

Hypernaträmie bei Diabetes insipidus renalis

Daniel Smole, Daniel Hertner, René Simon

Medizinische Klinik, Kantonsspital Uri, Altdorf

Summary

Hypernatraemia in renal diabetes insipidus

- *Lithium-induced renal diabetes insipidus is common and may persist for years after stopping the drug.*
- *If the thirst sensation is intact and fluid supply ensured (drinking), no relevant hypernatraemia should occur. Children and mentally handicapped or unconscious patients are thus at risk. Also at risk are patients with additional fluid losses such as in gastroenteritis or diarrhoea.*
- *A reduction in urinary volume can be attempted with thiazides, amiloride and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Desmopressin is ineffective in renal diabetes insipidus.*
- *Lithium nephropathy resulting from drug toxicity may still progress to terminal renal failure years after discontinuing the drug, particularly if creatinine is over 221 $\mu\text{mol/mol}$ at the time of diagnosis [2].*

Einweisung

Notfallmässige Zuweisung durch die psychiatrische Klinik wegen schwerer Hypernaträmie.

Anamnese

Wegen einer Mischpsychose wurde die Patientin seit Jahrzehnten mit Lithium behandelt, welches zwei Monate vor der Hospitalisation aufgrund einer fortgeschrittenen Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin von 179 $\mu\text{mol/L}$ (Norm 62–115 $\mu\text{mol/L}$) und Proteinurie (Protein/Kreatinin-Quotient 33,8 mg/mmol [Norm <11,31 mg/mmol]) abgesetzt wurde. Aktuell umfasst die Behandlung das Neuroleptikum Zuclopenthixol (Clopixol®) seit über zehn Jahren sowie das Anticholinergikum Procyclidin (Kemadrin®). Zudem nimmt die Patientin Omeprazol (Antra®) ein. Es besteht kein Nikotin- oder Alkoholabusus. Die Patientin war wegen Agitiertheit in der Psychiatrie hospitalisiert worden. Hier fiel eine Polyurie und Polydipsie auf. Die genaue Urinmenge wurde nicht gemessen. Die Bestimmung der Elektrolyte ergab eine schwere Hypernaträmie von 167 mmol/L (Norm 136–145 mmol/L). Als weitere relevante Nebendiagnosen besteht ein lediglich diätetisch behandelter Diabetes mellitus Typ 2 mit einem HbA_{1c} von 6,9% (Norm 4,5–5,7%).

Eintrittsbefunde

Bei Eintritt liegt die Patientin agitiert-schreiend im Bett, eine adäquate Kommunikation ist nicht möglich. Sie ist afebril, der Blutdruck beträgt 110/85 mm Hg, der Puls 88/min. In der klinischen Untersuchung fallen trockene Schleimhäute, leere Halsvenen und ein negativer hepatojugulärer Reflux auf. Eine umfassende neurologische Untersuchung lässt sich mangels Kooperation, wegen Agitiertheit und stark angespannten Muskeln, nicht durchführen. Der übrige internistische Status ist normal. Die durchgeführte Computertomographie des Schädels zeigt altersentsprechende Verhältnisse.

Laborbefunde

Im Eintrittslabor findet sich eine Hypernaträmie (Na 167 mmol/L) mit einer Plasmaosmolalität von 382 mosmol/kg (Norm 280–300 mosmol/kg) sowie eine Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin von 256 $\mu\text{mol/L}$, einem Harnstoff von 23,26 mmol/L (Norm 2,78–7,64 mmol/L) und einem Kalium von 4,3 mmol/L (Norm 3,5–5,1). Der Urin hat ein spezifisches Gewicht von 1,010. Im Sediment werden 0–3 Erythrozyten und 18–28 Leukozyten pro Gesichtsfeld sowie ein Kreuz Plattenepithelien und drei Kreuze Bakterien nachgewiesen. In der Kultur wachsen 10⁵ gram-negative Stäbchen. Am ersten vollen Hospitalisationstag verzeichnen wir eine Urinmenge von 5210 ml bei einer Zufuhr von 8760 ml. Das Kalzium beträgt 2,57 mmol/L (Norm 2,20–2,55 mmol/L), die Glukose 7,3 mmol/L (Norm 3,9–5,8 mmol/L), und die Harnsäure ist erhöht mit 837 $\mu\text{mol/L}$ (Norm 143–339 $\mu\text{mol/L}$). Hämatologie (Hämoglobin 137 g/L, Hämatokrit 41%, Leukozyten 10,1 G/L, Thrombozyten 385 G/L), Gerinnung sowie die arteriellen Blutgaswerte liegen im Normbereich (pH 7,34, pO₂ 107 mmHg, pCO₂ 42 mm Hg, Standardbikarbonat 22 mmol/L, Raumluft).

Initiale Beurteilung und Therapie

Unter der Arbeitshypothese eines lithiuminduzierten renalen Diabetes insipidus sowie einer vorbestehenden, möglicherweise akut aggravierten, prärenal akzentuierten lithiuminduzierten Niereninsuffizienz wurden mit Zufuhr von Glukose 5% und NaCl 0,45% Plusbilanzen von

+1500 ml/d angestrebt. Im Verlauf der nächsten vier Tage kommt es zu einer langsamen Normalisierung des Plasmanatriums mit entsprechender Verbesserung des Allgemeinzustandes. Die Urinmenge betrug bis zu 31,6 Liter täglich. Der Flüssigkeitsersatz erfolgte sowohl parenteral als auch enteral via Duodenalsonde.

Weiterer Verlauf

Da differentialdiagnostisch ein zentraler Diabetes insipidus möglich war, gaben wir probatorisch Desmopressin (Minirin®). Bei einem Urinatrium bis zu 77 mmol/L, entsprechend einem renalen Natriumverlust von bis zu 1933 mmol/d, postulierten wir ein zusätzliches renales Salzverlustsyndrom und verordneten Amilorid in Kombination mit einem Thiazid (Comilorid®).

Nach insgesamt acht Tagen stabilisierte sich die Situation sowohl klinisch als auch laborchemisch. Die Urinmenge betrug jedoch immer noch 17,6 Liter. Wir entschlossen uns, die Flüssigkeitszufuhr langsam zu reduzieren, was mit einem entsprechenden Rückgang der Urinproduktion und stabilem Plasmanatrium im Normbereich einherging. Die Patientin konnte nach einer zwölf-tägigen Behandlung auf der Intensivstation auf die Normalstation verlegt werden. Die Elektrolyte blieben normal, und die Flüssigkeitszufuhr erfolgte ausschliesslich enteral (8 Liter pro Tag). Bei Austritt betrug das Serumatrium 140 mmol/L, und das Kreatinin ging auf 183 µmol/L zurück.

Abschliessende Beurteilung

- Lithiuminduzierter Diabetes insipidus renalis
- Hypernatriämie
- Prärenale Niereninsuffizienz
- Aggravation der Niereninsuffizienz (vermutlich vorbestehend, lithiuminduzierte tubulointerstitielle Nephropathie)
- Schizoaffektive Störung
- Diabetes mellitus Typ 2

Diskussion

Eine Hypernatriämie ist entweder durch eine exzessive Zufuhr von Na⁺ oder durch einen Verlust von freiem Wasser bedingt. Ersteres ist selten, wird verursacht durch Gabe von hypertoner Kochsalzlösung oder Natriumbikarbonat und geht einher mit einem erhöhten Extrazellulärvolumen.

Der Verlust von freiem Wasser entsteht entweder renal oder extrarenal. Bei extrarenalem Wasserverlust findet man bei intakten renalen Kompensationsmechanismen geringe Mengen eines maximal konzentrierten Urins (rund 500 ml/d mit über 800 mosmol/kg). Ursachen können Verluste

über Haut, Respirationstrakt (Schwitzen, Fieber, Verbrennungen, Anstrengung, Hyperventilation, mechanische Beatmung) oder Gastrointestinaltrakt (Diarrhoe) sein.

Die häufigste Ursache einer Hypernatriämie sind jedoch renale Wasserverluste. Neben dem Diabetes insipidus können auch Diuretika und eine osmotische Diurese (beispielsweise bei Hyperglykämie, durch Mannitol oder Harnstoff bei proteinreicher Ernährung) zu renalen Wasserverlusten führen. Dabei beobachtet man einen konzentrierten Urin mit einem Verlust von mehr als 750 mosmol pro Tag, während der Urin beim Diabetes insipidus hypoton ist (Osmolalität <250 mosmol/kg = Asthenurie).

Die Unterscheidung zwischen zentralem und renalem Diabetes insipidus erfolgt durch die Gabe von Desmopressin (Minirin®), einem Analogon des im Hypophysenhinterlappen sezernierten Arginin-Vasopressins (AVP, antidiuretisches Hormon ADH). Beim zentralen Diabetes insipidus wird die Urinosmolalität in der Regel auf die intranasale Gabe von 10 µg Desmopressin um mindestens 50% steigen, während beim renalen Diabetes insipidus Desmopressin die Urinosmolalität unbeeinflusst lässt [1].

Die Ursachen des erworbenen renalen Diabetes insipidus sind vielfältig: Neben Medikamenten (Lithium, Amphotericin B, Aminoglykoside, Cisplatin, Rifampicin, Fosarnet) können eine Hyperkalzämie, Hypokaliämie, papilläre Nekrosen, osmotische Diurese oder Schwangerschaft diese Störung der Tubulusfunktion verursachen.

Lithium ist die häufigste Ursache des medikamenteninduzierten Diabetes insipidus. Zum einen kann Lithium in der Niere als Gegenspieler von Magnesium eine vasopressinabhängige Signalkette inhibieren, zum anderen führt es zu einer Verminderung von Aquaporin 2, einem Vasopressin-abhängigen Wasserkanal im Sammelrohr, über welchen die Rückresorption von freiem Wasser erfolgt [2]. Die Prävalenz eines Diabetes insipidus soll bis zu 20–40% bei den mit Lithium behandelten Patienten betragen und kann auch Jahre nach Absetzen des Medikaments auftreten [3].

Solange das Durstgefühl intakt und ein adäquates Trinken gewährleistet sind, kommt es beim Diabetes insipidus nicht zu einer massiven Elektrolytentgleisung.

Eine rasch entstandene Hypernatriämie kann rasch korrigiert werden. In allen anderen Fällen sollte die Korrektur langsam, d.h. um etwa 10 mmol/L pro Tag, durch die Zufuhr von Wasser erfolgen. Vorzugsweise sollte das notwendige freie Wasser oral zugeführt werden. Ist eine Infusionstherapie nötig, so kommt Glukose 5% oder hypotone Kochsalzlösung zum Einsatz. Mit der Formel von Adrougé und Madias [4] kann der Einfluss von einem Liter einer Infusion mit gegebener Natrium- und Kalium-Konzentration auf das Serumatrium berechnet und so die not-

wendige Flüssigkeitsmenge abgeschätzt werden.¹ Bei der hier beschriebenen 83 kg schweren Patientin (Körperwasser 41,5 kg) mit einem Serumnatrium von 167 mmol/L wird dieses bei der Gabe von einem Liter Glukose 5% um knapp 4 mmol/L abnehmen ($[(0-167):[41,5+1]]$), d.h., man benötigt etwa zweieinhalb Liter Infusion (plus Korrektur von Flüssigkeitsverlusten), um das Serumnatrium um 10 mmol/L zu reduzieren. Bei der Verwendung je eines Liters NaCl 0,45% und NaCl 0,9% verringert sich der Effekt auf 2 mmol/L bzw. 0,3 mmol/L; die benötigten Mengen betragen 4,7 Liter bzw. 32,7 Liter für eine Reduktion des Serumnatriums um 10 mmol/L. Daraus zeigt sich, dass NaCl 0,9% zwar in bezug auf das Plasma der hier beschriebenen Patientin hypoton ist, aber nicht genügend hypoton, um eine relevante Reduktion der Hypernaträmie zu erreichen.

Zur Reduktion der Urinmenge beim renalen Diabetes insipidus werden Thiazide in Kombination mit einer salzarmen Diät empfohlen. Dabei kommt es zu einer milden Hypovolämie mit einer entsprechend stärkeren Rückresorption von Wasser und Natrium proximal der Sammelrohre und somit zu einer Abnahme der Urinmenge. Nichtsteroidale Entzündungshemmer, beispielsweise Indometacin, vermindern die renale Prostaglandinsynthese und potenzieren dadurch die Wirkung des Vasopressins [5]. Da Lithium über den Amilorid-abhängigen Natriumkanal rückresorbiert wird, kann diese Substanz beim lithiumbedingten Diabetes insipidus eingesetzt werden.

Neben einer akuten Toxizität kann Lithium zu chronischen Nierenschäden führen. Typisch ist eine chronische tubulointerstitielle Nephropathie, häufig assoziiert mit tubulären Zysten und Dilatation der kortikalen und medullären Tubuli. Im Endstadium kommt es zur Tubulusatrophie und interstitieller Fibrose. Es werden jedoch auch glomeruläre Schäden postuliert. Markowitz et al. [2] beschreiben eine terminale Niereninsuffizienz bei 7 von 18 untersuchten Patienten, teilweise noch Jahre nach Absetzen der Substanz.

Anzumerken ist, dass sich eine Lithiumintoxikation klinisch ähnlich äussern kann. Neben einer akuten Überdosierung kann eine Dehydratation und somit eine verminderte Ausscheidung des Lithiums zur Überdosierung führen, welche sich unter anderem mit Konfusionen, Schwäche, Erbrechen, Diarrhoe und dem Auftreten eines Diabetes insipidus präsentieren kann. Bei unserer Patientin war dies nicht der Fall, das Lithium war zwei Monate vor der Hospitalisation abgesetzt worden, und ein bei Eintritt bestimmter Spiegel lag mit 0,17 mmol/L weit unter dem therapeutischen Bereich (0,6–1,2 mmol/L).

Beim geschilderten Fall aussergewöhnlich ist das rasche Ansprechen auf die Therapie. Meist ist eine mehrmonatige Behandlung mit NSAR und Amilorid notwendig, bis eine Besserung auftritt. Daher und aufgrund der Urinsomolarität von 349 mosmol/kg (Norm 50–1400 mosmol/kg) war die Störung vermutlich nur partiell. Ob eine zusätzliche inadäquate Salzeinnahme bei psychiatrischer Erkrankung mitverantwortlich war, liess sich anamnestisch nicht eruieren.

¹ Einfluss von 1 Liter einer Infusionslösung:

$$\text{Veränderung des Serum-Na} = \frac{(\text{Na}_{\text{Infusat}} + \text{K}_{\text{Infusat}}) - \text{Na}_{\text{Serum}}}{\text{Körperwasser} + 1}$$

Körperwasser (in Prozent des Körpergewichts):
Kinder 60%, Männer 60%, Frauen 50%,
ältere Männer 50%, ältere Frauen 45%.

Wir danken Prof. Dr. med. U. Marbet für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

Korrespondenz:
Dr. med. René Simon
Leitender Arzt
Medizinische Klinik
Kantonsspital Uri
CH-6460 Altdorf
rene.simon@ksuri.ch

Literatur

- Singer GG, Brenner BM. Fluid and Electrolyte Disturbances. In: Braunwand E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 271–83.
- Markowitz GS, Radhakrishnan J, Kambham N, Valeri AM, Hines WH, D'Agati VD. Lithium Nephrotoxicity: A Progressive Combined Glomerular and Tubulointerstitial Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11:1439–48.
- Stone KA. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Board Fam Pract*. 1999;12(1):43–7.
- Adrougé HJ, Madias NE. Hypernatremia. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1493–9.
- Lam SS, Kjellstrand C. Emergency treatment of lithium-induced diabetes insipidus with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ren Fail*. 1997;19(1):183–8. (Abstract)