

4 DISKUSSION

4.1 SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

4.1.1 Pathomechanismus der Hyponatriämie bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

In der Literatur beschriebene Patienten mit Hypopituitarismus und hierdurch bedingter sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz entwickeln häufig eine Hyponatriämie mit oder ohne klinischen Symptome^{4,27,35-49}.

Bereits Bethune u. Nelson⁴ machten die wichtige Beobachtung, daß die Hyponatriämie bei diesen Patienten durch die Gabe von physiologischen Dosen von Cortisol oder Dexamethason korrigiert werden konnte und daß die Glucocorticoide zu Wasserdiurese und Gewichtsverlust führten. Ahmed et al.⁵ wiesen mit Hilfe eines sensitiven Bioassays erhöhte Plasma-ADH-Spiegel bei unbehandelten Patienten mit Morbus Addison und Hypopituitarismus nach, die nach Gabe von supraphysiologischen Dosen von Cortisol oder Hydrocortison abnahmen. Oelkers²⁷ beschrieb fünf Patientinnen mit Hyponatriämie bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, deren Plasma-ADH bei Aufnahme absolut oder in Bezug auf die Plasma-Osmolalität relativ erhöht war bzw. bei Hypoosmolalität nicht adäquat unterdrückt wurde. Er vermutete, daß die Hyponatriämie bei Patienten mit Hypopituitarismus eine Form des SIADH ist und daß der Glucocorticoid-Mangel ein wichtiger nicht-osmotischer Stimulus für die ADH-Sekretion ist. Die Synthese von ADH durch den Hypothalamus und die ADH-Sekretion durch den Hypophysenhinterlappen scheinen durch Glucocorticoide gehemmt zu werden, wobei die Feedback-Sensitivität geringer ist als die des ACTH-Cortisol-Systems^{24,25}. Aufgrund der fehlenden oder verminderten (unzureichenden) negativen Rückkoppelung des Cortisols bei Patienten mit Hypopituitarismus kommt es - wahrscheinlich durch eine Senkung der osmotischen Schwelle für die ADH-Sekretion⁴⁴ - zu einer inadäquaten („inappropriate“) ADH-Freisetzung aus dem Hypophysenhinterlappen. Neben der fehlenden renalen Wirkung der Glucocorticoide (siehe 1.1.1.1) zeigen diese Patienten vor allem durch die ADH-bedingte inadäquate

Antidiurese in der Niere eine gestörte Wasserausscheidung^{4,27,35,40,42-44,47-49}. Es entwickelt sich eine hypervolämische Verdünnungshyponatriämie.

In zahlreichen in vitro- und in vivo-Studien (siehe 1.1.3) konnte der tonisch inhibierende Effekt der Glucocorticoide auf die ADH-Sekretion bzw. -Synthese gezeigt werden.

4.1.2 Diagnostische Kriterien zur Sicherung des SIADH bei den Patienten unserer Studie

Bei den 28 Patienten dieser Studie bildete sich die Hyponatriämie erst durch die orale oder intravenöse Gabe von Hydrocortison (20-50 mg/Tag) zurück (Tabelle 3). Die initiale Infusion von isotonischer oder hypertonischer (3 %) Kochsalzlösung, die Gabe von Kochsalztabletten oder die reine Trinkmengen-Restriktion zeigten keine ausreichende Wirkung.

Da die vorliegende Studie retrospektiv ist, konnten die Daten der Patienten nicht in einer standardisierten Weise ausgewertet werden. Bei 14 der 28 Patienten (50 %) wurden parallel Plasma- und Urin-Osmolalität bestimmt (Tabelle 3). Alle diese Patienten zeigten als Beleg für die gestörte Wasserexkretion eine gegenüber der Plasma-Osmolalität erhöhte Urin-Osmolalität. Ebenso hatten alle 11 Patienten (39,2 %), bei denen die Natrium-Konzentration im Spontan-Urin bestimmt wurde, eine höhere Natrium-Konzentration im Urin (Tabelle 3) als es bei dehydrierten bzw. primär Natrium-verarmten Patienten (< 20 mmol/l) zu erwarten wäre. Hierfür sprechen auch normale oder niedrige Plasma-Renin- und -Aldosteron-Werte bei unseren Patienten. Die gegenüber der Plasma-Osmolalität erhöhte Urin-Osmolalität und die gesteigerte Natriurese sind typische Befunde des SIADH (siehe 1.1.1.2). Die Natriurese entwickelt sich sekundär zu der durch Wasserretention bedingten leichten Hypervolämie und beruht auf der Suppression des Renin-Aldosteron-Systems und der Wirkung des vermehrt sezernierten atrialen natriuretischen Faktors (ANF)¹³²⁻¹³⁴. Bei 21 Patienten wurde ein Plasma-ADH-Wert bei Aufnahme gemessen. Wie Abbildung 2 zeigt, lagen bei 14 dieser Patienten die Plasma-ADH-Werte bezogen auf die Plasma-Osmolalität eindeutig außerhalb der normalen Plasma-Osmolalität : Plasma-ADH-Beziehung gesunder Probanden.

Die restlichen sieben Patienten hatten ADH-Konzentrationen $< 0,2$ pg/ml (Tabelle 4). Ihre Werte lagen zur Zeit der Blutabnahme unter der Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für ADH und können somit nicht beurteilt werden. Nach den klinischen und laborchemischen Kriterien (siehe 1.1.1.2) lassen sich aber auch diese Patienten eindeutig dem SIADH zuordnen.

Ishikawa et al.⁴⁸ konnten zeigen, daß die Plasma-ADH-Spiegel bei Patienten mit ADH-bedingter Hyponatriämie – darunter dreizehn Patienten mit einem Hypopituitarismus – relativ zur Plasma-Osmolalität erhöht waren. Statistisch ergab sich aber kein Unterschied für die Absolutwerte des ADH zwischen Patienten- und Kontrollgruppe. Im Unterschied dazu war im Vergleich zur Kontrollgruppe die Ausscheidung von Aquaporin-2 über den Urin in der Patientengruppe signifikant erhöht. Aquaporin-2 ist ein ADH-regulierter Wasserkanal der renalen Sammelrohrzellen. Durch die ADH-Stimulation wird das in zytoplasmatischen Vesikeln befindliche Aquaporin-2 in die apikale Zellmembran inseriert und steigert somit die Wasserpermeabilität der Sammelrohre. Aquaporin-2 läßt sich im Urin nachweisen. Änderungen der Urin-Ausscheidung dieses Proteins können als ein Index für die Wirkung des Vasopressins an der Niere dienen¹³⁵. Ungefähr drei Prozent des in den renalen Sammelrohrzellen befindlichen Aquaporin-2 wird in den Urin ausgeschieden^{136,137}. Aquaporin-2 im Urin korreliert positiv mit der Plasma-ADH-Konzentration bei gesunden Probanden¹³⁸. Bei Ratten mit Glucocorticoidmangel konnte eine gute Übereinstimmung zwischen der erhöhten Aquaporin-2-Konzentration im Urin und der ADH-abhängigen Aquaporin-2-mRNA-Expression in der Niere gezeigt werden¹³⁹.

Während die Plasma-ADH-Konzentration nur in Beziehung zur Plasma-Osmolalität ausgewertet werden kann, kann die Aquaporin-2-Ausscheidung im Urin als absoluter Wert angeführt werden. Damit scheint die Bestimmung der Aquaporin-2-Konzentration im Urin eine sensitivere Methode zur Messung des ADH-Effektes auf die Sammelrohre der Niere zu sein als die ADH-Messung selbst⁴⁸. Vermutlich könnte bei den Patienten, deren Plasma-ADH-Konzentration unter der Nachweisgrenze des Assays für ADH lag, durch die Bestimmung der Aquaporin-2-Konzentration im Urin die im Verhältnis zur Hypoosmolalität des Plasmas immer noch verstärkte ADH-bedingte Antidiurese in der Niere nachgewiesen werden.

Es ist jedoch auch möglich, daß die Phase erhöhter Plasma-ADH-Konzentration bei letzteren Patienten zum Zeitpunkt der Blutentnahme verpaßt wurde.

Zusätzlich fanden Saito et al. ¹³⁸, daß die Aquaporin-2-Konzentration im Urin bei Patienten mit gestörter Wasserexkretion größer war, als es die Plasma-ADH-Spiegel erwarten ließen. Die positive Korrelation zwischen Urin-Aquaporin-2 und Plasma-ADH verschwand bei diesen Patienten. Die Messung der Aquaporin-2-Konzentration im Urin macht somit deutlich, daß der hydroosmotische Effekt von ADH in der Niere stärker gesteigert wird als es die relativ zur Plasma-Osmolalität erhöhte, absolut aber normale Plasma-ADH-Konzentration bei Patienten mit gestörter Wasserexkretion (z.B. bei Hypopituitarismus) erwarten läßt ¹³⁸.

Nachdem die 28 Patienten unserer Studie regelmäßig mit Hydrocortison substituiert wurden, zeigten insgesamt zehn von ihnen, bei denen Plasma-ADH innerhalb von 3-30 Tagen erneut gemessen wurde, eine Normalisierung ihrer Plasma-Osmolalität : Plasma-ADH-Beziehung (Abb. 2). Dies bestätigt die Beobachtung anderer Autoren, daß die unter Glucocorticoidmangel enthemmte ADH-Sekretion durch die Gabe exogener Glucocorticoide korrigiert wird und sich dadurch die renale Wasserausscheidung der Patienten normalisieren kann ^{4,27,35,40,42-44,48}. Durch die Substitution mit Glucocorticoiden scheint die osmotische Schwelle der ADH-Sekretion wieder adäquat angehoben zu werden ^{44,62}. Ferner spielen wahrscheinlich direkte Wirkungen der Glucocorticoide auf die Niere eine (permissive) Rolle bei der Normalisierung der renalen Wasserausscheidung (siehe 1.1.1.1).

Drei Patienten dieser Studie zeigten im Verlauf der stationären Behandlung weiterhin einen Befund wie bei SIADH (Tabelle 4, mit Stern [*] markiert). Die erhöhten Plasma-ADH-Werte erklären sich möglicherweise durch die zu früh nach der Hydrocortison-Substitution erfolgte Vasopressin-Verlaufsbestimmung. Bei den Patienten Nr. 5 und Nr. 16 wurde zwei Tage, bei Patientin Nr. 23 drei Tage nach Beginn der Hydrocortison-Einnahme das Plasma-ADH gemessen. Da die Korrektur der Hyponatriämie bei den 28 Patienten im Durchschnitt 12,8 Tage benötigte (Streubreite: 2 bis 42 Tage, Tabelle 3), ist anzunehmen, daß das Hydrocortison die Plasma-ADH-Ausschüttung in den drei genannten Fällen noch nicht ausreichend

supprimiert hatte. Bei Patient Nr. 16 muß eventuell zusätzlich die Carbamazepin-Einnahme berücksichtigt werden. Dieses Medikament kann die ADH-Sekretion stimulieren (siehe 4.1.2).

Die Hyponatriämie bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz ist durch die inadäquate ADH-Sekretion bedingt. Umgekehrt ist das SIADH Folge der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz. Deshalb bildet sich die Hyponatriämie dieser Patienten durch die Gabe exogener Glucocorticoide zurück.

4.1.3 Differentialdiagnose des SIADH bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz

Die ursprüngliche Definition des SIADH von Schwartz et al.²⁸ verlangt den Ausschluß einer Nebennierenrinden-Insuffizienz vor Diagnose eines SIADH (siehe 1.1.1.2). Damals waren aber die Unterschiede im Volumenstatus zwischen Patienten mit Hyponatriämie und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz und Patienten mit Hyponatriämie und primärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Morbus Addison) noch nicht so gut bekannt, wie sie es heute sind³⁵. Beim Morbus Addison kommt es durch den Mineralocorticoidmangel zu einem renalen Natriumverlust. Letzterer führt in geringerem Maß wiederum zum Verlust von Wasser. Es entwickelt sich eine hypotone Dehydratation. Bei zunehmender Hypovolämie und Hypotension kommt es zur nichtosmolalen ADH-Stimulation, zu renaler Wasserretention und zur Hyponatriämie¹⁴⁰. Gleichzeitig besteht eine Hyperkaliämie. Bei Patienten mit Hypopituitarismus und Hyponatriämie fehlen klinische Zeichen der Dehydratation und Hypovolämie, wie Hypotension und Tachykardie^{27,35,39,40,42,44-48}. Im Unterschied zu Patienten mit Morbus Addison (erhöhte PRA bei vermindertem Plasma-Aldosteron aufgrund des Hypoaldosteronismus) sind PRA und Plasma-Aldosteron normal oder erniedrigt, und es findet sich keine Hyperkaliämie. Dieser Befund belegt eine weitgehend intakte Funktion der Zona glomerulosa der Nebennieren bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz^{47,141}. Ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus ist zusammen mit niedrig-normalen oder verminderten Serum-Kreatinin-, -Harnsäure-

und -Harnstoff-Werten ^{27,35,37,39-42,44-49} ein indirektes Zeichen der Volumenexpansion bei Hypopituitarismus.

Bei den hier besprochenen Patienten fehlten klinische Zeichen einer Dehydratation oder Hypovolämie. Blutdruck und Herzfrequenz lagen bei Aufnahme im Normalbereich (Tabelle 1). Blasse, teigige Haut, fehlende Achsel- und Schambehaarung und bei Männern ein verkleinertes Hodenvolumen sprachen für einen Hypopituitarismus und gegen eine primäre Nebennierenrinden-Insuffizienz (Tabelle 2).

Als Zeichen der Hypervolämie waren Serum-Kreatinin, -Harnsäure und -Harnstoff bei Aufnahme erniedrigt bzw. niedrig-normal (Tabelle 7). Es fehlte die bei der primären Nebennierenrinden-Insuffizienz typische Hyperkaliämie. PRA, Plasma- und Urin-Aldosteron lagen vor Hydrocortison-Substitution im niedrig-normalen Bereich (Tabelle 7), ein Befund, der für das SIADH typisch ist ¹⁴².

Weitere für das SIADH typische Befunde waren die gegenüber der Plasma-Osmolalität erhöhte Urin-Osmolalität (Tabelle 3), das erhöhte Urin-Natrium (Tabelle 3) sowie die nicht unterdrückbaren Plasma-ADH-Spiegel trotz Hypoosmolalität (Tabelle 4, Abb. 2).

Da das SIADH als Ausschlußdiagnose definiert ist (siehe 1.1.1.2), müssen vor Diagnose des SIADH andere Ursachen einer Hyponatriämie ausgeschlossen werden. Die Plasma-Osmolalität wurde bei 24 der 28 Patienten (85,7 %) bei Aufnahme dokumentiert (Tabelle 3) und war bei allen < 285 mosmol/kg, so daß eine hyperosmolare Hyponatriämie (z.B. bei Hyperglycämie) und eine normoosmolare Pseudohyponatriämie ausgeschlossen werden konnten ³². Die Pseudohyponatriämie ist eine bei exzessiv erhöhtem Serumeiweiß oder -lipiden durch die flammenphotometrisch bestimmten Natriumwerte vorgetäuschte Hyponatriämie ¹⁴³. Bei unseren Patienten bestand zudem kein Hinweis auf eine Hypertriglyceridämie (bei 57,1 % definitiv ausgeschlossen) oder eine Hyperproteinämie (bei 53,6 % definitiv ausgeschlossen).

Bei einer Plasma-Osmolalität < 285 mosmol/kg handelt es sich um eine hypoosmolare Hyponatriämie ³². Dabei unterscheidet man Hyponatriämien, die durch

eine hypotone Dehydratation (Hypovolämie) oder durch eine hypotone Hyperhydratation (Eu- oder Hypervolämie) bedingt sind ^{144,145}. Die hypotone Dehydratation, die bei extrarenalen Natriumverlusten (z.B. mehrtägigen Diarrhoen etc.), bei Morbus Addison und anderweitigen renalen Natrium-Verlust-Syndromen auftritt, konnte aufgrund der fehlenden Hypovolämie bei den Patienten dieser Studie (siehe oben) ausgeschlossen werden.

Die wichtigsten Differentialdiagnosen der hypotonen Hyperhydratation sind neben dem euvolämischen SIADH schwere Herzinsuffizienz, dekompensierte Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom und Oligurie bei Niereninsuffizienz (= Zustände mit offensichtlicher Hypervolämie) ^{140,144,146}. Mit Ausnahme der Niereninsuffizienz sind diese Erkrankungen ebenfalls durch eine erhöhte Plasma-ADH-Konzentration trotz Hypoosmolalität charakterisiert ^{143,147}. Ein vermindertes effektives Herzzeitvolumen und eine Abnahme des mittleren Blutdruckes rufen über aktivierte Volumen- und Barorezeptoren eine nichtosmolale ADH-Sekretion hervor ^{3,148,149}. Plasma-ADH kann deshalb nicht zur Differenzierung dieser Syndrome verwendet werden. Auch die Aquaporin-2-Konzentration im Urin ergibt keine zusätzlichen Hinweise, da sie bei den erwähnten Formen der Hyponatriämie parallel zum ADH erhöht ist ¹³⁸. Im Unterschied zum SIADH sind aber durch die „arterielle Unterfüllung“ bei fast allen Patienten dieser Gruppe Renin und Aldosteron erhöht ^{150,151}. Die durch Mangel durchblutung (renale Vasokonstriktion durch erhöhte kompensatorische Sympathicus-Aktivität) verminderte glomeruläre Filtration resultiert in erhöhten Kreatinin-, Harnsäure- und Harnstoff-Werten ^{150,151}. Die Wasser- und Natriumretention bei diesen Patienten führt zu einer renalen Natrium-Ausscheidung < 20 mmol/l ³².

Bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Plasma-Kreatinin > 500 µmol/l) und unverminderter Flüssigkeitszufuhr kommt es bei gestörter glomerulärer Filtration zur vermehrten Wasserretention und folglich ADH-unabhängig zur Hyponatriämie ¹⁵².

Bei Patientin Nr. 3 lag vor Hydrocortison-Substitution ein erhöhter Serum-Kreatinin-Wert vor (Tabelle 7), so daß bei ihr eine passagere Dekompensation der bereits bei Aufnahme bekannten Herz- und Niereninsuffizienz als Ursache der Hyponatriämie in Betracht gezogen werden mußte. Die erniedrigte PRA, das erniedrigte Plasma-

Aldosteron (Tabelle 7), das erhöhte Urin-Natrium (61 mmol/l, Tabelle 3), das fehlende Ansprechen der Hyponatriämie auf Trinkmengen-Restriktion und isotone Natriumchlorid-Infusion sowie die prompte Korrektur der Hyponatriämie nach Hydrocortison-Einnahme sprachen gegen eine Herzinsuffizienz als Ursache der Hyponatriämie. Klinisch fiel die Patientin aufgrund der blassen, teigigen Haut, der fehlenden Achsel- und Schambehaarung sowie der anamnestisch erhobenen, verminderten Libido auf. Das basale Plasma-Cortisol sowie die basalen Hypophysenvorderlappenhormone waren vermindert und der ACTH-Kurztest eindeutig pathologisch (Tabelle 5, Tabelle 6). Im NMR fand sich eine Empty Sella (Tabelle 8), und es bestand der Verdacht auf ein Sheehan-Syndrom (Tabelle 9). Damit konnte bei dieser Patientin der Hypopituitarismus als die wesentliche Ursache der Hyponatriämie belegt werden. Die erhöhten Serum-Kreatinin- und -Harnsäure-Werte ließen sich bei ihr eher auf die kompensierte Niereninsuffizienz zurückführen, die als weiterer Befund bei Aufnahme vorlag.

Auch bei den Patientinnen Nr. 5 und Nr. 12 mußte aufgrund der erhöhten Kreatinin-, Harnsäure- und Harnstoff-Werte jeweils eine bei Aufnahme bekannte leichte Niereninsuffizienz als Ursache der Hyponatriämie erwogen werden.

Bei allen drei Patientinnen handelte es sich um kompensierte Niereninsuffizienzen (Plasma-Kreatinin < 190 µmol/l, Tabelle 7), die (noch) nicht mit Elektrolytstörungen einherzugehen pflegen. Bei den Patientinnen Nr. 5 und Nr. 12 sprachen wie bei Patientin Nr. 3 (siehe oben) die Klinik, die basalen Cortisol-Werte (Tabelle 5), die endokrinologischen Testbefunde (Tabelle 6), das Vorliegen einer Empty Sella im NMR (Tabelle 8, Tabelle 10) sowie das prompte Ansprechen auf Hydrocortison-Gabe für eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz als Hauptursache der Hyponatriämie.

Bei den anderen Patienten konnten bereits initial eine Herzinsuffizienz, eine dekompenzierte Leberzirrhose, ein nephrotisches Syndrom und eine Niereninsuffizienz als Ursache der Hyponatriämie ausgeschlossen werden.

Mit Ausnahme von drei Patienten (Nr. 3, 12 und 16) nahm keiner der Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz Medikamente ein, die bekanntermaßen

eine Hyponatriämie oder eine Wasserretention hervorrufen. Bei den Patientinnen Nr. 3 und 12 verstärkte möglicherweise die Einnahme von Furosemid-Tabletten (Lasix[®]) vor Aufnahme (wegen kompensierter Herz- bzw. Niereninsuffizienz, siehe oben) die Hyponatriämie. Patient Nr. 16 nahm wegen eines cerebralen Krampfleidens das Antiepileptikum Carbamazepin. Ungefähr 22 Prozent der mit Carbamazepin behandelten Patienten entwickeln eine Hyponatriämie¹⁴⁷. Dabei wird vermutet, daß Carbamazepin entweder die Niere zur ADH-bedingten Antidiurese sensibilisiert oder daß es direkt die ADH-Sekretion aus dem Hypophysenhinterlappen stimuliert^{2,147}.

Bei dem Patienten Nr. 16 war bei Aufnahme der Hypopituitarismus aufgrund eines bereits operierten Hypophysentumors (Tabelle 10) bekannt und durch einen pathologischen kombinierten Hypophysenvorderlappen-Test (Tabelle 6) gesichert worden. Klinisch zeigte sich der Hypopituitarismus durch blasse, teigige Haut, fehlende Achsel-/Schambehaarung, Potenz- und Libidoverlust sowie beidseits verminderte Hodenvolumina (1 ml). Rezidivierende Hyponatriämien bei mangelnder Compliance bezüglich der Einnahme des verordneten Hydrocortisons führten zur stationären Aufnahme des psychiatrisch auffälligen Patienten. Da das basale Cortisol bei Aufnahme 82 nmol/l betrug, wurde die Hydrocortison-Dosis um 10 mg auf 50 mg/Tag erhöht und die regelmäßige Einnahme des Medikamentes im folgenden stationär überwacht. Unter der regelmäßigen Hydrocortison-Einnahme erhöhte sich das Serum-Natrium von initial 120 mmol/l auf 126 mmol/l. Eine vollständige Normalisierung der Serum-Natrium-Werte konnte, wahrscheinlich wegen der die Hyponatriämie verstärkenden Wirkung des Carbamazepins, nicht erreicht werden; dennoch ist bei diesem Patienten das SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz als mitverantwortliche Ursache der Hyponatriämie eindeutig belegt.

Übelkeit und Brechreiz sind starke, meist aber nur kurzfristige Stimuli der ADH-Sekretion¹⁵³. 75 Prozent der in dieser Studie untersuchten Patienten zeigten Übelkeit und Erbrechen bei der stationären Aufnahme (Tabelle 2). Diese Symptome werden bei schwerer hypoosmolaler Hyponatriämie (Serum-Natrium < 120 mmol/l) auch sekundär durch das entstehende Hirnödem (Volumenshift nach intrazellulär) ausgelöst^{32,143}. Es handelt sich deshalb bei der Übelkeit der Patienten dieser Studie (Mittelwert der Serum-Natrium-Werte = 116,4 mmol/l, Tabelle 3) eher um einen die

Hyponatriämie verstärkenden Faktor als um die primäre Ursache des SIADH. Andererseits muß berücksichtigt werden, daß unspezifische gastrointestinale Symptome nicht selten als Primärmanifestation eines Hypocortisolismus auftreten, so daß Übelkeit und Erbrechen unserer Patienten möglicherweise auch hierdurch verursacht sein könnten.

Viele Patienten dieser Studie hatten zusätzlich zum Hypocortisolismus eine sekundäre Hypothyreose (Tabelle 6). Eine schwere Hypothyreose, vor allem die primäre Form, kann ebenfalls mit einem SIADH-ähnlichen Syndrom verbunden sein ⁴². Da das Ansprechen der Hyponatriämie auf Hydrocortison-Gabe eine so regelmäßige Beobachtung bei unseren Patienten war, scheint der Einfluß des Schilddrüsenhormonmangels bei der Entstehung dieses Syndroms nur untergeordnet zu sein.

Da bei den Patienten mit Hyponatriämie und sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz die Kriterien des SIADH erfüllt sind und im Gegensatz zur primären Nebennierenrinden-Insuffizienz Hypotension und Hypovolämie fehlen, sollte die Forderung des Ausschlusses einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz vor Diagnose des SIADH ^{49,154} verlassen werden. Die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz ist eine der möglichen Ursachen des SIADH und die Hyponatriämie bei Patienten mit Hypopituitarismus eine Form des SIADH ^{27,35}. Auch wenn die Ätiologie der Hyponatriämie bei einigen Patienten mit Hypopituitarismus multifaktoriell sein kann, so spricht das Vorhandensein von inadäquat hohen Plasma-ADH-Spiegeln bei fehlender Hypovolämie und Hypotension sowie das prompte Ansprechen der Hyponatriämie auf exogene Glucocorticoide dafür, daß die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz die primäre Ursache des SIADH bei diesen Patienten ist.

4.1.4 Diagnose der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Bei 21 der 28 Patienten (75 %) mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz war das basale Serum-Cortisol bei Aufnahme vermindert (Tabelle 5).

Eine Nebennierenrinden-Insuffizienz wird aber erst definitiv belegt, wenn der basale Cortisol-Wert ≤ 83 nmol/l ist ¹²⁰ (bei 10 Patienten erfüllt). Sieben Patienten zeigten niedrig-normale bis normale Serum-Cortisol-Werte. Das Plasma-ACTH der Patienten lag bei Aufnahme entweder im Normalbereich oder war erniedrigt (Tabelle 5). Die sichere Diagnose der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz konnte bei 18 der 28 Patienten erst durch das Vorhandensein von mindestens einem pathologischen Hypophysentest gestellt werden (Tabelle 6). Man kann sich deshalb meist nicht auf die Messung der basalen Serum-Cortisol- und Plasma-ACTH-Werte verlassen, wenn Hypopituitarismus als Ursache einer Hyponatriämie in Betracht kommt ²⁷. Oft muß ein dynamischer Hypophysentest nach Erholung der Patienten von dem akuten Streß der Hyponatriämie durchgeführt werden, wobei Hydrocortison dazu abgesetzt werden muß ³⁵.

Sakurai et al. ⁴¹ beschrieben eine Patientin mit Hyponatriämie, bei der sie anfänglich glaubten, aufgrund normaler ACTH- und Cortisol-Werte eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz ausschließen zu können. Im Verlauf ihrer Erkrankung ließ sich später ein schwerer Panhypopituitarismus nachweisen. Da die basalen Serum-Cortisol-Spiegel der Patientin bei Aufnahme um 400 nmol/l lagen und ein maximaler Stimulationswert für Cortisol im ACTH-Kurztest ≥ 400 nmol/l eine Nebennierenrinden-Insuffizienz ausschließen würde ¹⁵⁵, kamen Sakurai et al. zu dem Schluß, daß die Durchführung eines ACTH-Kurztests in diesem Fall keine sinnvolle, zusätzliche diagnostische Methode gewesen wäre. Nach Oelkers ¹²⁰ soll zum Beweis einer intakten Nebennierenrinden-Funktion das Serum-Cortisol 60 Minuten nach ACTH-Stimulation auf ≥ 550 nmol/l ansteigen, so daß die Interpretation der Befunde von Sakurai et al. unvorsichtig war und dieser Test doch diagnostisch sinnvoll gewesen wäre. Stewart et al. ¹⁵⁶ zeigten in ihrer Studie eine negative Korrelation zwischen dem basalen Cortisol-Spiegel und dem Cortisolanstieg im ACTH-Kurztest, d.h. Patienten mit einem hohen basalen Serum-Cortisol zeigen unter Umständen nur einen geringen Anstieg des Cortisols im ACTH-Kurztest. Folglich erlaubt ein basaler Plasma-Cortisol-Wert um 400 nmol/l keine Aussage über den Ausgang des Tests. Da der ACTH-Kurztest nicht 100-prozentig eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz ausschließt, muß bei klinischem Verdacht und normalem ACTH-Kurztest

ein den Hypothalamus stimulierender Test durchgeführt werden (Insulin-Hypoglykämie- oder Metopiron-Test, siehe 2.1.2.4 und 2.1.2.5). Bei Verdacht auf einen Panhypopituitarismus sollte der Insulin-Hypoglykämie-Test um die Gabe von TRH und GnRH ergänzt werden (kombinierter Hypophysenvorderlappen-Test, siehe 2.1.2.6).

Shibata et al.⁴⁴ wiesen bei einer Patientin mit schwerer Hyponatriämie trotz normaler Plasma-ACTH- und Serum-Cortisol-Werte und trotz eines normalen ACTH-Kurztests eine hypothalamisch bedingte tertiäre Nebennierenrinden-Insuffizienz nach, indem sie einen kombinierten Releasing-Hormon- und einen Insulin-Hypoglykämie-Test durchführten. Sie vermuteten daraufhin, daß im Falle einer sekundären oder tertiären Nebennierenrinden-Insuffizienz die Nebenniere unter schwerem Streß durch verschiedene endogene Stimuli zur Sekretion adrenaler Hormone angeregt wird. Im Gegensatz zur normalen Nebennierenrinden-Funktion sei die bei Nebennierenrinden-Insuffizienz produzierte Cortisolmenge zwar eventuell noch „normal“, jedoch nicht ausreichend genug, um den Streß zu überwinden.

Dem entspricht die Beobachtung, daß viele schwerkranke Patienten, besonders solche auf Intensivstationen mit Sepsis, sehr hohe Serum-Cortisol-Werte (oft > 1000 nmol/l) aufweisen, so daß bei Schwerkranken der Normbereich basaler Serum-Cortisol-Werte nicht gestreßter Gesunder keine absolute Gültigkeit hat^{120,157}. Das trifft auch für schwerkranke Patienten mit symptomatischer Hyponatriämie zu.

Der Verdacht auf eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz bei normalem basalem Serum-Cortisol und normalem ACTH-Kurztest kann klinisch durch das schnelle Ansprechen der hyponatriämischen Patienten auf exogene Glucocorticoide bekräftigt werden³⁷. Dabei wird die Verabreichung kleiner Hydrocortison-Dosen hyponatriämischen Patienten ohne Hypopituitarismus selten schaden, während das Unterlassen der Substitution bei einem Patienten mit dieser Störung schwere, in manchen Fällen sogar tödliche Folgen haben kann.

Patienten mit Hyponatriämie, bei denen ein Hypopituitarismus klinisch wahrscheinlich ist, sollten deshalb initial mit Glucocorticoiden substituiert werden. Nach der Erholung von der akuten Erkrankung sollten dann neben den Basalhormon-Bestimmungen

spezielle dynamische Hypophysen-Tests zur Beurteilung der kompletten CRH-ACTH-Cortisol-Achse erfolgen.

4.1.5 Ätiologie der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz

Als die häufigsten Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Patienten mit SIADH werden Hypophysentumore, Empty Sella- und Sheehan-Syndrom angegeben^{4,27,35}. Oft bleibt die Pathogenese des Hypopituitarismus aber auch unbekannt.

Bei den 28 Patienten dieser Arbeit zeigten 12 Patienten (42,9 %) ein Empty Sella-Syndrom, wobei bei sechs Patientinnen zusätzlich der Verdacht auf ein Sheehan-Syndrom bestand (Tabelle 10, Tabelle 11). Acht von 28 Patienten (28,6 %) entwickelten eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz aufgrund eines Tumors der Hypothalamus-Hypophysen-Region. Bei sechs Patienten (21,4 %) war die Ursache unbekannt, wobei bei einer Patientin der Verdacht auf ein Sheehan-Syndrom bei fehlender Empty Sella ausgesprochen wurde. Eine Patientin (Nr. 21) zeigte im NMR einen Zustand nach Hypophyseninfarkt (Tabelle 8), und ein weiterer Patient (Nr. 28) entwickelte die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz nach iatrogenen Gabe von Glucocorticoiden.

Das Empty Sella-Syndrom mit Hypopituitarismus scheint demnach eine besondere Prädisposition für die Entwicklung einer Hyponatriämie darzustellen²⁷. Eine Empty Sella entwickelt sich entweder primär aus einem angeborenen Defekt des sellären Diaphragmas oder sekundär durch Schädigung des Diaphragmas durch Operation, Bestrahlung oder Tumorinfarkt. Es kommt durch die Herniation der Arachnoidea durch das inkomplette Diaphragma zu einer vergrößerten Fossa hypophysialis¹⁵⁸. Die Entwicklung der Hypophyseninsuffizienz hängt von dem Grad der Vergrößerung der Sella ab¹⁵⁹.

In 75 Prozent der Fälle zeigen Patientinnen mit einem Sheehan-Syndrom im Langzeitverlauf ein sekundäres Empty Sella-Syndrom¹⁶⁰. Das Sheehan-Syndrom beruht auf einer partiellen bzw. kompletten Nekrose des Hypophysenvorderlappens und tritt meistens im Rahmen einer komplizierten Entbindung (große Blutverluste) auf

(Tabelle 9). Pathogenetisch kommt es dabei vermutlich zu einer temporären Mangeldurchblutung der Hypophyse mit konsekutivem Hypophyseninfarkt. Während bei den von Oelkers²⁷ beschriebenen Patientinnen mit Verdacht auf Sheehan-Syndrom der Hypopituitarismus erst Jahre nach der vermeintlich ursächlichen Entbindung manifest wurde, beschrieben Putterman et al.³⁶ eine Patientin, die bereits eine Woche nach der Entbindung mit hämorrhagischen Schock eine Hyponatriämie durch SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz entwickelte. Allerdings ist die Hyponatriämie als initiale Manifestation des Sheehan-Syndroms in der frühen postpartalen Periode extrem selten^{13,36}.

Bei 33,3 Prozent der hier untersuchten Frauen (7 von 21 Patientinnen) konnte die Verdachtsdiagnose der postpartalen Hypophysenvorderlappen-Nekrose gestellt werden (Tabelle 9). Bei allen sieben Patientinnen trat die Hyponatriämie als Manifestation des Hypopituitarismus bei Sheehan-Syndrom erst Jahre nach der Entbindung auf.

Eine Hypophyseninsuffizienz kann auch durch Infarkt oder Blutung in die Hypophyse, meist bei Hypophysentumor, entstehen¹⁵⁸. Bei Patientin Nr. 21 ergab sich im NMR der Sella kein eindeutiger Hinweis auf einen Tumor. Der Befund sprach aber für einen Zustand nach Hypophyseninfarkt.

Bei dem von Bethune u. Nelson⁴ untersuchten Patientenkollektiv mit Hypopituitarismus und Hyponatriämie dominierten die Patienten mit Hypophysentumoren. Diese Tumore schädigen direkt durch ihr verdrängendes Wachstum oder sekundär durch die Folgen ihrer Therapie (Operation/Bestrahlung) die Hypophyse und/oder den Hypothalamus.

Mit Ausnahme von zwei Patienten, die bei Diagnose der Hyponatriämie bereits operiert waren, handelte es sich in unserer Studie bei den Hypophysentumoren der Patienten um noch unoperierte Tumore. Es überwogen hormoninaktive Hypophysenadenome mit intrasellärer Lage (Tabelle 8, Tabelle 10).

Aufgrund einer jahrelangen Glucocorticoid-Therapie wegen eines Morbus Bechterew kam es bei Patient Nr. 28 zu einer reversiblen ACTH-Suppression (Tabelle 10).

Diese wurde bei Krankenhaus-Aufnahme wegen einer instabilen Angina pectoris durch die Unterbrechung der ambulant durchgeführten intramuskulären Glucocorticoid-Injektionen manifest (Tabelle 1). Im kombinierten Releasing-Hormon-Test zeigten sich neben der Insuffizienz der CRH-ACTH-Cortisol-Achse zusätzlich Insuffizienzen der anderen Hypophysenvorderlappen-Achsen (Tabelle 6). Während das verminderte TSH auf Jodkontamination im Rahmen wiederholter Herzkatheteruntersuchungen zurückgeführt wurde (siehe 3.1.2.3), erklärt sich die Suppression der anderen Achsen durch die hohen Steroiddosen des Patienten vor Aufnahme (regelmäßige Injektion von 20 mg Triamcinolon). Bei hohen supraphysiologischen Glucocorticoid-Dosen werden neben dem ACTH auch unspezifisch andere Hypophysenvorderlappen-Hormone supprimiert.

In sehr seltenen Fällen führt eine Strahlentherapie zu einer sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Patienten mit SIADH.

Lam et al.³⁸ beschrieben sechs Patienten mit Hypopituitarismus, die zwei bis 14 Jahre nach einer Strahlentherapie aufgrund eines Nasopharyngealen Carzinoms, eine Hyponatriämie entwickelten. Die Ursache der Hyponatriämie soll auch in diesen Fällen ein SIADH gewesen sein.

Es handelt sich bei den Strahlenschäden meist um Spätschäden¹⁵⁸, da die Fibrosierung des Gewebes und damit der Funktionsverlust erst Jahre nach Bestrahlungsende auftreten. Bei der Strahlentherapie von Tumoren außerhalb der Hypothalamus-Hypophysen-Region (z.B. beim Nasopharyngealen Carzinom) können trotz der Fokussierung der Strahlen auf andere Hirnregionen die Herddosen im Hypothalamus-Hypophysen-Bereich einer therapeutischen Hypophysenbestrahlung entsprechen und somit eine sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz hervorrufen.

Da das Empty Sella-, das Sheehan-Syndrom und Tumore in der Hypothalamus-Hypophysen-Region die häufigsten Ursachen des SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz sind, sollte bei jedem Patienten mit nachgewiesener sekundärer oder tertiärer Nebennierenrinden-Insuffizienz die Kernspintomographie als Goldstandard der hypothalamo-hypophysären Bildgebung zum Einsatz kommen. Dadurch läßt sich vor allem der interventionsbedürftige Befund „Tumor“

ausschließen. In der Anamnese sollte bei weiblichen Patienten vor allem auf Auffälligkeiten in der gynäkologischen Altanamnese geachtet werden.

4.1.6 Auslösende Stressoren für die Manifestation der Hyponatriämie

Bei vielen Patienten mit Hyponatriämie und Hypopituitarismus ist die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz bei Auftreten der Hyponatriämie noch unbekannt und der ACTH-Mangel zuvor klinisch inapparent ^{4,27,35,38}. Bestimmte Stressoren führen erst durch vermehrten Cortisolbedarf zur klinischen Manifestation des Hypocortisolismus und provozieren dadurch die Entwicklung der Hyponatriämie. Typische, die Hyponatriämie auslösende Stressoren sind Operationen, Infektionen, Übelkeit, Hypoglykämie, Unterbrechung der Cortisol-Substitution und die Einnahme von exzessiven Flüssigkeitsmengen ohne adäquate Hydrocortison-Substitution ^{4,27,38,41,49}.

Bei 13 der 28 in dieser Arbeit untersuchten Patienten (46,4 %) konnten mögliche die Hyponatriämie auslösende Faktoren eruiert werden (Tabelle 1). Es handelte sich mit zwei Ausnahmen um Infektionen, die der Hyponatriämie vorausgegangen waren. Infektionen der Atemwege (Pneumonie, Bronchitis, pulmonale und grippale Infekte) kamen am häufigsten vor (8 von 13 Patienten [61,5 %]).

Während Raber et al. ¹⁶¹ die Acetylcholin-abhängige Stimulation der ADH produzierenden Neurone durch Interleukin-1 β zeigen konnten, demonstrierten Mastorakos et al. ¹⁶² bei Tumorpatienten die stimulierende Wirkung von Interleukin-6 auf die ADH-Sekretion. Eventuell spielt die entzündungsbedingte Ausschüttung dieser Zytokine durch Monozyten zusätzlich eine Rolle bei der übermäßigen ADH-Sekretion von Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, deren Hyponatriämie nach Infektion auftritt ⁴¹.

Patientin Nr. 6 zeigte bei Aufnahme eine Hypoglykämie, die wahrscheinlich als unspezifischer Stressor die Ausschüttung von Vasopressin getriggert hatte.

Bei Patient Nr. 28 kam es durch die Unterbrechung der ambulanten Glucocorticoid-Injektionen bei stationärer Aufnahme und durch den Streß, der durch die Angina pectoris und die diagnostisch durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen bedingt

war, zu einem erhöhten Cortisolbedarf und damit zur Manifestation des Hypocortisolismus im Rahmen der iatrogenen ACTH-Suppression (siehe 4.1.5).

12 der 28 Patienten (42,9 %) hatten mehrere hyponatriämische Episoden vor Diagnose des Hypopituitarismus. Rezidivierende Hyponatriämien bei Patienten mit (noch) nicht diagnostizierter Nebennierenrinden-Insuffizienz werden vermutlich durch intermittierend auftretende Stressoren bei chronisch-latentem Hypopituitarismus bedingt ²⁷.

Bei 89,3 Prozent der hier beschriebenen Patienten (25 der 28 Patienten) wurde die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz erstmalig bei Auftreten der Hyponatriämie diagnostiziert. Deshalb sollte eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz immer als mögliche Ursache einer unerklärten Hyponatriämie in Betracht gezogen werden.

4.1.7 Andere Ursachen der Hyponatriämie

Klinisch bedeutsame Hyponatriämien mit einer Serum-Natrium-Konzentration < 130 mmol/l kommen bei Krankenhauspatienten mit einer täglichen Inzidenz von 1 Prozent und einer Prävalenz von 2,5 Prozent vor ¹⁵⁰, wobei die Gefahr mit zunehmenden Alter steigt ¹⁶³. Die Hyponatriämie stellt damit die häufigste oder eine der häufigsten Elektrolytstörungen im klinischen Alltag dar ¹⁶⁴. Die Mortalität bei akuten schweren Hyponatriämien wird mit bis zu 50 Prozent angegeben ¹⁴⁷. Chronische Hyponatriämien zeigen niedrigere Mortalitätsraten von 8-12 Prozent ¹⁴⁷. Bei der Entstehung dieser Hyponatriämien spielt eine Mehrsekretion von ADH in mehr als 90 Prozent der Fälle eine Rolle ^{150,151}.

In prospektiven klinischen Studien lag der Anteil der Hyponatriämien aufgrund einer hypotonen Dehydratation (z.B. Überdosierung von Natriuretika, mehrtägige Diarrhoen, M.Addison etc.) bei 25-30 Prozent ¹⁴⁰. Hyponatriämien, die mit einer hypotonen Hyperhydratation mit Ödemen und/oder Aszites einhergehen (schwere, hydropische Herzinsuffizienz, dekompensierte Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom, Oligurie bei Niereninsuffizienz), kamen bei 25-40 Prozent der hyponatriämischen Krankenhauspatienten vor ¹⁴⁰. Das SIADH zeigte einen Anteil von 12-35 Prozent.

Glucocorticoidmangel wird generell als eine eher seltene Ursache der Hyponatriämie betrachtet¹⁵².

Bei den 171 hyponatriämischen Patienten der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikums Benjamin Franklin (UKBF) lag der Anteil des SIADH als Ursache der Hyponatriämie insgesamt bei 69,6 Prozent (119 von 171 Patienten, Tabelle 12). Die Ursache des SIADH blieb bei 40 Patienten unbekannt. Der hohe Anteil von Patienten mit SIADH in unserem Kollektiv ist dadurch zu erklären, daß unsere Patienten-Erfassung u.a. über die vorhandene ADH-Bestimmung erfolgte (siehe 2.1.1) und bei Patienten mit Hyponatriämien unter Diuretika oder bei Herzinsuffizienz etc. diese Untersuchung natürlich nicht routinemäßig durchgeführt wird.

16,4 Prozent der Hyponatriämien entwickelten sich aufgrund eines SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Diese relativ hohe prozentuale Häufigkeit beruht teilweise darauf, daß nach der Publikation von Oelkers²⁷ aus dem UKBF bei den eigenen Patienten besonderes Augenmerk auf diese Entität gerichtet wurde. Außerdem war es vielen Ärzten anderer Berliner und auswärtiger Krankenhäuser bekannt, daß sich unsere endokrinologische Abteilung speziell in diesem Themenbereich auskennt. So wurden 14 der 28 Patienten (50 %) mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz von peripheren Krankenhäusern an die endokrinologische Abteilung überwiesen.

Die Ergebnisse der hier beschriebenen, bisher größten hinsichtlich dieser Fragestellung untersuchten Patientengruppe zeigen, daß bei Patienten mit hypoosmolaler Hyponatriämie bei normalem Volumenstatus, fehlender kardialer, hepatischer oder renaler Erkrankung das SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz als relativ häufige Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden muß.

Wird der Hypopituitarismus erst einmal erkannt, läßt er sich leicht und dauerhaft mit Hydrocortison behandeln, und es kommt meist prompt und ohne zusätzliche Maßnahmen zu einer Normalisierung der Serum-Natrium-Werte.

4.2 ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie

4.2.1 Glucocorticoidexzess und ADH-Suppression

Glucocorticoide üben einen tonisch inhibierenden Effekt auf die ADH-Sekretion aus, so daß es bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz aufgrund des Glucocorticoidmangels zu einem SIADH kommen kann (siehe 4.1). Auf der anderen Seite weisen in vivo- und in vitro-Ergebnisse (siehe 1.1.3) darauf hin, daß es bei Glucocorticoidexzess zu einer verminderten ADH-Sekretion im Sinne eines Diabetes insipidus centralis kommen kann.

Biewenga et al.⁶⁰ zeigten in ihrer Studie, daß chronischer endogener Hypercortisolismus bei Hunden zu einer verminderten ADH-Antwort auf einen osmotischen Stimulus (hypertone Natriumchlorid-Infusion) führt. Es ist allgemein akzeptiert, daß die Plasma-Osmolalität der wichtigste Stimulus der ADH-Sekretion ist. Die Infusion hypertonscher Natriumchlorid-Lösung, die eine steigende Plasma-Osmolalität zur Folge hat, ist somit eine einfache Methode zum Nachweis des Einflusses der Glucocorticoide auf den osmotischen Input des hypothalamo-neurohypophysären Systems. Bei den meisten Hunden waren Schwelle und Sensitivität des Osmorezeptorsystems gestört. Im Gegensatz zum chronischen endogenen Glucocorticoidexzess konnte eine akute physiologische Steigerung des zirkulierenden Cortisols (30 Minuten) durch Cortisol-Infusion die ADH-Antwort von Hunden auf hypertonsche Natriumchlorid-Lösung nicht hemmen¹⁶⁵. Nur die exogene Verabreichung pharmakologischer Glucocorticoid-Dosen (Dexamethason) vermochte dies^{165,166}. Papanek u. Raff^{64,65} demonstrierten schließlich, daß eine durchgehende Steigerung des zirkulierenden Cortisols durch Cortisol-Infusion über sieben Tage bereits nach 24 Stunden die basale Plasma-ADH-Konzentration bei Hunden senkt. Neben dem unterdrückten basalen Plasma-ADH fand sich eine herabgesetzte osmotische Sensitivität des hypothalamo-neurohypophysären Systems⁶⁵. Die chronische Cortisol-Infusion führte zu einer abgeschwächten und bei einigen Hunden sogar zu einer kompletten Hemmung der ADH-Antwort auf Natriumchlorid-Infusion⁶⁵.

Humane in vivo-Studien bezüglich dieser Fragestellung sind sehr selten durchgeführt bzw. publiziert worden.

Lindeman et al.⁶¹ untersuchten die (maximale) Wasserdurese und deren Antwort auf eine konstante Vasopressin-Infusion vor und nach Gabe von supraphysiologischen Dosen von Cortisol beim Menschen. Cortisol erhöhte die Freiwasser-Clearance bei Wasserbelastung, zeigte aber keinen Einfluß auf den Vasopressin-Effekt an der Niere. Dies widersprach der Vermutung, daß Glucocorticoide die Wirkung von ADH in der Niere antagonisieren^{1,56-58}. Aubry et al.⁶² bestätigten die Ergebnisse von Lindeman et al. und konnten zusätzlich zeigen, daß Cortisol auch beim Menschen die osmotische Schwelle der Vasopressin-Freisetzung bei steigender Plasma-Osmolalität nach Natriumchlorid-Infusion erhöht. Plasma-ADH-Bestimmungen erfolgten in beiden Studien jedoch nicht.

Auch bei Patienten mit Panhypopituitarismus wurde nach Gabe von Glucocorticoiden eine herabgesetzte ADH-Antwort auf einen osmotischen Stimulus beobachtet¹⁶⁷.

4.2.2 Diagnostik der ADH-Sekretion in unserer Studie

Um zu prüfen, ob Glucocorticoide die ADH-Sekretion beim Menschen supprimieren, untersuchten wir den Einfluß von Prednisolon auf die osmotische Stimulation von ADH. Der „Goldstandard“-Test zur Diagnostik eines Diabetes insipidus beim Menschen ist ein Durstversuch mit gleichzeitiger Messung von Plasma-ADH und Plasma- und Urin-Osmolalität („direkter Test“)¹¹⁶⁻¹¹⁸. Da entsprechende Untersuchungen bei Patienten mit Hypercortisolismus bisher nicht publiziert wurden, behandelten wir sieben gesunde Probanden über fünf Tage mit täglich 30 mg Prednisolon und führten drei Durstversuche (basal ohne Prednisolon, am Tag 1 und 5 der Prednisolon-Einnahme) durch.

Der Flüssigkeitsmangel, der sich während des achtstündigen Durstens entwickelte, führte zu ansteigender Plasma-Osmolalität (Abb. 3 und 4). Letztere stimuliert die endogene Vasopressin-Freisetzung, so daß Wasser in den Sammelrohren der Niere zurückdiffundieren und der Urin konzentriert werden konnte (Abb. 7 und 8).

Die Beziehung zwischen Plasma-ADH und Plasma-Osmolalität nach Glucocorticoid-Einnahme ähnelt der Situation bei Patienten mit zentralem Diabetes insipidus. Trotz ansteigender Plasma-Osmolalität im Durstversuch, ließ sich das Plasma-ADH der Probanden dieser Studie nach Einnahme von Prednisolon nicht adäquat steigern. Es blieb ohne Ausnahme unterhalb der Nachweisgrenze des Radioimmunoassays für Plasma-ADH ($< 0,4$ pg/ml, Abb. 3 und 4). Damit ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den ADH-Endwerten der Probanden (nach acht Stunden Dursten) vor bzw. nach Prednisolon-Einnahme (Tabelle 13, Abb. 5). Zusätzlich bestand eine Tendenz zu höheren Plasma-Osmolalitäten nach Prednisolon-Therapie (Tabelle 14).

Der fehlende ADH-Anstieg bei Patienten mit zentralem Diabetes insipidus beruht auf einem primären (idiopathischen) oder sekundär durch lokale die Hypophyse und den Hypothalamus destruierende Prozesse (Tumoren, Entzündungen etc.) bedingten Mangel an ADH ¹⁶⁸. Dabei spielt vor allem die ausgedehnte Zerstörung der ADH-produzierenden magnozellulären Neurone des Hypothalamus eine entscheidende Rolle.

Bei den Probanden dieser Studie erklärt sich die fehlende Stimulation des ADH trotz steigender Plasma-Osmolalitäten im Durstversuch durch den hemmenden Einfluß der Glucocorticoide auf die ADH-Freisetzung im Hypophysenhinterlappen bzw. auf die ADH-Synthese im Hypothalamus (siehe 1.1.3).

Basierend auf der Beziehung zwischen Plasma-ADH und Plasma-Osmolalität im Normogramm Gesunder, entwickelten Diederich et al. ¹¹⁹ alternativ zum „direkten Test“ eine Formel zur Differentialdiagnose polyurischer Syndrome. Auch mittels dieser Formel lassen sich die sieben Probanden eindeutig in die Gruppe von Patienten mit einem zentralen Diabetes insipidus einordnen (Tabelle 15). Die Plasmaformel-Werte der Probanden sind nach Prednisolon-Einnahme signifikant niedriger als vor Prednisolon-Einnahme (Abb. 6) und zeigen somit eine klare Trennung, wie sie zwischen Patienten mit zentralem Diabetes insipidus und Gesunden bei Diederich et al. ¹¹⁹ beschrieben ist.

Diese Ergebnisse zeigen erstmals eine Suppression des Plasma-ADH unter Prednisolon-Therapie beim Menschen und bestätigen damit, daß es bei Glucocorticoidexzess zu einer verminderten ADH-Sekretion im Sinne eines Diabetes insipidus centralis kommen kann.

4.2.3 ADH-Suppression als wichtiger pathogenetischer Faktor der Polyurie bei exo- und endogenem Glucocorticoidexzess

Aufgrund des Mangels an adäquater Sekretion von osmoreguliertem Vasopressin kommt es bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis zu einer Störung der Urinkonzentration, die eine exzessive Polyurie zur Folge haben kann ¹¹⁸.

Bei Hunden ist das Auftreten einer schweren, dem Diabetes insipidus ähnlichen Polyurie bei exo- ^{51,52} und endogenem ¹⁶⁹ Glucocorticoidexzess seit langem bekannt. Biewenga et al. ⁶⁰ fanden bei ihren Hunden mit endogenem Hypercortisolismus ein niedriges, spezifisches Uringewicht, das eine Polyurie unter Glucocorticoidexzess bestätigte. Da die basalen Plasma-ADH-Werte im Normalbereich lagen, führten Biewenga et al. die Polyurie auf eine durch den Hypercortisolismus bedingte Resistenz des ADH an der Niere zurück. Da basale Plasma-ADH-Werte zur Diagnostik einer ADH-Sekretionsstörung nicht ausreichen ¹¹⁹ und es nur wenige Assays mit einer validen Bestimmung für niedrige ADH-Werte gibt, ist alternativ eine zentrale ADH-Hemmung als pathophysiologischer Mechanismus in der Studie von Biewenga et al. möglich.

Bei Papanek u. Raff ^{64,65} führte die Erhöhung des Plasma-Cortisols von Hunden über sieben Tage mittels Cortisol-Infusion (65 mg/d) zu einer Steigerung des Urin-Volumens, der Urin-Natrium- und -Kalium-Ausscheidung und einer ausgeprägten Senkung der Urin-Osmolalität. Es zeigte sich somit eine signifikante Diurese unter Cortisol-Infusion. Eine erhöhte Plasma-Protein-Konzentration bei gleichbleibendem Hämatokrit, gleichbleibender Plasma-Osmolalität und gleichbleibenden Serum-Elektrolyten wies auf eine Senkung des Blutvolumens hin. Zusammen mit den unter Cortisol-Infusion verminderten basalen Plasma-ADH-Konzentrationen (siehe 4.2.1)

sprechen diese Befunde für eine durch den ADH-Mangel in der Niere bedingte Polyurie bei Hypercortisolismus.

In vivo-Versuche am Menschen zeigten eine vermehrte Urinausscheidung, eine erhöhte Freiwasser- und osmotische Clearance unter Glucocorticoiden^{16,61,62}.

Beim Cushing-Syndrom (endogener Glucocorticoidexzess) wird in 10-45 Prozent eine Polyurie/Polydipsie beobachtet^{67,68}. Bei Patienten mit unbehandelter Hypophysenvorderlappen- und -hinterlappen-Insuffizienz wurde nach Glucocorticoid-Substitution eine Polyurie beschrieben⁴³. Auch bei Patienten nach Nierentransplantation, die einen exogenen Glucocorticoidexzess aufgrund der hochdosierten Steroid-Therapie entwickeln, wird häufig eine polyurische Phase beobachtet. In diesen Fällen könnte eine ADH-Suppression neben renalen Mechanismen ein wichtiger pathogenetischer Faktor der Polyurie sein.

Überraschenderweise führte die unter Glucocorticoid-Therapie supprimierte ADH-Sekretion bei den sieben Probanden dieser Studie nicht zu der bei Polyurie zu erwartenden verminderten Urin-Osmolalität (Abb. 7-9). Obwohl das Plasma-ADH unterhalb der Nachweisgrenze des Radioimmunoassays lag ($< 0,4$ pg/ml), stieg die Urin-Osmolalität am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme bei allen Probanden (Abb. 7) und am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme bei sechs Probanden (Abb. 8) adäquat zur steigenden Plasma-Osmolalität im Durstversuch an. Die Probanden konnten trotz fehlender ADH-Stimulation ihren Urin konzentrieren.

Diese Befunde könnten für eine Glucocorticoid-bedingte Steigerung der Empfindlichkeit der Niere auf ADH sprechen. ADH steigert normalerweise über V_2 -Rezeptoren die Wasserpermeabilität der Sammelrohre. Die Aktivierung der V_2 -Rezeptoren stimuliert dabei die Adenylatcyclase über stimulierende G-Proteine und fördert so die cAMP-regulierte Translokation und den Einbau von Aquaporin-2-Wasserkanälen in die apikale Plasmamembran der Sammelrohrzellen („Shuttle Hypothese“)¹⁷⁰. Den ansteigenden Plasma-ADH-Konzentrationen im basalen Durstversuch (vor Prednisolon-Gabe) folgend, stieg deshalb die cAMP-Konzentration im Urin der Probanden von 8.00 bis 16.00 Uhr an (Abb. 10). Durch die um 16.00 Uhr erfolgte Gabe des V_2 -Rezeptor-Agonisten Desmopressin (Minirin®) war die cAMP-

Konzentration im Urin dann noch weiter zu steigern (Abb. 10). Nach fünftägiger Prednisolon-Einnahme änderte sich die cAMP-Konzentration im Urin nach acht Stunden Dursten nur unwesentlich (Abb. 11). Erst die Injektion von Minirin® führte zu einem signifikanten Anstieg der cAMP-Konzentration im Urin.

Die erhöhte renale Effektivität des ADH kann folglich nicht durch die Hochregulation von V_2 -Rezeptoren in der Niere oder eine Änderung der Rezeptoraffinität erklärt werden. Wäre dies der Fall gewesen, hätte die Urin-cAMP-Konzentration der Probanden nach acht Stunden Dursten als Zeichen der verstärkten V_2 -Rezeptor-Aktivierung ansteigen müssen. Da die cAMP-Konzentration im Urin unter Prednisolon aber unverändert blieb, könnte die Antidiurese der Probanden durch direkte Wirkung der Glucocorticoide auf die renalen Wasserkanäle (Aquaporin-1, -2, -3, -4) bedingt sein. Eventuell beeinflussen Glucocorticoide die Synthese („long-term regulation“) oder (cAMP unabhängig) die Translokation und Insertion („short-term regulation“) des Aquaporin-2-Wasserkanals, welcher für die Wasserrückresorption in der Niere am wichtigsten ist.

Nach dieser Hypothese müßte die Aquaporin-2-Konzentration im Urin trotz supprimierter Plasma-ADH-Spiegel erhöht sein. Die Bestimmung der Urin-Aquaporin-2-Konzentration von Gesunden unter Glucocorticoid-Therapie sollte deshalb Gegenstand weiterer Untersuchungen zur Klärung des Mechanismus der Harnkonzentrierung bei fehlender ADH-Stimulation sein.

Da neben den Aquaporinen die renomedulläre $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Cotransporter im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, der Harnstoff-Transporter und der nierenspezifische, epitheliale Chloridkanal weitere wichtige Faktoren der Harnkonzentrierung sind ¹⁷¹, könnte der Einfluß der Glucocorticoide auf die Synthese oder Aktivität dieser Transporter ebenfalls eine Rolle bei der Urinkonzentrierung der Probanden spielen.

In vivo- und in vitro-Studien an Ratten zeigten eine direkte Stimulation der Expression und Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Cotransporter (rBSC1) durch Glucocorticoide ¹⁷². Die Stimulation in vitro war cAMP-abhängig und läßt sich somit nicht mit den unveränderten Urin-cAMP-Konzentrationen unter Glucocorticoid-Therapie bei den Probanden dieser Studie vereinbaren.

Yasui et al.¹⁷³ konnten bei neugeborenen Ratten eine Steigerung der Urin-Osmolalität, der renalen medullären Aquaporin-2-mRNA- und Aquaporin-2-Protein-Expression 24 Stunden nach Betamethason-Injektion nachweisen. Bei erwachsenen Ratten fehlte dieses Phänomen jedoch. Die Expression von mRNA der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$, des $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Cotransporters und des epithelialen Chloridkanals bei neugeborenen Ratten wurde ebenfalls durch Glucocorticoid-Gabe hochreguliert. Zudem gibt es Hinweise auf eine Regulation der Transkription der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ durch Glucocorticoide^{174,175}.

Weitere in vivo- und in vitro-Studien müssen in Zukunft genauer die Wirkung der Glucocorticoide auf die an der Harnkonzentrierung beteiligten Transporter bzw. Wasserkanäle klären.

Proband 5 (K.M.) konnte am Tag 5 der Prednisolon-Einnahme als einziger seinen Urin über acht Stunden Dursten nicht adäquat konzentrieren (Tabelle 16 im Anhang; Urin-Osmolalität um 8.00 Uhr: 861 mosmol/kg, um 16.00 Uhr: 690 mosmol/kg). Erst nach Gabe von Desmopressin um 16.00 Uhr (am Ende des Durstversuches) wurde die Urin-Osmolalität auf 927 mosmol/kg (um 34,3 %) gesteigert. Nach Miller et al.¹⁷⁶ ist ein Anstieg der Urin-Osmolalität nach Minirin[®]-Gabe am Ende des Durstversuches um mehr als 10 Prozent ein Beleg für einen Diabetes insipidus centralis und macht eine primäre Polydipsie eher unwahrscheinlich. Damit hatte bezogen auf die Urin-Osmolalität nur ein Proband dieser Studie (Proband 5 [K.M.]) typische Befunde eines partiellen Diabetes insipidus centralis.

Interessanterweise zeigten zwei Probanden (2 [A.A.], 5 [K.M.]) am Tag 5 und ein Proband (7 [H.T.]) am Tag 1 der Prednisolon-Einnahme einen signifikanten Abfall der Urin-Osmolalität im Durstversuch um 14.00 bzw. 12.00 Uhr (Tabelle 16 im Anhang). Während die Probanden 2 (A.A.) und 7 (H.T.) ihre Urin-Osmolalität bis 16.00 Uhr wieder angemessen steigern konnten, gelang dies Proband 5 (K.M.) nicht (siehe oben). Wahrscheinlich läßt sich die Abnahme der Urin-Osmolalität während des achtstündigen Durstens durch einen Akut-Effekt des Prednisolons erklären. Die Einnahme des Prednisolons erfolgte jeweils um 8.00 Uhr, so daß es nach Erreichen des Resorptionsmaximums für Prednisolon zu einer kurzfristigen noch stärkeren

ADH-Suppression gekommen sein könnte. Diese führte möglicherweise zu noch niedrigeren Plasma-ADH-Konzentrationen, die eine transiente Polyurie mit niedriger Urin-Osmolalität zur Folge gehabt haben könnten. Zusätzlich mag dabei eine Rolle spielen, daß die diskutierten „renalen“ Kompensationsmechanismen unter Glucocorticoiden erst etwas verzögert initiiert werden.

In vivo-Versuche am Hund machen die ADH-Suppression als wichtigen pathogenetischen Faktor der Polyurie bei exo- und endogenem Glucocorticoidexzess wahrscheinlich. Trotz der ausgeprägten ADH-Suppression entwickelten die gesunden Probanden dieser Studie unter Prednisolon-Therapie keine für einen Diabetes insipidus typische Polyurie. Die adäquate Urinkonzentrierung nach acht Stunden Dursten spricht für eine erhöhte renale Effektivität des ADH bei Gesunden unter Glucocorticoidexzess. Der Mechanismus ist hierbei bisher unbekannt und sollte Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

4.2.4 ADH-Mangel als Ursache der „Glucocorticoid-Osteoporose“?

Pivonello et al.⁶⁹ zeigten, daß der Diabetes insipidus centralis mit einer Verminderung der Knochendichte und mit Abnormalitäten im Knochenmetabolismus assoziiert sein kann. Osteoporose zeigte sich bei 33,3 Prozent und Osteopenie bei 55,5 Prozent der 18 von Pivonello et al. untersuchten Patienten mit Diabetes insipidus centralis. Eine Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz, die bei Vorliegen eines Hypogonadismus eine Osteoporose hervorrufen kann, wurde bei allen 18 Patienten ausgeschlossen.

Die Knochendichte dieser Patienten war stärker vermindert im Bereich der Lendenwirbelsäule (L₁ – L₄) als im Oberschenkelhalsknochen. Serum-Osteocalcin, ein Marker des Knochenaufbaus¹⁷⁷ bzw. der Osteoblastenaktivität¹⁷⁸, war signifikant erniedrigt. Hingegen lag das N-terminale quervernetzte Kollagen-Typ-I-Telopeptid (NTX) im Urin als Marker für den Knochenabbau¹⁷⁷ und die Osteoklastenaktivität¹⁷⁸ im Normalbereich. D.h. der Knochenanbau war gegenüber der normalen Knochenresorption vermindert („Low-turnover-Osteoporose“). Zusätzlich fand sich eine signifikante Korrelation zwischen der Schwere des Knochenverlustes und der

Krankheitsdauer, so daß eine progressive Entwicklung der Knochendichte-Verminderung bei diesen Patienten angenommen wurde und in einer weiteren Studie schließlich gezeigt werden konnte⁷⁰. Die Desmopressin-Substitution hatte keinen präventiven Effekt auf die Entstehung der Osteoporose⁶⁹.

ADH stimuliert die renale Produktion von Prostaglandinen, vor allem von PGE₂ und PGF₂α^{71,179-182}. Diese Prostaglandine sind in den Knochenmetabolismus involviert, wobei sie hauptsächlich die Knochenformation stimulieren^{72-74,183}. Bei Tieren und Menschen mit Diabetes insipidus wurde eine verminderte Urin-Ausscheidung von Prostaglandinen demonstriert^{71,184,185}.

Um den gestörten Knochenmetabolismus bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis erklären zu können, vermuteten Pivonello et al.⁶⁹ deshalb, daß der ADH-Mangel bei diesen Patienten eine Verminderung der Prostaglandin-Produktion im Knochen und daraus folgend eine Verminderung der Knochenformation und -dichte bewirkt.

Desmopressin, das vorrangig über renale V₂-Rezeptoren wirkt¹⁸⁶ und das offenbar bei den oben beschriebenen Patienten mit Diabetes insipidus centralis keine knochenprotektive Wirkung hatte, scheint demnach keinen Effekt auf die Prostaglandin-Synthese und den Knochenstatus zu haben⁶⁹. Da endogenes ADH zusätzlich über die im Körper weit verbreiteten V₁-Rezeptoren agiert, könnte der stimulierende Effekt des ADH auf die Prostaglandin-Produktion und den Knochenstatus V₁-vermittelt sein.

Würde sich diese Hypothese bestätigen, könnte die in dieser Studie gezeigte ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie dahingehend interpretiert werden, daß die durch Glucocorticoide hervorgerufene Osteoporose zum Teil auch durch einen Mangel an ADH mitbedingt sein kann.

Die exogene Gabe von Glucocorticoiden führt zu einem relativ schnell (nach 1-6 Monaten) einsetzenden Knochenverlust⁷⁵.

Der Knochenverlust beruht dabei vor allem auf einer Reduktion der Knochenformation (vermindertes Serum-Osteocalcin, verminderte Alkalische Phosphatase). Zeichen einer vermehrten Knochenresorption fehlen⁷⁵. Gluco-

corticoidexzess induziert überdies eine Minderung der Knochendichte, die im Bereich des trabekulären Knochens (Lendenwirbelsäule) stärker ausgeprägt ist als im kortikalen Knochen (Oberschenkelhalsknochen) ¹⁸⁷.

Beides spiegelt die Befunde des gestörten Knochenstatus bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis wider (siehe oben), so daß der Mangel an ADH, der unter Glucocorticoid-Therapie auftritt, längerfristig zu einer Verminderung der Prostaglandin-Produktion im Knochen und damit zu einer Abnahme des Knochenanbaus unter Glucocorticoiden führen könnte.

Zusammenfassend deuten die verminderte Knochendichte bei Patienten mit Diabetes insipidus centralis und eine ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Gabe auf eine Rolle des ADH-Mangels bei der Entstehung der Glucocorticoid-Osteoporose hin. Wirklich relevant wird diese Hypothese sicher erst durch den bisher noch ausstehenden Nachweis der Stimulation der Prostaglandin-Produktion (PGE_2 und $\text{PGF}_{2\alpha}$) durch ADH im Knochen. Hierbei könnte die Suche nach V_1 -Rezeptoren im Knochen wegweisend sein.

Im klinischen Management muß man bei Patienten mit Diabetes insipidus und Osteoporose auch zusätzliche Störungen der Hypophysenvorderlappen-Funktion berücksichtigen, die wie der Hypogonadismus als Osteoporose-Risikofaktoren etabliert sind.