

W. A. Scherbaum

Medizinische Universitätsklinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin V
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. M. Eggstein)

Diagnostik und Therapie des Diabetes insipidus

Der Diabetes insipidus (DI) ist charakterisiert durch die Symptome „Polyurie“ und „Polydipsie“. Beim echten DI besteht entweder ein Mangel an dem hypothalamisch produzierten Hormon Vasopressin (zentraler DI), oder die Sammelrohre der Nieren sprechen mangelhaft auf normale oder sogar erhöhte Mengen des endogenen Vasopressin an (renaler DI). Die Unterscheidung dieser beiden Formen und deren Abgrenzung gegenüber dem psychogenen Diabetes insipidus mit primärer Polydipsie steht am Anfang der diagnostischen Bemühungen und bildet die Grundlage für

eine adäquate Behandlung dieser Krankheitsbilder.

Für das Verständnis der verschiedenen klinischen Krankheitsbilder ist es wichtig, die physiologischen Vorgänge bei der Produktion, Ausschüttung und Wirkung des Vasopressin zu kennen.

Vasopressin wird in Zellen des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis des Hypothalamus produziert und über lange Axone zu den Nervenendigungen an die Eminentia mediana sowie insbesondere zum Hypophysenhinterlappen geleitet (Abb. 1). Auf adäquate Reize hin wird die Produktion von Vaso-

pressin angeregt (Abb. 2) und das Hormon von den Nervenendigungen in die Blutbahn ausgeschüttet, um seine spezifische Wirkung an den Nieren zu entfalten [3]. Dort bewirkt es eine Zunahme der Wasserdurchlässigkeit der Epithelien der Sammelrohre und damit einen Rückstrom von Wasser in das hypertone Interstitium des Nierenmarks. Von hier wird das Wasser in die Gefäße des Körperkreislaufs zurückgeführt.

Einteilung und Unterscheidungskriterien des Diabetes insipidus

Die wichtigsten Unterscheidungskriterien des DI sind in Tabelle 1 aufgeführt. Die Symptome des zentralen DI können durch Verabreichung von Vasopressin oder seinen Analoga beseitigt werden. Diese auch als „vasopressinempfindlicher DI“ bezeichnete Form tritt meist sporadisch auf und wird irgendwann im Laufe des Lebens erworben; vererbte Fälle sind auf wenige

Der Verfasser wird unterstützt durch ein Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft Sche 225/1-2

Die Diagnostik des Syndroms „Diabetes insipidus“ (DI) basiert auf zwei unterschiedlichen Prinzipien: Zunächst muß die Abgrenzung gegenüber einer primären Polydipsie oder einer osmotischen Diurese erfolgen und das Krankheitsbild entweder dem Komplex des zentralen, vasopressinempfindlichen DI oder der nephrogenen, vasopressinresistenten Form zugeordnet werden. Patienten mit einem DI können weder bei einer induzierten Serumhyperosmolarität noch im Durstversuch einen genügend konzentrierten Urin aufbauen. Die zentral ausgelöste Form kann an dem guten Ansprechen auf Vasopressin oder sein Derivat DDAVP erkannt werden. DDAVP wird vorzugsweise zur Therapie des zentralen DI angewandt. Wenn die Diagnose eines DI erhoben worden ist, sollte nach der zugrundeliegenden Erkrankung gefahndet werden, da diese manchmal einer spezifischen Therapie bedarf. Der permanente zentrale DI wird durch eine Zerstörung der vasopressinproduzierenden Neurone im Hypothalamus hervorgerufen. Als Ursache kommt neben tumorösen und granulomatösen Prozessen insbesondere eine autoimmun-entzündliche Entzündung in Betracht, bei der im Patientenserum Autoantikörper gegen Vasopressinzellen des Hypothalamus nachweisbar sind. Der renale DI ist an der Vasopressin-Resistenz erkennbar. Die Symptome dieser Form sprechen am besten auf Thiazide und Kochsalzrestriktion an.

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. Hans Erhard Bock zum 80. Geburtstag gewidmet

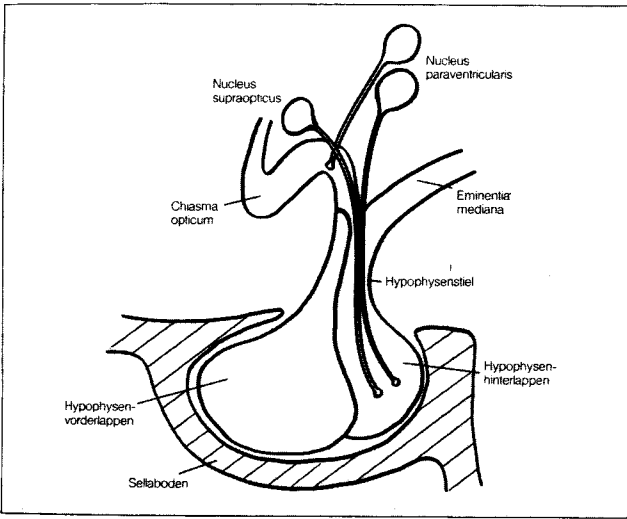


Abbildung 1 Schematische Darstellung der neurosekretorischen Bahnen zwischen den Nuclei supraopticus und paraventricularis des Hypothalamus und dem Hypophysenhinterlappen. Akzessorische vasopressinsezernierende Neurone führen vom paraventriculären Nucleus zur Eminentia mediana

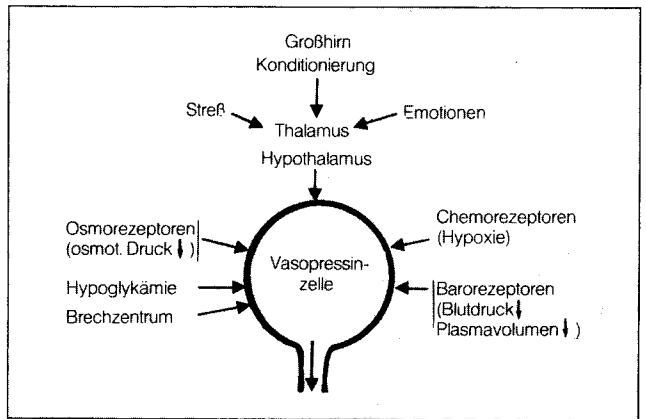


Abbildung 2 Stimulatoren der Vasopressinsekretion im Hypothalamus und der Vasopressinausschüttung aus den Nervenendigungen

Familien begrenzt, deren bekannteste von Weil und später seinen Söhnen und seinen Schülern beschrieben ist [8]. Dagegen sind alle Fälle von echtem nephrogenem DI familiär, und die Symptome treten schon kurz nach der Geburt zutage. Dem erworbenen nephrogenen DI liegt eine tubuläre Schädigung zugrunde.

Wenn der DI komplett ausgeprägt ist, können tägliche Urinmengen von bis zu 25 Litern ausgeschieden werden. Die betroffenen Patienten müssen dann Tag und Nacht in kurzen Abständen Flüssigkeit zuführen, andernfalls drohen Exsikkose,

Fieber und der Exitus. Gelegentlich fällt bei einem solchen Patienten zuerst ein Äthylismus auf, wenn er bisher gewohnt war, seinen Durst mit alkoholischen Getränken zu stillen. Andere Patienten haben nur einen partiellen DI mit Trinkmengen von 2 bis 4 Litern, wobei ihr tägliches Leben nicht beeinträchtigt ist. Die Verdachtsdiagnose wird in solchen Fällen oft erst bei einer Flüssigkeitsbilanzierung nach einem chirurgischen Eingriff oder anlässlich eines sonstigen Klinikaufenthalts erhoben.

Die Vasopressinneurone stellen nach einer Hypophysektomie, einer

Hypophysenstieldurchtrennung oder gelegentlich nach einem Schädel-Hirn-Trauma zunächst ihre Leistung ein. Dies führt zum schlagartigen Auftreten des kompletten DI, der permanent fortbestehen kann, wenn über 90% der Vasopressinzellen durch eine aufsteigende Degeneration oder eine primäre Affektion der Zelleiber im Hypothalamus bleibend geschädigt sind. Wenn sich jedoch ein genügender Teil von neurosekretorischen Zellen erholt, so bleibt die Störung des Wasserhaushaltes nur passager.

Abgrenzung der Polydipsie vom Diabetes insipidus

Das Leitsymptom bei Patienten mit einer Kaliumverarmung oder einer Hyperkalzämie kann in einer Polydipsie bestehen; die primäre Störung ist jedoch bei der Untersu-

The diagnosis of the syndrome "diabetes insipidus" (DI) is based on two different principles: the first is to separate primary polydipsia and osmotic diuresis from DI and to recognize either central vasopressin-sensitive DI or the nephrogenic vasopressin-resistant form. Patients with DI fail to concentrate urine in spite of induced serum hyperosmolarity or water deprivation. Central DI is recognized by antidiuresis and production of a hypertonic urine in response to administration of vasopressin or its analogue DDAVP which is also the drug of choice to treat this syndrome. Once DI is established, every effort should be made to reveal the underlying disease which may require specific therapy. Permanent central DI is brought about by a destruction of vasopressin-secreting neurons, mainly caused by tumours, granulomas and, above all, by an autoimmune inflammation where autoantibodies to hypothalamic vasopressin cells are detectable in the patients' sera. Nephrogenic DI is diagnosed by its resistance to vasopressin administration and the symptoms may be alleviated by thiazides and sodium restriction.

Tabelle 1 Unterscheidungskriterien des Diabetes insipidus

zentral	— nephrogen
angeboren	— erworben
familiär	— sporadisch
symptomatisch	— idiopathisch
komplett	— partiell
permanent	— passager

chung der Elektrolyte im Serum leicht zu diagnostizieren. Eine Polydipsie ohne Elektrolytverschiebung kommt selten einmal bei Hypothalamusläsionen vor, wenn das „Durstzentrum“ geschädigt wird.

Eines der schwierigsten Probleme in der Diagnostik des Diabetes insipidus stellt die Abgrenzung gegenüber der psychogenen Polydipsie mit sekundärer Polyurie dar. In diesen Fällen sind die Vasopressinspiegel im Plasma tief (hier: funktionell supprimiert) wie beim zentralen DI, und durch den chronischen Auswascheffekt des Nierenmarks wird der Aufbau eines osmotischen Gradienten gegenüber dem Urin der Sammelrohre verhindert. Daher kann auch beim diagnostischen Durstversuch zunächst nur ein unvollständig konzentrierter Urin ausgeschieden werden. Im Gegensatz zum partiellen zentralen DI ist diese Störung jedoch durch Verabreichung von Vasopressin nicht zu beseitigen.

Abgrenzung der osmotischen Diurese vom Diabetes insipidus

Bei einer Hyperglykämie (Diabetes mellitus), bei übermäßiger Salzzufuhr oder einem Harnstoffanstieg im Serum (z. B. bei erhöhtem Katabolismus) kann die Kapazität der Nierentubuli für die Reabsorption osmotisch wirksamer Teilchen überschritten werden, so daß eine Polyurie resultiert. Diese osmotische Diurese kann auch allein durch Diuretika wie Mannitol oder durch eine chronische Nierenerkrankung, insbesondere die chronische Pyelonephritis, auftreten.

Diagnostische Tests beim Diabetes insipidus

Die Diagnostik des Syndroms „Diabetes insipidus“ basiert auf zwei grundsätzlich unterschiedlichen Prinzipien: Zunächst muß die Abgrenzung gegenüber den oben genannten Formen der Polyurie und

Polydipsie erfolgen und das Krankheitsbild entweder dem Komplex des zentralen, vasopressinempfindlichen DI oder einem nephrogenen, vasopressinresistenten DI zugeordnet werden. In den sich anschließenden diagnostischen Bemühungen gilt es dann, die dem DI zugrundeliegende Störung aufzudecken, da diese oft einer spezifischen Therapie bedarf.

Durstversuch: Der erste, wichtigste und verlässlichste Test besteht in einem Durstversuch mit anschließender Gabe von Vasopressin. Dabei läßt man den Probanden unter strenger Überwachung dursten und mißt in jeder Urinportion Volumen, spezifisches Gewicht und Osmolalität. Der Versuch kann abgebrochen werden, wenn der Patient einen konzentrierten Urin ausscheidet (spezifisches Gewicht über 1024 oder Osmolalität über 800 mOsm/kg). Ein Patient mit einem kompletten DI wird trotz Dehydratation noch einen hypotonen Urin mit einem spezifischen Gewicht von unter 1005 ausscheiden. Der Test muß beendet werden, wenn der Patient 3 bis 4% seines Körpergewichts abgenommen hat. Bei einer stärkeren Dehydratation kann die glomeruläre Filtrationsrate abfallen und auch ohne Vorhandensein von endogenem Vasopressin eine Oligurie mit leicht hypertone Urin auftreten. Vor Testbeginn und nach Abbruch werden die Serumosmolalität sowie eventuell der Vasopressinspiegel im Plasma bestimmt. Anschließend werden 5 Einheiten einer wäßrigen Pitressinlösung s.c. oder 20 µg des Vasopressinanalogs DDAVP (1-Deamino-8-D-Arginin-Vasopressin) als Nasentropfen verabreicht [23].

Bei Patienten mit einem partiellen oder kompletten zentralen DI kommt es im Gegensatz zu Normalpersonen oder Patienten mit psychogener Polydipsie nach DDAVP zu einem zusätzlichen Anstieg der Urinosmolalität über 9%. Der partielle DI ist häufiger, als man bisher angenommen hatte [16].

Bei Kindern wird der Durstversuch

aus Gründen der Compliance und wegen der erforderlichen sorgfältigen Überwachung auf 7 Stunden begrenzt [11]. Wenn das spezifische Gewicht schon im Laufe des Tests über 1014 ansteigt, so kann die DDAVP-Gabe sofort angeschlossen werden. Die Osmolalität im Serum und Urin wird dann noch über 4 Stunden nach Verabreichung von DDAVP gemessen. Wenn nach diesen 4 Stunden das Verhältnis Urinosmolalität/Serumosmolalität über 1,5 ansteigt, so kann ein zentraler, vasopressinempfindlicher Diabetes insipidus angenommen werden [12].

Kochsalzbelastung: Die Stimulierbarkeit der endogenen Vasopressinausschüttung kann auch durch eine intravenöse Infusion einer hypertonen Kochsalzlösung getestet werden. Dieser Versuch darf bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder sonstigen Einschränkungen der Kochsalzbelastung nicht durchgeführt werden. In der Carter-Robbins-Modifikation des Hickey-Hare-Tests werden zunächst 20 ml Wasser/kg Körpergewicht oral zugeführt, und die abgegebene Urinmenge wird durch das gleiche Volumen Wasser oral ersetzt. Dann wird unter standardisierten Bedingungen eine 5%ige Kochsalzlösung mit einer Geschwindigkeit von 0,5 ml/Minute infundiert, bis der Harnfluß über 4 15-Minuten-Perioden konstant ist. Über einen Blasenkatheter mißt man in regelmäßigen Abständen das spezifische Gewicht und die Osmolalität im Urin. Am Ende des Tests wird eine wäßrige Lösung von Pitressin intravenös verabreicht.

Eine normale Versuchsperson konzentriert den Urin schon innerhalb der ersten 30 bis 60 Minuten nach Beginn der Kochsalzinfusion. Beim zentralen DI kommt es erst nach Vasopressingabe zu einer Konzentration des Urins, oder die zunächst unvollständige Konzentration des Urins steigt nach Vasopressin weiter an [4].

In ganz seltenen Fällen scheiden Patienten weder im Durstversuch noch unter Kochsalzbelastung einen konzentrierten Urin aus, reagieren aber

auf Nikotininhalation. Nikotin stellt einen starken nichtosmotischen Reiz auf die Vasopressinausschüttung dar [15]. Die Substanz könnte jedoch auch über ihre Stimulation des Brechzentrums oder über einen Kreislauffeffekt wirksam werden.

Nephrogener Diabetes insipidus (NDI)

a) *Angeborener NDI*: Der echte nephrogene DI ist sehr selten und tritt immer familiär auf. Dabei besteht eine Resistenz der Nierentubuli gegenüber Vasopressin, dessen Spiegel im Plasma solcher Patienten sogar erhöht sind. Die letztliche Ursache der Störung ist nicht bekannt. Der nephrogene DI tritt bei homozygoten Erbträgern mit der Geburt zutage; die Penetranz und damit das Ausmaß der Polyurie können allerdings bei verschiedenen Familienmitgliedern unterschiedlich ausgeprägt sein [6].

Die Diagnose des vasopressinresistenten, neprogenen DI wird gesichert durch den fehlenden Konzentrationsanstieg des Urins nach Vasopressingabe am Ende des Durstversuchs oder der Kochsalzbelastung. Durch Thiazide oder andere Diuretika kann die Urinausscheidung beim neprogenen DI um bis zu 50% reduziert werden, obwohl damit kein hypertoner Urin aufgebaut werden kann. Auch eine strenge Kochsalzrestriktion übt diesen Effekt aus.

b) *Erworbener NDI*: Dieser Störung liegen erworbene Nierenerkrankungen zugrunde, die mit einer Polyurie und Ausscheidung eines ständig hypotonen Urins einhergehen, dessen Konzentration durch Gabe von Vasopressin nicht angehoben werden kann. Einige wichtige Erkrankungen sind:

chronische Polynephritis, polyzystische Nieren, Analgetikanephropathie, Plasmozytom, Amyloidose,

Tabelle 2 Ursachen des zentralen Diabetes insipidus

- | |
|---|
| 1. Autoimmun |
| 2. Nach Hypophysektomie |
| — Yttriumimplantation |
| — chirurgisch |
| — Kryohypophysektomie |
| — Hypophysentieldurchtrennung |
| 3. Schädelbasisfrakturen, Contusio cerebi |
| 4. Supra- und intraselläre Tumoren |
| — primäre Tumoren |
| — Kraniopharyngeom, Zysten |
| — Karzinommetastasen |
| — Leukämie |
| 5. Histiozytosis |
| — eosinophiles Granulom |
| — Hand-Schüller-Christian |
| 6. Granulomatöse Erkrankungen |
| — Morbus Boeck |
| — Tuberkulose |
| — Lues |
| 7. Gefäßerkrankungen |
| — zerebrale Aneurysmen |
| — zerebrale Thrombosen |
| 8. Enzephalitis |
| 9. Basale Meningitis |
| 10. Intraventrikuläre Blutungen |
| 11. Idiopathisch |

Kaliummangel, Hyperaldosteronismus, Nephrokalzinose, polyurische Phase des akuten Nierenversagens, hochdosierte Lithiumgabe und andere. Die Therapie des erworbenen NDI ist auf die Behandlung der Grunderkrankung ausgerichtet [23].

Zentraler Diabetes insipidus

Ursachen des zentralen DI: Der zentrale (vasopressinempfindliche) DI wird durch einen Vasopressinmangel hervorgerufen. Grundlage ist eine Schädigung der vasopressinproduzierenden Neurone, deren Zelleib im Hypothalamus gelegen ist. Bekannte Ursachen des zentralen DI sind in Tabelle 2 aufgeführt. Die postoperativen Fälle haben durch die Ausweitung der Hypophysenchirurgie zwar zugenommen, die Diagnostik des DI stellt dabei jedoch keine Probleme dar. Vergleichbar einem spinalen Schock stellen die Vasopressinzellen bei einer Schädigung der neurohypophysären Axone ihre Funktion schlagartig ein, und der DI ist sofort nach der Operation erkennbar. Die Funktion wird jedoch im allgemeinen nach Tagen oder Wochen wieder aufgenommen, sofern die zur Eminentia mediana ziehenden Vasopressinneurone unverletzt bleiben. Wenn einmal die Diagnose eines zentralen DI gestellt worden ist, so muß alles daran gesetzt werden, die zugrundeliegende Erkrankung aufzudecken, da ein (symptomatischer) DI das erste Symptom einer generalisierten Erkrankung sein kann. Bisher blieb die Ursache des DI in etwa der Hälfte aller spontan aufgetretenen Fälle unklar und ließ sich auch bei wiederholten eingehenden

Untersuchungen nicht erkennen. Kürzlich konnten nun bei einem Drittel dieser idiopathischen Fälle im Serum Autoantikörper gegen vasopressinproduzierende Zellen des Hypothalamus nachgewiesen werden, so daß man hier eine autoimmune Entzündung des Hypothalamus annehmen kann [20]. Bei einem Drittel der idiopathischen Fälle liegen auch andere Autoimmunerkrankungen, wie z.B. ein Morbus Addison oder eine Hashimoto-Thyreoiditis, vor, oder im Serum der Patienten können die entsprechenden organspezifischen Autoantikörper nachgewiesen werden, die eine solche Ätiologie annehmen lassen [21]. Ähnlich wie bei anderen ätiologisch zunächst unklaren Hormonmangelerkrankungen, wie z.B. dem Morbus Addison [19] und dem primären Myxödem [9], so gehört nun der spezifische Antikörpertest zur Diagnostik bei der Abklärung des zentralen DI.

Die weitere Diagnostik sowie die kausale Therapie des zentralen DI umfassen entsprechend den in Tabelle 2 aufgeführten möglichen Grunderkrankungen ein weites Spektrum von Untersuchungen, die auch Röntgenuntersuchungen und eine Computertomographie mit Durchsichtung der Sella- und Hypothalamusregion einschließen. Wenn die Grunderkrankung nicht schon bekannt ist, so erfordert diese Diagnostik eine stationäre Untersuchung in einem spezialisierten Zentrum.

Therapie

Die *Therapie des zentralen DI* ist durch die Entwicklung des Analogs DDAVP erheblich erleichtert worden [10, 13, 14, 22]. Das Medikament bewirkt keine merkliche Stimulation der glatten Muskulatur, und es kann vor allem einfach als Nasentropfen appliziert werden. 0,05 bis 0,1 ml werden ein- oder mehrfach täglich appliziert, bevor-

zugt spätabends, um die Störung des Nachtschlafs durch eine Diurese zu vermeiden. Die Diurese kann beim zentralen DI durch Diuretika zusätzlich reduziert [5] und insbesondere kann die Wirkung von Vasopressin durch Chlorpropamid [1, 2] und durch Clofibrat [7, 17] oder Carbamazepin [18] verstärkt werden. Die Anwendung dieser zusätzlichen Medikamente ist heute jedoch wegen der äußerst guten Verträglichkeit von DDAVP im allgemeinen nicht mehr angezeigt.

Es sollte hier noch betont werden, daß die Dosis des DDAVP nicht starr festgelegt werden darf. Wir beobachteten kürzlich einen psychotischen Patienten, bei dem im Anschluß an eine Elektroschockbehandlung ein Diabetes insipidus aufgetreten war. Der Patient hatte danach über 1 Jahr konstant 2mal 0,1 ml DDAVP eingenommen. Bei der Aufnahme auf der Intensivstation bestanden massive Ödeme und eine ausgeprägte Hyponatriämie mit einem Serumnatrium von 124 mval/l. Nach Absetzen von DDAVP verlor der Patient innerhalb von 2 Tagen 8 kg Wasser, und die Ödeme verschwanden. Es war nach der Elektroschockbehandlung nur ein passagerer DI aufgetreten, der jetzt nicht mehr nachweisbar war.

Insgesamt ist die Therapie des Syndroms „Diabetes insipidus“ durch die Einführung einfach applizierbarer Hormonanaloga sehr erleichtert worden. Dagegen bleibt die Erkennung der zugrundeliegenden Ursache auch weiterhin ein diagnostisches Problem des Klinikers.

LITERATUR bei den Sonderdrucken

Anschrift des Verfassers: Dr. med. W. A. Scherbaum, Medizinische Universitäts-Poliklinik, Abteilung Innere Medizin V, Liebermeisterstraße 14, 7400 Tübingen 1

Steuerlich günstige Finanzierungen von neuen Praxiseinrichtungen oder Praxismodernisierungen durch LEASING

**VF Cornehl, Markgrafenstr. 24
7500 Karlsruhe, Tel. 37 32 93**