

3 Ergebnisse

3.1 *Klinisches Bild der Patienten bei Diagnosestellung*

Insgesamt wurden 28 Patienten untersucht. Bei 18 Patienten wurde ein zentraler Diabetes Insipidus (z. D. I.) diagnostiziert. Bei neun Patienten wurde als Ursache für das erhöhte Trink- und Harnvolumen eine primäre Polydipsie festgestellt. Ein Patient hatte einen renalen Diabetes Insipidus (r. D. I.)

Diese Diagnosen wurden nach dem klinischem Bild und einen Durstversuch mit Bestimmung von Plasma-Vasopressin und Osmolalität im Plasma und im Urin, wie es dem Goldstandard entspricht, gestellt. Es wurde bei der Interpretation des Testes wie im Schema Abbildung 2 (Weg 2) dargestellt vorgegangen. In Kapitel 3.3.1 ist das Vorgehen ausführlich beschrieben.

Tabelle 3: Ursachen und Häufigkeitsverteilungen der Störungen der untersuchten Patienten mit Polyurie/Polydipsie.

Art der Störung	Anzahl der Patienten
zentraler D. I.	18
idiopathisch	6
postoperativ	7
Metastase	1
Histiozytose X	2
Makroadenom	1
Einblutung	1
primäre Polydipsie	9
Psychose	1
renaler D. I.	1
genetisch bedingt	1

Nach der Literatur kommt ein D. I. häufiger bei Männer als bei Frauen vor¹⁴. In dieser Studie kommt für den D. I. mit 13 Frauen zu sechs Männern ein gegenteiliges Verhältnis heraus. Auch bei der primären Polydipsie sind die Frauen in dieser Studie häufiger vertreten (7/2).

Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose betrug im Mittelwert 46 und im Median 44 Jahre mit einer Streubreite von 21 bis 71 Jahren. Das Durchschnittsalter der Teilgruppen ist ähnlich: zentraler D. I. 48 Jahre (nach Literaturangabe¹⁴ 24 Jahre),

primäre Polydipsie 43 Jahre. Auch wenn nur die Patientengruppe mit idiopathischem z. D. I. berücksichtigt wird, liegt das mittlere Alter bei 48 Jahren.

Die Ursachen des z. D. I. sind bei sieben Patienten verschiedene Operationen, bei sechs Patienten handelt es sich um einen idiopathischen D. I., zwei Patientinnen sind an einer Histiozytose X erkrankt und eine weitere Patientin hat eine Metastase eines invasiven-duktales Mamma-Karzinoms im Sellabereich. Ein Patient mit einem partiellen z. D. I. hat ein Makroadenom, das zusätzlich zu einer kompletten Hypophysenvorderlappeninsuffizienz führt. Bei einem Patienten ist die Ursache für eine komplette Hypophyseninsuffizienz wahrscheinlich in einer Einblutung in eine Hypophysenzyste zu sehen.

Bei den Operationen handelte es sich in einem Fall um eine transsphenoidale Eröffnung und Entleerung einer intra- und suprasellären Dermoidzyste, bei drei Fällen um eine transsphenoidale Entfernung von Makroadenomen bei Morbus Cushing und bei zwei weiteren um eine transkraniale Kraniopharyngeom-Entfernung sowie eine transsphenoidale Hypophysenadenom-Exstirpation bei immunhistochemisch nachgewiesener FSH-Expression (V. a. Gonadotropinom). Der z. D. I. trat von unmittelbar nach bis fünf Monate nach der jeweiligen Operation auf.

Fünf der sieben operierten Patienten zeigten bereits vor den Operationen eine komplette Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz (HVL-Insuffizienz). Bei keiner Person mit idiopathischer Ursache des z. D. I. wurde eine Einschränkung des HVL festgestellt.

Bei einem multimorbiden Patienten mit langjährigem insulinpflichtigen Diabetes mellitus mit Spätfolgen, einer Panarteritis nodosa und einem cerebralem Krampfleiden trat eine komplette HVL-Insuffizienz bereits zwei Jahre vor Diagnose des z. D. I. auf. Als Ursache der HVL-Insuffizienz ist wahrscheinlich eine Einblutung in eine Hypophysenzyste, die kernspintomographisch nachgewiesen werden konnte, zu sehen. Der z. D. I. ist mit großer Wahrscheinlichkeit auf diese Veränderung zurückzuführen.

Eine Patientin mit der Diagnose Histiozytose X entwickelte bereits vier Monate vor dem z. D. I., damit 11 Monate nach der Erstdiagnose der Histiocytose X, eine komplette HVL-Insuffizienz.

Die zweite Patientin mit der erst spät gestellten Diagnose Histiozytose X hat als weitere endokrinologische Störung eine sekundäre Amenorrhoe. In einer kernspintomographischen Untersuchung der Hypophyse wurde bei ihr eine Auftreibung des Hypophysenstiels beschrieben, die wahrscheinlich für beide Symptome verantwortlich ist.

Die Patientin mit der Metastase im Sellabereich zeigte zum Zeitpunkt des Durstversuches im Insulinhypoglykämietest eine leichte Einschränkung der ACTH-Cortisol-Achse (normaler Ausgangswert, aber nicht ausreichende Stimulierbarkeit). Der Befund spricht für eine Therapienotwendigkeit in Belastungssituationen (z. B. bei fieberhafter Erkrankung).

Bei einem Patienten mit partiellem z. D. I. trat plötzlich eine später komplette HVL-Insuffizienz auf. Da in der Kernspintomographie keine Zeichen einer Einblutung zu sehen sind, ist an eine Apoplexie eines Hypophysentumors als Ursache der Symptome zu denken.

Die Patientin mit einer wahrscheinlich psychotisch bedingten primären Polydipsie hat zusätzlich eine Hyperthyreosis factitia. Eine HVL-Tumorexstirpation 17 Jahre vor dem Krankenhausaufenthalt steht in keinem Zusammenhang mit den Diagnosen, da die Symptome viele Jahre später auftraten.

Unter den primären Polydriptikern gibt es drei Patienten mit Insult, Subarachnoidalblutung oder HVL-Tumorexstirpation in der Vergangenheit. Eine Schädigung des Durstzentrums im Rahmen dieser Ereignisse ist vorstellbar. Eine weitere Person hat in ihrer Krankengeschichte eine Depression. Evtl. liegen dort die Ursachen für die hohen Trinkmengen (10 l).

Unter den zusätzlichen Erkrankungen sind einige, die im Zusammenhang mit dem D. I. stehen. So hatte eine Patientin kurz vor der Erstdiagnose des z. D. I. erstmals einen generalisierten Krampfanfall, der auf eine Störung im Elektrolythaushalt zurückzuführen war. Ähnliches gilt für eine Patientin mit primärer Polydipsie, die auch im Rahmen einer Elektrolytentgleisung einen Krampfanfall erlitt.

Die Therapien ergeben sich zum Großteil aus den Diagnosen. Über die zusätzliche Substitution von Sexualhormonen wurde individuell entschieden. Ein Patient erhielt Prednisolon statt Hydrocortison, da er damit bei Klinkaufnahme eingestellt war. Eine

Patientin hatte mit und ohne Desmopressin eine tägliche Trink- und Urin-Menge von sieben Liter, daher wurde die Zusatzdiagnose renaler D. I. getroffen und eine Behandlung mit Desmopressin abgebrochen.

Eine Patientin reagierte mit zentral nervösen Nebenwirkungen nach der Gabe von einem Hub Desmopressin zur Nacht. Diese Symptome konnten auf weiter fortbestehende und letztendlich inadäquate Trinkmengen sowie auf eine hieraus resultierende mäßige Hyponatriämie zurückgeführt werden. Daraus ergab sich die Zusatzdiagnose primäre Polydipsie und das Gebot äußerster Zurückhaltung bei der Desmopressin-Therapie. Die einzelnen Befunde sind in Tabelle 4 und Tabelle 5 dargestellt.

Das 24 Stunden Trinkvolumen aller untersuchten Patienten variierte von drei Litern (l) bis 12 l mit einem Mittelwert von 6,3 l. Hier zeigte sich ein nicht signifikanter (die Konfidenzintervalle überschneiden sich) Unterschied in den beiden Teilgruppen: z. D. I. 6,7 l (95 Prozent Konfidenzintervall (CI) 5,4 bis 7,9 l), primäre Polydipsie 5,2 l (95 Prozent CI 3,9 bis 6,6 l).

Die Nykturie variierte ebenso wie das nächtliche Trinken zwischen null und sieben mal.

Tabelle 4: Klinische Parameter der 28 untersuchten Patienten

Pat.-Nr. / Initialien	Geschl. / Alter	Diagnose nach Goldstandard	Ätiologie/Auftreten nach Operation	U-Vol. in 24h	Nyktu.	nächtl. Trinken
1 U. S.	m / 21	D. I. z.	idiopathisch	12 l		
2 M. F.	w / 52	D. I. z.	Dermoidzyste postoperativ/1 Monat	5 l	2 x	1 x
3 S. M.	w / 44	D. I. z.	Morbus Cushing postoperativ/1 Monat	7 l	2 x	2 x
4 M. S.	w / 50	D. I. z.	idiopathisch	7 l	3 x	3 x
5 M. H.	m / 31	D. I. z.	idiopathisch	12 l	4 x	7 x
6 C. K.	w / 35	D. I. z.	Kraniopharyngeom postoperativ/5 Monate	4 l	2 x	2 x
7 S. W.	w / 32	D. I. z.	Histiozytose X	7 - 8	5 x	5 x
8 C. L.	w / 53	D. I. z.	idiopathisch	4 - 5	1 x	1 x
9 I. Q.	w / 68	D. I. z.	idiopathisch	6 - 8	5 - 7 x	5 - 7 x
10 U. D.	w / 71	D. I. z.	Histiozytosis X	4 l		
11 G. Z.	m / 68	D. I. z.	Einblutung in eine Hypophysenzyste	5 l		
12 L. M.	m / 45	D. I. z.	Makroadenom (FSH exprimierend), postoperativ/sofort	7 l		
13 I. B.	w / 58	D. I. z.	Kraniopharyngeom postoperativ/sofort	8 l	3 x	4 x
14 Z. P.	w / 34	D. I. z.	Morbus Cushing postoperativ/sofort	6 l	2 x	3 x
15 I. T.	w / 42	D. I. z.	Metastase in Sella	2 - 3 l	2 x	
16 A. S.	w / 66	partieller D. I. z.	idiopathisch	6 l	5 x	5 x
17 S. K.	m / 43	partieller D. I. z.	Makroadenom	10 l	4x	
18 M. St.	w / 51	partieller D. I. z.	Morbus Cushing postoperativ/2 Monate	3 l	1 x	1 x
19 C. S.	w / 61	primäre Polydipsie		2,7 l	1 x	
20 E. R.	m / 24	primäre Polydipsie		6 l		
21 M. O.	m / 57	primäre Polydipsie		4 l		
22 E. K.	w / 59	primäre Polydipsie		6 l		
23 T. S.	w / 44	primäre Polydipsie		10 l		
24 I. S.	w / 36	primäre Polydipsie		3 - 4 l	2 x	
25 L. V.	w / 25	primäre Polydipsie		5 l		
26 R. M.	w / 37	primäre Polydipsie	Psychose	5 l	1 x	2 x
27 A. Sa.	w / 42	primäre Polydipsie		4 l	6 x	4 x
28 S. B.	m / 25	renaler D. I.	x-chromosomal	10 l	3x	4x

Pat.-Nr.: Patientennummer, Geschl.: Geschlecht, U-Vol.: Urin-Volumen, Nyktu.: Nykturie, nächtl.: nächtliches, w: weiblich, m: männlich, D. I. z.: Diabetes Insipidus zentralis, l: Liter,

Tabelle 5: Weitere klinische Parameter der 28 Patienten.

Pat.-Nr.	weitere endokrinol. Störungen	zusätzliche Erkrankungen	Medikation
Patienten mit Diabetes Insipidus centralis			
1 U. S.	keine	subpelvine Harnleiterstenose bds.	Minirin® Rhinette je 1 morgens und zur Nacht (m. u. z. N.)
2 M. F.	HVL-Insuf. komplett	keine	Hydrocortison Levothyroxin Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
3 S. M.	HVL-Insuf. komplett	tiefe Beinvenenthrombose	Marcumar Hydrocortison Levothyroxin Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
4 M. S.	Insulinpflichtiger Diabetes mellitus V. a. renalen D. I.	Neuropathie unklarer Genese	Insulin Minirin® im Verlauf abgesetzt
5 M. H.	keine	keine	Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
6 C. K.	HVL-Insuf. komplett	keine	Hydrocortison Levothyroxin Estron- und Equilin-3-hydrogensulfat Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
7 S. W.	Sekundäre Amenorrhoe	keine	Östradiol und Gestagen Minirin® N.-spray 2 m. u. 1 z. N.
8 C. L.	keine	arterieller Hypertonus, Krampfanfall	Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.
9 I. Q.	keine		Minirin® N.-spray z. N. 1 Hub jeden 2. Tag
10 U. D.	HVL-Insuf. komplett	malignes Melanom am Fuß	Hydrocortison Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.
11 G. Z.	HVL-Insuf. komplett, Diabetes mellitus	Cerebrales Krampfleiden, Panarteritis nodosa	Phenytoin Insulin Prednisolon Levothyroxin Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.
12 L. M.	Partielle sekundäre Hypothyreose	keine	Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.
13 I. B.	HVL-Insuf.	keine	Hydrocortison Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.
14 Z. P.	HVL-Insuf.	keine	Hydrocortison Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
15 I. T.	HVL-Insuf. inkomplett, Akromegalie	metastasierendes Mamma-Carcinom	bei Erkrankung/Stress Hydrocortison Minirin® N.-spray 1 Hub z. N.

Pat.-Nr.	weitere endokrinol. Störungen	zusätzliche Erkrankungen	Medikation
Patienten mit partiellem Diabetes Insipidus zentralis			
16 A. S.	keine	arterieller Hypertonus, rechtshirniger Insult	keine
17 S. K.	HVL-Insuf. komplett	keine	Hydrocortison Levothyroxin Testosteron Wachstumshormon Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
18 M. St.	HVL-Insuf. komplett	arterielle Hypertonie, Osteoporose, Z.n. LWS-Operationen, Diabetes mellitus, bilaterale Adrenalektomie wegen Cushing-Syndrom	Doxazosin Hydrocortison Fludrocortison Minirin® N.-spray je 1 Hub m. u. z. N.
Patienten mit primärer Polydipsie			
19 C. S.	keine	neurologisch bedingte Restharnbildung	keine
20 E. R.	keine	keine	keine
21 M. O.	keine	keine	keine
22 E. K.	keine	Subarachnoidalblutung, arterieller Hypertonus	keine
23 T. S.	keine	Depression	keine
24 I. S.	keine	Generalisierter Krampfanfall	keine
25 L. V.	keine		keine
26 R. M.	Hyperthyreosis factitia, Sek. Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie	Operation eines HVL- Tumors 1981, Psychose	kurzzeitig Propranolol
27 A. Sa.	keine	keine	keine
Patient mit renalem Diabetes Insipidus			
28 S. B.	keine	keine	keine

HVL: Hypophysenvorderlappen, Insuf.: Insuffizienz, N.-Spray: Nasen-Spray, m.: morgens, z. N.: zur Nacht

Die Durchführung der Durstversuche war unproblematisch bei den Patienten. Bei vier Patienten mit symptomatischen z. D. I. musste der Durstversuch wegen unerträglichen Durstes um 12.00 Uhr, 14.00 Uhr (2x) bzw. 15.00 Uhr abgebrochen werden. Die Gesamtergebnisse sind in der Tabelle 12 im Anhang wiedergegeben.

3.2 Methoden-Evaluation

3.2.1 Korrelation zwischen der Methode nach Morton und dem Nichols[®]-Assay (Vasopressin-Bestimmung im Urin)

Als Differenzierungsparameter wurde in dieser Arbeit die Bestimmung des Vasopressins im Urin untersucht. Bei den Probanden wurde das Vasopressin im Urin durch die Methode nach Morton (mit zusätzlicher Verdünnung der Urine) und mit dem Nichols[®]-Assay bestimmt. Abbildung 11 gibt die Korrelation zwischen diesen beiden Radioimmunoassay-Methoden wieder. Insgesamt gingen 62 Wertepaare in die Korrelation ein.

Die Korrelation ist nach Pearson und nach Spearman auf einem Niveau von $p < 0,001$ signifikant (zweiseitig). Der Korrelationskoeffizient r liegt bei 0,77, die Regressionsgrade lautet $y = 0,71 x + 7,5$. Daraus folgt, dass mit der Methode nach Morton 40 Prozent höhere Werte gemessen werden.

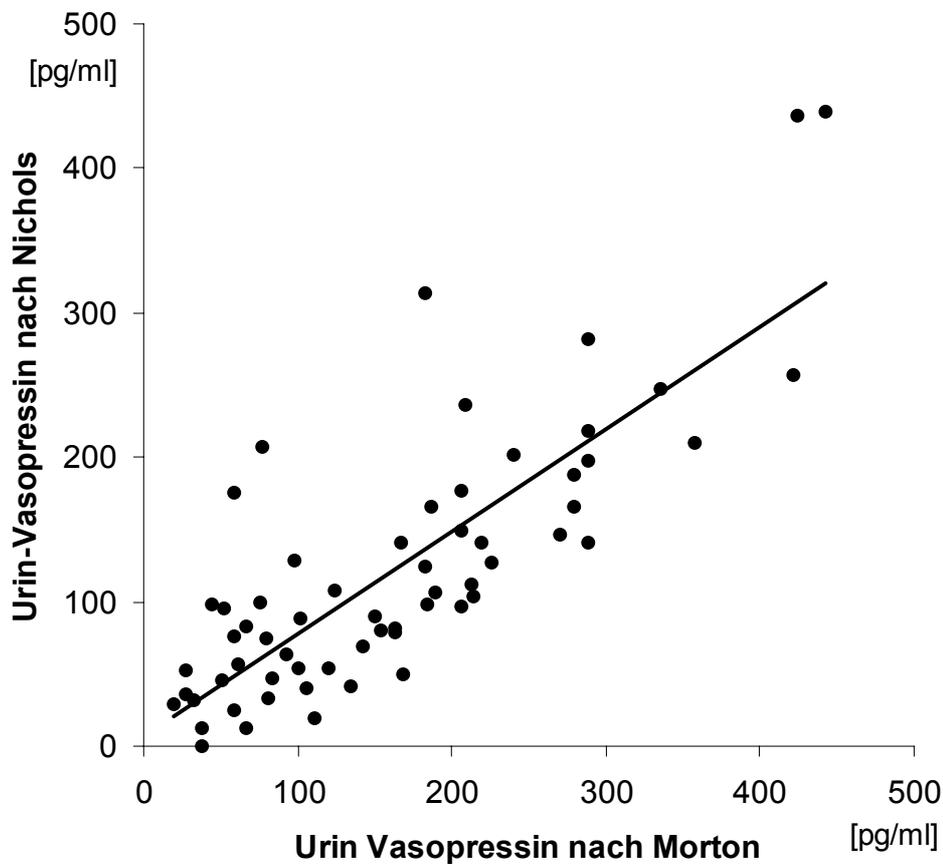


Abbildung 11: Darstellung der Bestimmung des Urin-Vasopressins auf zwei verschiedene Arten (nach Morton und mit Nichols[®] Kit). Die Korrelation ist hochsignifikant (siehe Text).

Abbildung 12 stellt die Korrelation zwischen dem Nachweis von Vasopressin im Urin mit dem Nichols[®]-Assay und von Vasopressin im Plasma mit der Methode nach Morton dar. Die Korrelationen nach Pearson und nach Spearman sind auf einem Niveau von $p < 0,001$ ebenfalls signifikant (zweiseitig). Der Korrelationskoeffizient r liegt bei 0,59. Insgesamt gingen 97 Wertepaare in die Korrelation ein.

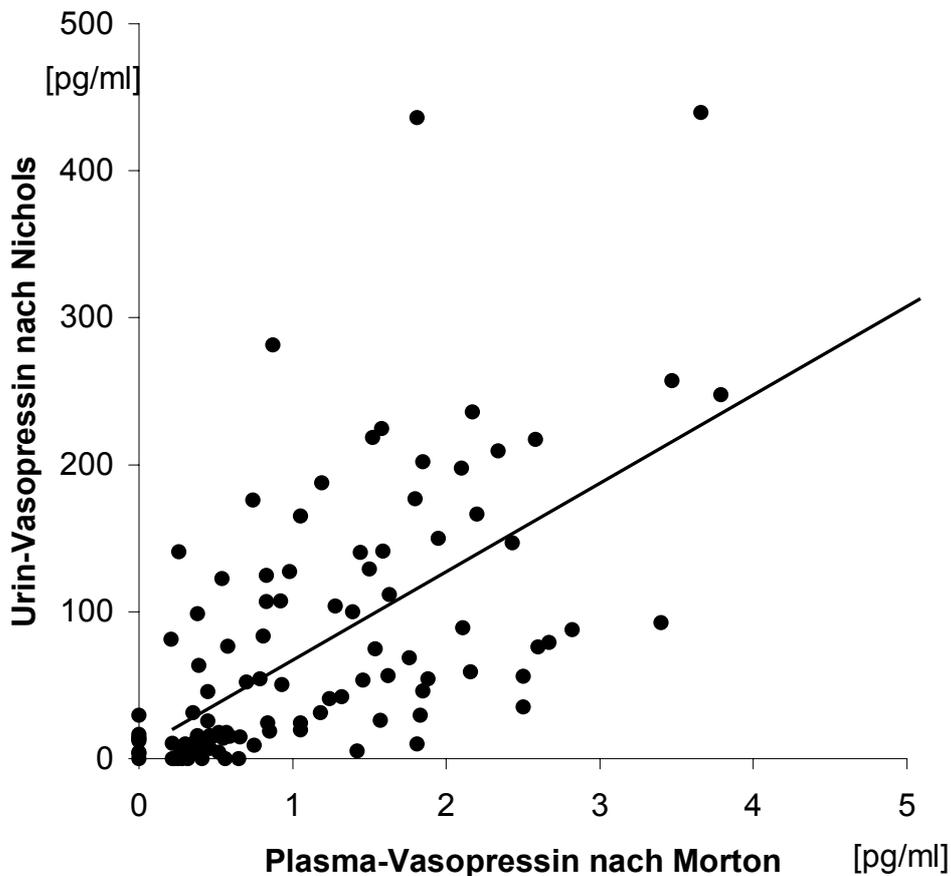


Abbildung 12: Urin-Vasopressin (Nichols®) versus Plasma-Vasopressin (Morton).

3.2.2 Vasopressin-Konzentration im Urin und Ausscheidungsrate des Vasopressins

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen der Vasopressin-Ausscheidungsrate (Vasopressin pro Zeit im Urin) und der Vasopressin-Konzentration im Urin bei Bestimmung mit dem Nichols® Kit (zweiseitig nach Pearson bei $n = 39$, $r = 0,527$, $p < 0,001$) (Abbildung 13). Wird das Wertepaar des Patienten mit renalem D. I. weggelassen, ist die Korrelation noch deutlicher ($n = 38$, $r = 0,95$, $p < 0,00001$).

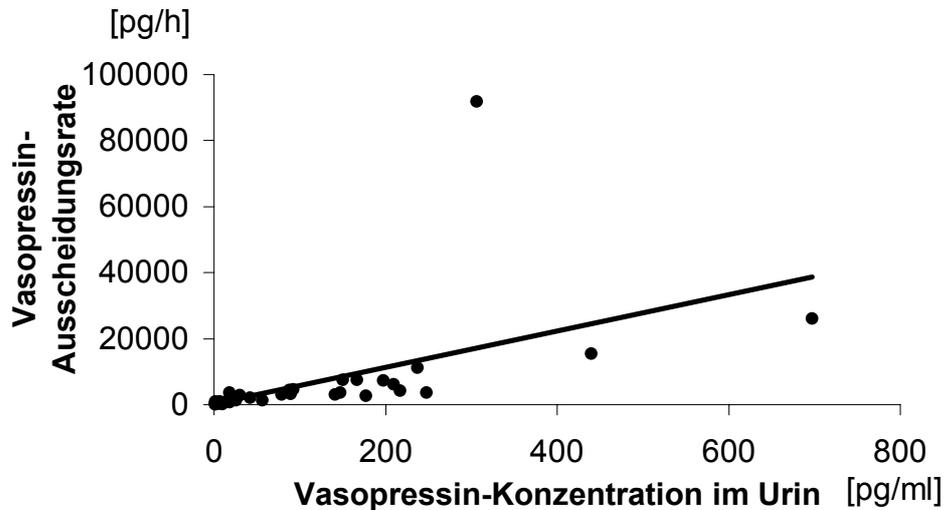


Abbildung 13: Korrelation Vasopressin-Ausscheidungsrate und Vasopressin-Konzentration im Urin.

Wenn bei der Differentialdiagnose der verschiedenen Patientengruppen die Vasopressin-Konzentration im Urin [pg/ml] der Vasopressin-Menge im Urin pro Zeit [pg/h] gegenübergestellt wird (Abbildung 14 und 15), zeigt sich, dass die Vasopressin-Konzentration eher eine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Diagnosen bietet als die absolute Menge des pro Stunde ausgeschiedenen Vasopressins.

Hinzu kommt, dass bei Patienten mit Restharn oder anderen Harnableitungsstörungen die Bestimmung der Urin-Mengen oft ungenau ist, so dass unter diesen Umständen die Vasopressin-Konzentration ein genauerer Wert ist, um Patienten zu vergleichen.

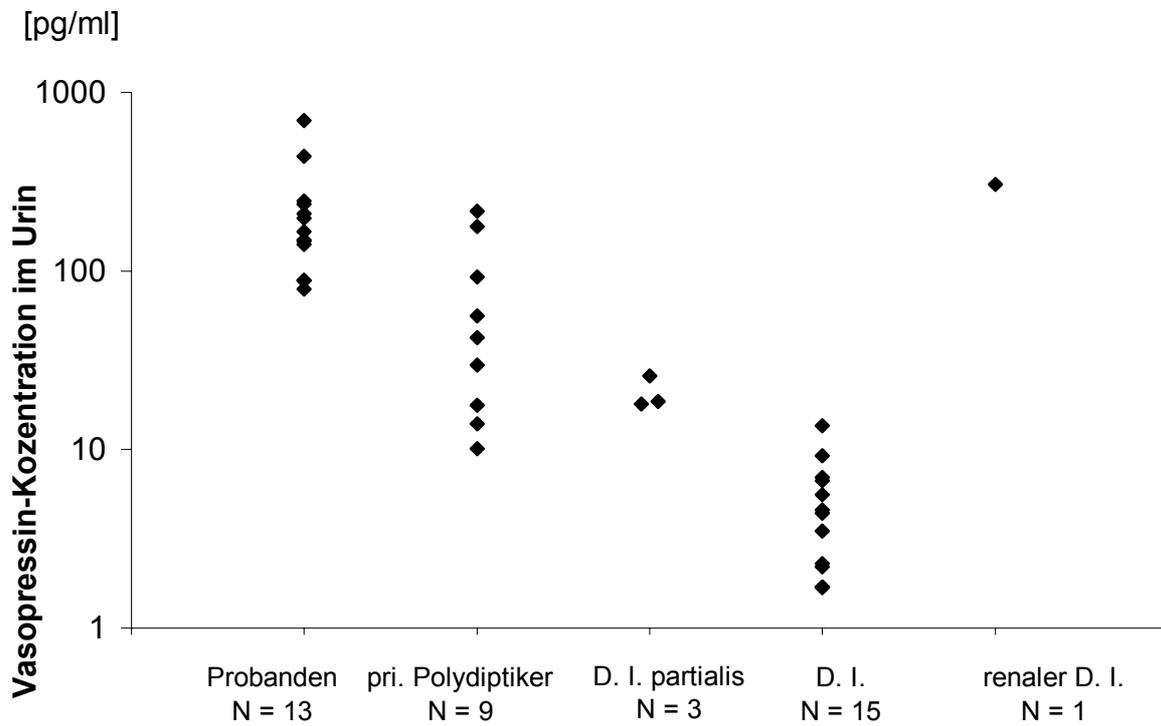


Abbildung 14: Vasopressin-Konzentration im Urin in den verschiedenen Patientengruppen.

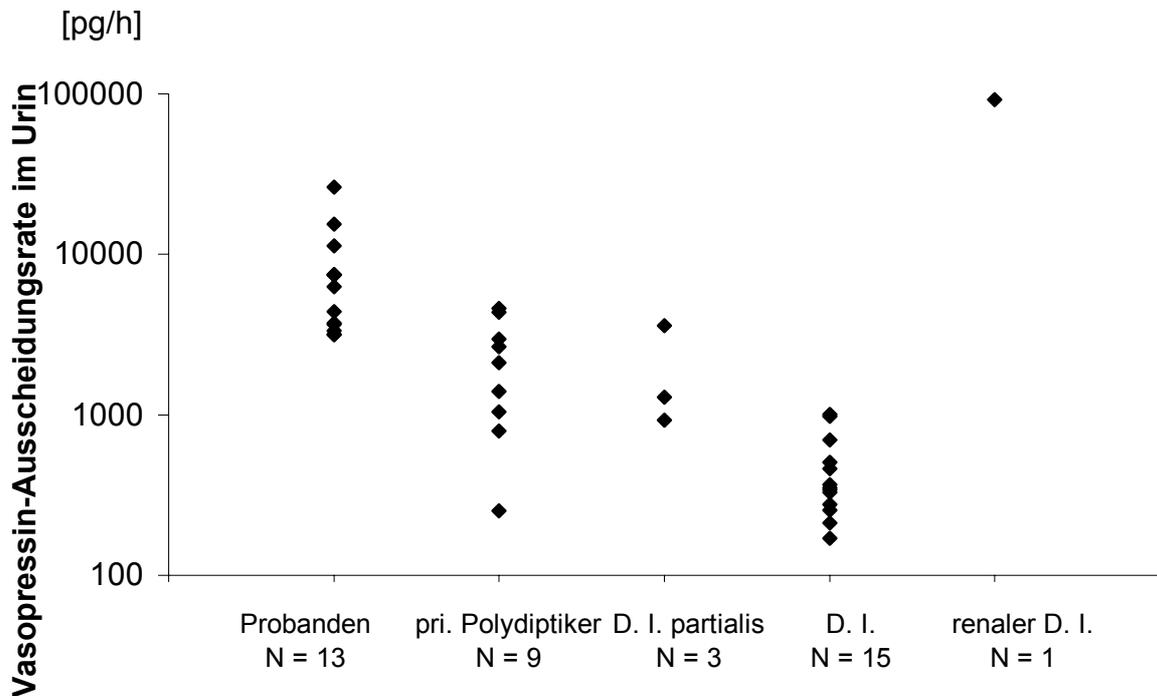


Abbildung 15: Absolute Vasopressin-Menge im Urin pro Zeit in den verschiedenen Patientengruppen.

Aufgrund dieser Ergebnisse wird in den folgenden Kapiteln nicht auf die -
grundsätzlich methodisch und inhaltlich exakter zu fassende - absolute Menge des
Vasopressins, sondern auf die Vasopressin-Konzentration im Urin zurückgegriffen.
Ein vergleichbares Vorgehen war auch in der Studie mit einem pädiatrischen
Kollektiv gewählt worden ⁸².

3.3 Diagnose

Die Diagnose unter Zuhilfenahme des Plasma-Vasopressins ist als Goldstandard zu sehen (3.3.1.) . Auch die Diagnosen im Rahmen dieser Arbeit wurden zunächst von Experten durch Einordnung der Patientenwerte in das Normogramm (Abbildung 4) gestellt.

Die Diagnose unter Berücksichtigung der Vasopressin-Konzentration im Urin muss zunächst am Goldstandard gemessen werden (3.3.2.).

Anschließend wird versucht, die Differentialdiagnose mittels Formeln zu finden. Es werden verschiedene Formeln mit verschiedenen Parametern getestet (3.3.3).

3.3.1 Diagnose durch im Plasma bestimmte Parameter

Wird sich am Schema von Abbildung 2 gehalten, wird an der ersten Aufzweigung des Entscheidungsbaumes über die Höhe der Urin-Osmolalität eine Einteilung vorgenommen. Bei 13 Patienten kann die eindeutige Diagnose kompletter zentraler oder renaler D. I. gestellt werden, wenn als Grenzwert für eine niedrige oder hohe Urin-Osmolalität 300 mosmol/kg festgelegt werden ⁴⁷ (s. Anhang Tabelle 12).

Tabelle 6: Urin-Osmolalität vor und nach Desmopressin-Gabe.

Patient	Diagnose	U-Osm. (16.00) [mosmol/kg]	U-Osm. nach Desmopressin [mosmol/kg]	Anstieg [%]
1	zentraler D. I.	80	115	44
3	zentraler D. I.	291	340	17
5	zentraler D. I.	280	544	94
6	zentraler D. I.	72	406	464
8	zentraler D. I.	295	465	58
9	zentraler D. I.	205	501	144
15	zentraler D. I.	165	470	185
28	renaler D. I.	71	73	3

U-Osm.: Urin-Osmolalität

In Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Urin-Osmolalität vor und nach Minrin[®]-Gabe der Patienten, die am Ende des Durstversuches eine Urin-Osmolalität unter 300 mosmol/kg hatten und bei denen Desmopressin gegeben wurde (bei fünf Patienten war dies nicht der Fall), dargestellt.

Der Patient mit renalem D. I. (28) ist eindeutig identifizierbar mit einem minimalem Anstieg der Urin-Osmolalität von 3 Prozent.

Bei den Patienten 5, 6, 8, 9 und 15 lassen sich nach dieser Methode eindeutig die Diagnose kompletter zentraler D. I. stellen.

Die Patienten 1 und 3 hätten nach dieser Beurteilung einen renalen D. I., da der Anstieg der Urin-Osmolalität nach Desmopressin-Gabe weniger als 50 Prozent beträgt⁴⁷.

Hier zeigen sich die Grenzen dieser „indirekten Methode“ zur Diagnose. Es kann dabei leicht zu Fehlinterpretationen kommen.

Die Diagnose durch den Goldstandard, wegen der Berücksichtigung des Vasopressins im Plasma auch als „direkte Methode“ bezeichnet (Abbildung 2, „Weg 2“), erfolgt durch Zuhilfenahme von zwei Grafiken zur Auswertung.

Die Grafik der Abbildung 16 stellt ebenso wie Abbildung 4 in der Abszisse die Plasma-Osmolalität und in der Ordinate das Plasma-Vasopressin dar. In dieser Grafik sind die Werte, die im Rahmen dieser Arbeit erhoben wurden, dargestellt. Bei den „Gesunden“ sind zusätzlich Werte aus einer früher in der Abteilung durchgeführten Untersuchungsreihe⁴⁵ eingegangen.

Es wurden bei allen Untersuchungsgruppen (Patienten und Probanden) die Werte vom Ende des Durstversuches vor Desmopressin-Gabe in den Grafiken aufgenommen. Auch in den weiteren Grafiken dieses und der folgenden Kapitel wurden nur diese „Endwerte“ berücksichtigt.

Sehr deutlich ist in Abbildung 16 die Trennung der Patienten mit partiellem zentralen und komplettem zentralen D. I. von den anderen Patienten und Probanden, die links der Gerade 1 (Trennlinie zwischen normalen Verhältnis von Plasma-Vasopressin zu Plasma-Osmolalität und subnormalem Verhältnis) liegen, zu sehen. Für die Patienten mit partiellem zentralen oder komplettem zentralen D. I. ist das Plasma-Vasopressin zu niedrig für die hohe Plasma-Osmolalität. In dieser Darstellung ist auch deutlich zu erkennen, dass die Patienten 1 und 3 (mit Pfeil gekennzeichnet) keinen renalen, sondern einen zentralen D. I. haben.

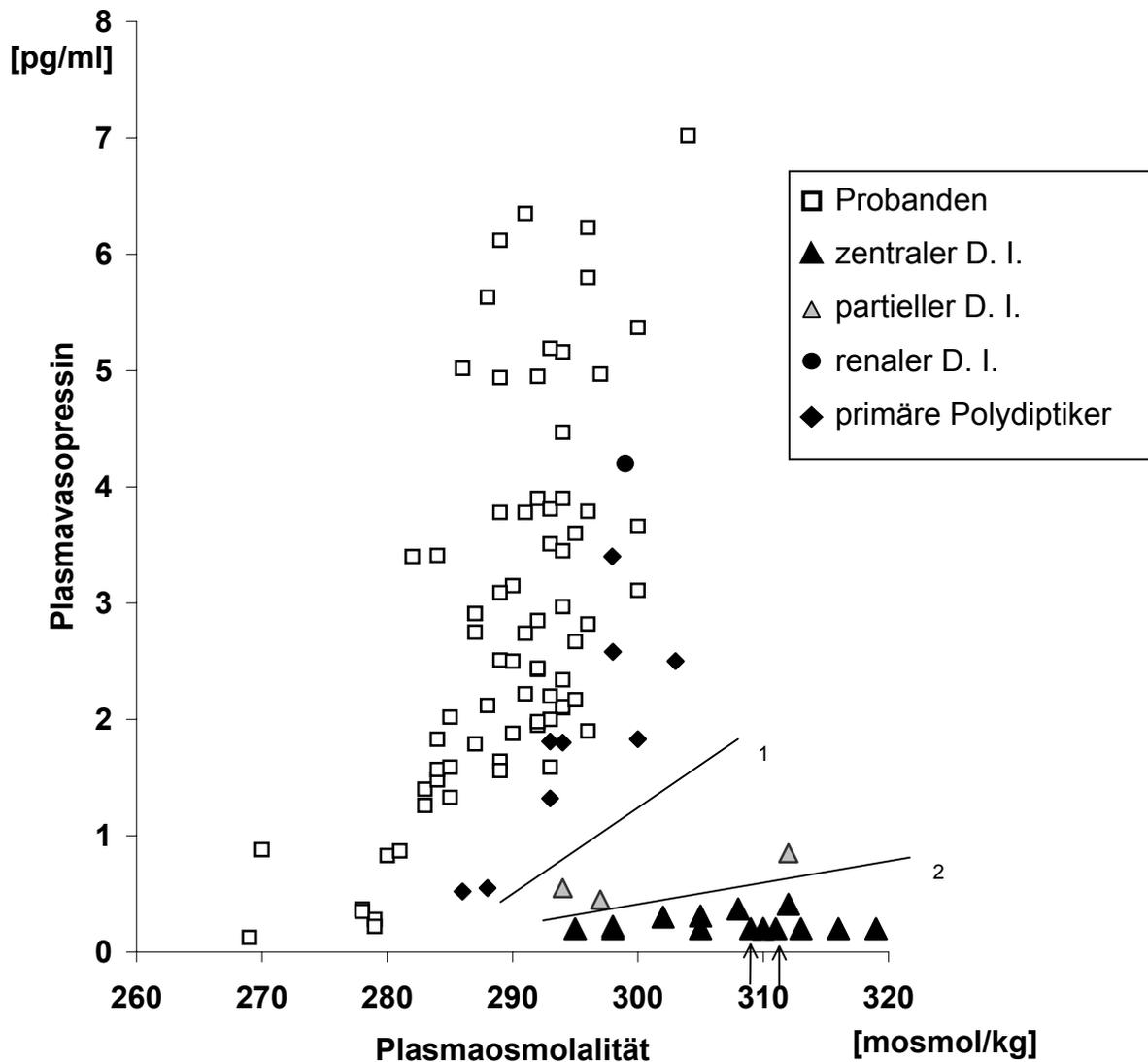


Abbildung 16: Grafische Darstellung des Plasma-Vasopressins gegenüber der Plasma-Osmolalität. Gerade 1 zeigt die Trennung der Werte zwischen Patienten mit primärer Polydipsie und zentralem D. I., Gerade 2 die Trennung zwischen Patienten mit partiellem zentralen D. I. und zentralem D. I. Mit Pfeilen sind die Patienten gekennzeichnet, bei denen nach dem Anstieg der Urin-Osmolalität nach Miniringabe ein renaler D. I. diagnostiziert werden würde.

Eine zusätzliche Differenzierung des renalen D. I. von der primären Polydipsie und dem zentralen D. I. erfolgt über eine zweite Grafik, in der die Urin-Osmolalität gegen das Plasma-Vasopressin dargestellt wird (Abbildung 17).

Rechts unten liegen die Werte der Patienten mit renalem D. I. mit hohem Plasma-Vasopressin und niedriger Urin-Osmolalität.

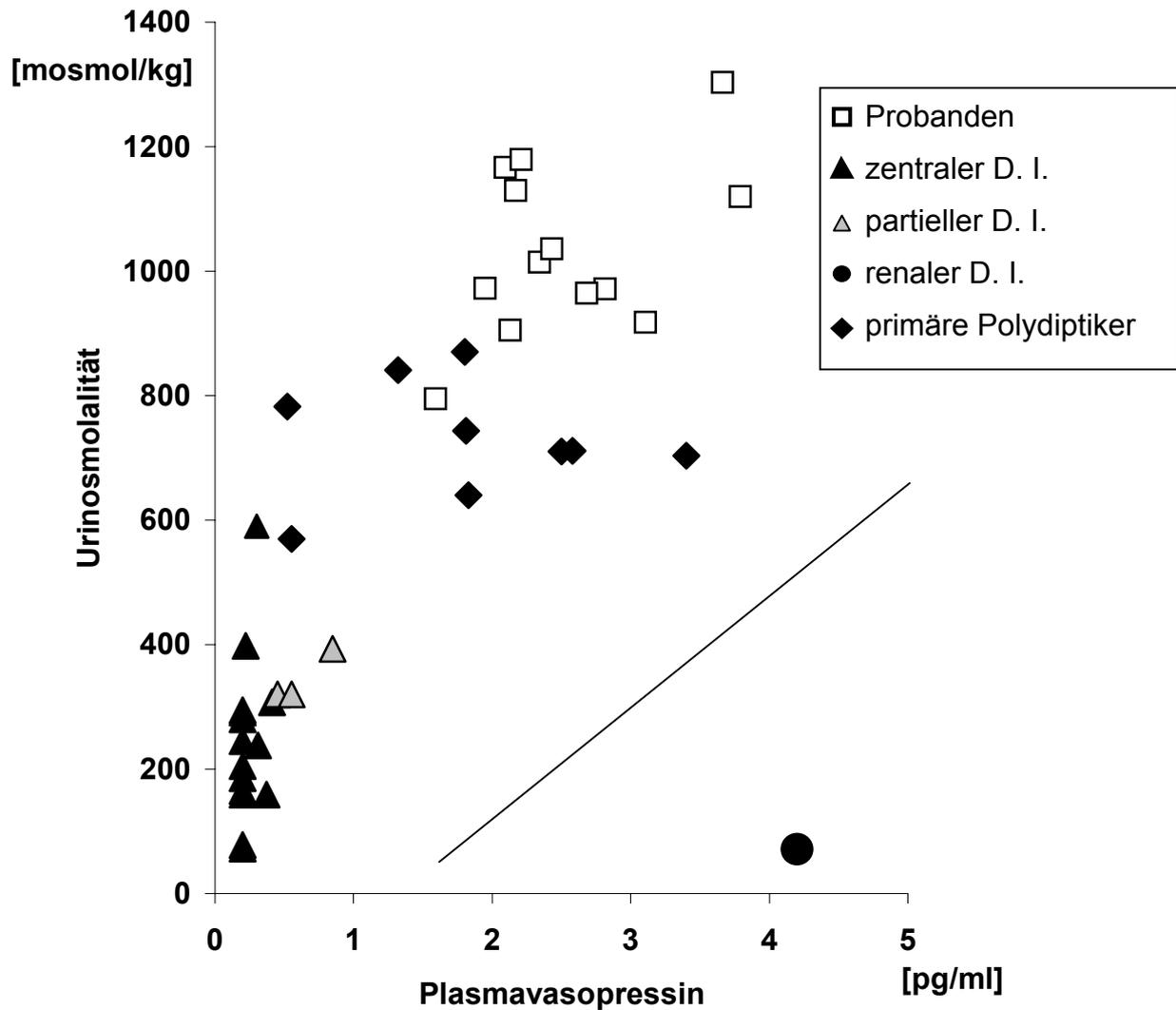


Abbildung 17: Darstellung Urin-Osmolalität gegen Plasma-Vasopressin. Es sind jeweils nur die letzten Werte der Durstversuche dargestellt. Die Gerade kennzeichnet die Abgrenzung der Werte der Patienten mit renalem D. I.

Mit Hilfe dieser beiden Grafiken ist die Differentialdiagnose der Symptome Polyurie/Polydipsie gut möglich.

Die Einteilung in die Untergruppe partieller zentraler D. I. erfolgt nach Berücksichtigung des Plasma-Vasopressins am Ende eines Durstversuches vor der Desmopressin-Gabe. Bei Werten größer 0,43 pg/ml (s. Tabelle 10 Anhang) wurde die Diagnose partieller zentraler D. I. gestellt.

Die Werte der drei Patienten, die als partielle zentrale D. I. Patienten diagnostiziert wurden, lassen sich in Abbildung 16 von den Werten der Patienten mit zentralem D. I. durch Gerade 2 abtrennen.

3.3.2 Diagnose durch im Urin bestimmtes Vasopressin

Wird das Plasma-Vasopressin im Normogramm durch die von uns gemessenen Urin-Vasopressinwerte ersetzt, ergibt sich die grafische Darstellung Abbildung 18. Eine Differenzierung der Patienten gelingt nur für Plasma-Osmolalitätswerte über 300 mosmol/kg.

Die Darstellung Urin-Vasopressin gegen Plasma-Osmolalität bringt keinen Erkenntnisgewinn zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Ursachen der Polyurie/Polydipsie. Die Bestimmung des Urin-Vasopressins ist zu ungenau, um zwischen zentralen D. I. und primärer Polydipsie differenzieren zu können. Es kommt zu einer „Durchmischung“ der Werte in der grafischen Darstellung (Abbildung 18).

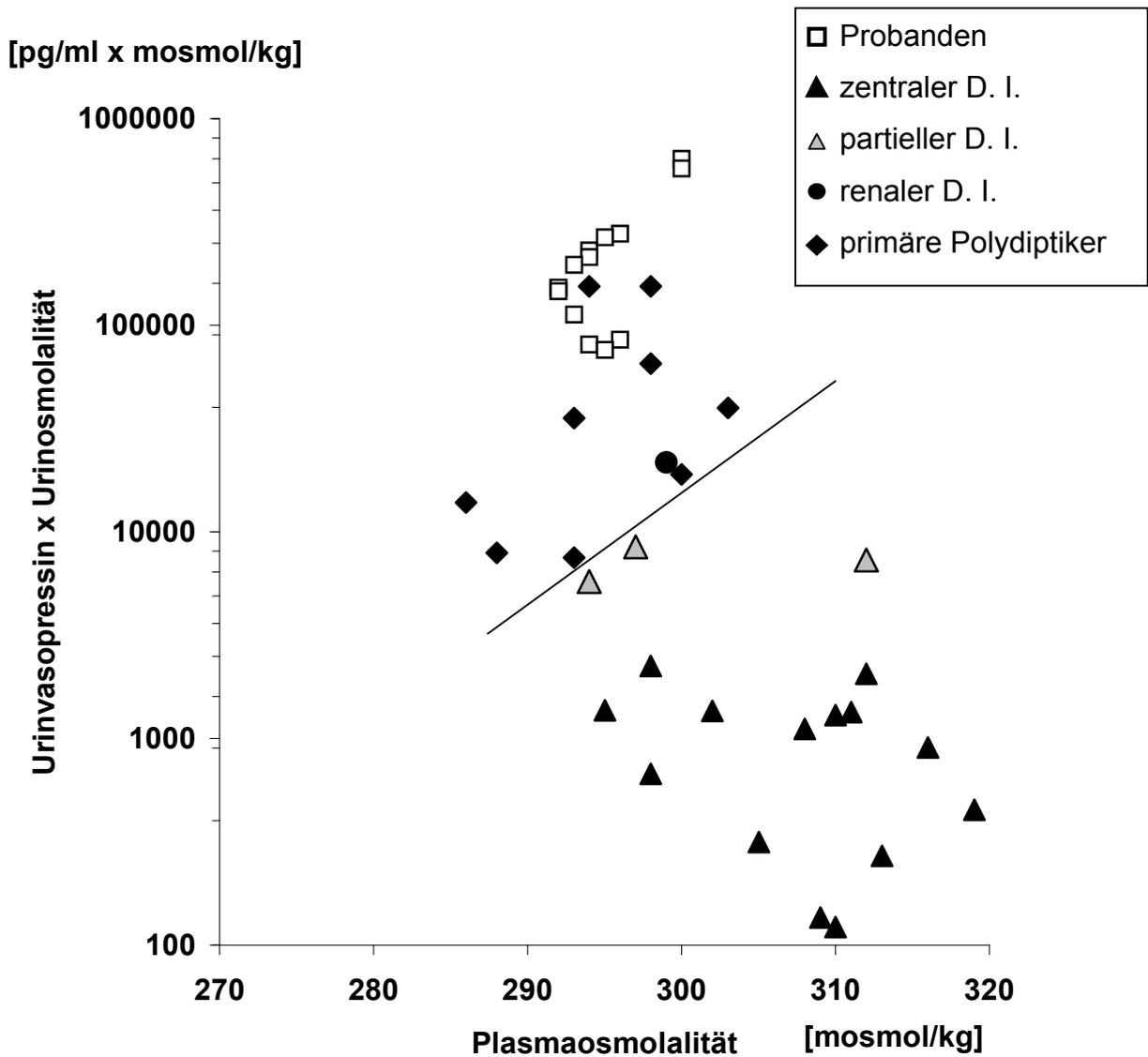


Abbildung 19: Darstellung des Urin-Vasopressins x Urin-Osmolalität gegenüber der Plasma-Osmolalität. Es sind nur die letzten Werte der Durstversuche dargestellt. Die Gerade kennzeichnet die Trennung der Werte der Patienten mit zentralen D. I. von den anderen Patienten.

In Anlehnung an Abbildung 17 - Urinosmolalität gegen Plasmavasopressin - ist die Differenzierung zwischen primärer Polydipsie und zentralem D. I. gegenüber dem renalen D. I. über die Darstellung der Urin-Osmolalität gegen das Urin-Vasopressin möglich (s. Diagonale 1 Abbildung 20).

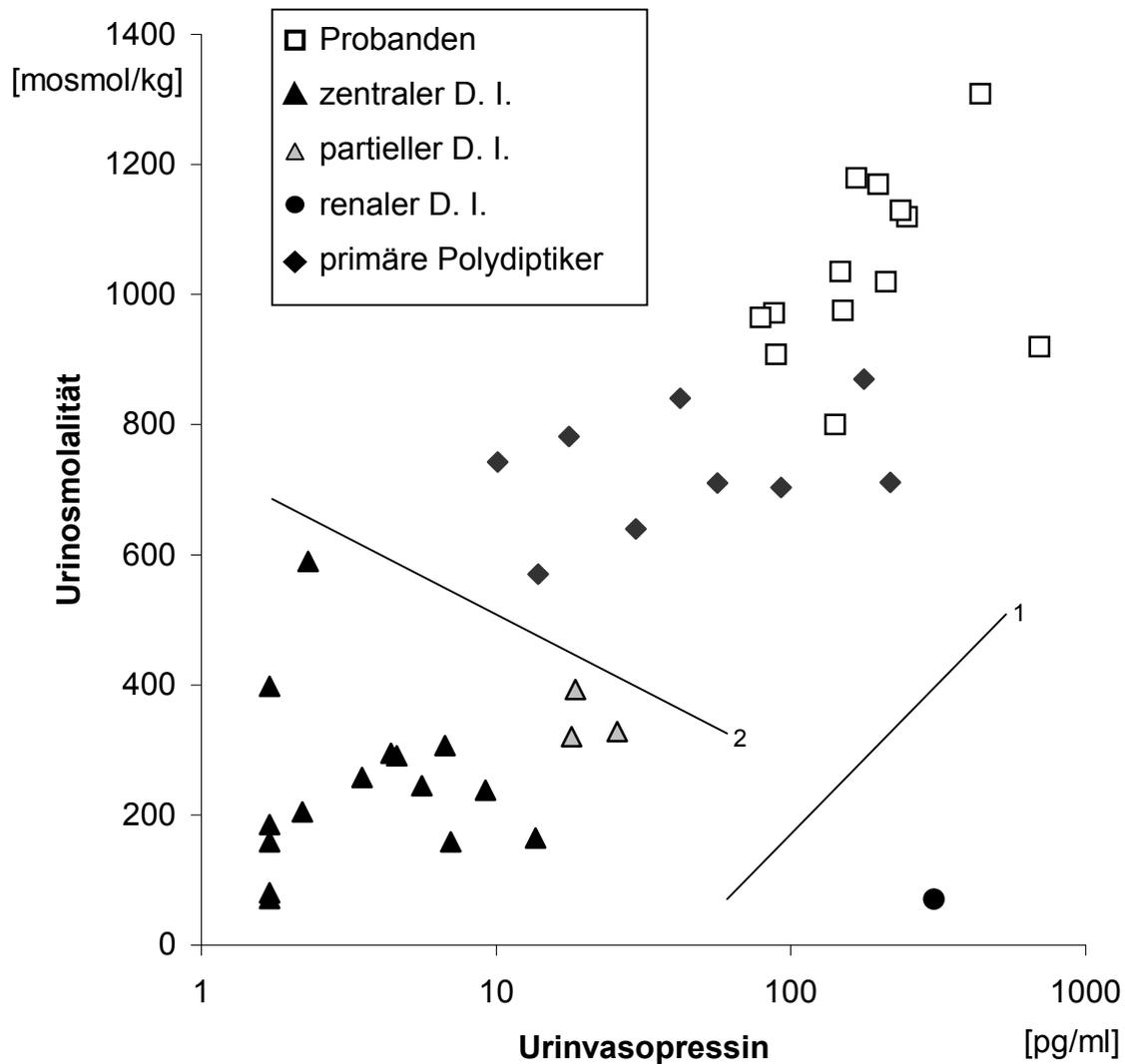


Abbildung 20: Darstellung der Urin-Osmolalität gegenüber dem Urin-Vasopressin. Es sind nur die letzten Werte der Durstversuche dargestellt. Gerade 1 kennzeichnet die Trennung des Wertes des Patienten mit dem renalen D. I. von den anderen Patienten und Gerade 2 die Trennung der Werte der Patienten mit zentralen D. I. von den restlichen Patienten.

Diese Grafik deutet auch an, dass grundsätzlich eine Differentialdiagnose der drei Patientengruppen nur durch Parameter aus dem Urin möglich scheint (Gerade 1 und 2). Beide Werte, sowohl Urin-Vasopressin als auch Urin-Osmolalität sind bei Patienten mit zentralem D. I. niedrig. Durch eine logarithmische Auftragung des Urin-Vasopressins kommt es zu einer sichtbaren Abgrenzung von den Patienten mit primärer Polydipsie (Gerade 2).

Der Patient mit dem renalen D. I. liegt, wie bereits erwähnt, durch das hohe Urin-Vasopressin und die niedrige Urin-Osmolalität separat von den anderen Werten (Gerade 1). Diese logarithmische Art der Darstellung des Urin-Vasopressins verschleiert jedoch, wie gering der Unterschied tatsächlich ist. Eine klinische Anwendung muss daher kritisch betrachtet werden.

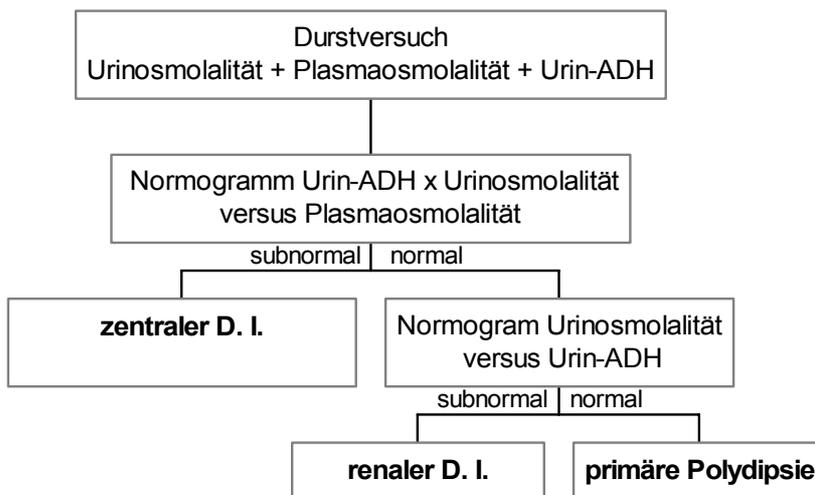


Abbildung 21: Diagnostik der Polyurie/Polydipsie über Vasopressin im Urin.

Das Diagramm in Abbildung 2 verändert sich für die Differentialdiagnose der Polyurie/Polydipsie mit Hilfe des Urin-Vasopressins wie in Abbildung 21 dargestellt. Statt Plasma-Vasopressin wird Urin-Vasopressin eingesetzt und bei der Gegenüberstellung Urin-Vasopressin gegen Plasma-Osmolalität muss das Urin-Vasopressin mit der Urin-Osmolalität multipliziert werden.

3.3.3 Entwicklung von Formeln zur Differenzierung zwischen den verschiedenen Diagnosemöglichkeiten

Eine Möglichkeit der Differentialdiagnose ohne grafische Darstellung ist die Entwicklung von Formeln, in die die gemessenen Parameter eingesetzt werden, und deren Ergebnisse eine Zuordnung zu einer der Patientengruppen ermöglichen.

Die theoretischen Überlegungen zur Entwicklung der Formeln (Gleichung 1 bis Gleichung 5) sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt.

In die Konstruktion der Formeln gingen die letzten Werte, die während der Durstversuche auftraten, ein. Die jeweiligen Endwerte wurden mittels eines nichtparametrischen Testes nach Mann-Whitney gegeneinander getestet.

Die Zeile „Probanden“ in Tabelle 7 sagt aus, dass sich bei allen vier Parametern die Endwerte signifikant ($p < 0,05$, bzw. $z < -1,96$, z steht für eine approximativ normalverteilte Größe, $-1,96$ entspricht zwei Standardabweichungen in der Normalverteilung) bei den Probanden und den Patienten mit komplettem z. D. I. unterscheiden. Zu den Patienten mit partiellem z. D. I. ist ein signifikanter Unterschied bei den Parametern Plasma-Vasopressin, Urin-Vasopressin und Urin-Osmolalität und zu den primären Polydiptikern nur bei Urin-Vasopressin und Urin-Osmolalität zu finden.

Die Unterscheidung zwischen komplettem ($N = 15$) und partiellem D. I. ($N = 3$) wird hier trotz der niedrigen Zahl an Patienten in der zweiten Gruppe getroffen, da insbesondere die Differenzierung der Patienten mit primärer Polydipsie von denen mit partiellem D. I. wichtig ist. Eine Subsumierung dieser Patienten unter die Patienten mit komplettem z. D. I. würde zu einer Abgrenzung von der primären Polydipsie führen, die evtl. für diese Subgruppe nicht existiert.

Die Unterschiede der Endwerte zwischen Patienten mit komplettem z. D. I. und partiellem z. D. I. sowie primären Polydiptikern sind in der Zeile „Patienten mit komplettem z. D. I.“ dargestellt. Signifikant sind die Unterschiede bei Plasma- und Urin-Vasopressin zu Patienten mit partiellem z. D. I. und bei allen vier Parametern zu primären Polydiptikern.

Bei den Patienten mit einem partiellen z. D. I. und primären Polydiptikern ist nur der Unterschied der Endwerte in der Urin-Osmolalität signifikant (Zeile „Patienten mit partiellem z. D. I.“).

Tabelle 7: Vergleich der letzten Werte der Durstversuche der Probanden und der verschiedenen Patientengruppen (p-Werte und z-Werte nach Mann-Whitney-Test für nichtparametrische Tests angegeben). Signifikante Ergebnisse sind grau unterlegt.

		kompletter z. D. I.	partieller z. D. I.	pr. Polydipsie
Probanden	Plasma-Vasopressin	p<0,0001, z=-4,596	p<0,005, z=-2,623	p>0,05, z=-1,904
	Plasma-Osmolalität	p<0,0001, z=-4,085	p>0,1, z=-1,360	p=1,0
	Urin-Vasopressin	p<0,0001, z=-4,504	p<0,005, z=-2,623	p<0,05, z=-2,638
	Urin-Osmolalität	p<0,0001, z=-4,492	p<0,005, z=-2,623	p<0,001, z=-3,773
Patienten mit komplettem z. D. I.	Plasma-Vasopressin		p<0,005, z=-2,926	p<0,001, z=-4,179
	Plasma-Osmolalität		p>0,1, z=-1,187	p<0,005, z=-3,379
	Urin-Vasopressin		p<0,001, z=-2,694	p<0,001, z=-3,983
	Urin-Osmolalität		p>0,05, z=-1,956	p<0,001, z=-3,966
Patienten mit partiellem z. D. I.	Plasma-Vasopressin			p>0,05, z=-1,945
	Plasma-Osmolalität			p>0,1, z=-0,929
	Urin-Vasopressin			p>0,1, z=-0,832
	Urin-Osmolalität			p<0,05, z=-2,496

Werden diese Unterschiede in einer Tabelle zusammengefasst, so ergibt sich Tabelle 8.

Die Werte des Plasma-Vasopressins der Patienten mit komplettem z. D. I. unterscheiden sich signifikant von den Werten der Patienten mit partiellem z. D. I. Diese Werte unterscheiden sich wiederum signifikant von Werten der Probanden. Damit sind im Vergleich zu den Werten der Probanden die Werte der Patienten mit komplettem z. D. I. sehr niedrig (↓↓) und die Werte der Patienten mit partiellem z. D. I. niedrig (↓). Bei den Patienten mit primärer Polydipsie gibt es keine Unterschiede zu den Probanden hinsichtlich den Werten des Plasma-Vasopressins.

Aus den weiteren Ergebnissen der Tabelle 7 ergeben sich die weiteren Zeilen der Tabelle 8.

Diese Veränderungen wurden bei der Konstruktion der fünf folgenden Formeln berücksichtigt.

Tabelle 8: Veränderungen der letzten Werte im Durstversuch der Patientengruppen im Vergleich zu den entsprechenden Werten der Probanden.

	Patienten mit komplettem z. D. I.	Patienten mit partiellm z. D. I.	Polydiptiker
Plasma-Vasopressin	↓↓	↓	
Plasma-Osmolalität	↑		
Urin-Vasopressin	↓↓	↓	↓
Urin-Osmolalität	↓↓	↓↓	↓

3.3.3.1 Plasmaformel

Durch die in Gleichung 1 dargestellte Formel kann die Differentialdiagnose zwischen Patienten mit partiellem zentralen D. I., komplettem zentralen D. I. und primärer Polydipsie eindeutig mit Hilfe der im Plasma erhobenen Werte gestellt werden. Die Formel ergibt sich aus dem umgekehrt proportionalem Verhältnis von Plasma-Vasopressin zur Plasma-Osmolalität. Zur klareren Darstellung wird von der gemessenen Plasma-Osmolalität eine mittlere Osmolalität bei normaler Hydratation (~ 280 [mosmol/kg]) abgezogen.

Gleichung 1: Quotient aus Plasma-Vasopressin und Plasma-Osmolalität.

$$x = \frac{\text{Plasma-Vasopressin} \times 100}{\text{Plasma-Osmolalität} - 280}$$

Patienten mit der Diagnose komplett zentraler D. I. liegen nach dieser Formel immer unter 2,0 [0,1 x g²/l x mol].

Bei den drei Patienten mit der Diagnose partieller zentraler D. I. stieg das Plasma-Vasopressin auf 0,45, 0,55 bzw. 0,85 pg/ml an. Mit Werten der Plasma-Osmolalität von 297, 294 und 312 mosmol/kg ergeben sich Quotienten von 2,65, 3,39 und 2,66 [0,1 x g²/l x mol].

Der niedrigste Wert für den Quotienten in der Gruppe der primären Polydiptiker liegt bei 7,5. Die Gesunden zeigen Werte zwischen 12,2 und 23,7. Die einzelnen Werte

sind Tabelle 10 im Anhang zu entnehmen. Es kommt zu keiner Überschneidung der Wertebereiche der drei relevanten Patientengruppen, so dass mit dieser Formel eine eindeutige Differenzierung möglich ist. Die Werte des Patienten mit renalem D. I. liegen aufgrund des hohen Plasma-Vasopressins im „Bereich der Gesunden“. Abbildung 22 zeigt die Auftrennung von Probanden, Patienten mit komplettem und partiellem zentralem D. I., mit renalem D. I. und mit primärer Polydipsie im Durstversuch durch die logarithmische Darstellung der Ergebnisse der Gleichung 1.

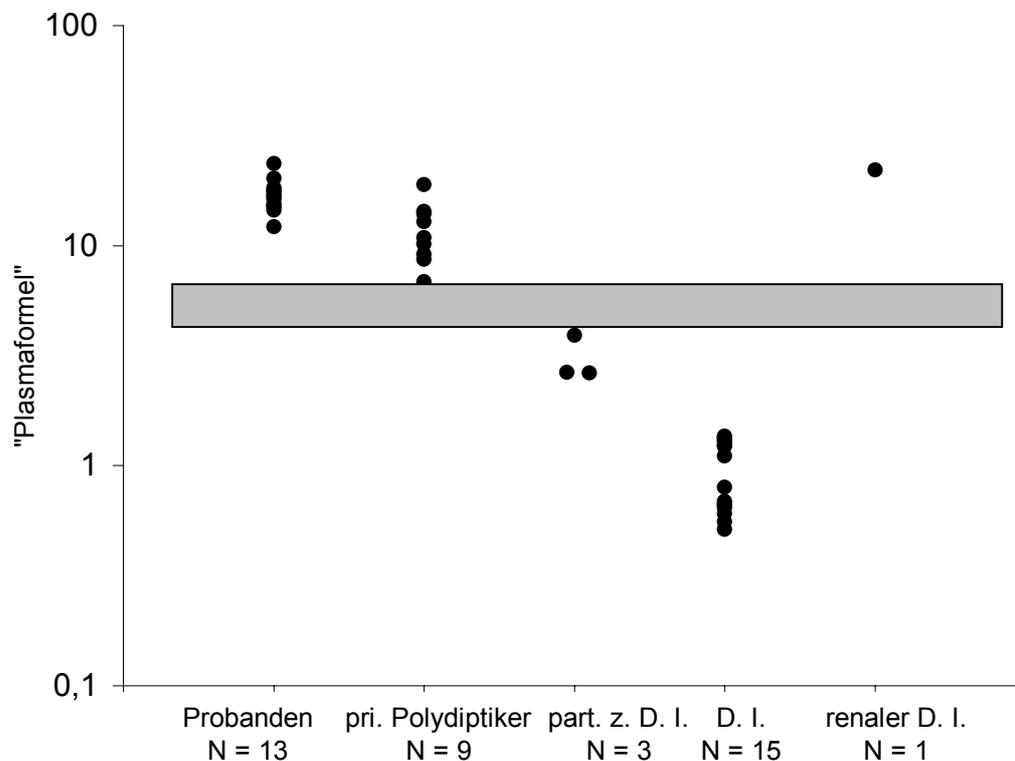


Abbildung 22: Logarithmische Darstellung der verschiedenen Patientengruppen durch die Gleichung 1.

$$\text{Plasmaformel, } x = \frac{\text{Plasma - Vasopressin} \times 100}{\text{Plasma - Osmolalität} - 280}$$

3.3.3.2 Urinformel 1

Ideal wäre eine eindeutige Zuordnung zu einer Patientengruppe allein durch die Bestimmung der Urin-Osmolalität und des Urin-Vasopressins. Da beide Parameter sich gleichartig verändern (Ausnahme: renaler D. I.), d. h. hohe Werte beim Urin-Vasopressin hohe Werte bei der Urin-Osmolalität nach sich ziehen, muss in einer Formel zur Differenzierung das Produkt der beiden Parameter gebildet werden. Mit der Gleichung 2 lässt sich eine eindeutige Trennung zwischen Patienten mit partiellem zentralen D. I. und primärer Polydipsie nicht herstellen Abbildung 23. Hier ist die Trennschärfe der Formel geringer als die der grafischen Darstellung (Abbildung 20).

Gleichung 2: Produkt aus Urin-Vasopressin und Urin-Osmolalität (Urinformel 1).

$$x = \text{Urin-Vasopressin} \times \text{Urin-Osmolalität}$$

Bei den Patienten mit primärer Polydipsie ergaben sich teilweise niedrigere Werte als bei den Patienten mit partiellem z. D. I. (die jeweiligen Streubreiten sind in Tabelle Kapitel 3.3.3.6 aufgeführt) (Abbildung 23).

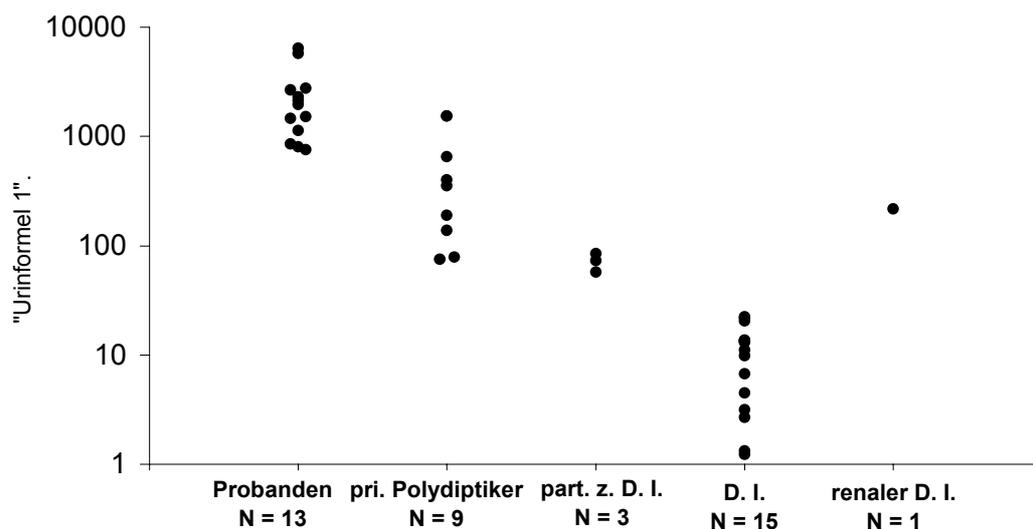


Abbildung 23: Logarithmische Darstellung der Ergebnisse nach Anwendung der Gleichung 2.

Urinformel 1, $x = \text{Urin-Vasopressin} \times \text{Urin-Osmolalität}$.

3.3.3.3 Urinformel 2

Wird jedoch die Urin-Osmolalität quadriert (Gleichung 3) lassen sich die verschiedenen Patientengruppen eindeutig voneinander abgrenzen.

Gleichung 3: Produkt aus Urin-Vasopressin und Quadrat der Urin-Osmolalität (Urinformel 2).

$$x = \text{Urin-Vasopressin} \times \text{Urin-Osmolalität}^2$$

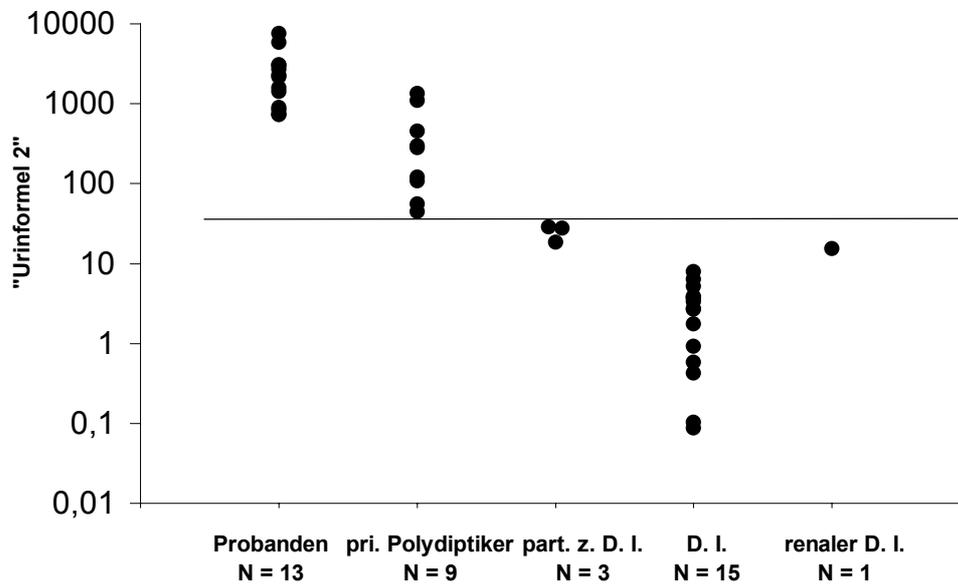


Abbildung 24: Logarithmische Darstellung der Ergebnisse von Gleichung 3. Urinformel 2, $x = \text{Urin - Vasopressin} \times \text{Urin - Osmolalität}^2$.

3.3.3.4 Urinformel 3

Eine auch aus klinischer Sicht sinnvoll hergeleitete Formel, die zwischen den verschiedenen Patientengruppen nicht nur hinsichtlich nichtüberschneidender Konfidenzintervalle, sondern auch hinsichtlich in verschiedenen Bereichen liegender Streubreiten differenziert, ist in Gleichung 5 dargestellt. Bei dieser Formel wurde jedoch auch auf die Plasma-Osmolalität als zusätzlichen Parameter zurückgegriffen (in Anlehnung an Abbildung 19).

Gleichung 4: Quotient aus dem Produkt des Urin-Vasopressins und der Urin-Osmolalität und der Plasma-Osmolalität (Urinformel 3).

$$x = \frac{\text{Urin-Vasopressin} \times \text{Urin-Osmolalität}}{1000 \times (\text{Plasma-Osmolalität} - 280)}$$

Abbildung 25 zeigt grafisch die differentialdiagnostische Trennung von Gleichung 4.

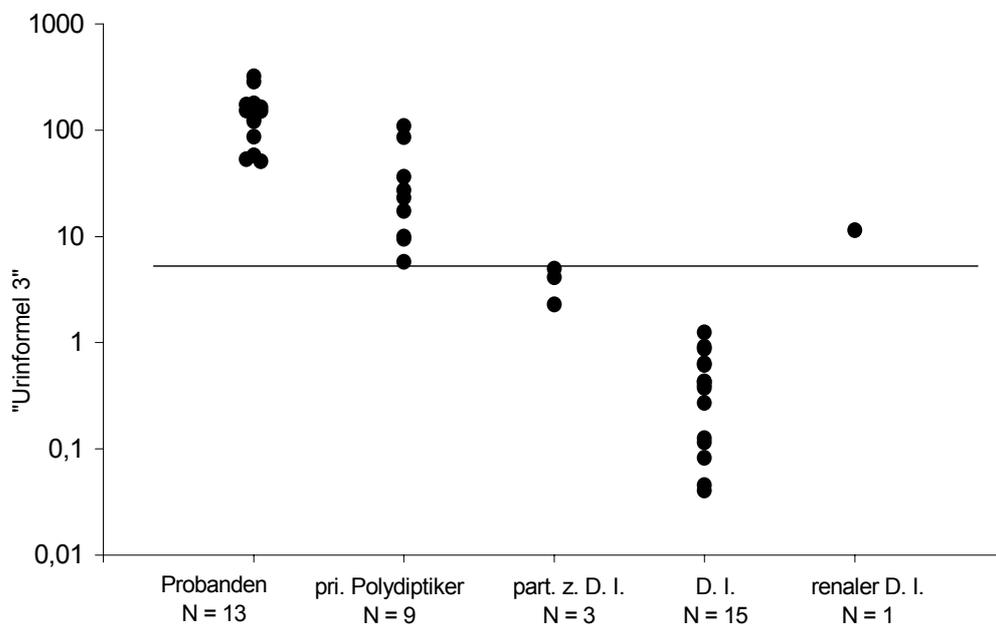


Abbildung 25: Logarithmische Darstellung der Trennung der verschiedenen Patientengruppen durch Gleichung 4.

Urinformel 3, $x = \frac{\text{Urin - Vasopressin} \times \text{Urin - Osmolalität}}{1000 \times (\text{Plasma - Osmolalität} - 280)}$.

3.3.3.5 Urinformel 4

Die Auftrennung wird wesentlich deutlicher, wenn die Urin-Osmolalität in der Urinformel 3 quadriert wird.

Gleichung 5: Quotient aus dem Produkt des Urin-Vasopressins und dem Quadrat der Urin-Osmolalität und der Plasma-Osmolalität (Urinformel 4).

$$x = \frac{\text{Urin-Vasopressin} \times \text{Urin-Osmolalität}^2}{1000 \times (\text{Plasma-Osmolalität} - 280)}$$

Abbildung zeigt die grafische Darstellung der Urinformel 4.

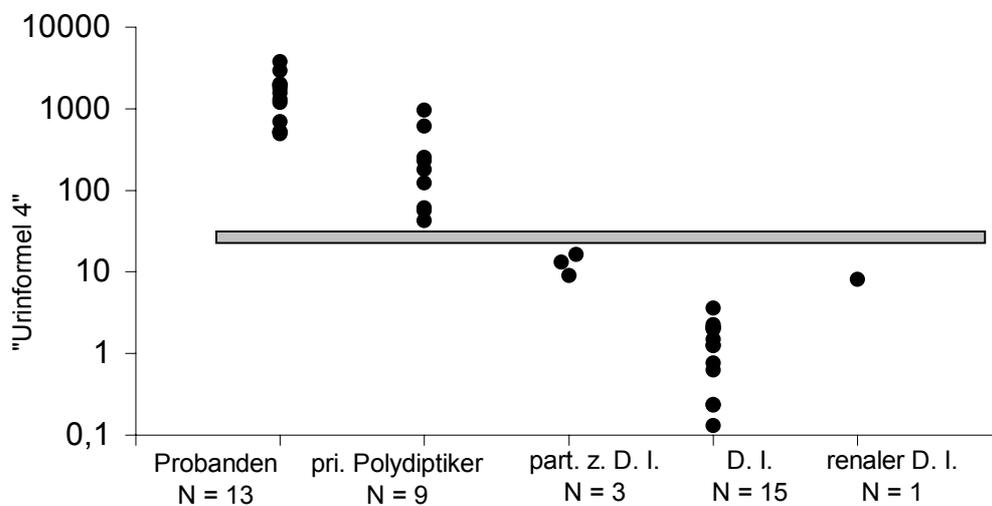


Abbildung 26: Logarithmische Darstellung der Trennung der Patientengruppen durch Gleichung 5.

$$\text{Urinformel 4, } x = \frac{\text{Urin - Vasopressin} \times \text{Urin - Osmolalität}^2}{1000 \times (\text{Plasma - Osmolalität} - 280)}$$

3.3.3.6 Zusammenfassung der Formeln

In Tabelle 10 und 11 im Anhang sind die einzelnen Werte der in den Formeln verwendeten Parameter und die Werte der Formeln selbst mit den jeweiligen Streubreiten, Mittelwerten, Standardabweichungen, Konfidenzintervallen und Medianen dargestellt. In Tabelle sind jeweils Streubreite und Konfidenzintervall angegeben.

Der Minimal- und der Maximalwert der Formeln können jeweils als Grenzwerte betrachtet werden. Nichtüberschneidende Grenzwerte von dringlich zu unterscheidenden Patientengruppen zeigen an, dass die Trennung durch die Formel erfolgreich ist.

Beim Plasma-Vasopressin und Urin-Vasopressin handelt es sich wie auch bei den Urinformeln 1 bis 4 um nicht normal verteilte Variablen in den untersuchten Personengruppen. Die Normalverteilung wurde durch das Verhältnis Standardabweichung zu Mittelwert eingeschätzt. Die bei Nicht-Normalverteilung notwendigen binomialen Konfidenzintervalle wurden über die Mediane berechnet. Dagegen sind Urin-Osmolalität, Plasma-Osmolalität und die Ergebnisse der Plasmaformel normalverteilt, weshalb hier die Konfidenzintervalle über die Mittelwerte bestimmt wurden.

Tabelle 9: Streubreiten und Konfidenzintervalle der vier Grundparameter und der hergeleiteten Formeln aller Probanden und Patienten. Es wurden jeweils nur die Endwerte der Durstversuche analysiert. Der Minimal- und der Maximalwert der Formeln können als Grenzwerte betrachtet werden.

		Probanden	Primäre Polydipsie	kompletter zentraler D. I.	partieller zentraler D. I.	renaler D. I.
n		13	9	15	3	1
Plasma-Osmolalität [mosmol/kg]	Streubreite Konf.intervall* (95%)	292 - 300 293,5 - 296,3	286 - 303 291,4 - 298,2	294 - 319 303,5 - 311,3	294 - 312 nicht berechnet	299 nicht berechnet
Plasma-Vasopressin [pg/ml]	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	1,6 - 3,8 2,1 - 3,1	0,5 - 2,6 0,6 - 2,6	0,2 - 0,4 0,2 - 0,3	0,45 - 0,85 nicht berechnet	4,2 nicht berechnet
Urin-Osmolalität [mosmol/kg]	Streubreite Konf.intervall* (95%)	800 - 1310 964,1 - 1113,8	320 - 870 586,6 - 791,4	72 - 590 202,3 - 318,0	320 - 393 nicht berechnet	71 nicht berechnet
Urin-Vasopressin [pg/ml]	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	78,9 - 697,1 89,1 - 247,6	10,1 - 217,0 13,9 - 177,0	1,7 - 25,8 1,7 - 6,7	18,0 - 25,8 nicht berechnet	306 nicht berechnet
Plasma-formel	Streubreite Konf.intervall* (95%)	12,2 - 23,7 15,4 - 18,5	7,5 - 18,9 9,8 - 14,8	0,5 - 1,4 0,80 - 1,12	2,65 - 3,93 nicht berechnet	22,1 nicht berechnet
Urinformel 1	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	761,4 - 6413,3 853,4 - 2773,1	75,0 - 1542,9 79,2 - 1539,9	1,2 - 22,4 3,2 - 13,7	57,6 - 84,6 nicht berechnet	217,3 nicht berechnet
Urinformel 2	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	734,6 - 7532,5 829,5 - 3105,9	45,2 - 1339,7 55,7 - 1097,0	0,1 - 8,0 0,6 - 3,9	18,4 - 28,7 nicht berechnet	154,3 nicht berechnet
Urinformel 3	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	50,8 - 320,7 57,8 - 178,8	5,8 - 110,0 9,5 - 85,7	0,04 - 1,25 0,1 - 0,6	2,28 - 4,98 nicht berechnet	1,14 nicht berechnet
Urinformel 4	Streubreite Konf.intervall* (95%) (b) [°]	489,8 - 3766,2 524,7 - 2020,9	42,9 - 956,9 51,8 - 609,4	0,03 - 3,64 0,2 - 2,1	8,98 - 16,3 nicht berechnet	8,12 nicht berechnet

* Konfidenzintervall

[°] binomial bestimmtes Konfidenzintervall