

4 Diskussion

Bei Patienten mit den Symptomen Polyurie/Polydipsie müssen zunächst die häufigsten Ursachen wie Diabetes mellitus, hypokaliämische und hyperkalzämische Nephropathie und polyurische renale Insuffizienz ausgeschlossen werden. Bei den verbleibenden Patienten ist über die Bestimmung des Plasma-Vasopressins, das mit der Plasma-Osmolalität ins Verhältnis gesetzt wird, die Differentialdiagnose zwischen komplettem zentralen D. I., partiellem zentralen D. I. und primärer Polydipsie gut möglich. Durch Hinzunahme der Urin-Osmolalität ist die Differenzierung des renalen D. I. möglich.

Dieser Weg der Diagnose wird als Goldstandard angesehen ⁴⁶.

Da Patienten mit partiellem z. D. I. und primärer Polydipsie auch bei Belastungstesten wie einem Durstversuch mit ähnlichen Laborwerten reagieren ⁷¹, ist die Differentialdiagnose zwischen diesen beiden Gruppen gleichermassen schwierig wie auch sehr wichtig. Bei Patienten mit komplettem und partiellem z. D. I. führt die Gabe von Desmopressin zu einer Normalisierung der Urin-Menge und damit auch des Durstes. Bei Patienten mit primärer Polydipsie wird die Urinausscheidung zwar auch reduziert, aber der Durst und damit die Trinkmenge gehen hier nicht entsprechend zurück ⁴⁶. Wird bei diesen Patienten über einige Tage Desmopressin gegeben, kommt es zu einer gefährlichen Wasserintoxikation mit einer Hyponatriämie und Symptomen wie beim Syndrom der inadäquaten Vasopressin-Sekretion. Demzufolge müssen Patienten mit einer primären Polydipsie eindeutig identifiziert werden und dürfen im Gegensatz zu Patienten mit partiellem z. D. I. niemals Desmopressin erhalten.

4.1 Gründe für eine Vasopressin-Bestimmung im Urin

Für die Entscheidung, das Vasopressin anstatt im Plasma im Urin zu bestimmen, gibt es verschiedene Gründe:

- 1) Die Vasopressin-Ausschüttung erfolgt periodisch, so dass die im Urin gemessene Menge im Unterschied zum Plasma einen integrierten Wert der Sekretion liefert und damit besser die Vasopressin-Freisetzung pro Zeiteinheit widerspiegelt ^{16, 95, 96}.

- 2) Da das Vasopressin im Urin konzentriert vorliegt, werden für die Messung im Urin weniger sensitive Radioimmunoassays benötigt als für die Bestimmung im Plasma ¹⁹.
- 3) Weil die Bestimmung des Vasopressins im Urin keine Extraktion des Urins voraussetzt ^{78, 97}, ist sie vergleichsweise zeit- und kostensparend.
- 4) Da das Vasopressin im Urin im Vergleich zum Plasma wesentlich stabiler vorliegt ^{95, 98}, erweist sich hier der Transport und die Verarbeitung der Proben als einfacher.
- 5) Die Diagnose über den Urin ist weniger invasiv und daher insbesondere für Kinder geeignet ^{56, 82}.

4.2 Methode

In dieser Arbeit wurde bei 28 Patienten und 13 Probanden zusätzlich zu den üblichen Parametern das Vasopressin im Urin getestet. Hierbei wurde ein Assay benutzt, der für die Bestimmung von Vasopressin im Plasma zugelassen ist.

Die Sensitivität des evaluierten Assays wird vom Hersteller mit 1,3 pg/ml für Plasma angegeben ⁹³. Bei unserer Testung der Anwendbarkeit des Assays im Urin konnte demgegenüber nur eine Sensitivität von 1,7 pg/ml festgestellt werden. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Sensitivität ist der Assay zur Vasopressin-Bestimmung im Plasma bei der Differentialdiagnose von Syndromen mit niedrigen Vasopressin-Werten (wie bei D. I.) schlecht geeignet. Für eine Bestimmung im Urin reicht diese geringe Sensitivität hingegen aus, da dort die Vasopressin-Konzentrationen höher als im Plasma sind.

Es konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass eine Präzipitation des Urins nicht notwendig ist. Im Urin sind wesentlich weniger störende Stoffe als im Plasma, so dass dieses Ergebnis zu erwarten war.

Der Nachweis von Vasopressin im Urin mit diesem Assay ist somit weniger aufwendig als die Vasopressin-Bestimmung im Plasma. Da sowohl der Interassay- als auch der Intraassay-Vergleich eine geringe Variabilität mit 6 - 7 Prozent zeigten (Abbildung 8 und 9) und auch die Wiederfindung gut war, ist der kommerzielle Kit für die Vasopressin-Bestimmung im Urin gut geeignet.

Dieses Ergebnis konnte durch die gute Korrelation mit der im Hause verwandten Methode nach Morton sowohl im Urin als auch im Plasma bestätigt werden. Die Methode nach Morton machte wegen der hohen Sensitivität mehr Verdünnungsschritte notwendig.

Nach den Untersuchungsergebnissen kann der getestete Radioimmunoassay der Firma Nichols[®] als gut geeignet für die Vasopressin-Bestimmung im Urin bezeichnet werden.

4.3 Probanden und Patienten

Die Probanden waren nicht zufällig ausgewählt, sondern aus dem Mitarbeiter- und Verwandtenkreis der endokrinologischen Abteilung ausgesucht worden. Durch eine große Streubreite des Alters kann von durchschnittlichen klinischen Parametern eines „Normalkollektiv“ ausgegangen werden.

Über vier Jahre wurden prospektiv in einem Zentrum für endokrinologische Erkrankungen alle Patienten mit den entsprechenden Symptomen erfasst. Bei der Seltenheit der Erkrankung ist eine Fortführung der Erfassung zukünftiger Patienten erstrebenswert, um die Validität der hier entwickelten diagnostischen Möglichkeiten zu prüfen. Die Patienten hatten keine weiteren Erkrankungen, die einen bekannten Einfluss auf die Ausscheidung von Vasopressin im Urin haben ¹⁸.

Die Geschlechterverteilung mit 13 Frauen und sechs Männern entspricht nicht den Angaben der Literatur ¹⁴, die ein häufigeres Vorkommen bei Männern angibt. Da keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der differentialdiagnostischen Zuordnung bekannt sind, ist dadurch keine Einschränkung der von uns neu etablierten Diagnosewege zu erwarten.

4.4 Modellbildung

In dieser Arbeit wurde die Diagnose formalisiert. Herkömmliche epidemiologische und statistische Modellierungsverfahren sind nur schwer anzuwenden, da eine komplexere Differentialdiagnose zwischen mehreren Krankheiten zu treffen ist. Z. B. sind Wahrscheinlichkeitsaussagen, wie die Verwendung von 95 Prozent Konfidenzintervallen, im Rahmen dieser Studie problematisch, da dann eine Differenzierung zwischen Patienten mit primärer Polydipsie und komplettem z. D. I. allein über die Urin-Osmolalität oder das Urin-Vasopressin ermöglicht wird (s. Tabelle

10); eine solche Differenzierung hätte jedoch bereits innerhalb der untersuchten Patientengruppe zu einigen fatalen Fehldiagnosen geführt, da außerhalb dem 95 Prozent Konfidenzintervall liegende Werte zu einer falschen Zuordnung führen. Es wurde daher bei der Entwicklung der Formeln darauf geachtet, dass die Streubreiten der Formelwerte in den verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich sind, d. h. nicht überschneidende 95 Prozent Konfidenzintervalle reichen nicht aus, um einer Formel eine ausreichende Trennung der Patientengruppen zuzusprechen.

In der Herleitung der Formeln wurde nur partiell nach den klassischen Regeln der Modellbildung eines multivariablen Modells, wie sie bei Fletcher et al.⁹⁹ beschrieben sind, vorgegangen. Vielmehr musste ein Modell mit mehreren kategorialen Endzuständen (zentraler Diabetes Insipidus, partieller zentraler Diabetes Insipidus, renaler Diabetes Insipidus, primäre Polydipsie) entwickelt werden. Die Auswahl der Parameter entspricht dem klassischen Vorgehen, demzufolge Parameter beobachtet wurden, die mit den Endzuständen in Beziehung stehen. Der Vergleich der Parameter untereinander erfolgte, um eine Differenzierung der verschiedenen Endzustände zu erreichen.

Im Gegensatz zur klassischen Modellbildung wurde in diesen Formeln Variablen einbezogen, die in einer engen Beziehung zueinander stehen, da die leicht unterschiedlichen Reaktionen der Variablen bei den verschiedenen Krankheitstypen zu der Differenzierung führen.

Die erste Formel wurde bereits in der Abteilung vorher verwendet, ohne dass sie wie in dieser Arbeit systematisch überprüft wurde. Die Urinformeln wurden im Rahmen dieser Arbeit entwickelt.

Zur Entwicklung der Formeln wurden die Unterschiede der vier erhobenen Parameter mit dem nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney untersucht. Es musste ein nichtparametrischer Test verwendet werden, da teilweise die Mediane der einzelnen Parameter verglichen wurden. Auf die Mediane wurde zurückgegriffen, da es sich um nicht normalverteilte Größen handelt. Signifikante Unterschiede führten zu einer entsprechenden Berücksichtigung der jeweiligen Parameter in den Formeln.

4.5 Konzentration des Vasopressins im Urin anstatt Ausscheidungsrate des Vasopressins

In Anlehnung an Dunger et al.⁸² haben wir die Urin-Konzentration anstatt der absoluten Urin-Menge im Rahmen unserer Diagnostik verwendet. Es ist nicht einfach zu begründen, warum bei der Verwendung der Vasopressin-Konzentration im Urin eher eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Diagnosen möglich ist als bei der Verwendung der absoluten Menge Vasopressin im Urin.

Eine Erklärung könnte sein, dass bei Patienten mit Polyurie durch den hohen Urin-Fluss vermehrt Vasopressin ausgeschieden wird, wie dies Pruszczyński et al.¹⁸ bei Patienten mit akuter Niereninsuffizienz zeigen konnten. So kann davon ausgegangen werden, dass durch den hohen Urin-Fluss weniger Vasopressin in der Niere metabolisiert wird. Damit ist die Menge des Vasopressins im Urin von der ausgeschiedenen Menge Harn abhängig, d. h. Patienten, die viel Harn ausscheiden, scheiden bei gleicher Plasma-Konzentration mehr Vasopressin aus als Patienten mit einer geringeren Harnausscheidung. Entsprechend können die unterschiedlichen Ergebnisse bei der Verwendung der Konzentration des Urin-Vasopressins im Gegensatz zur Verwendung der absoluten Menge Urin-Vasopressin erklärt werden. Die unterschiedlichen Angaben über den Umfang der Metabolisierung und den prozentualen Anteil der renalen Ausscheidung in der Literatur weisen auf größere Schwankungen zwischen verschiedenen Individuen hin^{14, 15}. Diese Ergebnisse unterstützen die Verwendung einer relativen Maßzahl an Stelle der absoluten Urin-Vasopressinmenge.

Das Ziel der Arbeit war eine gute differentialdiagnostische Trennung der Patientengruppen. Diese war durch die Verwendung der Konzentration des Vasopressins im Urin deutlicher als über die absolute Menge Vasopressin im Urin. Zudem ist dieses Vorgehen methodisch einfacher, da die genaue Ermittlung der Urin-Menge pro Zeiteinheit nicht immer exakt durchführbar ist. Durch Restharn kann es zu erheblichen Sammelfehlern kommen. Zudem erfordert das exakte Sammeln erhebliche Disziplin sowohl bei den Patienten als auch bei den verantwortlichen Testleitern.

4.6 Der Goldstandard-Test: Bestimmung des Plasma-Vasopressins mit einem hochsensitiven Assay

Die Differentialdiagnose der Symptome Polyurie/Polydipsie findet in der Regel über die Einordnung der in einem Durstversuch oder in einem Kochsalzbelastungstest gewonnenen Testwerte Plasma-Vasopressin, Plasma-Osmolalität und Urin-Osmolalität in zwei Normogramme (Abbildung 16 und 17) statt⁴⁷.

Diese Methode wird von vielen Autoren empfohlen^{41, 50} und hat sich weltweit als Goldstandard etabliert.

Sie ist jedoch nur von Laboren durchführbar, die eine hochsensitive Testmethode mit einer Vasopressin-Sensitivität im Bereich von 0,1 – 0,5 ng/l besitzen^{21, 34, 75, 76}, da das Vasopressin im Plasma bei einem Teil der Patienten mit den Symptomen Polyurie/Polydipsie nur in geringen Mengen vorliegt. Kommerziell erhältliche Tests haben keine ausreichend hohe Sensitivität, so dass mit diesen Testen eine Diagnose über den Goldstandard nicht möglich ist.

4.7 Diagnose mit Hilfe des Urin-Vasopressins

Ende der siebziger Jahre wurden Versuche unternommen das Vasopressin im Urin nachzuweisen^{19, 78}. Es wurde über erfolgreiche Differenzierungen von verschiedenen Patientengruppen berichtet^{77, 82}, aber es wurde bisher keine systematische, prospektive Studie in einem Erwachsenenkollektiv durchgeführt.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass eine Differenzierung über die Bestimmung des Urin-Vasopressins anstatt des Plasma-Vasopressins mit Berücksichtigung der Urin-Osmolalität und der Plasma-Osmolalität die gleiche Trennschärfe wie der Goldstandard hat (Abbildung 19). Die verschiedenen Patientengruppen liegen mit ihren Werten nicht soweit auseinander wie beim Goldstandard, aber eine Differenzierung der verschiedenen in dieser Arbeit untersuchten Patientengruppen ist möglich.

Es bietet sich so die Chance, dass Abteilungen mit weniger sensitiven, kommerziell erhältlichen Tests eine vergleichbar exakte Differentialdiagnose stellen können wie Abteilungen, die sich mit speziellen methodischen Verbesserungen einen sensitiven Vasopressin-Assay aufgebaut haben^{21, 34, 75, 76}. Zudem bietet die Bestimmung des Vasopressins im Urin aufgrund der fehlenden Extraktionsverfahren eine Arbeits- und Kostenersparnis.

In der Grafik Abbildung 20 ist eine Unterscheidung aller Patientengruppen unter alleiniger Verwendung der beiden Urin-Parameter möglich. Dieses Ergebnis muss sich in der Zukunft an weiteren Patienten bestätigen. Die Diagnose nur über Bestimmung von Urin-Parametern kann gerade bei Patienten, bei denen die Blutentnahme schwierig ist, wie z. B. Kleinkindern, eine Möglichkeit der Diagnostik darstellen⁸². Die logarithmische Darstellung des Urin-Vasopressins bietet jedoch ein verzerrtes Bild. Die Werte liegen sehr dicht beieinander und eine Entscheidung über die Grafik alleine birgt die Gefahr der Fehlinterpretation.

Der von uns vorgeschlagene Diagnoseweg (Diagramm in Abbildung 21) stellt eine Alternative zum Goldstandard für die Differentialdiagnose der Symptome Polyurie/Polydipsie dar, welches insbesondere für Kliniken ohne „Spezialkits“ für die Bestimmung von Vasopressin im Plasma eine gute diagnostische Alternative bedeutet.

4.8 Diagnose mit Hilfe von Modellen (Formeln)

Eine andere Möglichkeit der Differentialdiagnose ist die Entwicklung von Modellen, die sich in Formeln ausdrücken. Die Plasmaformel (Gleichung 1) ermöglicht eine eindeutige differentialdiagnostische Trennung der Patientengruppen (Abbildung 22). Die Trennung über das Produkt von Urin-Vasopressin und Urin-Osmolalität (Urinformel 1, Gleichung 2) gelingt nicht (Abbildung 23). Erst die Quadrierung der Urin-Osmolalität (Urinformel 2, Gleichung 3) führt zu einer eindeutigen Trennung der Patientengruppen (Abbildung 24). Die Quadrierung der Urin-Osmolalität führt zum Erfolg, da bei diesem Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der primären Polydipsiker und der Patienten mit partiellem zentralen D. I. vorliegt (s. Tabelle 7 und 8). Die Unterschiede zwischen den Patientengruppen sind jedoch minimal, so dass die Gefahr besteht, dass bei zukünftigen Patienten falsche Diagnosen gestellt werden. Die Quadrierung der Urin-Osmolalität erscheint willkürlich. Es muss sich in der Zukunft an weiteren Patienten bestätigen, dass die Urin-Osmolalität ein größeres Differenzierungspotential als das Urin-Vasopressin hat. Nichts anderes bedeutet die bessere Trennung durch eine Quadrierung dieser Parameter.

Wird zusätzlich zu den Urin-Parametern die Plasma-Osmolalität verwendet, kommt ein Parameter hinzu, der leicht zu bestimmen ist und der die Trennung der Patientengruppen erweitert. Die Anwendung der Urinformel 3

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

führt zu einer Trennung der Patientengruppen. Jedoch ist der Unterschied zwischen Patienten mit partiellem z. D. I. (4,98) und Patienten mit primärer Polydipsie (5,77) nur gering. In der Urinformel 4 (Gleichung 5) wird die Urin-Osmolalität im Unterschied zur Urinformel 3 quadriert. Dadurch liegt der niedrigste Wert der Patienten mit primärer Polydipsie (42,9) mehr als 2,5 mal so hoch wie der höchste Wert bei den Patienten mit partiellem zentralen D. I. (16,3) (Tabelle 9).

Als Grenzwerte müssen die jeweiligen Minimal- und Maximalwerte der Patientengruppen genommen werden (Tabelle 9).

4.9 Ausschließliche Verwendung der letzten Werte der Durstversuche

Ein weiterer wichtiger Punkt in dieser Arbeit ist, dass ausschließlich die letzten Werte der Durstversuche für die verschiedenen Wege der Diagnose berücksichtigt wurden. Auch Dunger et al. zeigten schon, dass diese Werte zur Diagnose ausreichen⁸². Hier liegt eine weitere Möglichkeit, die Invasivität des Durstversuches zu vermindern. Wenn auf die frühen Blutentnahmen verzichtet wird, müssen jedoch besonders nicht-invasive Parameter wie Körpergewicht und Blutdruck kontrolliert werden, um einen extremen Wasserverlust bei D. I. und Compliance-Fehler (unerlaubtes Trinken) frühzeitig erkennen zu können.