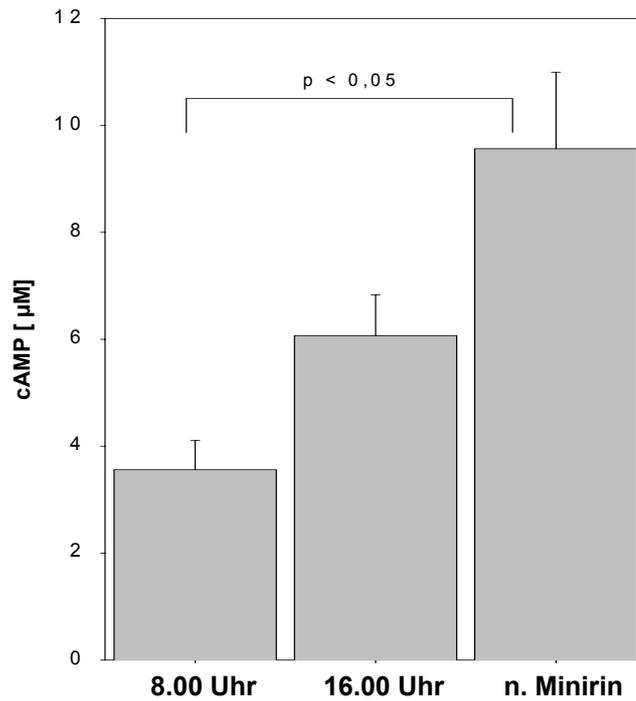


Abb. 10 Urin-cAMP-Konzentration vor (**8.00 Uhr**) und nach 8 h Dursten (**16.00 Uhr**) sowie nach Minirin[®]-Injektion (**n. Minirin**) vor Prednisolon-Einnahme bei fünf Probanden. Die Balken stellen Mittelwert \pm SEM (Standardfehler vom Mittelwert) dar.

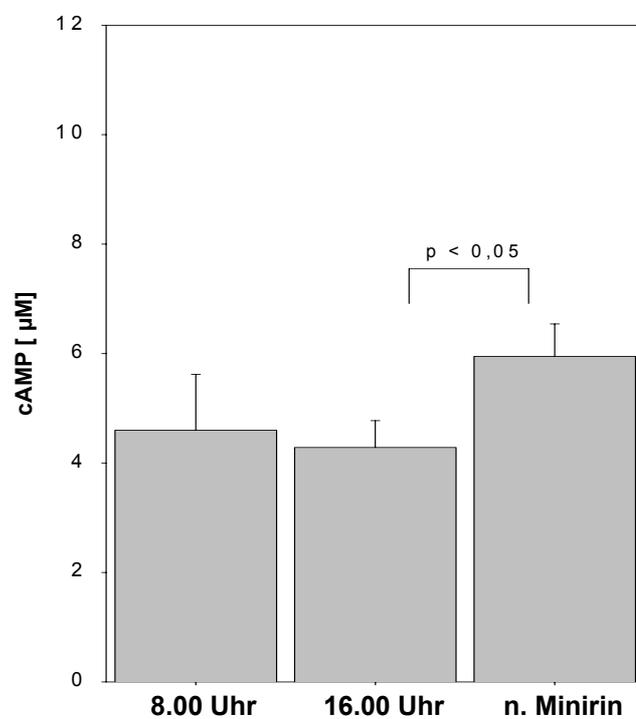


Abb. 11 Urin-cAMP-Konzentration vor (**8.00 Uhr**) und nach 8 h Dursten (**16.00 Uhr**) sowie nach Minirin[®]-Injektion (**n. Minirin**) am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme bei fünf Probanden. Die Balken stellen Mittelwert \pm SEM dar.