

5 ZUSAMMENFASSUNG

Glucocorticoide üben einen tonisch inhibierenden Effekt auf die ADH-Sekretion aus. Der Hypocortisolismus bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz kann deshalb zu einem „Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion“ (SIADH) führen. Umgekehrt scheint es bei Hypercortisolismus zu einer verminderten ADH-Sekretion im Sinne eines Diabetes insipidus centralis zu kommen.

Mit diesem Hintergrund wurde in der vorliegenden Arbeit die bisher größte Patientengruppe mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (28 Patienten) aus einem Kollektiv von 171 Patienten mit Hyponatriämie ausgewählt und durch das Studium ihrer Krankenakten genauer charakterisiert. Zudem wurden bei sieben gesunden männlichen Probanden Durstversuche vor und nach Glucocorticoid-Therapie (30 mg/Tag Prednisolon oral für 5 Tage) durchgeführt.

Hydrocortison-Gabe normalisierte prompt die signifikante Hyponatriämie (< 128 mmol/l, Mittelwert \pm STD: $116,4 \pm 7,4$ mmol/l) bei allen 28 Patienten mit SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz. Alle Patienten erfüllten bei Aufnahme die Kriterien des SIADH. Die prätherapeutisch absolut oder relativ zur Plasma-Osmolalität erhöht gemessenen ADH-Werte ließen sich durch Hydrocortison-Substitution normalisieren. Bei fehlender Hypovolämie und Hypotension ist die Hyponatriämie bei Patienten mit sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz damit eindeutig im Sinne eines SIADH zu erklären. Die Therapie der Wahl bei diesem Syndrom besteht in der dauerhaften Glucocorticoid-Substitution, so daß Patienten mit Hyponatriämie und klinischem Verdacht auf Hypopituitarismus initial mit Hydrocortison substituiert werden sollten. Durch initiale basale Cortisol-Bestimmung und dynamische Hypophysentests nach Erholung von der akuten Erkrankung muß die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz verifiziert oder ausgeschlossen werden. Zusätzlich sollte eine Kernspintomographie als Goldstandard der hypothalamo-hypophysären Bildgebung zum Einsatz kommen, da Empty Sella-, Sheehan-Syndrom und Hypothalamus-/Hypophysentumore die häufigsten Ursachen der sekundären Nebennierenrinden-Insuffizienz bei unserem Patientenkollektiv waren. Bei 89 Prozent der Patienten wurde die sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz erstmalig anlässlich des Auftretens der Hyponatriämie diagnostiziert.

Differentialdiagnostisch sollte deshalb das SIADH bei sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz, das sich bei 16 Prozent der insgesamt 171 hyponatriämischen Patienten zeigte, immer als mögliche Ursache einer unerklärten Hyponatriämie in Erwägung gezogen werden.

In den bei gesunden Probanden durchgeführten Durstversuchen konnte gezeigt werden, daß sich das Plasma-ADH ($< 0,4$ pg/ml) der sieben Probanden nach Einnahme von Prednisolon trotz ansteigender Plasma-Osmolalität nicht adäquat stimulieren ließ ($p = 0,001$ für Plasma-ADH nach 8 h Dursten mit versus ohne Prednisolon). Mittels der Beziehung zwischen Plasma-ADH und -Osmolalität und der von Diederich et al. ¹¹⁹ beschriebenen Plasmaformel zur Differentialdiagnose polyurischer Syndrome lassen sich die Probanden unserer Studie nach Prednisolon-Einnahme eindeutig in die Gruppe von Patienten mit einem Diabetes insipidus centralis einordnen.

Überraschenderweise führte die eingeschränkte ADH-Sekretion nicht zu vermindertem Urin-Konzentrationsvermögen im Durstversuch. Stattdessen konnten die Probanden im Durstversuch ihren Urin nahezu angemessen konzentrieren. Erhaltenes Konzentrationsvermögen trotz fehlender ADH-Stimulation sprechen für eine Glucocorticoid-bedingte Steigerung der Empfindlichkeit der Niere auf ADH. Diese kann nicht durch die Hochregulation von V_2 -Rezeptoren oder eine Änderung der Rezeptoraffinität erklärt werden, da die cAMP-Konzentration im Urin als Postrezeptorantwort nach acht Stunden Dursten unter Prednisolon im Vergleich mit dem Kontrollversuch nicht stimulierbar war. Möglicherweise beeinflussen Glucocorticoide die Synthese oder Translokation von renalen Wasserkanälen.

Die in unserer Studie erstmalig beim gesunden Menschen gezeigte ADH-Suppression unter Glucocorticoid-Therapie könnte auch Bedeutung für die Pathogenese der Glucocorticoid-induzierten Osteoporose haben, da bei Patienten mit ADH-Mangel eine verminderte Knochendichte beschrieben wurde.

Zusammengefaßt konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß Glucocorticoide einen entscheidenden Einfluß auf die ADH-Sekretion beim Menschen haben. Ein Glucocorticoid-Mangel führt zu einer gesteigerten, „enthemmten“ ADH-Sekretion; ein Glucocorticoid-Überschuß hat eine signifikante ADH-Suppression zur Folge.