

Polyurie, Polydipsie und Kopfschmerzen

Ineke Oehri^a, Stefan Kalbermatter^a, Thomas Lutz^a, Felix Häring^b, Denes Kiss^a

^a Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universitätsklinik und Institut für Radiologie, Kantonsspital Liestal

^b Hausarzt, Bubendorf BL

Anamnese

Ein bis anhin gesunder 43-jähriger Lokomotivführer suchte Ende Januar 2009 seinen Hausarzt auf, nachdem er seit einem Monat unter allgemeinem Krankheitsgefühl, epigastrischen Schmerzen, Blähungen und Aufstossen litt. Zusätzlich berichtete der Patient, zwischen Weihnachten und Neujahr 2008/09 eine über drei Tage anhaltende Episode von akut einsetzenden Kopfschmerzen erlitten zu haben, die mit Schmerzmitteln nicht zu beeinflussen waren. Bisher habe er solche Kopfschmerzen nicht gekannt. Seit diesem Ereignis würde er ein vermehrtes Durstgefühl und ein Verlangen nach grossen Mengen kalter Getränke empfinden. Insgesamt beträgt seine Trinkmenge 4–5 Liter pro Tag. Er müsse viel mehr Wasser lösen, unter anderem auch nachts. Er wurde uns zur nephrologischen Abklärung zugewiesen.

Wegen der epigastrischen Beschwerden sowie eines chronischen Hustens bekam der Patient vom Hausarzt empirisch einen Protonenpumpeninhibitor verschrieben, und wegen behinderter Nasenatmung applizierte er, bei

Verdacht auf allergische Rhinitis, einen Fluticason-furoat-Nasenspray. Weitere Medikamente nahm er nicht ein.

Untersuchungsergebnisse

Im Status präsentiert sich ein 43-jähriger Patient in gutem Allgemein- und Ernährungszustand (BMI 25,8 kg/m²). Der Blutdruck ist 138/83 mm Hg, Puls 76/min. Es finden sich keine Ödeme, der übrige Status ist unauffällig.

Die Serumanalyse zeigt ein hochnormales Kreatinin (92 µmol/l), einen Harnstoff von 2,9 mmol/l, eine erhöhte Harnsäure (500 mmol/l), einen Nüchtern-Blutzucker von 4,9 mmol/l, ein Natrium von 143 mmol/l, Kalium von 3,8 mmol/l, ein Kalzium von 2,34 mmol/l, ein Phosphat von 1,06 mmol/l. Die Urinosmolalität beträgt 169 mosmol/kg bei einer Serumsmolalität von 300 mosmol/kg. Die fraktionelle Natriumexkretion liegt bei 0,71% (<1% = prärenal). Die Urinmenge im 24-h-Sammelurin beträgt 4,2 Liter (>50 ml/kg Körpergewicht/d). Somit liegt eine Polyurie mit – im Verhältnis zur grenzwertigen Hyponatriämie und erhöhten Serumsmolalität – zu tiefer Urinosmolalität vor. Bei Verdacht auf einen Diabetes insipidus wurde ein Durstversuch mit anschliessender Gabe von Desmopressinazetat (Minirin®, 2 µg i.v.) durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. Der Patient berichtet, dass er nach Gabe von Desmopressin ca. einen Tag deutlich weniger Durst gehabt und weniger Urin gelöst habe.

Da sich im Durstversuch zeigt, dass die Urinosmolalität schon vor Desmopressingabe ansteigt (max. 412 mosmol/kg, nach Gabe von Desmopressin 549 mosmol/kg), kann somit kein vollständiger, sondern höchstens ein partieller Diabetes insipidus vorliegen. Nicht ausgeschlossen werden kann ein vermindertes Ansprechen der Niere auf ADH. Aus diesem Grunde wurde eine ADH-Bestimmung durchgeführt und in Korrelation zur Serumsmolalität gesetzt. Bei einer Serumsmolalität von 315 mosmol/kg fand sich ein ADH von 1,85 pg/ml im Serum, was zu tief ist (Abb. 1).

Bei der eingangs geschilderten Anamnese von ungewohntem Kopfschmerz wurde zusätzlich eine Magnetresonanztomographie des Neurokraniums und der Hypophyse durchgeführt. MR-morphologisch liess sich dabei die Neurohypophyse nicht abgrenzen, vereinbar mit einer Apoplexie (Abb. 2A–C). Eine Raumforderung, insbesondere im Bereich der Hypophyse, konnte nicht gezeigt werden. Somit kommt am ehesten eine Neurohypophysenapoplexie als Ursache des partiellen Diabetes insipidus in Frage.

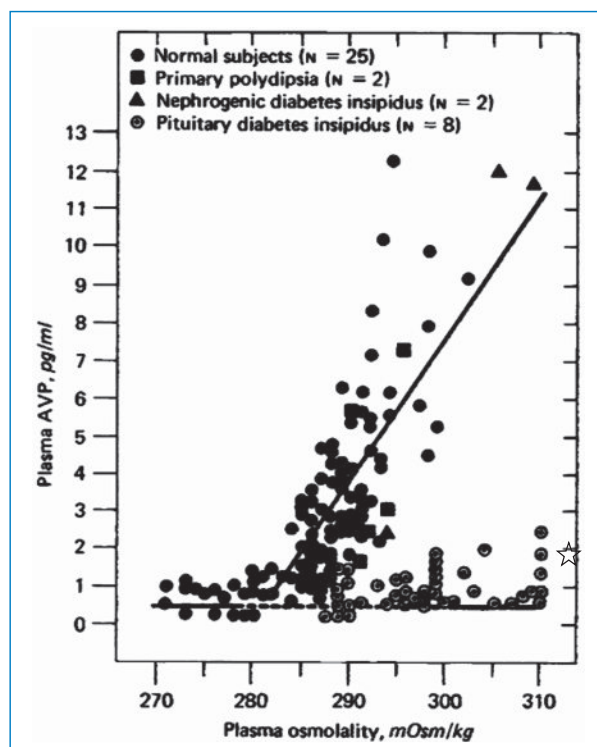


Abbildung 1

ADH in Korrelation zur Serumsmolalität. Es zeigt sich ein im Verhältnis zur Serumsmolalität zu tiefer ADH-Spiegel (☆). Adaptiertes Nomogramm nach [1].

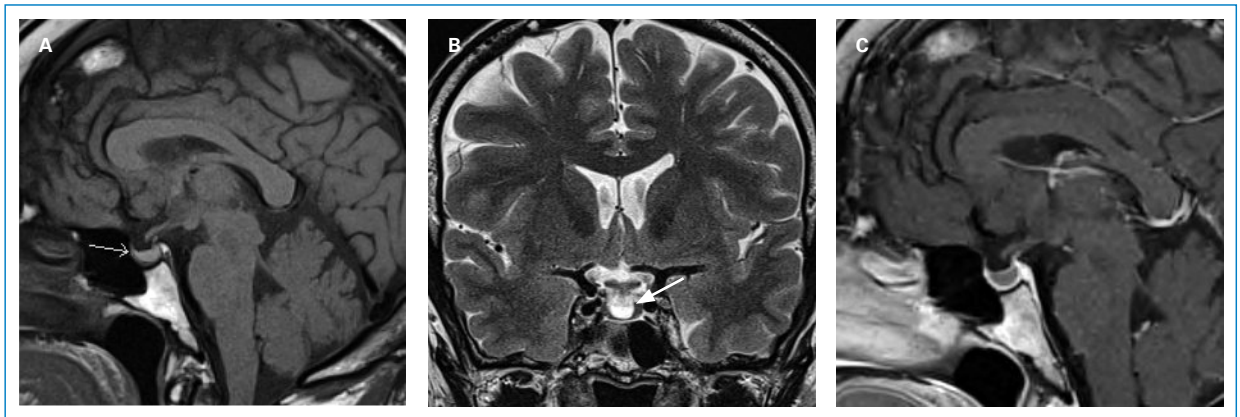


Abbildung 2

A In der T2-Wichtung zeigt sich die Neurohypophyse isointens mit Liquor (Pfeil).

B In den T1-gewichteten Sequenzen ist die Neurohypophyse bereits mit Fett durchsetzt und dementsprechend hyperintens (Pfeil).

C Fehlende Kontrastmittelaufnahme im Bereich der Neurohypophyse.

Procedere/Follow-up

Dem Patienten wurde Desmopressin nasal (Minirin®, 0,1 mg/ml, einmal täglich morgens) verschrieben. Unklar ist die Ursache der Apoplexie. Aus diesem Grunde wurden ein 24-Stunden-EKG, eine Echokardiographie und ein Karotisduplex zur Suche nach einer Emboliequelle durchgeführt. Diese Untersuchungen waren unauffällig. Die übrigen hypophysären Hormonachsen zeigten keine Pathologie.

Diskussion

Eine Polyurie beim Erwachsenen ist definiert als eine Urinmenge >3000 ml/d. Abgesehen von einer osmotischen Diurese bei Hyperglykämie kommen ätiologisch drei Gründe in Frage: primäre Polydipsie, zentraler Diabetes insipidus und nephrogener Diabetes insipidus. Für eine primäre Polydipsie ist neben der Anamnese eine (grenzwertige) Hyponatriämie bis tiefnormale Natriämie wegweisend. Diese liegt bei unserem Patienten nicht vor, weshalb hier der Diabetes insipidus diskutiert werden soll.

Die Serum-Natriumkonzentration und die Serumosmolarität werden durch die Wasserhomöostase kontrolliert und durch Durstgefühl, Arginin-Vasopressin und die Nieren reguliert. Störungen im Wasserhaushalt führen zu Hypo- oder Hypernatriämie. Ein Verlust von Körperwasser relativ zum Elektrolytgehalt führt zu einer Zunahme der Elektrolytkonzentration in allen Körperflüssigkeiten. Eine Hypernatriämie bedeutet nicht automatisch eine Störung des Salzhaushaltes, da Natrium ein funktionell nicht-permeables Salz ist und durch eine Änderung der Tonizität die Bewegung von Wasser durch die Zellmembran induziert [2]. Eine Steigerung der Natriumkonzentration im Serum bedeutet in der Regel ein Defizit an freiem Wasser.

Die Regulation des Körperwassers erfolgt über Vasopressin (antidiuretisches Hormon, ADH). Die physiologische Antwort auf eine Steigerung der Tonizität ist einerseits das Zurückhalten von Wasser durch die Nieren, andererseits ein gesteigerter Durst. Osmorezeptoren,

angrenzend an die vordere Wand des dritten Hirnventrikels, spielen hierbei eine wichtige Rolle. Werden diese Osmorezeptoren aktiviert, führt dies zu einer Stimulation der ADH-Sekretion aus den Neuronen der supraoptischen und paraventriculären Kerne des Hypothalamus, deren Axone in der posterioren Hypophyse (Neurohypophyse) enden und ADH in das Blut abgeben.

In der Niere moduliert ADH die Wasserpermeabilität der Sammelrohre. Fehlt ADH, sind die Sammelrohre relativ undurchlässig für Wasser. Die Aktivierung eines V2-Vasopressin-Rezeptors durch ADH führt über mehrere Schritte zu einer Verschmelzung Aquaporin2-haltiger Vesikel mit der apikalen Zellmembran der Sammelrohrethelien, welche nun Wasser passiv aus den Sammelrohren reabsorbieren. Dadurch wird die Urinkonzentration beeinflusst. Die Regulation der ADH-Sekretion erfolgt durch die Serumosmolarität und ist sehr sensitiv. Fällt die Serumosmolarität unter 280–285 mmol/kg, wird die ADH-Sekretion inhibiert. Steigt die Serumosmolarität über 285 mmol/kg, steigt die ADH-Konzentration linear. Ein Maximum an endogener ADH-Wirkung in den Nieren wird bei einer Serumosmolarität von 295 bis 300 mosmol/kg erreicht. An diesem Punkt würde exogen zugeführtes ADH zu keiner weiteren Steigerung der Urinosmolarität mehr führen, es sei denn, es liegt eine verminderte endogene ADH-Produktion wie bei unserem Patienten vor (Tab. 1).

Die renale Antwort auf die ADH-Plasmakonzentration ist ebenfalls sehr sensitiv: Die Urinkonzentration steigt linear zur ADH-Plasmakonzentration. Ein Maximum der Urinkonzentration wird bei ADH-Spiegeln korrespondierend zu einer Plasmaosmolarität von 295 mmol/kg erreicht. So sensibel dieses renale System zur Wasserregulation ist, so ist es doch allein nicht ausreichend. Der zweite Mechanismus für die Regulation des Wasserhaushaltes ist der Durst, welcher ebenfalls durch Stimulation von anatomisch von den vasopressin-stimulierenden Osmorezeptoren zu unterscheidenden Osmorezeptoren ausgelöst wird. Diese Rezeptoren geben einen Stimulus an den Hirnkortex ab. Durst wird bei einer Serumosmolarität ausgelöst, welche etwa bei 290 mmol/kg liegt, also etwa 5 mmol höher als der Schwellenwert für die ADH-Sekretion.

Tabelle 1. Ergebnisse Durstversuch vor/nach Desmopressingabe.

	Durst					2 µg Minirin® i.v.			
	08.00 h	09.00 h	10.00 h	11.00 h	12.00 h	13.00 h	14.00 h	15.00 h	16.00 h
Gewicht	78,5	78,2	77,95	77,9	77,65	77,6	77,45	77,35	77,3
BD	149/87	149/84	141/75	131/84	142/83	145/85	124/73	124/73	135/76
HF	69	84	85	70	75	72	71	70	66
S-Osm	299		302		297		293	297	302
U-Osm	216		294		324		412	503	549
U-Vol (ml)	250		240		200		100	79	35

BD = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, S-Osm = Serumosmolalität, U-Osm = Urinosmolalität, U-Vol = Urinvolumen

Ein Diabetes insipidus resultiert entweder aus einer verminderten Sekretion adäquater Mengen an Vasopressin infolge einer Fehlfunktion der hypothalamisch-hypophysären Achse (zentraler Diabetes insipidus) oder aus einem verminderten Ansprechen der Sammelrohre in der Niere auf zirkulierendes Vasopressin (renaler oder nephrogener Diabetes insipidus).

Reicht die Wasserzufuhr, um den renalen Verlust an freiem Wasser zu decken, entwickelt sich nicht automatisch eine Hybernatriämie, weshalb diese nicht zwingend Voraussetzung zur Diagnose eines Diabetes insipidus ist. Fehlt die ADH-Sekretion komplett, spricht man von einem vollständigen Diabetes insipidus. In unserem Fall findet sich zwar eine gewisse ADH-Sekretion, diese ist aber im Verhältnis zur Serumosmolalität inadäquat. Aus diesem Grunde liegt hier ein partieller Diabetes insipidus vor.

Jeder Prozess, welcher die hypothalamisch-hypophysäre Achse betrifft, kann Ursache für einen zentralen Diabetes insipidus werden. Hierzu zählen Operationen der Hypophyse, Schädel-Hirn-Traumata, Neoplasien, vaskuläre Läsionen, Infektionen, granulomatöse Erkrankungen (Sarkoidose, Histiozytose), Autoimmunerkrankungen oder selten Mutationen des Vasopressin-Neurophysin-Gens. In 30% der Patienten mit zentralem Diabetes insipidus findet sich keine klare Ursache, und dieser muss als idiopathisch beurteilt werden.

In unserem Fall wird, bei fehlender Abgrenzbarkeit der Neurohypophyse und bei normal funktionierenden hypophysären Hormonachsen, eine isolierte Apoplexie der Neurohypophyse postuliert. Das wurde in der Lite-

ratur bisher nicht beschrieben. Differentialdiagnostisch muss an eine Ektopie oder an einen generalisierten Prozess im Bereich der Hypophyse/Neurohypophyse gedacht werden, wobei aus den oben geschilderten Gründen eine Mitbeteiligung der Hypophyse ausgeschlossen ist. Eine Ektopie der Neurohypophyse geht häufig mit einer Fehlfunktion derselben einher; allerdings manifestiert sich diese in der Regel schon im Kindesalter. Ebenfalls spricht der plötzliche Beginn, einhergehend mit Kopfschmerzen, eher für ein akutes Geschehen. Ein generalisierter Prozess hingegen kann bei normaler Funktion der übrigen hypophysären Hormonachsen ausgeschlossen werden.

Korrespondenz:

Dr. med. Ineke Oehri
Abteilung für Nephrologie
Medizinische Universitätsklinik
Kantonsspital Liestal
CH-4410 Liestal
ineke.oehri@ksli.ch

Literatur

- Robertson GL, et al. The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Int.* 1976;10:25–37.
- Feig PU, McCurdy DK. The hypertonic state. *N Engl J Med.* 1977;297:1444–54.

Weiterführende Literatur

- Primer on Kidney Diseases, Ausgabe 2009.
- Valtin H, Schafer JA. *Renal Function: Mechanisms preserving fluid and solute balance in health* (3rd ed.) Boston: Little Brown, 1995.