

1 Einleitung

Die Symptome Polyurie/Polydipsie sind durch eine inadäquat hohe Urinausscheidung ($> 30\text{ml/kg/d}$) und Volumenaufnahme definiert. Ihre Differentialdiagnose erfordert eine aufwendige und invasive Untersuchung. Je nach Methode muss dem Patienten * sechs- bis achtmal Blut abgenommen werden. Zusätzlich zu der körperlichen Einschränkung des Durstens bedeutet dies eine relativ starke Belastung des Patienten. Für die genaue Durchführung der Diagnostik sind hochsensitive Assays mit Präzipitationsverfahren notwendig. Derzeit kommerziell erhältliche Assays haben hierfür eine zu geringe Sensitivität. Da das Vasopressin im Urin konzentriert wird und folglich die Konzentration im Urin wesentlich höher als im Plasma ist, wurde im Rahmen einer prospektiven Diagnose-Studie getestet, ob eine Diagnostik über die Bestimmung des Vasopressins im Urin möglich ist.

Zur Zeit wird in der endokrinologischen Abteilung des Klinikum Benjamin Franklin, Berlin, zur Vasopressin-Bestimmung im Plasma ein hochsensitiver Radioimmunoassay nach der Methode von Morton et al. ¹ (s. u.) verwendet. Hierbei handelt es sich um eine relativ aufwendige Methode, bei der das Plasma arbeitsintensiv aufgearbeitet werden muss; darüber hinaus ist der für die Bestimmung verwendete hochaktive Vasopressin-Antikörper kommerziell nicht erhältlich. Bei der Bestimmung des Vasopressins im Urin kann auf eine Präzipitation von Proteinen verzichtet werden, so dass das Verfahren einfacher und weniger zeitaufwendig wird. Sowohl die höhere Konzentration als auch die Nichterfordernis von Präzipitation sprechen für die Urinuntersuchung.

Da es für den Nachweis von Vasopressin im Urin keine Standardmethode gibt, wurde in der folgenden Arbeit untersucht, ob ein für den quantitativen Nachweis von 8-Arginin Vasopressin im Plasma entwickelter, kommerziell erhältlicher, aber gering sensitiver Radioimmunoassay auch zum quantitativen Nachweis von Vasopressin im Urin geeignet ist.

* In dieser Arbeit beziehen sich alle Gruppenbezeichnungen, auch wenn aus grammatisch üblichen Gründen nur die männliche Form benutzt wird, selbstverständlich (vorurteilsfrei) auf beide Geschlechter.

1.1 Historische Entwicklung

Im Jahre 1543 beschreibt Vesalius zum ersten Mal die Hypophyse als „Glandula pituitaria cerebri excipiens“². Das übergeordnete Steuerungssystem, der Hypothalamus, wird 1865 von Luys beschrieben². Camus und Roussy erzeugen 1913 durch Läsionen am Hypothalamus einen Diabetes Insipidus (D. I.) bei Hunden, ohne dabei die Hypophyse zu beschädigen². Zwar wurden einige Berichte über die Assoziation von Polyurie mit Schädelbasisfrakturen, bitemporalen Hemianopsien und Schussverletzungen der Hypophyse schon im letzten Jahrhundert veröffentlicht³. Aber nachdem zunächst über einige Jahre fälschlicherweise dem Hypophysenhinterlappen eine diuretische Wirkung zugeschrieben wurde^{2,3}, wiesen erst Farini und von den Velden Anfang des 20. Jahrhunderts einen antidiuretischen Effekt von Hypophysenhinterlappenextrakten nach². Kamm et al. definierten die Substanzen Vasopressin und Oxytocin und zeigten deren konkrete Wirkungen². Mitte der 50er Jahre gelang Du Vigneaud et al. dann erstmals die Synthese von Vasopressin im Labor⁴.

1.2 Anatomische Grundlagen

1.2.1 Hypothalamus und Neurohypophyse

Der Hypothalamus und die Neurohypophyse bilden zusammen das sogenannte supraoptico-hypophysäre System zur Regulation des Wasserhaushaltes.

Im Bereich des vorderen Hypothalamus befinden sich Rezeptoren, die über Messung der Osmolalität die Vasopressin-Ausschüttung und das Durstempfinden steuern. Die Lage dieser Osmorezeptoren sind die „Zirkumventrikulären Organe“, welche bestimmte Abschnitte des III. und IV. Hirnventrikels darstellen, die mit gefensterten Kapillaren, in denen die Blut-Hirnschranke aufgehoben ist, intensiv vaskularisiert sind. Zu den zirkumventrikulären Organen gehören neben dem Infundibulum, dem Hypophysenhinterlappen und dem Corpus pineale das Subfornikalorgan (SFO), das Subkommissuralorgan, die Area postrema und das Organum vasculosum der Lamina terminalis (OVLT)⁵. SFO und OVLT sind die genauen Orte, wo die obengenannten Osmorezeptoren liegen⁶.

Versuche mit Neurotransmitter-Antagonisten zeigten, dass diese die osmotisch induzierte Vasopressin-Ausschüttung blockierten, d. h., dass afferente Nervenfasern

von den Osmorezeptoren zu dem supraopticohypophysären System verlaufen^{7,8}. Auch die Osmorezeptoren zur Regulation des Durstempfindens scheinen nach den Ergebnissen von Tierversuchen im Bereich des OVLT und des SFO zu liegen^{6,9}. Im markarmen Teil des Hypothalamus liegen zwei großzellige Kerne, Nucleus Supraopticus und Nucleus Paraventricularis, deren efferente Fasern als Tractus supraopticohypophysialis durch das Infundibulum zum Hypophysenhinterlappen verlaufen^{7,10}.

Diese Fasern oder auch Axone der Zellen der beiden Kerne sind sehr dicht von zahlreichen Kapillaren umgeben, da hier Hormone ausgeschüttet werden (s. u.). Einige Fasern des Tractus enden bereits vorzeitig im Infundibulum in enger Nachbarschaft zu Kapillaren. Der Hauptanteil der Fasern des Tractus supraopticohypophysialis endet im Hinterlappen der Hypophyse (=Neurohypophyse). Dort bilden die Nervenendigungen zusammen mit den Fortsätzen der Gliazellen um die Kapillare ausgedehnte sogenannte perikapilläre Verdichtungszone. In den Nervenfasern ist „Neurosekret“ (s. u.) in relativ regelmäßig aufeinanderfolgenden Axonaufreibungen angeordnet⁵. Besonders umfangreiche neurosekretorische Anschwellungen der Axone werden als Herring-Körper bezeichnet⁷. Unter Belastung des supraoptiko-hypophysären Systems (z. B. Durstversuch) erscheint die Zahl der neurosekrethaltigen granulierten Bläschen stark vermindert⁷.

1.2.2 Niere

Der im medullären Bereich liegende dicke aufsteigende Schenkel der Henleschen Schleife (Pars Recta des distalen Tubulus) und die Sammelrohre sind die Wirkorte des Vasopressins. Die Pars Recta ist mit einem Epithel mit sehr niedriger Wasserpermeabilität ausgestattet und kann durch Rückresorption der Salze den Tubulusharn verdünnen.

Jede menschliche Niere besitzt ca. eine Million Nephrone. Die Sammelrohre entstehen durch den Zusammenfluss mehrerer Nephrone. Das Epithel enthält zwei Zelltypen: die Hauptzellen und die Schaltzellen. Die Vasopressin-Rezeptoren (V₂-Rezeptoren) sitzen an der basolateralen Seite der Hauptzellen¹¹.

1.3 Physiologische Grundlagen

1.3.1 Vasopressin-Sekretion

1.3.1.1 Synthese und Freisetzung des Vasopressins

8-Arginin Vasopressin (AVP = Antidiuretisches Hormon (ADH)) ist eines der beiden Peptidhormone, welche in den Perikaryen des Nucleus supraopticus und des Nucleus paraventricularis synthetisiert werden. Als zweites Peptidhormon, das jedoch keine Wirkung auf Blutdruck oder Diurese zeigt, wird das Oxytocin gebildet. Vasopressin ist ein Nonapeptid mit einem Molekulargewicht von ca. 1,1 kilo-Dalton (kd). Durch eine Disulfidbrücke zwischen zwei Cysteinmolekülen an Position eins und sechs entsteht eine Ringstruktur.

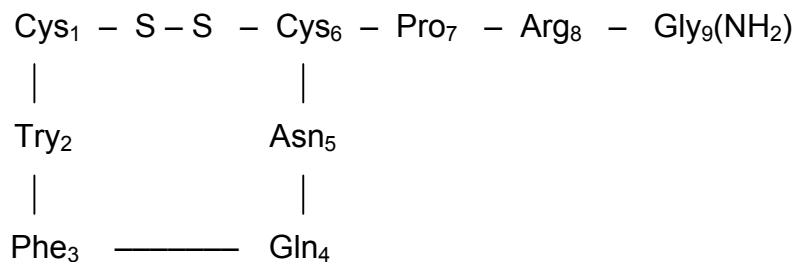


Abbildung 1: Molekulare Struktur des Vasopressins.

Die Hormonbiosynthese des Vasopressins läuft über Prähormone¹⁰. Der erste Syntheseschritt ist die Bildung eines Prä-Prohormons von 21 kd (166 Aminosäuren) aus den Ribosomen der hypothalamischen Zellen. Durch Abspaltung der Signalpeptide sowie durch Glykosilierung und Membranverpackung im Golgiapparat der Zellen wird es zum Prohormon mit 23 kd. Mehrere Prohormone werden im Verbund als neurosekretorische Granula über den supraopticohypophysären Trakt in die Nervenendigungen im Hypophysenhinterlappen transportiert. Auf dem Weg durch den Hypophysenstiel und im Hinterlappen selbst geschieht die Aufspaltung in Neurophysin (10 kd) und Vasopressin. Beide Peptide werden als Komplex in den neurosekretorischen Granula in der Neurohypophyse gelagert³.

Die Freisetzung des Vasopressins erfolgt nach elektrischer Zellaktivität. Die Signale werden über die Osmorezeptoren weitergeleitet. Die neurohypophysäre Ausschüttung des Neurophysins und des Vasopressins findet durch Exozytose statt.

Diese geschieht durch Fusion der neurosekretorischen Granula mit der Plasmamembran¹⁰. Die Funktion des Neurophysins im Blut ist nicht bekannt. Da das Vasopressin zum größten Teil in ungebundener Form im Blut vorliegt, ist eine relevante Funktion als Bindungs- oder Transport-Protein unwahrscheinlich.

Teilweise werden das Vasopressin und das Corticotropin Releasing-Hormon (CRH), das auch im Nucleus paraventricularis synthetisiert wird, schon in den Nuclei und aus den vorzeitig endenden Fasern im Infundibulum (s. o.) freigesetzt. Dadurch kommt es zu hohen Konzentrationen von Vasopressin und CRH im portalem Blut^{9, 12}.

Die Freisetzung des Hormons findet diskontinuierlich über den Tag verteilt statt, wobei nachts mehr ausgeschüttet wird als am Tag. Es besteht ein Unterschied zwischen den Geschlechtern: Männer sezernieren insgesamt größere Mengen Vasopressin als Frauen¹³.

Die Menge Vasopressin wird in biologischer Aktivität [mU], in [ng] oder in [pmol] angegeben (Umrechnung: 1 mU = 2,5 ng = 2,3 pmol). Die Neurohypophyse speichert unter Bedingungen der kontinuierlich ausreichenden Wasserzufuhr 20 µg Vasopressin pro Tag. Unter normalen Hydratationsbedingungen sezernieren Gesunde 400 bis 1500 ng pro Tag ins Blut¹⁴.

1.3.1.2 Verteilung im Körper und Ausscheidung des Vasopressins

Der überwiegende Teil des Vasopressins liegt im Blut in ungebundener Form vor¹⁵. Claybaugh folgerte dagegen aus Versuchen, bei denen bei Hunden 40 Prozent des Vasopressins nicht eine konventionelle Dialysemembran passieren konnten, dass der gebundene Anteil nicht so gering ist¹⁶.

Nach Baumann et al.¹⁵ entspricht die Verteilung des Vasopressins im Körper annähernd derjenigen des Extrazellulärraumes, und die Clearancezeit ist mit 30 bis 40 Minuten kurz. Neben dem Abbau und der renalen Ausscheidung wird die Wirkung des Vasopressins auch durch die Bindung des Hormons an seine Rezeptoren terminiert. Es existieren in den Nephronen weitaus mehr V₂-Rezeptoren als zur Erzielung des größtmöglichen Effekts des Vasopressins erforderlich wären, so dass davon ausgegangen werden kann, dass viele der Vasopressin-Moleküle zwar eine Bindung mit Rezeptoren eingehen, aber nicht zu einem größeren antidiuretischen Effekt beitragen¹⁷.

Vier Abbaumechanismen sind derzeit nachgewiesen ³:

- 1) In der Leber wird die 1,6-Disulfidbrücke gespalten.
- 2) Im Gehirn erfolgt die Hydrolyse der Peptidverbindung zwischen den Aminosäuren (As) 6 und 7,
- 3) in der Niere zwischen den As 8 und 9 und
- 4) in verschiedenen anderen Geweben zwischen den As 1 und 2.

Nach einer Studie von Baumann et al. ¹⁵ wird ein Viertel der gesamten metabolischen Clearance durch direkte renale Ausscheidung bedingt. Moses et al. gehen im Harrisons, Principle of Internal Medicine ¹⁴ von einer renalen Ausscheidung von sieben bis 10 Prozent des Gesamt-Vasopressins aus. Die renale Ausscheidung ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Pruszczynski et al. untersuchten sie bei Gesunden und Patienten mit Niereninsuffizienz ¹⁸. Sie stellten dabei eine Abhängigkeit von der Plasma-Konzentration des Vasopressins fest und fanden bei chronischer Niereninsuffizienz eine verringerte Ausscheidung und bei akuter Niereninsuffizienz eine erhöhte Ausscheidung. Das Vasopressin-Molekül wird filtriert, dann rückresorbiert und in den Zellen von Enzymen abgebaut. Der Anteil, der letztendlich ausgeschieden wird, ist zwar wesentlich kleiner als der filtrierte Anteil, aber noch größer als bei anderen Polypeptidhormonen. Daher ist es möglich, das Vasopressin im Urin als Index für die Vasopressin-Sekretion zu betrachten ¹⁹.

1.3.1.3 Beeinflussung des Vasopressins durch Plasma-Osmolalität und -Volumen

Um die Plasma-Osmolalität konstant zu halten, muss die Vasopressin-Sekretion schnell auf kleine Osmolalitätsschwankungen des Plasmas reagieren.

Wahrscheinlich ist eine ständige tonische Sekretion des Vasopressins nötig.

Die Vasopressin-Sekretion wird durch die Plasma-Osmolalität, das Blutvolumen, den Blutdruck und verschiedene weitere nichtosmotische Mechanismen beeinflusst ³.

Die Plasma-Osmolalität stellt die dominierende Größe dar ²⁰. Das Verhältnis von Plasma-Vasopressin zu Plasma-Osmolalität kann folgendermaßen wiedergegeben werden: Für Osmolalitäts-Werte unter 280 mosmol/kg liegt die Konzentration des Plasma-Vasopressin zwischen 0,5 und 1,5 ng/l; für Werte über 280 mosmol/kg steigt die Vasopressin-Konzentration proportional nach folgender Gleichung an ²¹:

Plasma-Vasopressin = $0,38 \times (\text{Plasma-Osmolalität} - 280)$ [ng/l].

Diese Werte gelten selbstverständlich nur für den von Robertson²¹ verwendeten Assay. Studien mit Assays anderer Spezifität führen zu anderen Normalbereichen und Detektionsgrenzen.

Entsprechend ist eine Plasma-Osmolalität von 280 mosmol/kg als Schwelle für eine zusätzliche Vasopressin-Sekretion zur Basalsekretion anzusehen.

Bei starker Dehydratation hat der Einfluss des Intravasal-Volumens vor dem Einfluss der Osmolalität Priorität, d. h. es kommt bei einer hypotonen Dehydratation zur Sekretion von Vasopressin²⁰. Die Volumenrezeptoren reagieren auf Druck und auf Wandspannung, hervorgerufen durch erhöhtes oder vermindertes Volumenaufkommen²². Sie liegen im Niederdrucksystem im rechten Herzen und im linken Vorhof, im Hochdrucksystem im Aortenbogen und in den Carotis-Sinus^{22, 23}. Die elektrische Aktivität dieser Barorezeptoren steht in positiver Relation mit dem Grad der Dehnung der Gefäßwände und dem Druck auf die Gefäßwände. Niedrige Blutdrücke und Blutvolumen führen zur vermehrten Vasopressin-Sekretion. Die afferenten Bahnen verlaufen in den beiden Hirnnerven Vagus und Glossopharyngeus. Die Barorezeptoren im linken Vorhof haben bei der Intravasal-Volumen abhängigen Regulation den größten Einfluss auf die Vasopressin-Sekretion²².

1.3.1.4 *Beeinflussung der Vasopressin-Sekretion durch weitere Mechanismen*

Neben diesen beiden Hauptregulationsmechanismen (1. Osmolalität, 2. Volumen) existieren noch weitere das Vasopressin beeinflussende Faktoren.

So konnte in Rattenversuchen gezeigt werden, dass β -Adrenozeptor-Agonisten (z. B. Isoproterenol) eine Antidiurese verursachen und α -Adrenozeptor-Agonisten (z. B. Phenylephrine) die Urin-Osmolalität herabsetzen. Diese Wirkung erfolgt einerseits sekundär, andererseits aber auch direkt durch zentrale Stimulation^{24, 25}.

Auch das Renin-Angiotensin-System beeinflusst die Vasopressin-Sekretion.

Angiotensin II wirkt im ZNS im Organum vasculosum der Lamina terminalis und erhöht in der Mehrzahl der Studien die Vasopressin-Sekretion^{5, 9, 26}. In einer Studie konnte jedoch keine Änderung des Vasopressin-Plasmaspiegels festgestellt werden, obwohl durch NaCl-Mangel ein fünffacher Anstieg des Angiotensin II erreicht wurde¹. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) führt zu einem negativen Feedback des Vasopressins innerhalb eines Regelkreises²⁷: Eine vermehrte Vasopressin-

Sekretion führt über die Steigerung des zirkulierenden Plasmavolumens zur ANP Freisetzung, das wiederum das Vasopressin hemmt. Neben diesem zentralen Ansatzpunkt im zirkumventrikulären Organ beeinflusst ANP auch die renale Vasopressin-Wirkung durch Hemmung des tubulären Wassertransportes⁹. Ein weiterer Regulations-Mechanismus ist der oropharyngeale Reflex. Nach Trinken von Wasser kommt es sofort zu einem Rückgang der Vasopressin-Sekretion, bevor das Wasser über den Darm aufgenommen wird und zu einer Absenkung der Plasma-Osmolalität führt^{28, 29}. Seckl et al.²⁸ konnten zeigen, dass Gurgeln allein nicht ausreicht, sondern der Schluckakt den Reflex auslöst, wobei keine Abhängigkeit von der Tonizität des Getränkes besteht.

Auch Übelkeit und Erbrechen haben einen wichtigen Einfluss auf die Plasma-Vasopressin-Konzentration. Es konnte nachgewiesen werden, dass während einer Alkoholinfusion es zunächst - durch die Wirkung des Alkohols auf die Vasopressin-Sekretion s. u. - zum Abfall des Vasopressins kommt. Wenn sich jedoch durch den Alkohol Übelkeit einstellt, steigt die Konzentration des Plasma-Vasopressin auf bis zu zehnfache Basalwerte an³⁰.

Noch viele weitere Substanzen haben Einfluss auf die Vasopressin-Sekretion. Besonders zu erwähnen sind Alkohol und Opioide, die die Sekretion unterdrücken. Es existieren starke Hinweise, dass Alkohol zumindest teilweise über die Freisetzung endogener Endorphine wirkt^{31, 32}. Opioide unterdrücken nach Grossman et al.³¹ die durch Osmorezeptoren vermittelte Vasopressin-Sekretion.

Auf die Wirkung der Prostaglandine wird weiter unten eingegangen.

Bei einer Hypoglykämie kommt es ebenfalls zur Freisetzung von Vasopressin³³, so dass vorgeschlagen wurde, bei der Testung des Hypophysenvorderlappens durch einen Insulinhypoglykämietest gleichzeitig durch parallele Messung von Vasopressin den Hypophysenhinterlappen zu testen.

Eine zusätzliche Regulation erfolgt über das Nebennierenrindenhormon Hydrocortison, das einen tonisch inhibierenden Effekt auf die Vasopressin-Sekretion hat. Oelkers³⁴ konnte dies an fünf Patienten zeigen, die im Rahmen eines Hypopituitarismus eine massive inappropriate Sekretion von Vasopressin entwickelten, die sich nach Gabe von Hydrocortison normalisierte.

1.3.2 Durst

Die Aufnahme von Flüssigkeit wird über den Durst gesteuert, der weitgehend über die gleichen Faktoren wie das Vasopressin geregelt ist^{35, 36}. Die Antwort des Durstes auf hypertone osmotische Stimuli ist so stark, dass signifikante Hypertonizität selbst bei totaler Abwesenheit von Vasopressin nicht auftritt, sofern freier Zugang zu Flüssigkeit besteht.

Die Vorstellungen, wo die osmotische Schwelle zur Stimulation des Durstes bei gesunden Personen liegt, hat sich durch neue Studienergebnisse verändert. Früher wurde davon ausgegangen, dass sie bei einem zwei- bis dreiprozentigen Anstieg der Plasma-Osmolalität und damit bei ca. 10 mosmol/kg höheren Werten als die Stimulation der Vasopressin-Ausschüttung liegt^{29, 37}. Neuere Untersuchungen deuten jedoch stark daraufhin, dass die Schwellen für Durst und Vasopressin-Sekretion auf nahezu gleichem Niveau liegen^{38, 39}.

Der Durst wird wie das Vasopressin über Osmorezeptoren reguliert, wobei elektrophysiologische Studien darauf hindeuten, dass es sich um unterschiedliche Osmorezeptoren handelt^{6, 8, 35}. Wie bei der Vasopressin-Sekretion sollen nervale Impulse der Osmorezeptoren Durst auslösen; die Neuroanatomie ist jedoch noch nicht vollständig aufgeklärt⁶.

Der Einfluss des Volumens auf den Durst spielt eine geringere Rolle⁹ und wird evtl. über das Angiotensin II reguliert. Zimmerman et al.²³ konnten beim Schaf nachweisen, dass Dehnungsrezeptoren im linken Vorhof, die die Vasopressin-Sekretion beeinflussen, auch eine Rolle bei der Durstvermittlung spielen.

1.3.3 Vasopressin-Wirkung in der Niere

Eine wichtige Funktion der Niere ist es, die Salz- und Wasserausscheidung zu kontrollieren. Das Vasopressin hat in diesem Zusammenhang eine wesentliche Aufgabe. Das Epithel der Sammelrohre, die den Sekundärharn in das Nierenbecken leiten, reagiert auf Vasopressin. Während in Abwesenheit des Hormons die Wasserpermeabilität sehr stark eingeschränkt ist, steigt sie bei Vasopressin-Sekretion sprunghaft an. Das Vasopressin wirkt an der basolateralen Membran der Hauptzellen der Sammelrohre. Es erreicht somit auf dem Blutweg von der basalen Seite her die Zellen^{11, 40}. Es bindet dort an V₂ Rezeptoren (s. o.), deren Aktivierung zur Produktion von zyklischen Adenosinmonophosphat (cAMP) führt, das als Second

Messenger wirkt. Darauf wird eine cAMP-abhängige intrazelluläre Proteinkinase freigesetzt, die Proteine phosphoryliert und Elemente des Zytoskeletts aktiviert. Dies hat zur Folge, dass intrazelluläre Vesikel, die sogenannte Aquaporine beinhalten, in die apikale Membran eingebaut werden^{40, 41}. Die Aquaporine sind Proteine, die als „Wasserkanäle“ wirken und in verschiedenen Zellen nachgewiesen werden können. In der Niere ist das Aquaporin 2 zu finden.

Ein zweiter Wirkmechanismus des Vasopressins an der Niere ist die Steigerung der Nettosalzabsorption im aufsteigenden Teil der Henleschen Schleife³. Dieser Mechanismus wirkt nicht über einen bestimmten Rezeptor, sondern das Vasopressin beeinflusst auf vielseitige Art den Elektrolytaustausch in diesem Bereich⁴².

Einen Einfluss auf diese Funktion des Vasopressins in der Niere haben die Prostaglandine (PG). Durch den Anstieg des NaCl im medullären Interstitium und durch Vasopressin selbst wird vermehrt PGE₂ ausgeschüttet. Dieses verhindert anschliessend über Hemmung der cAMP-Freisetzung den oben beschriebenen Natriumtransport. Es handelt sich hier um einen Regelkreislauf, der durch die Gabe eines Prostaglandinsynthesehemmers wie Indomethacin, das zu einer Verstärkung des antidiuretischen Effekts führt, bewiesen werden konnte⁴³.

1.3.4 Andere physiologische Ansatzpunkte des Vasopressins

Weitere wichtige Funktionen des Vasopressins sind die Vasokonstriktion über V₁-Rezeptoren in den Gefäßwänden und die direkte Wirkung auf den Blutdruck durch Rezeptoren (auch V₁) im SFO (s. o.)⁴⁴. Auch wirkt Vasopressin synergistisch mit CRH bei der Stimulation der ACTH-Sekretion^{12, 45}. Auf diese Eigenschaften wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

1.3.5 Zusammenfassung

Eine veränderte Plasma-Osmolalität ist eher die Folge eines gestörten Wasserhaushaltes als eines gestörten Salzhaushaltes. Die Steuerung erfolgt über renale Wasserretention und orale Wasseraufnahme.

Wie oben beschrieben ist ab ca. 280 mosmol/kg die Vasopressin-Sekretion linear von der Plasma-Osmolalität abhängig. Die Urin-Osmolalität wiederum ist abhängig vom Vasopressin. Bei gesunden Personen stellen sich die Werte etwa folgendermaßen dar: Bei einer Plasma-Osmolalität von 280 mosmol/kg besteht freie

Diurese. Bei einer Plasma-Osmolalität von 290 mosmol/kg liegt die Plasma-Konzentration von Vasopressin bei etwa 4 ng/l⁴¹. Diese Konzentration führt zu einer maximalen Harnkonzentrierung (ca. 1200 mosmol/kg); d. h. ein dreiprozentiger Anstieg der Plasma-Osmolalität bei einer gesunden Person führt von einem Stadium maximaler Diurese zu einem Stadium maximaler Antidiurese³.

Die osmotische Schwelle für Durst liegt in etwa auf gleichem Niveau wie die der Vasopressin-Sekretion. Bei Überschreitung dieses Wertes kommt es zur Entwicklung von Durst und zur Aufnahme von Wasser. Damit wirken Durst und Vasopressin simultan auf die Plasma-Osmolalität. Niedrige Werte der Plasma-Osmolalität führen zu Diurese mit einem Anstieg der Plasma-Osmolalität, höhere Werte führen zu Wasserretention und Wasseraufnahme und damit zu einer Senkung der Plasma-Osmolalität.

1.4 Störungen der Wasserbalance

Vielseitige Störungen können bei diesem ausbalancierten System auftreten. In Abhängigkeit von der Plasma-Osmolalität werden die Störungen in hypertonische und hypotonische Syndrome aufgeteilt³.

Der nephrogene (renale) und zentrale Diabetes Insipidus gehören zu den hypertonischen Syndromen. Die primäre Polydipsie hingegen führt zu hypotonischen Werten bei der Plasma-Osmolalität.

Der Diabetes Insipidus (D. I.) ist ein Syndrom, das durch die Ausscheidung eines abnorm großen Volumens nicht konzentrierten Urins gekennzeichnet ist. Bei freier Wasserzufuhr überschreitet der 24h Urin ein Volumen von 50 ml/kg Körpergewicht (KG) und das spezifische Gewicht bzw. die Osmolalität des Urins liegen unter 1,010 bzw. 300 mosmol/kg. Der Unterschied zum unbehandelten Diabetes mellitus oder anderen Formen der osmotischen Diurese ist die Abwesenheit von diuretisch wirksamen Substanzen wie z. B. Glucose und damit normalen Ausscheidungsmengen von im Urin gelösten Stoffen (Urinvolumen in Liter x Urin-Osmolalität ist kleiner als 15 mosmol/kg KG)⁴⁶.

1.4.1 Ursachen der Symptome Polyurie/Polydipsie

Bei Polyurie/Polydipsie werden vier verschiedene Ursachen unterschieden⁴⁶.

Die häufigste Ursache ist eine verminderte oder fehlende Sekretion von Vasopressin. Hierbei spricht man von einem zentralen oder neurogenen D. I.

Eine zweite Ursache ist die renale Resistenz gegenüber Vasopressin, die als nephrogener oder renaler D. I. bezeichnet wird.

Bei der dritten Art kommt es auch zu einer mangelhaften Sekretion von Vasopressin, dies jedoch als Folge einer zu hohen Aufnahme von Flüssigkeit. Grundsätzlich wird dabei von primärer Polydipsie gesprochen. Es werden ein dipsogener D. I., bei dem die Polydipsie Folge einer Störung im Trinkmechanismus ist, von einer psychogenen Polydipsie, der eine kognitive, durch exzessive Flüssigkeitsaufnahme gekennzeichnete Störung zugrunde liegt, unterschieden ^{47, 48}.

Die vierte Ursache ist ein erhöhter metabolischer Abbau des Hormons in der Schwangerschaft ⁴⁹.

Tabelle 1: Pathogenese des Diabetes Insipidus (in Anlehnung an ⁴⁶).

<u>zentraler D. I.</u>	
erworben	Operationen im Bereich der Hypophyse und des Hypothalamus Kopft trauma und Aneurysmablutung Tumore im Bereich des Hypothalamus oder der Hypophyse Granulome (Sarkoidose, Histiocytose) Infektionen der Meningen oder des Parenchyms Angeborene Malformationen des Gehirns Entzündungen (lymphocytische Infundibuloneurohypophysitis) Chemische Noxen Evtl. Autoimmunerkrankungen
genetisch	Autosomal dominant Wolfram Syndrom
idiopathisch	
<u>renaler D. I.</u>	
erworben	Medikamente (Lithium, Amphotericin B, Aminoglycoside, Cisplatin, Rifampicin, Foscarnet) Elektrolyte (Hyperkalzämie, Hypokaliämie) Granulome Tumore
genetisch	X-chromosomal rezessiv Autosomal rezessiv
idiopathisch	
<u>Primäre Polydipsie</u>	
psychogen	
erworben	Psychose Neurose
dipsogen	
erworben	Granulome (Neurosarkoidose) Infektion Autoimmun Medikamente (Lithium)
genetisch (?)	
idiopathisch	

1.4.1.1 Zentraler Diabetes Insipidus

Beim zentralen D. I. werden erworbene, genetische und idiopathische Ursachen unterschieden (Tabelle 1). Erst ab einer Zerstörung von 80 bis 90 Prozent der Vasopressin-Sekretionskapazität kommt es zu einer symptomatischen Polyurie ^{50, 51}.

Erworbener zentraler Diabetes Insipidus:

Operationen im Bereich der Hypophyse und des Hypothalamus, oft zur Entfernung von lokalen Tumoren, stehen bei den erworbenen Ursachen an erster Stelle. Bei 10 bis 75 Prozent der operierten Patienten entwickelt sich ein D. I. ^{52, 53}. Dieser tritt häufiger bei der transcraniellen Operationstechnik als beim transsphenoidalen Vorgehen auf.

Weiter gehören Kopftraumata und Aneurysmablutungen, die zwar häufiger zur Entwicklung des Syndroms der inappropriaten Vasopressin-Sekretion (SIADH) führen, aber in 0,04 Prozent auch die Entwicklung eines hypothalamischen zentralen D. I. zur Folge haben, dazu ⁵⁴. Verschiedene primäre Tumore im Bereich des Hypothalamus [Kraniopharyngeome, Germinome oder Meningeome, Tumore im Bereich der Hypophyse (hormonaktive oder -inaktive Adenome), Metastasen (z. B. von Bronchial- oder Mammacarcinomen) oder Lymphome in diesem Bereich] sind weitere häufige Ursachen.

Auch Granulome im Rahmen von Sarkoidosen, bei denen es in fünf Prozent der Fälle zur Beteiligung des ZNS kommt, können zum D. I. führen ⁵⁵. Ebenso infiltrieren Granulome von Histiozytosen oft die Meningen oder den Hypophysenstiel und verursachen auf diese Weise einen zentralen D. I. ⁵⁶.

Infektionen der Meningen oder des Parenchym können zu einem zentralen D. I. führen. Madhoun et al. ⁵⁷ berichten über eine Herpes simplex Enzephalitis bei einem an „Acquired Immune Deficiency Syndrome“ erkrankten Patienten, der als Komplikation die entsprechenden Symptome entwickelte. Weitere Ursachen sind angeborene Malformationen des Gehirns ⁵⁸. Bei der als „Idiopathischen Inflammation“ bekannten lymphozytischen Infundibuloneurohypophysitis handelt es sich um einen selbstlimitierenden Prozess, bei dem sich der Hypophysenstiel und die Neurohypophyse für einige Monate verdicken. Die Diagnose kann mit der Kernspintomographie gestellt werden ^{59, 60}.

Genetisch bedingter zentraler Diabetes Insipidus:

Zu den genetischen Erkrankungen gehört der autosomal dominant vererbte familiäre neurohypophysäre D. I. Ursache dieser Erkrankung ist eine Mutation im kodierenden Gen für das Vasopressin-Neurophysin-II, dem Precursor-Peptid des Vasopressins. Bei verschiedenen Familien konnten Mutationen an verschiedenen Orten des Gens

(Chromosom 20) nachgewiesen werden. Da zunächst postnatal noch wirksames Vasopressin sezerniert wird und die Mutationen erst im weiteren Verlauf zu einer Degeneration der Vasopressin-produzierenden Neurone führen, kommt es gewöhnlich erst zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem sechsten Lebensjahr zur Krankheitsmanifestation^{61, 62}.

Im Rahmen des Wolfram Syndroms (DIDMOAD: Dibabetes Insipidus, Dibabetes Mellitus, Optic Atrophy and Deafness), das autosomal rezessiv vererbt wird, kommt es zu Diabetes Mellitus, Optikusatrophie, Taubheit, Urogenitaltraktanomalitäten, neurologischen Komplikationen, primärer gonadaler Atrophie und bei über 70 Prozent der Patienten zu einem zentralen D. I.⁶³. Die Ursache des D. I. bei diesen Patienten ist wahrscheinlich eine Störung der Vasopressin-ausschüttenden Neurone⁶⁴.

Idiopathischer zentraler Diabetes Insipidus:

Bei bis zu einem Drittel aller Patienten mit zentralem D. I. findet sich kein offensichtlicher Grund für die Erkrankung. Inwieweit Autoantikörper für den D. I. verantwortlich sind, ist noch nicht vollständig geklärt. Zwar wurden Antikörper gegen Vasopressin beschrieben⁶⁵, doch traten diese erst bei der Behandlung mit antidiuretischen Hormonen auf. Der D. I. war in diesen Fällen also nicht die Folge von spontan auftretenden Antikörpern. Auch konnten bei Patienten mit Autoimmunendokrinopathien ohne D. I. und bei Patienten mit idiopathischem D. I. Antikörper gegen Vasopressin-produzierende Zellen gefunden werden⁶⁶. Bei der lymphozytischen Infundibuloneurohypophysitis wird ebenfalls eine autoimmune Genese diskutiert⁶⁷.

1.4.1.2 Renaler Diabetes Insipidus

Der renale D. I. entsteht durch eine abgeschwächte antidiuretische Wirkung des Vasopressins in den renalen Sammelrohren.

Wie beim zentralen D. I. kann diese Veränderung erworben, genetischen oder idiopathischen Ursprungs sein.

Bei den erworbenen Formen ist Lithium das bekannteste Agens. Genauso wie bei der Hyperkalzämie und der Hypokaliämie kommt es zu einer Herabsetzung der Empfindlichkeit der V₂-Rezeptoren.

Zwei genetische Formen werden unterschieden. Zunächst eine x-chromosomal vererbte Form mit einer Mutation des Genes, das für den V₂-Rezeptor kodiert. Die zweite Form wird autosomal rezessiv vererbt und hat ihre Ursache in einer Mutation des Genes, das für das Aquaporin 2, welches den Wasserkanal in den Sammelrohren der Niere formt, kodiert.

Idiopathische Formen treten auch auf, sind aber seltener als beim zentralen D. I. ⁴⁶.

1.4.1.3 Primäre Polydipsie

Bei der primären Polydipsie ist das Hauptcharakteristikum eine chronische Überhydratation. Der Grund für die exzessive Wasseraufnahme ist entweder eine Störung im Durstmechanismus (dipsogener Subtyp) oder eine kognitive Störung (psychogener Subtyp).

Ursache einer Störung der Durstregulation können cerebrale Erkrankungen (z. B. Neurosarkoidose, menigeale Tuberkulose, Multiple Sklerose), Kopftraumata oder Medikamente wie Lithium und evtl. auch Carbamazepin sein ^{46, 68}. Bei der Neurosarkoidose und bei Kopftraumata besteht oft zusätzlich eine eingeschränkte Vasopressin-Sekretion (s. o.) ⁴⁶. Bei 75 Prozent der Patienten mit dipsogenem D. I. kann keine zugrundeliegende Ursache gefunden werden. Bei 20 Prozent dieser Gruppe liegen jedoch zusätzlich andere hypothalamisch-hypophysäre Störungen wie unklares Fieber, Hyperprolaktinämie, tertiärer Hypothyreodismus oder Hypogonadismus vor ⁴⁶.

Die Ursache des psychogenen Subtyps ist oft eine späte Manifestation einer chronischen Schizophrenie oder eine Manie. Bei letzterer ist die Polydipsie meist nur transitorisch. Bei bis zu fünf Prozent der Schizophrenen treten diese Störungen auf ⁶⁹. Die Motivation der Patienten ist meist der irrationale Glaube, dass die hohe Flüssigkeitsaufnahme der Gesundheit dient. Durst wird als Grund nicht angegeben und Antipsychotika zeigen keine Wirkung ⁴⁸.

Selten ist es die Manifestation einer Neurose, dann wird es auch als „Compulsive Water Drinking“ bezeichnet ³⁶.

1.4.1.4 Diabetes Insipidus in der Schwangerschaft

In der Schwangerschaft kommt es zu einem vier- bis sechsfachen Anstieg der metabolischen Clearance des Vasopressins durch plazentare Produktion einer

Peptidase (Vasopressinase), die sowohl Vasopressin als auch Oxytocin metabolisiert. Wahrscheinlich muss zusätzlich eine subklinische Vasopressin-Sekretionsschwäche vorliegen, damit es zu einem D. I. kommt. Daher ist ein Belastungstest bei diesen Frauen auch nach der Schwangerschaft häufig noch pathologisch⁷⁰. Weitere Faktoren, die die Störung verstärken, sind hämodynamische und intrarenale Veränderungen⁴⁹.

Zwei bis drei Wochen nach Entbindung und damit Entfernung der Plazenta kommt es zur Normalisierung des Vasopressins und des Urinvolumens⁴⁶.

1.4.2 Pathophysiologie der Symptome Polyurie/Polydipsie

1.4.2.1 Zentraler Diabetes Insipidus

Eine beginnende Zerstörung der hypothalamischen Kerne oder der Neurohypophyse führt zu einer quantitativen Reduktion der Vasopressin-Sekretion. Die Reduktion des Vasopressins im Plasma hat einen Anstieg der Urin-Menge und eine niedrige Urin-Osmolalität zur Folge. Dies führt zu einer leichten hypertonen Dehydratation, die die verbleibenden neurohypophysären Neurone zur Sekretion von größeren Mengen Vasopressin stimuliert. Dieser Feedback und eine noch nicht endgültig bewiesene erhöhte Sensitivität der Vasopressin-Rezeptoren in den Sammelrohren der Niere, normalisieren annähernd die Urin-Konzentration und die Urin-Menge. Wenn die zentrale Zerstörung jedoch fortschreitet, sind diese Kompensationsmechanismen überfordert. Bei intaktem Durstempfinden wird durch gesteigerte orale Flüssigkeitsaufnahme die Plasma-Osmolalität in physiologischen Grenzen gehalten. In diesem Stadium wird von partiellem zentralen D. I. gesprochen. Das verbleibende Vasopressin-Sekretionspotential liegt bei 10 bis 20 Prozent des Normalen.

Eine derartige Kompensation ist auch langfristig möglich, wenn die Axone zwischen Hypothalamus und Neurohypophyse durchtrennt sind oder es sich um eine Störung direkt in der Neurohypophyse handelt. Schreitet jedoch der Prozess der Kernzerstörung fort, kann selbst ein Stimulus wie eine extreme Hypertonizität (Durstversuch oder Infusion von konzentrierter NaCl-Lösung) nicht eine ausreichende Vasopressin-Sekretion bewirken, um den Urin zu konzentrieren. Dann liegt das verbleibende Vasopressin-Sekretionspotential bei wenigen Prozent des Normalen.

Die gewöhnlichen tageszeitlichen Schwankungen in der Diurese bleiben zum Teil erhalten, da dafür neben der Vasopressin-Sekretion auch andere Faktoren verantwortlich sind. So werden zur Nacht weniger gelöste Stoffe ausgeschieden und Durst und Trinkmenge sind reduziert. Die daraus resultierende leichte hypertone Dehydratation bewirkt eine Erhöhung der Urin-Osmolalität. Daher sollte Urin nach Fasten oder früher Morgenurin nicht zum Screenen von Patienten mit den Symptomen Polyurie/Polydipsie genommen werden ⁴⁶.

Zu einer auffallenden Dehydratation kommt es erst, wenn eine Störung der Kompensationsmechanismen vorliegt. Eine zusätzliche Störung im Durstempfinden, Durchfall, Erbrechen, Bewusstlosigkeit oder Nicht-Verfügbarkeit von Flüssigkeit führen bei diesen Patienten zu vital gefährdender hypertoner Dehydratation. Kleinkinder, die sich nicht artikulieren können und Patienten, bei denen zusätzlich das Durstzentrum geschädigt ist (Diabetes Insipidus hypersalaemicus), sind besonders gefährdet ³⁷.

Patienten mit Mangel an endogenem Vasopressin können auch bei ausreichender bzw. sogar supraphysiologischer Gabe von Vasopressin oder synthetischer Analoga den Urin nicht so stark konzentrieren wie Gesunde. Dies wird durch ein „Auswaschen“ des Konzentrationsgradienten im Mark der Niere erklärt. Dieser „Auswasch-Effekt“ ist bei Personen mit primärer Polydipsie jedoch noch stärker ausgeprägt, was Bedeutung bei der Differentialdiagnose dieser beiden Entitäten hat ⁴⁶.

1.4.2.2 Renaler Diabetes Insipidus

Eine reduzierte renale Sensitivität für die antidiuretische Wirkung des Vasopressins führt zu ähnlichen Effekten wie ein Vasopressin-Mangel. Durch eine Schwäche in der Fähigkeit, den Urin zu konzentrieren, kommt es zu Polyurie und Dehydratation. Wenn die Einschränkung der Sensitivität auf das Vasopressin nur leicht ist, kann sie durch eine höhere Sekretion von Vasopressin ausgeglichen werden. Ebenso wie beim zentralen D. I. wird ein Anstieg der Plasma-Osmolalität durch eine gesteigerte Trinkmenge verhindert. Wie beim zentralen D. I. ist ein fließender Übergang vom partiellen renalen D. I. zur manifesten Form zu finden ⁴⁶.

1.4.2.3 Primäre Polydipsie

Bei der psychogen bedingten primären Polydipsie hat die exzessive Flüssigkeitsaufnahme ein Absinken der Plasma-Osmolalität und der NaCl-Konzentration zur Folge, so dass die Vasopressin-Sekretion über den physiologischen Regelkreislauf (s. o.) adäquat vermindert ist. Dadurch kommt es zu starker Diurese, die eine Wasserintoxikation verhindert. Der psychologische Stimulus zur Flüssigkeitsaufnahme wird dadurch aber nicht beeinflusst. Der Patient lebt unter den Bedingungen von Polyurie und Polydipsie, wenn die freie Flüssigkeitsaufnahme nicht gehemmt wird. Falls mittels exogenem Vasopressin eine Antidiurese eingeleitet wird, kann es zu Symptomen einer schweren Wasserintoxikation mit Hyponatriämie, Verwirrtheit, Koma und sogar Tod kommen. Wie bei allen Formen der Polyurie ist die maximale Urin-Konzentrationsfähigkeit (s. o.) eingeschränkt, wobei die Fähigkeit, Vasopressin unter adäquater Stimulation zu sezernieren, erhalten bleibt⁴⁸.

Beim dipsogenen D. I. ist der Pathomechanismus ähnlich. Jedoch wird hier der Durst und damit die Flüssigkeitsaufnahme noch über osmotische Faktoren reguliert. Die osmotische Schwelle für Durst ist unter den Bereich, in dem die osmotische Schwelle für das Vasopressin liegt, verschoben. Durch die chronische Hyperhydratation, als Folge der Verschiebung der Schwelle für den Durst, kommt es praktisch nie zu einer signifikanten Vasopressin-Sekretion. Die Folge ist ein chronischer Zustand von Durst, Polydipsie und Polyurie.

Moses et al.⁷¹ zeigten in einer Studie, dass bei Patienten mit primärer Polydipsie nach osmotischer Stimulation weniger Vasopressin im Urin und im Blut ist als bei Gesunden. Er folgerte, dass die Schwelle für die Vasopressin-Sekretion durch die chronische Überhydratation nach oben verschoben ist. Dieses Phänomen würde den oben erklärten Mechanismus verstärken. Robertson⁴⁶ kam jedoch bei seinen Untersuchungen zu dem Ergebnis, dass sich die Vasopressin-Werte bei Patienten mit dipsogenen D. I. nach osmotischer Stimulation im Normbereich befinden.

Die Störungen beim „Compulsive Water Drinking“ liegen nach einer Studie von Thompson et al.⁷² an drei Punkten der Durstregulation:

- 1) Herabsetzung der osmotischen Schwelle für Durst.
- 2) Exzessives Trinken nach osmotischer Stimulation.
- 3) Störung des oropharyngealen Reflexes (s. o.).

Die Folge ist, dass sich trotz Trinkens das Durstempfinden nicht gleich einstellt ³⁵.

1.4.2.4 *Diabetes Insipidus in der Schwangerschaft*

Der erhöhte Metabolismus des Vasopressins während der Schwangerschaft hat Folgen in der Regulierung des Wasserhaushaltes, die denen beim zentralen D. I. gleichen. Zusätzlich muss jedoch bedacht werden, dass die Gabe von natürlichem Vasopressin einen verminderten therapeutischen Effekt hat, da dieses von der Vasopressinase auch abgebaut wird. Es muss das synthetische Analogon Desmopressin, das sich als unbedenklich für die werdende Mutter und den Fötus erwiesen hat, zur Therapie gegeben werden ⁴⁹.

1.4.3 **Differentialdiagnose der Symptome Polyurie/Polydipsie**

Die Differentialdiagnose der Polyurie/Polydipsie durch basale Osmolalitäts- und Hormonmessungen ist nur bei Patienten mit erhöhter Plasma-Osmolalität möglich, d. h. bei Patienten mit D. I. hypersalaemicus, die per definitionem eine geringe oder keine Polydipsie, aber eine Polyurie zeigen.

Bei allen anderen Patienten wird jedoch ein Stimulationstest, bei dem die Plasma-Osmolalität ansteigt, benötigt. Eine Stimulation ist möglich durch:

- 1) Durstversuch (siehe Kapitel 2.3).
- 2) Infusion von hypertoner NaCl-Lösung.

Ein Test wird durchgeführt, um die Fähigkeit der Konzentrierung des Urins bei ansteigender Plasma-Osmolalität zu testen. Der physiologische Kreislauf sieht folgendermaßen aus:

Dursten → Anstieg der Plasma-Osmolalität → Sekretion von Vasopressin → Wirkung des Vasopressins an den Sammelrohren der Niere → Konzentrierung des Urins.

Wenn während des Durstversuches bei hoher Plasma-Osmolalität die Urin-Osmolalität nicht über 300 mosmol/kg ansteigt, ist eine primäre Polydipsie ausgeschlossen und der Patient kann ohne Gefahr Vasopressin erhalten, damit zwischen zentralen D. I. und renalem D. I. unterschieden werden kann („Weg 1“ Abbildung 2). Beim zentralen D. I. kommt es zur Konzentrierung des Harnes (Anstieg der Urin-Osmolalität > 50 Prozent), beim renalem D. I. ist der Harn kaum oder nicht konzentriert (s. Abbildung 3). Steigt die Plasma-Osmolalität während des

Durstversuches nicht an, muss davon ausgegangen werden, dass der Proband getrunken hat und der Test sollte unter Kontrolle wiederholt werden.

Diese Diagnosemethode („Weg 1“) wird als „indirekter Test“ in der Literatur bezeichnet, da das Vasopressin nicht gemessen wird. Sie hat Lücken bei der Differentialdiagnose der Patienten mit partiellem D. I., insbesondere in der Abgrenzung zu Patienten mit primärer Polydipsie. Daher wird heute nach Möglichkeit ein Test mit Vasopressin-Bestimmung durchgeführt.

Diese Methode wird als „direkter Test“ bezeichnet („Weg 2“, Abbildung 2)^{50, 73}. Sie ist der Goldstandard⁴⁶ und wird – wenn verfügbar - bei allen Patienten mit Polyurie/Polydipsie im Durstversuch angewandt.

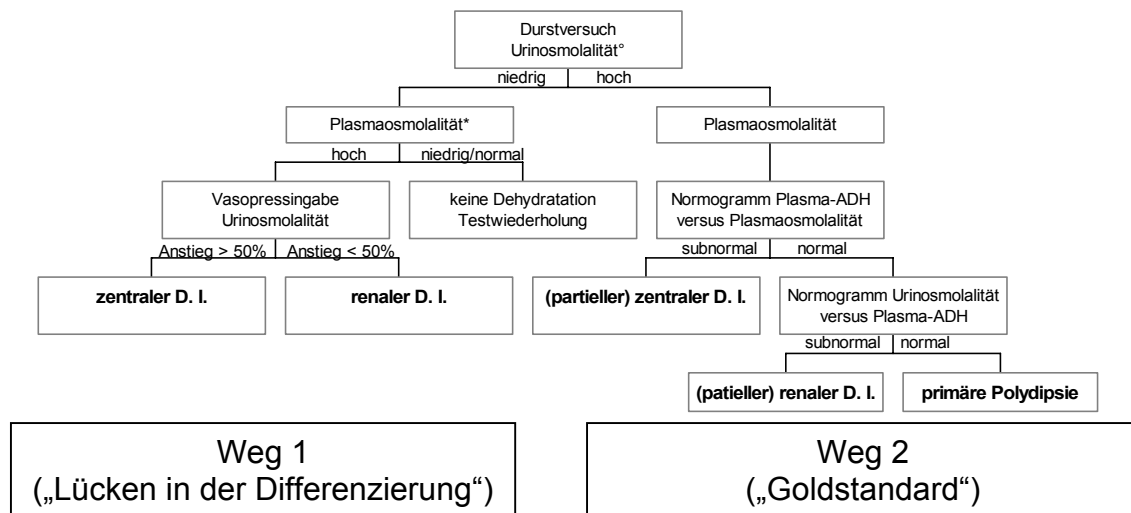


Abbildung 2: Diagnostik des Diabetes Insipidus (in Anlehnung an⁴⁷).

°Urin-Osmolalität gilt als hoch bzw. niedrig, wenn sie über bzw. unter 300 mosmol/kg liegt.

*Plasma-Osmolalität gilt hier als hoch, wenn sie über 295 mosmol/kg liegt.

Kommt es im Durstversuch zur leichten Harnkonzentrierung (Weg 2, Abbildung 2), sind drei verschiedene Diagnosen möglich:

- 1) Partieller zentraler D. I.,
- 2) Partieller renaler D. I.,
- 3) Primäre Polydipsie.

Die Differentialdiagnose der drei Typen ist über die Gabe von Vasopressin am Ende des Durstversuches nicht eindeutig möglich. In Abbildung 3 ist der Verlauf beim partiellen zentralen D. I. nach der Vasopressin-Gabe idealtypisch dargestellt.

Der wesentlich deutlichere Anstieg im Vergleich zur primären Polydipsie wird so eindeutig nicht bei allen Patienten mit partiellem zentralen D. I. gesehen, obwohl - wie oben beschrieben - das Vermögen, den Urin zu konzentrieren, beim partiellen zentralen D. I. größer sein soll.

Zur besseren Differenzierung werden daher Plasma-Vasopressin, Plasma- und Urin-Osmolalität bestimmt.

Liegt das Plasma-Vasopressin niedrig zur Plasma-Osmolalität, handelt es sich um einen (partiellen) zentralen D. I. Bei einem normalem Verhältnis sollte das Verhältnis von Urin-Osmolalität zu Plasma-Vasopressin dargestellt werden. Bei einem normalen Verhältnis dieser Gegenüberstellung handelt es sich um eine primäre Polydipsie, bei einer niedrigen Urin-Osmolalität im Verhältnis zum Plasma-Vasopressin handelt es sich um einen (partiellen) renalen D. I.

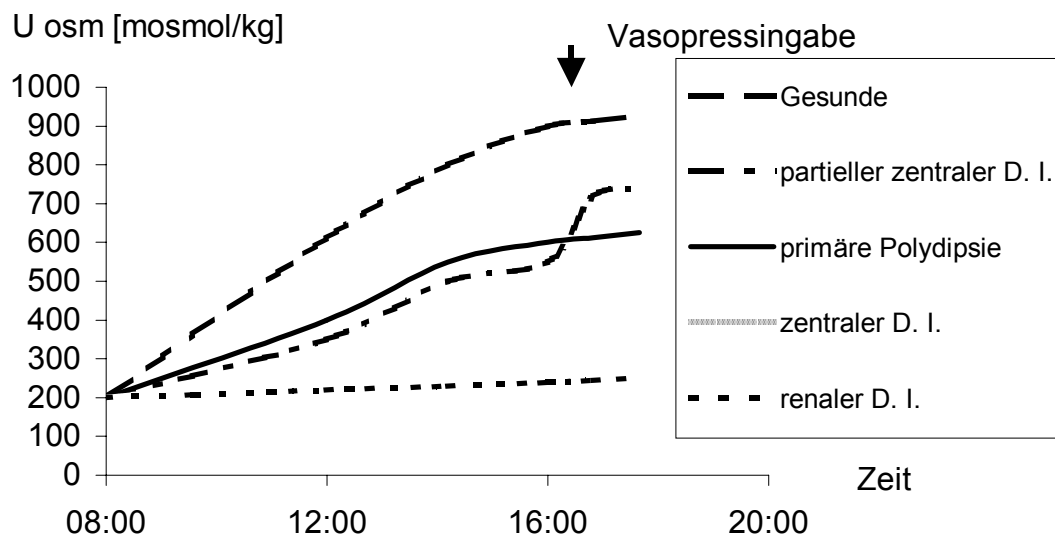


Abbildung 3: Idealtypische Darstellung der Urin-Osmolalität während des Durstversuches bei Gesunden und verschiedenen Patientengruppen.

Falls eine primäre Polydipsie nicht ausgeschlossen ist, darf wegen der Gefahr der Hyperhydratation nur sehr vorsichtig Vasopressin oder ein Vasopressin-Analogon zur Differentialdiagnose renal/zentral gegeben werden. Es muss unbedingt darauf geachtet werden, dass der Patient nicht zu viel trinkt.

In Abbildung 4 ist die Auftrennung zwischen Patienten mit partiellem zentralen D. I. und primärer Polydipsie durch Bestimmung von Plasma-Vasopressin und Plasma-

Osmolalität am Ende eines Durstversuches gut zu sehen (Die Werte sind aus der endokrinologischen Abteilung des Universitätsklinikum Benjamin Franklin, Berlin. Entsprechende Normogramme werden von den verschiedenen Zentren mit dem jeweils entwickelten „Sensitiv-Assay“ zur Differentialdiagnose gestellt, z. B. Robertson ⁴⁷).

Die Differenzierung von partiellem zentralen D. I. und primärer Polydipsie ist die wichtigste und schwierigste Unterscheidung bei der Differentialdiagnose Polyurie/Polydipsie ^{46, 47, 50, 74}.

Über den Weg 2 ist selbstverständlich ebenso wie bei den partiellen Ausprägungen eine Differenzierung der vollen Ausprägung des renalen und zentralen D. I. möglich, so dass heute ausschließlich die Differentialdiagnose über den Weg 2 erfolgt.

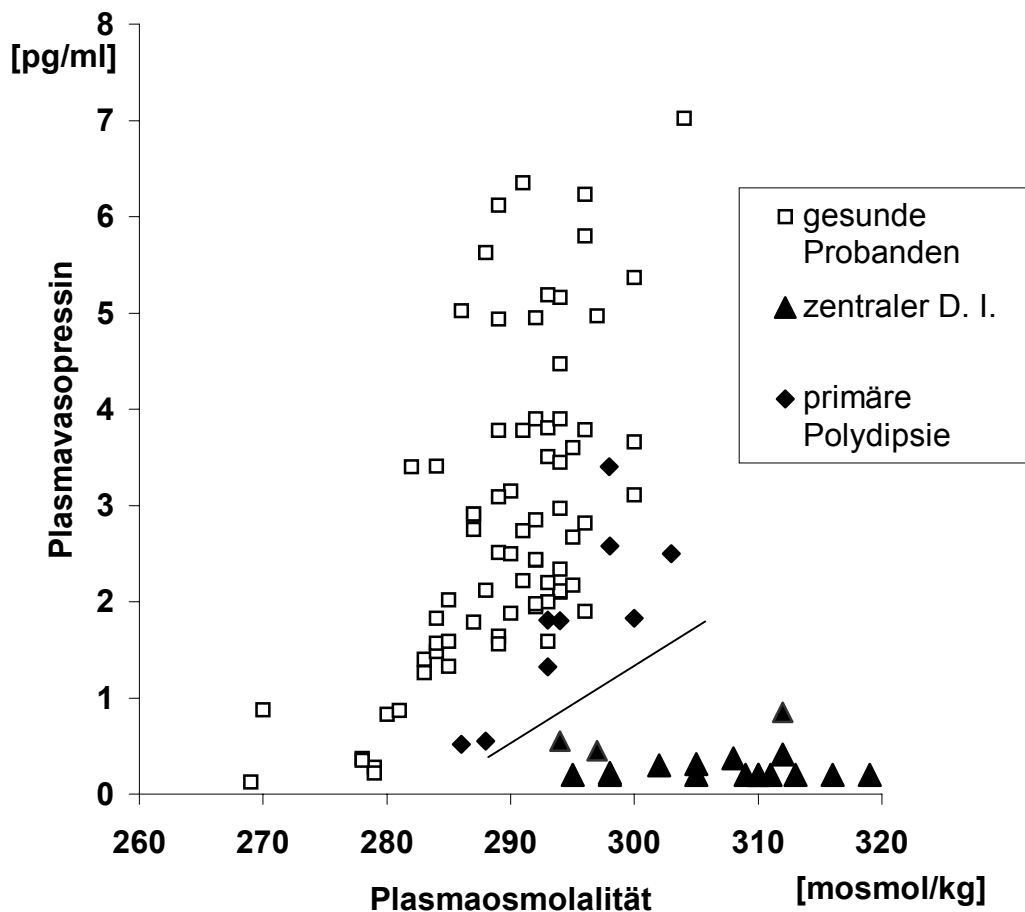


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Relation des Plasma-Vasopressins gegenüber der Plasma-Osmolalität: Exakte Differentialdiagnose zwischen zentralem Diabetes Insipidus (z. D. I.) und primärer Polydipsie

1.4.4 Vasopressin-Bestimmung im Urin

Bei der Diagnosestellung nach dem oben beschriebenen Verfahren wurde auf die Bestimmung der Osmolalität im Plasma und Urin und auf die Bestimmung von Vasopressin im Plasma zurückgegriffen.

Ein Problem stellt die Sensitivität der zur Verfügung stehenden Radioimmunoassays dar. In endokrinologischen Zentren wie am Universitätsklinikum Benjamin Franklin stehen meist hochsensitive Tests, mit einer Sensitivität im Bereich von 0,1 – 0,5 ng/l^{21, 34, 75, 76}, zur Verfügung. Die Normalwerte liegen bei diesen Tests unter 1,0 ng/l (ca. 0,3 bis 0,9 ng/l)⁷⁶. Kommerziell erhältliche Tests haben jedoch meist eine Sensitivität, die oberhalb 1,0 ng/l liegt und sind daher kaum geeignet für die Differentialdiagnose Polyurie/Polydipsie.

Da im Urin das Vasopressin in höheren Konzentrationen als im Plasma vorkommt^{19, 78}, ist die im Urin ausgeschiedene Menge Vasopressin eventuell ein diagnostisch nützlicher Parameter.

1972 konnten Miller et al. Patienten mit zentralem D. I. (kein Nachweis von Vasopressin im Urin) und mit partiellem zentralen D. I. (während des Durstversuches konnte Vasopressin nachgewiesen werden) mit Hilfe der Vasopressin-Bestimmung im Urin differenzieren⁷⁷. Verschiedene Gruppen bestimmten in den folgenden Jahren das Vasopressin im Urin. Padilla et al. stellten erhöhte Werte bei Kindern nach Kopftraumata und bei Kindern mit bakterieller Meningitis fest^{79, 80}.

Puri et al. fanden, dass Hypertoniker höhere Mengen an Vasopressin im Urin ausscheiden und folgerten daraus, dass das Vasopressin an der Pathogenese des essentiellen Hypertonus beteiligt sein könnte⁸¹.

Dunger et al. führten Durstversuche mit Vasopressin-Bestimmungen im Urin zur Untersuchung der Hypophysenhinterlappenfunktion bei Kindern durch⁸². Mit der Bestimmung von Osmolalität und Vasopressin im Urin am Ende einer siebenstündigen Durstphase konnte er Patienten mit partiellem und komplettem zentralen D. I., mit renalem D. I. und mit „Compulsive water drinking“ differenzieren. Alle Kinder mit „Compulsive water drinking“ boten normale Werte für die beiden erhobenen Parameter. Am Ende des Tests lag das Urin-Vasopressin zwischen 124 und 348 pg/ml bei Gesunden, bei kleiner als 11 pg/ml bei komplettem zentralen D. I. und zwischen 6,5 und 58 pg/ml bei Kindern mit partiellem zentralen D. I.

Entsprechende Untersuchungen bei Erwachsenen sind bisher nicht durchgeführt worden.

Moses führte 1989 an 11 gesunden Probanden Kochsalzbelastungsteste durch und konnte klare Korrelationen zwischen Urin-Vasopressin und Plasma-Vasopressin feststellen⁸³.

Die Bestimmung des Vasopressins im Urin zur Unterstützung der Differentialdiagnose der Symptome Polyurie/Polydipsie ist bisher keine etablierte Methode. Es konnte aber in Studien gezeigt werden, dass sie valide durchgeführt werden kann und die Differentialdiagnose ermöglichen kann.

1.4.5 Therapeutische Strategien und deren Kontrolle

Die Therapie der Wahl des zentralen D. I. ist die Gabe von Vasopressin-Analoga, wie 1-Desamino-8-Arginin Vasopressin (Desmopressin oder DDAVP bzw. DDADH) (Minirin®).

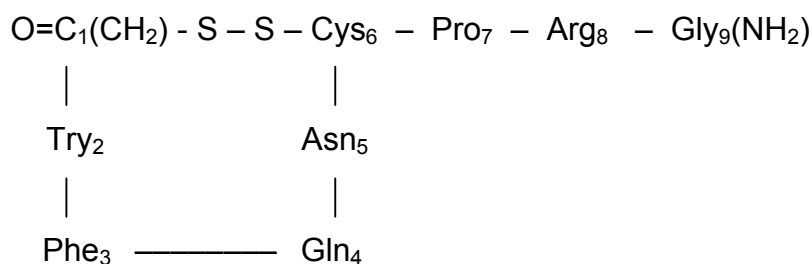


Abbildung 5: Molekularer Aufbau des Desmopressins.

Das Desmopressin hat die 12-fache antidiuretische Wirkung im Vergleich zu Vasopressin, jedoch nur 1/250stel der vasokonstriktorischen Fähigkeit⁸⁴. Es wird in einer Dosierung von 5 bis 20 µg alle 8, 12 oder 24 Stunden intranasal als Spray, subcutan (s. c.) oder intravenös (i. v.) gegeben. Die s. c.- oder i. v.-Gabe ist v. a. für sehr junge Kinder oder für postoperative Patienten geeignet⁸⁵. Chanson et al.⁸⁶ berichten über die kontinuierliche i. v. Gabe von sehr geringen Dosen bei bewusstlosen postoperativen Patienten. Der Vorteil dieser Applikationsart ist die gute Steuerbarkeit, so dass drei Stunden nach Beendigung der Infusion der Medikamenteneffekt verschwand.

Es existieren verschiedene Studien zur oralen Gabe, wobei oral 10- bis 40-fach höhere Dosen gegeben werden müssen als nasal⁸⁷. Bei letztgenannter

Applikationsart ist die biologische Aktivität inkonstant, da Unterschiede in der Resorption von Tag zu Tag existieren⁸⁸. Dennoch ist die orale Gabe eine Alternative zu den anderen Applikationsformen, wenn diese nicht durchführbar sind.

Die Dosen müssen individuell angepasst werden. Der Patient sollte selbst auf Durst und Urin-Menge achten, um Überdosierungen und damit Hyperhydratation und Hyponatriämie zu vermeiden. Tritt dieses auf, sollte die Behandlung abgebrochen werden und der Patient erneut getestet werden⁴⁶.

Eine Therapie des renalen D. I. mit Vasopressin bzw. Vasopressin-Analoga ist nur bei der inkompletten Form möglich. Es werden extrem hohe Dosen (200 bis 400 µg) DDADH nasal verabreicht.

Die Polyurie, auch bei komplettem renalen D. I., kann zusätzlich durch eine salzarme Diät und die Gabe von Thiaziddiuretika, Amilorid oder Indomethacin um 50 bis 70 Prozent reduziert werden⁴⁶.

Der Schwangerschafts-D. I. wird genauso mit DDADH behandelt wie der zentrale D. I. Das DDADH ist resistent gegen den Abbau durch die Vasopressinase, die eine Cystein-Aminopeptidase ist, da dem DDADH das Cistein an Position eins fehlt⁴⁹.

Bei der Beurteilung des Therapieverlaufes ist jedoch zu beachten, dass der Serumnatriumspiegel bei Schwangeren grundsätzlich um ca. 5 mmol/l niedriger liegt. Die Therapie sollte sofort gestoppt werden, wenn die Symptome des D. I. nachlassen, was meist zwei Wochen nach der Geburt der Fall ist⁴⁶.

1.5 Fragestellung

Vor über 25 Jahren konnten Miller und Moses¹⁹ zeigen, dass die Konzentration von Vasopressin im Urin wesentlich höher ist als im Plasma. Dunger et al.⁸² haben die Bestimmung von Vasopressin im Urin durchgeführt, da Blutuntersuchungen von Kindern schlecht toleriert werden. Es gelang eine Differenzierung der verschiedenen Ursachen der Symptome Polyurie/Polydipsie.

Kommerziell erhältliche Tests haben meist eine geringe Sensitivität und sind daher kaum geeignet für die Differentialdiagnose Polyurie/Polydipsie über die Bestimmung des Vasopressins im Plasma. Eine Zulassung der kommerziellen Tests für die Bestimmung des Vasopressins im Urin existiert meist nicht.

Daraus ergaben sich folgende Fragen, die im Rahmen dieser Arbeit beantwortet werden sollten:

- 1) Kann in einem Erwachsenen-Kollektiv die Differentialdiagnose Polyurie/Polydipsie mit einem Durstversuch mit Bestimmung des Urin-Vasopressins anstatt des Plasma-Vasopressins (Goldstandard) erfolgen? Dabei ist besonders auf die Differenzierung der Patienten mit partiellem zentralen D. I. und primärer Polydipsie zu achten.
Einen Schritt weiter geht die Frage, ob auf eine Blutentnahme zur Diagnose ganz verzichtet werden kann, wenn eine sichere Diagnose nur mit im Urin erhobenen Parametern möglich ist.
- 2) Ist für die Bestimmung des Vasopressins im Urin ein Radioimmunoassay mit geringerer Sensitivität, als dies für die Bestimmung des Vasopressins im Plasma bei dieser Differentialdiagnose notwendig ist, verwendbar? Es wurde auf einen Assay zurückgegriffen, der für die Bestimmung des Vasopressins im Plasma zugelassen ist.

Weiter sollte im Rahmen dieser Arbeit die folgende Frage beantwortet werden:

- 3) Können Modelle entwickelt werden, die die Differentialdiagnose mit Hilfe von Formeln erlauben?