

Einer Hyponatriämie auf der Spur

Katharina Mischler, Wojciech Wojtyna, Thomas Brack

Kantonsspital Glarus

Fallbeschreibung

Die Zuweisung der 73-jährigen Patientin durch die Hausärztin erfolgte zur Abklärung einer unklaren Verschlechterung des Allgemeinzustandes seit sechs Tagen mit ausgeprägter Müdigkeit, Kopfschmerzen und einmaligem Erbrechen. Die persönliche Anamnese der Patientin war bland. Sie nahm keine Medikamente ein, hatte keine Allergien, hatte nie geraucht und trank pro Tag ein halbes Glas Wein. Die Vitalparameter lagen bei Eintritt im Normbereich, der internistische Status war unauffällig. Die laborchemischen Untersuchungen lieferten schliesslich einen Hinweis für die Ursache der Müdigkeit der Patientin. Es fand sich eine schwere Hyponatriämie von 115 mmol/l. Nebenbefundlich war der Kreatinkinase-(CK-)Wert mit 794 U/l erhöht.

Klinisch war die Patientin euvoläm, sie hatte einen Harnsäurewert von 193 $\mu\text{mol/l}$ (155–428 $\mu\text{mol/l}$), und die berechnete Plasma-Osmolalität betrug 245 mosmol/kg H_2O (280–300 mosmol/kg H_2O). Im Spoturin fiel ein inadäquat hohes Urinnatrium von 70 mmol/l auf, das spezifische Gewicht des Urins betrug 1,020 (entspricht einer geschätzten Urinosmolalität von ca. 700 mosmol/kg H_2O). Die Kopfschmerzen konnten einerseits Symptom der Hyponatriämie sein, andererseits aber auch als Hinweis auf einen intrazerebralen Prozess gewertet werden. Deswegen führten wir eine Magnetresonanz-Untersuchung (MRI) des Neurokraniums durch. Dabei fand sich eine grosse, zystische, intraselläre Raumforderung von 2,4 cm im Durchmesser (Abb. 1 und 2 )

In Ergänzung zum bereits vorliegenden TSH-Wert von 0,86 mU/l (0,35–5,50 mU/l) bestimmten wir den Wert des freien Thyroxins (fT4), der mit 7,9 pmol/l (11,5–22,7 pmol/l) erniedrigt war. Der Prolaktinwert betrug 15 $\mu\text{g/l}$ (4,8–23,3 $\mu\text{g/l}$), der Cortisolspiegel um 8 Uhr 690 nmol/l (185–623 nmol/l). Hingegen waren die Werte des Insulin-like-growth-factor-1 (IGF-1) mit 57 $\mu\text{g/l}$ (62–184 $\mu\text{g/l}$), des luteinisierenden Hormons (LH) mit 2,7 IU/l (Postmenopause 7,7–58,5 IU/l) und des Follikel-stimulierenden Hormons (FSH) mit 8,6 IU/l (Postmenopause 25,8–134,8 IU/l) erniedrigt. Der Wert von Östradiol (E2) betrug 25 pmol/l (Postmenopause 18–201 pmol/l). Wir interpretierten die Raumforderung aufgrund dieser Konstellation am ehesten als hormoninaktives zystisches Makroadenom mit Insuffizienz der thyreotropen, gonadotropen und wahrscheinlich somatotropen Hormonachse. Den erhöhten CK-Wert interpretierten wir als Folge der Hypothyreose.

Bei fehlenden Hinweisen für eine isosmolare (wie zum Beispiel bei Hyperlipidämie) oder hyperosmolare Hyponatriämie (wie zum Beispiel bei Hyperglykämie oder In-

toxikationen mit Ethylenglycol) gingen wir von einer hyposmolaren, sogenannt «echten» Hyponatriämie aus. Eine dafür ursächliche Medikamenteneinnahme lag nicht vor. Als weitere Differenzialdiagnosen kamen dafür einerseits die Hypothyreose und andererseits ein SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion) in Frage. Aufgrund der Laborkonstellation und der Euvolämie lag für uns die Diagnose eines SIADH im Vordergrund, und wir begannen eine entsprechende Behandlung. Die Patientin wurde auf die Intensivstation aufgenommen. Allein durch Einschränkung der Flüssigkeitsaufnahme konnte nach 36 Stunden bereits eine Normalisierung des Natriumwerts erzielt werden, wobei die Kopfschmerzen und Müdigkeit sich besserten; die Levothyroxinsubstitution wurde erst anschliessend bzw. nach Erhalt des nachbestellten fT4 initiiert. Obwohl die Patientin keinerlei Sehstörungen beklagte und es im MRI kein Impingement des Chiasma opticum gab, wurde die Patientin in der ophthalmologischen Sprechstunde vorgestellt. Die Perimetrie war normal, und somit lagen keine Gesichtsfeldausfälle vor.

Nach Rücksprache mit den Kollegen der Endokrinologie und Neurochirurgie im Zentrumsspital wurde die Patientin zur weiterführenden Abklärung und allfälligen Operation verlegt. Da die Patientin inzwischen beschwerdefrei war, der Natriumwert normwertig blieb und das Chiasma opticum nicht komprimiert wurde, sahen die Kollegen von einer chirurgischen Intervention ab, und die Patientin wurde für eine Verlaufskontrolle aufgebeten. Auch wurde auf eine Hormonsubstitution verzichtet. Zwei Monate nach Diagnosestellung waren die Hypophysenachsen in der endokrinologischen Verlaufskontrolle anamnestisch, klinisch und laborchemisch intakt. Der fT4-Wert lag mit 14,7 pmol/l wieder im Normbereich. Drei Monate nach Diagnosestellung erfolgte zudem eine radiologische Verlaufskontrolle mittels MRI, wobei die intraselläre Raumforderung keine Befundsänderung zeigte. Die Patientin wird künftig halbjährlich endokrinologisch und, falls sich keine neuen Aspekte ergeben sollten, ein Jahr nach der letzten Bildgebung neuroradiologisch verlaufskontrolliert.

Diskussion

Zusammenfassend liegt bei unserer Patientin eine radiologisch bestätigte intraselläre Raumforderung vor, die Kopfschmerzen, eine Hyponatriämie und Hormonausfälle auslöst. Die zwei Hauptprobleme der Patientin (intrakranieller Tumor und Hyponatriämie) werden im Folgenden genauer erläutert.

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



Abbildung 1
MRI, T2-gewichtet, axialer Schnitt: homogene, hyperintense, Flüssigkeits-isointense intraselläre Raumforderung von 2,4 cm im Durchmesser (Rathke-Zyste).

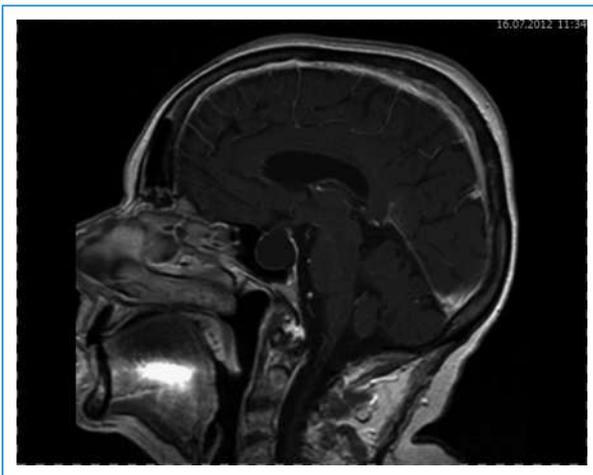


Abbildung 2
MRI, T1-gewichtet, sagittaler Schnitt: homogene, hypointense, Flüssigkeits-isointense intraselläre Raumforderung ohne Kontrastmittelaufnahme (Rathke-Zyste).

Zum intrakraniellen Tumor

Differenzialdiagnostisch kommen für eine intraselläre Raumforderung einerseits benigne Tumore wie ein Hypophysenadenom, Kraniopharyngeom oder Meningeom in Frage. Andererseits wären dafür auch maligne Tumore wie Keimzelltumore, Chordome, primäre Lymphome und selten Metastasen ursächlich. Die dritte Gruppe sind Zysten wie Rathke-Zyste, Arachnoidal-, Epidermoid-, Dermoid- und Kolloidzysten. Selten kann ein Abszess als Raumforderung imponieren.

Weil sich die Läsion im MRI zystisch darstellte, standen nebst einem zystischen Hypophysenmakroadenom folgende Diagnosen im Vordergrund: ein Kraniopharyngeom, eine Arachnoidal-Zyste und eine Rathke-Zyste [1]. Kraniopharyngeome sind epitheliale Tumore, die aus Resten der Rathke-Tasche entstehen. Die Rathke-Tasche ist ursprünglich eine Ausstülpung des Rachendachs, aus der sich beim Fetus der Hypophysenvorderlappen entwickelt. Kraniopharyngeome sind epithelial aufgebaut und imponieren häufig gemischt solid-zystisch. Sie gelten

histologisch als benigne, doch wegen ihres biologischen Verhaltens verkürzen sie meist die Lebenserwartung. Deswegen werden sie als niedrig maligne eingestuft. Die Altersverteilung ist zweigipflig, wobei die erste Spitze zwischen 5 und 14 Jahren und die zweite zwischen 50 und 75 Jahren liegt. Klinisch kommt es zu endokrinen Störungen mit Hypopituitarismus, und bei Kompression des Hypophysenstiels tritt ein zentraler Diabetes insipidus ein. Sehstörungen und Kopfschmerzen sind häufig. Die Therapie der Wahl ist die Operation.

Rathke-Zysten entsprechen ebenfalls Resten der Rathke-Tasche. Sie gelten als benigne und werden in Routineautopsien häufig gefunden (12–33%). Symptomatische Fälle während Lebzeiten sind selten. 5–15% aller operativ entfernten intrasellären Raumforderungen entsprechen Rathke-Zysten. Die betroffenen Patienten beklagen Kopfschmerzen, haben Gesichtsfeldausfälle und weisen einen Hypopituitarismus auf. Auch kann es zu einem SIADH kommen [2]. Nach Entfernung der Zyste gehen die Beschwerden in den meisten Fällen partiell oder komplett zurück. Die meisten Rückfälle treten innert der ersten 5–6 Jahre auf [3].

Arachnoidalzysten entstehen aus einer Penetration des Subarachnoidalraums in die Sella, wobei sich die Zyste intrasellär und im Verlauf suprasellär ausbreitet. Im MRI entspricht die Dichte der Flüssigkeit derjenigen der zerebrospinalen Flüssigkeit. Die Zysten werden transphenoidal operiert. Dabei besteht das Risiko einer Liquor-fistelbildung [4].

Die Zyste unserer Patientin imponierte radiologisch als grosse, umschriebene Flüssigkeitsansammlung mit inhomogenem Inhalt ohne solide Anteile. Im Zentrums-spital wurde zusätzlich eine Computertomographie durchgeführt, wobei sich keine Verkalkungen fanden. Insgesamt entsprach der Befund schliesslich am ehesten einer Rathke-Zyste.

Zur symptomatischen, normovolämischen hyposmolaren Hyponatriämie

Mindestens zwei Klassifikationssysteme werden für die Ursache einer hyposmolaren Hyponatriämie gebraucht. Einerseits richtet sich die Einteilung nach der Konzentration des antidiuretischen Hormons (ADH), ob diese für die Hyponatriämie inadäquat hoch oder entsprechend vermindert ist. Andererseits richtet die Einteilung sich nach dem Volumenstatus des Patienten (hypovoläm, normovoläm und hypervoläm).

Bei den meisten Patienten mit Hyponatriämie liegt nur eine Ursache vor. Dass mehrere Faktoren zu einem Abfall des Natriumspiegels führen, ist selten. Ein Beispiel dafür kann eine symptomatische Infektion mit HIV sein, wo gleichzeitig ein Volumenmangel, ein SIADH und eine Niereninsuffizienz vorhanden sein können.

Als Ursache für eine hypovolämische Hyponatriämie kommen gastrointestinale (Durchfall und Erbrechen) und renale Verluste (Diuretika) in Frage. Bei hypervolämischen Patienten liegt am häufigsten eine Leberzirrhose oder eine Herzinsuffizienz vor. In beiden Fällen besteht ein intravasaler Volumenmangel, wobei dieser bei der hypovolämischen Hyponatriämie als absolut und bei der hypervolämischen Hyponatriämie als relativ erachtet werden muss. Beide führen jedoch zu einer verminderten Akti-

vierung der Barorezeptoren im Carotissinus, was eine vermehrte Ausscheidung von ADH bewirkt.

Bei normovolämen Patienten mit Hyponatriämie liegt meist ein SIADH, eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz und in seltenen Fällen eine Polydipsie oder tiefe diätetische Salzeinnahme vor. Ebenso können andere endokrine Ursachen wie eine Hypothyreose oder Nebenniereninsuffizienz dazu führen.

Bei einem SIADH wird das ADH unabhängig vom Volumenstatus des Patienten produziert. Als Ursache dafür kommen vor allem Erkrankungen des Zentralnervensystems, aber auch gewisse Medikamente, Operationen oder Tumore in Frage.

Bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz kann das Wasser nicht mehr richtig ausgeschieden werden und führt so zu einer Hyponatriämie. Eine primäre Polydipsie, wie sie gehäuft bei psychiatrischen Patienten vorkommt, führt über eine vermehrte Flüssigkeitseinnahme von 10–15 Litern pro Tag zu einem Verdünnungseffekt mit konsekutiver Hyponatriämie. Der Urin ist dabei auch maximal verdünnt. Biertrinker oder mangelernährte Patienten nehmen nur sehr wenig Natrium auf, was zu einer deutlich verminderten Wasserausscheidungskapazität führt.

Auch eine Hypothyreose und eine Nebenniereninsuffizienz können zu einer normovolämen Hyponatriämie führen, wobei insbesondere bei der Hypothyreose der pathophysiologische Mechanismus noch nicht ganz verstanden ist.

Bei unserer Patientin lag keine Medikamenteneinnahme vor, und ein Addison konnte laborchemisch praktisch ausgeschlossen werden. Daher erachteten wir die zwei folgenden Ursachen für die Hyponatriämie der Patientin als am wahrscheinlichsten:

- Einerseits konnte die zentrale Hypothyreose mitverantwortlich sein.
- Andererseits lag sehr wahrscheinlich ein SIADH vor. Die berechnete Serumosmolalität war tief, die geschätzte Urinosmolalität hoch, das gemessene Urinnatrium inadäquat hoch, die Nierenfunktion normal, der Säure-Base-Haushalt ausgeglichen und eine corticotrope Insuffizienz praktisch ausgeschlossen. Zudem konnte allein mit Flüssigkeitsrestriktion und ohne Substitution von Levothyroxin eine Normalisierung des Serumnatriumwerts erzielt werden.

Leider war in unserem Spital die Messung der Urinosmolalität nicht möglich, die mitunter zur Diagnose-sicherung eines SIADH notwendig ist. Allerdings kann in einer Annäherung, ausgehend vom gemessenen spezifischen Gewicht des Urins, die Osmolalität geschätzt werden. Diese ist durch die Anzahl Teilchen in einer Lösung bestimmt, während das spezifische Gewicht sowohl durch die Anzahl Teilchen als auch deren Grösse bestimmt wird. Das spezifische Gewicht erhöht sich üblicherweise um 0,001 pro 35–40 mosmol/kg Erhöhung

der Osmolalität. Für unser Beispiel mit einem gemessenen spezifischen Gewicht des Urins von 1,020 kann somit eine Urinosmolalität von ca. 700 mosmol/kg geschätzt werden.

Dieses Vorgehen ist allerdings kritisch zu betrachten und es gibt Vorbehalte. Sobald sich eine relevante Anzahl grosser Moleküle wie Glucose, Kontrastmittel oder gewisse Antibiotika im Urin befinden, kann das spezifische Gewicht hoch sein (1,030–1,050). Würde davon die Osmolalität geschätzt werden, wäre der resultierende Wert zu hoch verglichen zum effektiv gemessenen. Bei einem hohen spezifischen Gewicht sollte deswegen die genannte Schätzung nur mit grosser Zurückhaltung erfolgen [5]. Optimalerweise sollte daher a priori bei entsprechender Fragestellung sowohl die Osmolalität im Urin als auch im Serum gemessen und nicht geschätzt werden.

Die Therapie der Hyponatriämie richtet sich nach dem Schweregrad der Symptome und danach, ob die Hyponatriämie akut eingetreten oder bereits als chronisch zu beschreiben ist. Bei einem SIADH mit mässig ausgeprägten Symptomen beginnt die Therapie mit einer Flüssigkeitsrestriktion. Zudem kann Natriumchlorid gegeben werden, zum Beispiel in Tablettenform peroral. Bei einer schweren Hyponatriämie mit Krampfanfällen oder Koma wird das Natrium mittels hypertoner Natriumchlorid-Lösung substituiert. Gleichzeitig kann ein Schleifendiuretikum appliziert werden, das die Natriumchlorid-Reabsorption in der aufsteigenden Henle'schen Schleife blockiert. Auch der Einsatz von Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten wird bei einem SIADH diskutiert [6].

Danksagung

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts und die hilfreichen Anmerkungen danken wir ganz herzlich Dr. med. R. Trepp, Oberarzt Endokrinologie, Inselspital Bern.

Korrespondenz:

Dr. med. Katharina Mischler
Kantonsspital Glarus
Burgstrasse 99
CH-8750 Glarus
[kaemi\[at\]gmx.ch](mailto:kaemi[at]gmx.ch)

Literatur

- 1 Shin JL, Asa SL, Woodhouse LJ, Smyth HS, Ezzat S. Cystic lesions of the pituitary: clinicopathological features distinguishing craniopharyngioma, Rathke's cleft cyst, and arachnoid cyst. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(11):3972–82.
- 2 Iwai H, Ohno Y, Hoshiro M, Fujimoto M, Nishimura A, Kishitani Y, Aoki N. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) and adrenal insufficiency induced by Rathke's cleft cyst: a case report. *Endocr J.* 2000;47(4):393–9.
- 3 Trifanescu R, Ansorge O, Wass JA, Grossman AB, Karavitaki N. Rathke's cleft cysts. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; 76(2):151–60.
- 4 Dubuisson AS, Stevenaert A, Martin DH, Flandroy PP. Intracellar arachnoid cysts. *Neurosurgery.* 2007; 61(3): 505–13.
- 5 Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders.* 5th ed, McGraw-Hill, New York. 2001, pp 410–2.
- 6 Heinrich S, Wagner A, Gross P. Hyponatremia. *Med Klein Intensivmed Notfmed.* 2012 Sept 6.