Diabetes insipidus: Differentialdiagnostik und Therapie

Sandrina Balanescu[a], Jonas Rutishauser[a,b]
[a] Innere Medizin, Spitalzentrum, Biel/Bienne, [b] Biozentrum, Abteilung Biochemie, Universität, Basel

Quintessenz

- Die Leitsymptome (Polyurie und Polydipsie) beim Diabetes insipidus sind unspezifisch, weswegen ein Diabetes mellitus immer ausgeschlossen werden muss.
- Die Polyurie beim Erwachsenen ist definiert als eine 24-Stunden-Urinmenge von >50 ml/kg KG und soll vor weiteren diagnostischen Schritten quantitativ verifiziert werden.
- Die erste Abklärung einer Polyurie kann oft in der ambulanten Sprechstunde mittels eines Übernacht-Dursttestes erfolgen.
- Beim zentralen Diabetes insipidus besteht ein Mangel an antidiuretischem Hormon (ADH); beim nephrogenen Diabetes insipidus spricht das Zielorgan nicht auf ADH an.
- Eine Magnetresonanztomographie ist beim neu aufgetretenen zentralen Diabetes insipidus in der Regel indiziert, die Diagnose kann aber nicht ausschliesslich aufgrund bildgebender Verfahren gestellt werden.
- Im Gegensatz zum zentralen Diabetes insipidus ist bei der nephrogenen Form eine kausale Therapie nicht immer möglich.

Diabetes insipidus: die verschiedenen Formen und wie sie entstehen

Die Bezeichnung «Diabetes insipidus» (DI) setzt sich zusammen aus dem griechischen Begriff für «Wasserruhr» (Polyurie) und dem lateinischen Wort für «geschmacklos» und unterscheidet das Syndrom vom Diabetes mellitus, bei dem ein süsslicher Urin ausgeschieden wird. Ein Diabetes mellitus muss bei einschlägiger Anamnese immer zuerst gesucht werden. Der DI ist charakterisiert durch Polydipsie und eine hypotone Polyurie (Richtwerte für Erwachsene: >50 ml Urin/kg Körpergewicht täglich; Osmolalität im 24-Stunden-Urin <300 mosm/kg), wobei ursächlich entweder eine ungenügende Sekretion des antidiuretischen Hormons (zentraler DI) oder ein ungenügendes Ansprechen des Zielorgans (nephrogener DI) vorliegt. Das antidiuretische Hormon (ADH), auch AVP (Arginin-Vasopressin) genannt, spielt eine wesentliche Rolle im Wasserhaushalt des Körpers. Es wird im Hypothalamus gebildet und von der Neurohypophyse ins Plasma ausgeschüttet. In den Sammelrohren der Niere stimuliert ADH die Rückresorption von freiem Wasser, indem es die Wasserpermeabilität der Epithelzellen erhöht (Abb. 1). Der Hauptstimulus für die Freisetzung von ADH ist eine Erhöhung der Plasma-Osmolalität über ~280 mosm/kg; nicht-osmotische Stimuli sind Hypotonie und Hypovolämie und Stress im weitesten Sinne, zum Beispiel starke Nausea, Schmerzen, oder auch eine Insulin-induzierte Hypoglykämie.
Tabelle 1 zeigt eine Übersicht der Ätiologien des Diabetes insipidus.

Sandrina Balanescu

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag haben.

Zentraler/neurohypophysärer Diabetes insipidus

Beim zentralen DI wird zwischen *primären* (ca. ⅓ der Fälle) und *sekundären* (ca. ⅔ der Fälle) Formen unterschieden.
Die *primären Formen* manifestieren sich oft bereits im Kindesalter. Dabei findet man neben den häufigeren idiopathischen Fällen (ca. 50%) eine autosomal-dominant vererbte Form mit bisher mehr als 50 beschriebenen heterozygoten Mutationen im ADH-Neurophysin-II-Gen und eine äusserst seltene rezessiv-vererbte Form. Abbildung 2 zeigt die Analyse des ADH-Gens bei einer Patientin mit dominantem zentralem DI.
Bei der sogenannten lymphozytären Infundibuloneurohypophysitis handelt es sich um eine autoimmun bedingte lymphozytäre Infiltration des Hypophysenstiels und -hinterlappens mit darauf folgendem, meist (sub-)akutem Einsetzen eines DI [1]. Die Krankheit kann innert Monaten oder Jahren spontan heilen oder zu einer Fibrose des Hypophysenhinterlappens führen, mit darauf folgender Chronifizierung des DI. Sie kann auch die ganze Hypophyse (Panhypophysitis) oder nur die Vorderlappen betreffen (Adenohypophysitis). Hypophysen-Autoantiköper wurden in 70% der bioptisch gesicherten Fälle nachgewiesen, und in 25–50% der Fälle findet man eine Assoziation mit anderen Autoimmunkrankheiten (am häufigsten Hashimoto-Thyreoiditis und Morbus Basedow). Betroffen sind vor allem Frauen im prämenopausalen Alter, und oft treten die ersten Symptome peripartal auf. Noch seltener ist ein DI im Rahmen des Wolfram- oder DIDMOAD-Syndroms (Diabetes insipidus, Diabetes mellitus, Optikusatrophie, Taubheit).
Bei den *sekundären Formen* findet man oft anatomische Läsionen, die den Hypothalamus und die Neurohypophyse betreffen und zu einer fehlenden oder reduzierten Freisetzung von ADH führen. Nach Schädel-Hirn-Traumata, typischerweise Dezelerationstraumata, beträgt die Prävalenz des DI 26% in der Akutphase und 6,9% bei den Langzeit-Überlebenden [2]. Operationen im Bereich der Hypophyse, z.B. die Exstirpation eines Vorderlappen-Adenoms, können einen DI verursachen, der meistens vorübergehend ist. Im Rahmen von Tumorerkrankungen sind am häufigsten Metastasen für das Auftreten eines DI verantwortlich. Aber auch intrakranielle Tumoren wie Kraniopharyn-

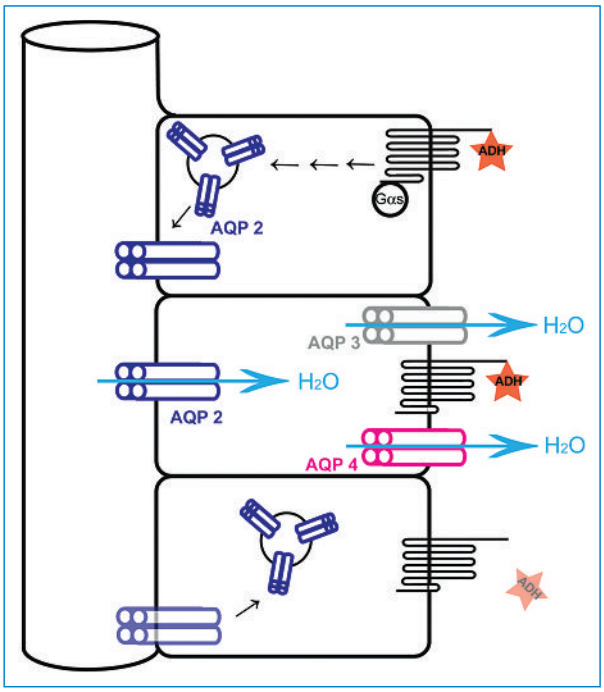

Abbildung 1
Schematische Darstellung des Sammelrohrs (links) mit drei Sammelrohr-Epithelzellen. ADH bindet an seinen basolateral gelegenen Rezeptor, der zur Familie der G-Protein-(Gas-)gekoppelten 7-Transmembran-Domänen-Rezeptoren gehört. Eine Signalkaskade führt u.a. dazu, dass in die luminale Zellmembran Wasserkanälchen in Form von Aquaporin-2-Molekülen (AQP-2) inseriert werden, wodurch diese wasserdurchlässig wird. Wasser kann auf der basolateralen Seite der Zelle über Aquaporin-3- und Aquaporin-4-Kanäle aus der Zelle ausströmen. Wenn ADH vom Rezeptor dissoziiert, werden die AQP-2-Moleküle durch Endozytose aus der apikalen Membran entfernt und im Zellinneren «zwischengelagert» – das Sammelrohr ist wieder wasserdicht.

geome, Meningeome, Hypophysenadenome und bei Kindern Germinome können selten einen DI verursachen. Infektiöse (Enzephalitis/Meningitis) oder infiltrative Prozesse können die Funktion des Hypophysenhinterlappens ebenfalls beeinträchtigen. Unlängst wurden in einer Studie 9 Patienten mit Sarkoidose beschrieben, bei denen ein DI, am häufigsten mit Gonadotropinmangel oder Hyperprolaktinämie assoziiert, diagnostiziert wurde [3]. Im Rahmen der Langerhans-Zell-Histiozytose kann es ebenfalls zu einem Diabetes insipidus kommen, wobei hier die Symptome meist im Kindesalter auftreten. Eine andere Ursache des zentralen DI sind ischämische Ereignisse, z.B. im Rahmen einer Apoplexie der Hypophyse bei postpartalen Blutungen (Sheehan-Syndrom) oder beim generalisierten Hirnödem des hirntoten Patienten.

Nach Schädel-Hirn-Traumata, typischerweise Dezelerationstraumata, beträgt die Prävalenz des DI 26% in der Akutphase und 6,9% bei den Langzeit-Überlebenden

Nephrogener Diabetes insipidus

Beim nephrogenen DI spricht die Niere nicht oder nur ungenügend auf das ADH an. Häufig liegt eine reversible Schädigung des Tubulussystems im Rahmen einer akuten Tubulusnekrose vor («polyurische Phase der akuten Niereninsuffizienz»). Eine länger dauernde Hyperkalzämie jedwelcher Genese oder eine chronische Hypokaliämie kann u.a. über die Bewirkung einer ADH-Resistenz einen nephrogenen DI verursachen; die Therapie richtet sich in erster Linie auf die Kausalbehandlung der Elektrolytstörung. Auch eine medikamentös verursachte Tubulustoxizität, z.B. durch Cisplatin, Foscarnet oder Amphotericin B, kann zu einem reversiblen nephrogenen DI führen. Gut bekannt ist der nephrogene DI als Nebenwirkung bei bis zu 20% der Patienten unter einer Lithiumtherapie. Lithium bindet kompetitiv an den Natriumkanal an der luminalen Seite der Sammelrohrzellen, wird in die Zelle aufgenommen und führt über verschiedene Mechanismen zu einer ADH-Resistenz. So wird der Einbau von Aquaporin-2-Molekülen in die Zellmembran gehemmt. Nicht immer ist der durch Lithium verursachte DI komplett reversibel, und eine Lithium-induzierte Hyperkalzämie kann die Polyurie noch verstärken. Bei den *familiären* Formen findet man in 90% der Fälle einen X-chromosomal-rezessiven Erbgang. Dabei ist das Gen mutiert, das für den ADH-V2-Rezeptor an der basolateralen Seite der Sammelrohrzellen kodiert (Abb. 1) [4]. In 10% der Fälle liegen autosomal-rezessiv (oder noch seltener -dominant) vererbte Mutationen im Aquaporin-2-Gen vor. Dysfunktionelle Aquaporin-2-Wasserkanäle verhindern den Fluss von freiem Wasser vom Lumen der Sammelrohre durch die Sammelrohrepithelien hindurch ins Interstitium, was zur Polyurie führt.

Im Rahmen der Sarkoidose findet man selten eine renale Form von DI. Diese scheint durch die mit der Krankheit assoziierten Hyperkalzämie verursacht zu sein. Nebst Fällen mit renaler Nephrokalzinose wurden aber auch solche mit granulomatöser Nephritis beschrieben.

Eine weitere, seltene Ursache von renalem DI ist die Sichelzellanämie. In einer Studie wurden erhöhte Werte von Endothelin-1 im Urin von Sichelzellanämie-Patienten gefunden [5]. Dieses Protein antagonisiert die renalen Effekte von ADH und verursacht eine Fibrosierung des Nierenparenchyms. Auch bei Amyloidose wurden Fälle von renalem DI beschrieben, wobei man ursächlich von einer diffusen Parenchyminfiltration durch amyloidogenes Protein ausgeht.

Primäre Polydipsie

Eine Polyurie kann aus einer übermässigen Flüssigkeitszufuhr ohne erkennbare Pathologie in der Hypothalamus-/Hypophysenregion resultieren. Sie wird u.a. bei gewissen Patienten mit Schizophrenie oder anderen psychischen Auffälligkeiten beobachtet. Selten werden bei ZNS-Erkrankungen (z.B. Neurosarkoidose) auch Störungen im Durstempfinden beobachtet, die ebenfalls zur Polydipsie und infolgedessen zum DI führen («dipsogener DI»), ohne dass die vasopressinergen Neurone selbst geschädigt sind. Diagnostisch ist die primäre Polydipsie schwierig zu beweisen, da bei chronisch erhöhter Flüssigkeitszufuhr die Konzentrationsfähigkeit der Niere abnimmt und funktionell ein partieller nephrogener DI vorliegen kann. Auf diese spezielle Problematik wird im Abschnitt über die Differentialdiagnose eingegangen.

Reversibler Diabetes insipidus in der Schwangerschaft

Ein DI kann in der Schwangerschaft neu auftreten. Daneben kann jeder vorbestehende DI, insbesondere auch eine klinisch zuvor inapperzepte partielle Form, während der Schwangerschaft manifest werden. Für diese interessanten Phänomene wird die plazentare Produktion einer Vasopressinase verantwortlich gemacht, welche das antidiuretische Hormon degradiert und so einen relativen ADH-Mangel bewirkt.

Die Differentialdiagnose kann schwieriger sein als erwartet

Unabhängig davon, ob er zentral oder renal bedingt ist, findet man beim DI eine Hyposthenurie als Ausdruck einer ungenügenden Konzentrierungsfähigkeit der Niere, weshalb beim unbehandelten DI die Gefahr einer Hypernatriämie und Hypovolämie besteht. Allerdings können die Patienten mittels vermehrter Flüssigkeitszufuhr (das Durstgefühl ist in der Regel erhalten, da sich das Durstzentrum im anterioren Hypothalamus befindet) und zellulärer Kompensationsmechanismen (Verschiebung von Wasser von intra- nach extrazellulär, dem osmotischen Gradienten folgend) einen euvolämen, isotonen Zustand behalten. Tendenziell liegen die Natriumwerte beim DI jedoch auch bei intaktem Durstgefühl und freiem Zugang zu Wasser im oberen Normbereich. Liegt hingegen eine primäre Polydipsie vor, sind die Natriumwerte typischerweise im unteren Normbereich. Eine manifeste dipsogene Hyponatriämie (Wasserintoxikation) bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (d.h. normaler Fähigkeit, den Urin zu verdünnen) und genügender Salzzufuhr ist aber praktisch nicht zu erreichen, denn die renale Kapazität, freies Wasser auszuscheiden, liegt in dieser Situation bei bis zu 20 Litern täglich. Solche Mengen können in aller Regel nicht getrunken werden.

Der erste Schritt in der Differenzierung eines DI ist stets die Objektivierung einer Polyurie durch eine Urinmessung über ein längeres Zeitintervall (i.d.R. 24 Stunden). Beim Erwachsenen gelten wie erwähnt Urinmengen von über ~50 ml/kg KG und Tag als pathologisch. Eine orientierende Messung der Urin-Osmolalität kann richtungsweisend für die Diagnose eines DI sein, wobei zu beachten ist, dass die Präanalytik und die Messung selbst nicht trivial sind. Die Proben sollten rasch analysiert, Gefrieren und Auftauen vermieden werden. Die Standardmethode zur Bestimmung von Osmolalitäten in Körperflüssigkeiten ist die Messung der Gefrierpunktserniedrigung. Liegt eine hyposthenurische Polyurie vor, kann die Diagnose DI mittels eines Durstversuches bestätigt werden (Vorgehen siehe Tab. 2). Bei kooperativen Patienten ohne Hypernatriämie kann ein Über-Nacht-Durstversuch zuhause durchgeführt werden. Nach Flüssigkeitskarenz ab dem Vorabend werden am Morgen zeitgleich die Osmolalitäten im Plasma und

Tabelle 1. Ätiologien des Diabetes insipidus.

Zentraler Diabetes insipidus	Primär	Hereditär (autosomal dominant vererbt)
		Idiopathisch
	Sekundär	Traumatisch (Schädel-Hirn-Traumata)
		Postoperativ: transsphenoidale Chirurgie, Operationen im Hypothalamus-/Hypophysenstielbereich
		Granulomatös (Sarkoidose, Histiozytose)
		Vaskulär (Blutungen)
		Neoplastisch (Kavernome, Kraniopharyngeome, Hypophysenadenome, Meningeome, Metastasen, Germinome)
		Infektiös (Meningitis, Enzephalitis)
		Entzündlich-autoimmun (lymphozytäre Neurohypophysitis)
		Medikamentös-toxisch (Äthanol, Phenytoin, Schlangengift)
Nephrogener Diabetes insipidus	Primär	Kongenital (X-chromosomal oder autosomal-rezessiv vererbt)
		Idiopathisch
	Sekundär	Akute Nierenschädigung, z.B. akute Tubulusnekrose; postrenale Obstruktion
		Medikamentös-toxisch (Lithium, Cisplatin, Amphotericin B)
		Hyperkalzämie, Hypokaliämie
		Sarkoidose, Amyloidose
		Vaskulär (Sichelzellanämie)
Primäre Polydipsie	Psychische Ursachen	Schizophrenie; andere
	Vermehrtes Durstempfinden	«Dipsogener Diabetes insipidus»

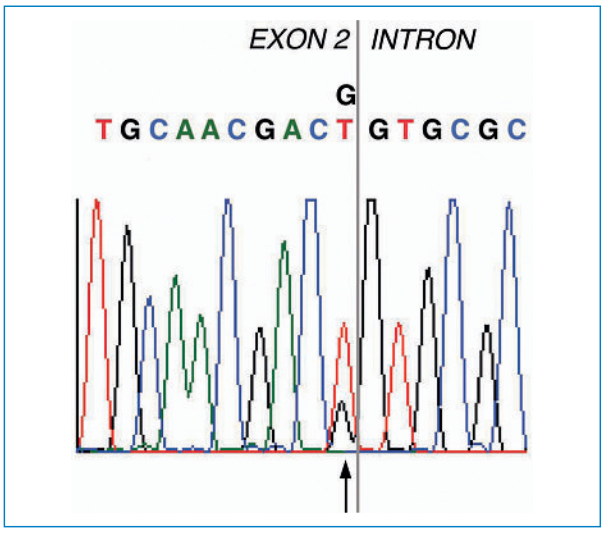

Abbildung 2
Auszug aus der Sequenz des ADH-Gens bei einer Patientin mit autosomal-dominant vererbtem zentralem Diabetes insipidus. Es wurde genomische DNA amplifiziert und direkt sequenziert. Jeder farbige Peak entspricht dem Signal zweier identischer Basen, von denen je eine von einem der beiden elterlichen Allele entstammt. An dem durch den Pfeil markierten Stelle sind zwei Basensignale zu sehen: Zusätzlich zum korrekten G (Guanin; schwarz) ist ein T (Thymidin; rot) vorhanden. Diese heterozygote Punktmutation liegt zufälligerweise gerade am Ende des zweiten von drei Exons. Sie hat zur Folge, dass anstelle der normalerweise synthetisierten Aminosäure Glutamin ein Stopsignal ins Protein eingebaut wird, was zum frühzeitigen Abbruch der ADH-Synthese am Ribosom führt.

Tabelle 2. Protokolle für Durstversuche.

Ambulanter Über-Nacht-Durstversuch zuhause und in der Praxis
Patient durstet zuhause für 8–10 Stunden über Nacht.
Erste morgendliche Urinportion verwerfen.
In der Praxis: zeitgleiche Entnahme von Osmolalität im zweiten Morgenurin und im Plasma.
Interpretation
Normale ADH-Sekretion und -Wirkung: Urin-Osmolalität >2,5fach über Plasma-Osmolalität.
Schwere Störung im antidiuretischen System: Urin-Osmolalität <300 mosm/kg trotz Plasma-Osmolalität ≥300 mosm/kg und/oder erhöhtem Serum-Natrium → kontrollierter Durstversuch zur Differentialdiagnostik prinzipiell indiziert.
Partielle Störungen und primäre Polydipsie: so nicht diagnostizierbar.
Kontrollierter Durstversuch im Spital
1. Patient unterschreibt nach Information eine Einverständniserklärung.
2. Leichtes Frühstück inkl. Trinken (kein Kaffee/Tee) ca. 2 Stunden vor Test erlaubt.
3. Strikte Flüssigkeitskarenz ab Testbeginn (ca. 8 Uhr); geschlossenes oder überwachtes Zimmer; Wasserhahnen sind abgeschraubt.
4. Stündliche Messung von Körpergewicht, Urinportionen, Urin- und Plasma-Osmolalität, Natrium im Serum oder Plasma.
5. Abbruchkriterien: Gewichtsverlust ≥5%; [Na] >150 mM; Plasma-Osmolalität >300 mosm/kg.
6. Falls eine Urin-Osmolalität >800 mosm/kg bei gleichzeitiger Plasma-Osmolalität <300 mosm/kg erreicht wird: DI ausgeschlossen, Test beenden.
7. Nach ca. 8 Stunden Dursten oder bei Erreichen von 5: 2 µg Desmopressin (Minirin®) i.v. Dann stündliche Messung der Parameter wie unter 4 für zwei weitere Stunden.
Interpretation
Zentraler DI: Anstieg der Urin-Osmolalität um >50% nach Desmopressin-Gabe.
Nephrogener DI: Anstieg der Urin-Osmolalität um <10% nach Desmopressin-Gabe.
Primäre Polyurie oder partielle DI-Formen (Anstieg der Urin-Osmolalität um 10–50% nach Desmopressin-Gabe) sind ohne zuverlässige ADH-Messungen schwierig zu diagnostizieren. Evtl. probatorische ADH-Gabe für 1–2 Wochen und Wiederholung des Tests.

im *zweiten* Morgenurin gemessen. Liegt die Urin-Osmolalität um das Zweieinhalbfache oder mehr über der Plasma-Osmolalität, kann eine relevante Störung des antidiuretischen Systems ausgeschlossen werden. Bleibt dagegen die Urin-Osmolalität unter 300 mosm/kg trotz Erhöhung des Serum-Natriums in pathologische Bereiche oder der Plasma-Osmolalität auf über 300 mosm/kg, liegt ein schwerer Defekt in der Sekretion oder Wirkung des ADH vor, und ein kontrollierter Dursttest unter Spitalbedingungen ist indiziert. Eine Hypernatriämie zu Beginn des Testes stellt eine relative Kontraindikation zur Durchführung dar. Unter konsequenter Flüssigkeitskarenz werden Körpergewicht, Serum-Natrium, Urinvolumina und die Osmolalität der Urinportionen über mehrere Stunden repetitiv gemessen. Idealerweise wird dabei ein Serum-Natrium von 150 mM bzw. eine Plasma-Osmolalität von ≥300 mosm/kg ereicht, was einem maximalen Stimulus zur ADH-Sekretion gleichkommt; Gesunde sind jedoch in der Lage, dank einem intakten ADH-Mechanismus auch über längere Durstphasen die Natrium- und Osmolalitätswerte im Plasma unterhalb von 150 mM bzw. 300 mosm/kg zu halten. Bleibt während der Durstphase die Urin-Osmolalität unterhalb derjenigen im Plasma, obschon diese auf ≥300 mosm/kg ansteigt, verliert der Patient 2–5% seines anfänglichen Körpergewichts, und bleibt eine Verkleinerung der Urinportionen trotz Wasserentzug und steigender Plasma-Osmolalität aus, liegt ein DI vor. Wird dagegen der Urin auf das mehr als Zweieinhalbfache der gleichzeitig gemessenen Plasma-Osmolalität konzentriert, ist ein DI ausgeschlossen. Schwierig zu diagnostizieren sind partielle renale oder zentrale Formen, wo eine gewisse submaximale Fähigkeit zur Urinkonzentrierung erhalten ist. Dazu wären Messungen der ADH-Plasmaspiegel nötig, was jedoch in der täglichen Klinik nicht praktikabel ist, da für die kommerziell erhältlichen Assays keine verlässlichen Nomogramme zur Unterscheidung von partiell renalem und partiell zentralem DI existieren. Eine zusätzliche Schwierigkeit bei der DI-Diagnostik besteht darin, dass auch bei der primären Polydipsie trotz gesundem Hypothalamus-Hypophysen-Sammelrohr-System eine funktionelle Störung in der Konzentrierfähigkeit der Nieren vorliegt. Diese erklärt sich dadurch, dass durch die chronischen grossen Flüssigkeitsmengen, die die Nephrone durchströmen, der kortiko-medulläre Osmogradient im Niereninterstitium ausgewaschen wird [6] und dadurch die maximalen Urinkonzentrationen trotz adäquaten ADH-Spiegeln und intakten ADH-Rezeptoren abnehmen. Liegt der Verdacht auf eine primäre Polydipsie vor, kann der Durstversuch nach einer ein- bis zweiwöchigen Vorbehandlung mit DDAVP wiederholt werden, während welcher der renale Osmogradient retabliert wird.

Zur Abgrenzung des zentralen gegenüber dem nephrogenen DI wird am Ende der Durstperiode synthetisches ADH (DDAVP) s.c. oder i.v. verabreicht und nach 1 und 2 Stunden die Urin-Osmolalität gemessen. Steigt diese um ≥50%, ist von einem zentralen DI auszugehen. Steigt sie dagegen um weniger als 10%, liegt ein nephrogener DI vor. Ein Anstieg zwischen 10 und 50% ist weniger eindeutig und wird bei dipsogenem DI oder partiellen zentralen und renalen Formen gefunden. Nur die Messung von ADH mit einem dafür validierten Assay erlaubt in dieser Situation eine exakte Differentialdiagnose in mehr als 95% der Fälle. Eine Alternative zur ADH-Bestimmung könnte in Zukunft die Messung des zirkulierenden Copeptins darstellen. Copeptin ist das C-terminale Peptid des Prä-Pro-Vasopressins, welches von dem Hypophysenhinterlappen in äquimolaren Mengen zu ADH sezerniert wird. Copeptin kann in Serum- oder Plasmaproben gemessen werden und bleibt bei Raumtemperatur über mehrere Tage stabil [7]. Derzeit sind die Korrelationen des Copeptins mit der Plasma- oder Urin-Osmolalität bei den verschiedenen Formen des DI jedoch noch nicht definiert.

Die Rolle der Magnetresonanztomographie beim zentralen Diabetes insipidus

Bei Patienten mit neu diagnostiziertem zentralen DI sollte i.d.R. ein dynamisches MRI der Hypothalamus-/Hypophysenregion, nativ und nach Gabe von Kontrastmittel, durchgeführt werden, um eine Raumforderung

auszuschliessen. Bei gesunden Menschen lässt sich die Neurohypophyse in T1-gewichteten nativen Bildern meistens durch ein hyperintenses Signal («bright spot») erkennen, welches wahrscheinlich durch die dort gespeicherten Neurovesikel hervorgerufen wird. Bei Patienten mit zentralem DI fehlt meistens dieses hyperintense Signal [8]. Abbildung 3 zeigt die typische Erscheinung der Hypophyse im MRI beim Gesunden (normaler «bright spot») und bei zentralem DI (fehlendes Hinterlappensignal). Die Bildgebung des Hypophysenhinterlappens kann bei der Abklärung eines DI hilfreich sein. Die Diagnose darf sich jedoch nie alleine auf das MRI abstützen, weil die Prävalenz des «bright spot» mit zunehmendem Alter der Patienten abnimmt.

Ein Befund, der bei einem Drittel der Kinder mit zentralem DI beobachtet wird, ist die Verdickung von nur einem Teil oder des ganzen Hypophysenstiels auf über 2 mm. Bioptisch konnte in manchen Fällen eine lymphozytäre Infiltration des Stiels nachgewiesen werden, hinweisend auf eine lymphozytäre Infundibulo-Neurohypophysitis. Dieser MRI-Befund ist ebenfalls nicht spezifisch und wurde auch bei anderen DI-Ätiologien beobachtet, so bei «idiopathischen» Fällen, bei Langerhans-Zell-Histiozytose oder bei Sarkoidose.

Auch wenn sich bei der initialen Abklärung im MRI keine Raumforderung und keine Verdickung des Hypophysenstiels finden, ist zumindest bei Kindern mit zentralem DI die Wiederholung der Untersuchung vertretbar, da diese Befunde erst später in Erscheinung treten können, wie eine neuere Studie gezeigt hat.

Insgesamt ist aber festzuhalten, dass die Hauptrolle des MRI bei der Erstabklärung eines zentralen DI in der Ursachensuche besteht (Frage nach benignen oder malignen raumfordernden Prozessen bzw. Metastasen). Bei Patienten mit zentralem DI nach operierten Hypophysentumoren ist das MRI zumindest in der initialen Phase Teil der postoperativen Nachsorge.

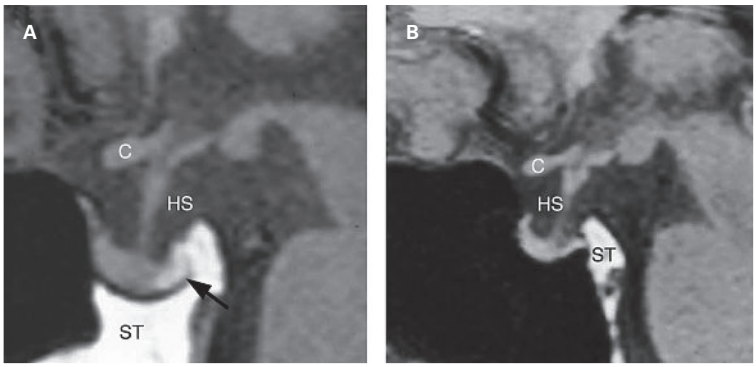

Abbildung 3
MRI bei einem gesunden Probanden **(A)** und einem Geschwister mit zentralem Diabetes insipidus **(B)**. Es werden sagittale Schnitte von nativen, T1-gewichteten Aufnahmen gezeigt. Beim gesunden Individuum ist der Hypophysenhinterlappen als hyperintenses, bananenförniges Signal sichtbar (Pfeil). Dieses Signal fehlt beim Patienten mit Diabetes insipidus.
ST = sella turcica; HS = Hypophysenstiel; C = Chiasma opticum.

Tabelle 3. Dosierungen der oralen Formen von Desmopressin.

Applikation	i.v./s.c./i.m.	Nasal	p.o.	Sublingual
Konzentration	4 µg/ml	0,1-mg/ml-Lösung; 10 µg/Sprühstoss	Tbl. à 100/200 µg	Tbl. à 60/120/240 µg
Übliche Tagesdosis	2 × 1–4 µg	2–3 × 10–20 µg	3 × 100 (–400) µg	3 × 60–120 µg

Therapeutische Ansätze

Prinzipiell hat die Therapie des DI folgende Ziele. Erstens: die Korrektur und Vermeidung eines allfälligen Wasserdefizits; zweitens: eine Reduktion der Urinverluste. Bei wachen Patienten mit intaktem Durstgefühl sind Polyurie und Polydipsie oft einschränkend im Alltag und deshalb zu beheben. Bei komatösen Patienten besteht dagegen die Gefahr der Dehydrierung und Hypernatriämie.

Unkontrollierter Diabetes insipidus mit Hypernatriämie/Hyperosmolalität

Das Wasserdefizit kann bei Hypernatriämie mit folgender Formel abgeschätzt werden:
Wasserdefizit = 0,6 × Körpergewicht × ([Na^+]–140)/140

Dabei ist das Körpergewicht im normalen, euvolämem Zustand gemeint und [Na^+] entspricht der Natriumkonzentration im Serum in mmol/l.

Da das Hirn die zelluläre Schrumpfung bei Hyperosmolarität mittels Konzentrationsanstieg von intrazellulären organischen Molekülen bekämpft, sollte man die Korrektur der Osmolarität langsam durchführen, um die Ausbildung eines zerebralen Ödems zu verhindern. Ziel ist eine Senkung der Osmolalität von ca. 10 mosm/kg pro Tag. Bei schwerer Hypovolämie soll vor Gabe von freiem Wasser (in Form von 5%iger Glukoselösung) oder von 0,45%iger Kochsalzlösung initial isotone Kochsalzlösung verwendet werden. Elektrolyte sollten dabei regelmässig kontrolliert werden. Bei zentralem DI ist die Gabe von DDAVP gleichzeitig zur intravenösen Flüssigkeitsgabe indiziert, bei bewusstseinsveränderten Patienten auch parenteral.

Chronischer, zentraler Diabetes insipidus

Diese Patienten werden mit Desmopressin behandelt. Es gibt intranasale Tropfen, bei denen die verschriebene Dosis durch einen feinen, kalibrierten Schlauch appliziert werden kann. Daneben sind auch intranasale Sprays erhältlich. Desmopressin in Tablettenform hat eine schlechte Bioverfügbarkeit, und die Dosisfindung ist oft schwierig. Kürzlich wurde auch ein sublinguales Präparat entwickelt, mit dem erst beschränkte klinische Erfahrungen vorliegen. Die Dosierungen der verschiedenen Präparate sind in Tabelle 3 aufgeführt. Nebenwirkungen sind vor allem Kopfschmerzen und Müdigkeit sowie gastrointestinale Beschwerden, Hypotonie, Tachykardie und Flush-Phänomene (bis 10% der Patienten). Es ist wichtig, dass die Dosis von Desmopressin für jeden Patienten angepasst wird: Bei zu kleinen Dosen besteht die Gefahr der Dehydratation,

Überdosierungen können dagegen zu gefährlichen Wasserintoxikationen führen. Deshalb ist es auch wichtig, dass Patienten unter Desmopressin-Therapie nur dann trinken, wenn sie Durst empfinden.

Chronischer, nephrogener Diabetes insipidus

Beim nephrogenen DI werden Thiazide in Kombination mit einer alimentären Natriumeinschränkung sowie NSAR eingesetzt. Thiazide und Natriumrestriktion verursachten eine leichte Hypovolämie. Demzufolge wird mehr Wasser in der Niere retiniert. Experimentelle Arbeiten zeigten, dass durch Prostaglandine die ADH-vermittelte Insertion von Aquaporin-2-Wasserkanälen im Sammelrohr gehemmt wird. Somit vermögen nicht-steroidale Antirheumatika die Wasserdiurese zu reduzieren (antidiuretischer Effekt, aber cave: Gefahr bei Niereninsuffizienz, v.a. bei Dehydrataion und älteren Patienten) [9].
Bei Lithium-induziertem DI zeigt Amilorid gute Wirkungen. Amilorid bindet am Na-Kanal an der luminalen Seite der Sammelrohrzellen und hemmt dadurch die intrazelluläre Aufnahme von Lithium [10]. In der Folge werden Aquaporin-2-Wasserkanäle vermehrt in die luminale Zellmembran eingebaut, was die Wasserdiurese verringert.
Bei sekundären Formen richtet sich die Therapie nach der zugrunde liegenden Krankheit.

Danksagung
Die Autoren danken Herrn Dr. med. G. Stoffel, Winterthur, und Frau Dr. med. S. Fatio, Biel, für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Korrespondenz:
PD Dr. med. J. Rutishauser
Innere Medizin
Spitalzentrum
Vogelsang 84
CH-2501 Biel
j.rutishauser@unibas.ch

Empfohlene Literatur

– Bichet DG. Hereditary polyuric disorders: new concepts and differential diagnosis. Semin Nephrol. 2006;26(3):224–33.
– Verbalis JG. Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord. 2003;4(2):177–85.
– Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. Pflugers Arch. 2008;456(6):1005–24.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch

Diabetes insipidus: Differentialdiagnostik und Therapie / Diabète insipide: diagnostic différentiel et traitement

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Rivera JA. Lymphocytic hypophysitis: Disease spectrum and approach to diagnosis and therapy. Pituitary. 2006; 9(1):35–45

2 Behan LA, Phillips J, Thompson CJ, Agha A. Neuroendocrine disorders after traumatic brain injury. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2008;79(7):753–9.

3 Bihan H, Christozova V, Dumas JL, et al. Sarcoidosis: clinical, hormonal, and magnetic resonance imaging (MRI) manifestations of hypothalamic-pituitary disease in 9 patients and review of the literature. Medicine. (Baltimore) 2007;86(5):259–68.

4 Bichet DG. Hereditary polyuric disorders: new concepts and differential diagnosis. Semin Nephrol. 2006;26(3):224–33.

5 Tharaux PL, Hagege I, Placier S, et al. Urinary endothelin-1 as a marker of renal damage in sickle cell disease. Nephrol Dial Transplant. 2005;20(11):2408–13.

6 Verbalis JG. Diabetes insipidus. Rev Endocr Metab Disord. 2003;4(2):177–85.

7 Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem. 2006;52(1):112–9.

8 Fujisawa I. Magnetic resonance imaging of the hypothalamic-neurohypophyseal system. J Neuroendocrinol. 2004;16(4):297–302.

9 Boone M, Deen PM. Physiology and pathophysiology of the vasopressin-regulated renal water reabsorption. Pflugers Arch. 2008;456(6):1005–24.

10 Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, et al. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1324–31.