

Zuerst auf die ätiologische Diagnostik konzentrieren

Eine ungewöhnliche Hyponatriämie

Yoris Demars^{a*}, dipl. Arzt; Matteo Barchi^{b*}, dipl. Arzt; Dr. med. Laura Marino^c; Dr. med. Sylvain Prod'Hom^d; Dr. med. David C. Rotzinger^e; Prof. Dr. med. Peter Vollenweider^a

Centre universitaire hospitalier vaudois CHUV, Lausanne

^a Service de médecine interne; ^b Centre de transplantation d'organe; ^c Service d'endocrinologie, diabetologie et métabolisme; ^d Service de pharmacologie clinique; ^e Département de radiologie médicale

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zum Artikel beigetragen.



Fallbeschreibung

Ein 53-jähriger Patient mit vorbekannter ischämischer Herzkrankheit, die ausschliesslich mit Aspirin® Cardio behandelt wird, stellt sich aufgrund einer seit mehreren Wochen fortschreitenden Asthenie in der Notaufnahme vor. Er klagt über krampfartige Bauchschmerzen mit Übelkeit.

Der Patient ist afebril, normotensiv, normokard und euvolämisch. Die einzige Auffälligkeit besteht in einer psychomotorischen Verlangsamung.

Die Labortests ergeben folgende Resultate: Na⁺ 119 mmol/l (Normwert [N]: 135–145 mmol/l), K⁺ 3,7 mmol/l (N: 3,5–4,5 mmol/l), Plasmaosmolalität 248 mosm/kg H₂O (N: 270–295 mosm/kg H₂O), Blutzucker 4,8 mmol/l, Kreatinin 70 µmol/l, Harnstoff 3,5 mmol/l. Die übrigen Elektrolyt- sowie die Leber- und Pankreaswerte sind im Normbereich.

Frage 1: Welche Massnahme sollte als Nächstes veranlasst werden?

- Gabe von 0,9%igem NaCl
- Gabe von 3%igem NaCl
- Durchführung einer Schädel-Computertomographie (CT)
- Spot-Urin-Untersuchung
- Durchführung eines abdominellen Ultraschalls (US)

Der Patient weist eine echte (hyposmolare) euvolämische Hyponatriämie ohne schwere Symptome (Bewusstseinsstörung oder Konvulsionen) auf. Da die Symptome an mehreren Tagen hintereinander aufgetreten sind und da die Natriumwerte der letzten Tage nicht bekannt sind, ist von einer chronischen Hyponatriämie (seit >48 h) auszugehen.

In diesem Fall sollte zunächst mittels Spot-Urin (mit Bestimmung der Osmolalität und des Natriumwerts) die Ursache der Elektrolytstörung genauer untersucht werden, um die Ätiologie und infolgedessen die Behandlungsmodalitäten zu ermitteln.

Die Gabe von 0,9%igem NaCl ist bei hypovolämischer Hyponatriämie indiziert. Die einzige Indikation für eine aggressive Behandlung mit 3%igem NaCl ist eine mit schweren Symptomen einhergehende oder plötzlich (innerhalb weniger Stunden) auftretende Hypona-

triämie, die mit einem hohen Hirnödemrisiko assoziiert ist. In allen anderen Fällen ist die Hyponatriämie aufgrund des Risikos einer pontinen Myelinolyse vorsichtig auszugleichen [1, 2]. Da sich die Symptome des Patienten mit der Hyponatriämie erklären lassen, sind derzeit kein Schädel-CT und kein abdomineller Ultraschall angezeigt.

– Spot-Urin des Patienten: Na⁺ 86 mmol/l, Osmolalität im Urin 276 mmol/kg H₂O.

Anhand der Osmolalität im Urin kann zwischen einer übermässigen Wasseraufnahme (<100 mmol/kg H₂O, wie bei einer Potomanie) und einer verminderten Wasserausscheidung unterschieden werden. Aufgrund eines Natriumwerts im Urin von >20 mmol/l scheidet eine für einen Volumenmangel oder eine Verringerung des effektiv zirkulierenden Volumens (kongestive Herzinsuffizienz, Leberzirrhose, nephrotisches Syndrom) typische Natriumretention aus. Die bei unserem Patienten bestehende euvolämische Hyponatriämie mit erhöhter Osmolalität im Urin und erhöhter Natriurese lässt ein Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) vermuten.

Frage 2: Welcher Vorschlag ist für die weitere Versorgung derzeit am wenigsten zielführend?

- Anfertigung eines Thorax-CTs
- Vertiefung der Medikamentenanamnese
- Vertiefung der sexuellen Anamnese
- Bestimmung des thyroideastimulierenden Hormons (TSH) und des freien T₄
- Durchführung eines Synacthen®-Tests

Die traditionellen SIADH-Diagnosekriterien schliessen einen Glukokortikoidmangel, eine schwere Schilddrüsenunterfunktion und die Einnahme von Diuretika aus (Tab. 1) [2].

Ein Thorax-CT ist in diesem Stadium nicht zielführend. Es wird von einigen Autoren zur Abklärung der Ätiologie des SIADH empfohlen, jedoch nicht vor der Diagnosestellung.

Die Vertiefung der Anamnesen bestätigt, dass der Patient keine Thiaziddiuretika ein- oder Kräutertees mit diuretischer Wirkung zu sich genommen hat. Ferner erfahren wir, dass dieser seit mehreren Monaten an ei-



Yoris Demars



Matteo Barchi

Tabelle 1: SIADH-Diagnosekriterien.

Verringerte Plasmaosmolalität (<275 mosm/kg H ₂ O)
Auffällige Osmolalität im Urin (>100 mosm/kg H ₂ O bei normaler Nierenfunktion)
Klinische Euvolämie, definiert durch das Fehlen von Volumenmangel- (Orthostase, Tachykardie, trockene Schleimhäute) oder -überschusszeichen (subkutane Ödeme, Aszites)
Weiterhin bestehende Natriurese (>20–30 mmol/l) bei normaler Flüssigkeits- und Salzzufuhr
Fehlen anderer Ursachen für eine euvolämische Hypoosmolalität, wie schwerer Hypothyreose oder Nebenniereninsuffizienz
Normale Nierenfunktion und keine Diuretikaannahme (insbesondere von Thiaziddiuretika)

ner verringerten Libido und Haarverlust leidet. Diese Beschwerden deuten auf Hypogonadismus und somit eine zentrale Ursache für die Hyponatriämie hin.

Es werden folgende weitere Laborwerte bestimmt:

- Schilddrüsenwerte: TSH 0,754 mUI/l (N: 0,270–4,20 mUI/l), freies T4 2,2 pmol/l (N: 12–22 pmol/l).
- «High dose» Synacthen®-Test: Cortisol TO: 250 nmol/l, T60 min: 420 nmol/l (N im CHUV: TO: 133–537 nmol/l, T60: >500 nmol/l).

Ein niedriges freies T4 ohne die zu erwartende TSH-Erhöhung stellt einen diagnostischen Hinweis auf eine sekundäre (oder zentrale) Hypothyreose dar. Beim Synacthen®-Test wird die Nebennierenfunktion beurteilt, indem nach der Verabreichung einer ACTH-ähnlichen synthetischen Substanz der Cortisolspiegel bestimmt wird. In unserem Fall ist die Reaktion auf die Stimulation unzureichend, jedoch vorhanden, was mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine erst seit Kurzem bestehende zentrale Nebenniereninsuffizienz mit noch vorhandener Cortisol synthese zurückzuführen ist. Da ACTH eine trophische Wirkung auf die Nebennieren ausübt, geht eine Hypophyseninsuffizienz mit einer progredienten Nebennierenatrophie (und somit einer verringerten Cortisol synthese) einher. Somit fällt das Resultat des Synacthen-Tests entsprechend unterschiedlich aus, je nachdem wie viel Zeit seit Beginn der Hypophyseninsuffizienz vergangen ist.

Der Patient weist also zwei Ausschlusskriterien für eine SIADH-Diagnose auf, weshalb wir die Hyponatriämie hauptsächlich auf die Nebenniereninsuffizienz mit einer zusätzlichen, möglicherweise durch die Hypothyreose bedingten Komponente, zurückführen.

Frage 3: Welche Untersuchung ist aktuell am wenigsten indiziert?

- a) Bestimmung des IGF-1-Werts
- b) Bestimmung des Testosteronwerts
- c) Insulintoleranztest
- d) Magnetresonanztomographie (MRT) des Schädels
- e) Weitere neurologische Untersuchung

Angesichts einer Nebenniereninsuffizienz, einer sekundären Hypothyreose und des Verdachts auf Hypo-

gonadismus ist mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer Hypophyseninsuffizienz auszugehen, was eine vertiefende endokrinologische und radiologische Untersuchung rechtfertigt.

Die durch den Insulintoleranztest hervorgerufene Hypoglykämie stimuliert die Sekretion des Wachstumshormons (GH) sowie des «Corticotropin-releasing Hormone» (CRH). Dadurch wird ferner die Ausschüttung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) und infolgedessen von Cortisol angeregt. Der Insulintoleranztest stellt den Goldstandard zur Beurteilung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden- (mit Kontrolle des ACTH- und Cortisolwerts) und der somatotropen Achse (mit Kontrolle des GH) dar. Er ist jedoch nur selten notwendig, da er durch andere, unkompliziertere Verfahren ersetzt wurde. Bei unserem Patienten ist er aufgrund der KHK kontraindiziert.

Der «insuline-like growth factor 1» (IGF-1) wird unter dem Einfluss des GH von der Leber sezerniert. Die Bestimmung dieses Werts wird aufgrund stabilerer Werte als bei der Ermittlung des GH, dessen Sekretion episodisch erfolgt, zur Fahndung nach Störungen der somatotropen Achse eingesetzt. Die Bestimmung des morgendlichen Testosteronwerts und der Geschlechtshormone (FSH/LH) sind indiziert, um die gonadotrope Achse bei Männern zu beurteilen.

- Hormonstatus: LH 0,6 U/l (N: 2–9 U/l), FSH 1,2 U/l (N: 2–12 U/l), Testosteron 0,8 nmol/l (11–31 nmol/l um 8 Uhr), IGF-1 62 µg/l (N: 72–158 µg/l), Prolaktin 21,1 µg/l (N: 4–16 µg/l).

Die Ursachen für eine Hypophyseninsuffizienz bei Erwachsenen sind durch Raumforderungen der Hypophyse (typischerweise Adenome oder seltenerer Kranio-pharyngeome bzw. Zysten der Rathke-Tasche) oder Behandlungen der Hypophysenregion (Operationen oder Strahlentherapie) meist sekundärer Natur [3]. Demzufolge ist ein MRT indiziert.

Um die Dringlichkeit des Eingriffs zu beurteilen, ist es ferner wichtig, bei einer Raumforderung der Hypophyse aktiv nach Läsionen der betroffenen Hirnnerven zu suchen. Die Schädigungen können sich am Chiasma opticum und, in selteneren Fällen, an Nerven befinden, die durch den Sinus cavernosus verlaufen (III, IV, V1, V2 und VI). Demzufolge ist eine minutiöse neurologische Untersuchung mit einer Konsultation bei einem Neuroophthalmologen indiziert. Bei unserem Patienten sind weder das Gesichtsfeld noch andere Hirnnerven beeinträchtigt.

Das Schädel-MRT (Abb. 1) zeigt eine hypophysäre Zyste. Dabei handelt es sich um eine grosse Zyste der Rathke-Tasche.

Demzufolge leidet unser Patient an einer partiellen Hypophysenvorderlappeninsuffizienz aufgrund einer

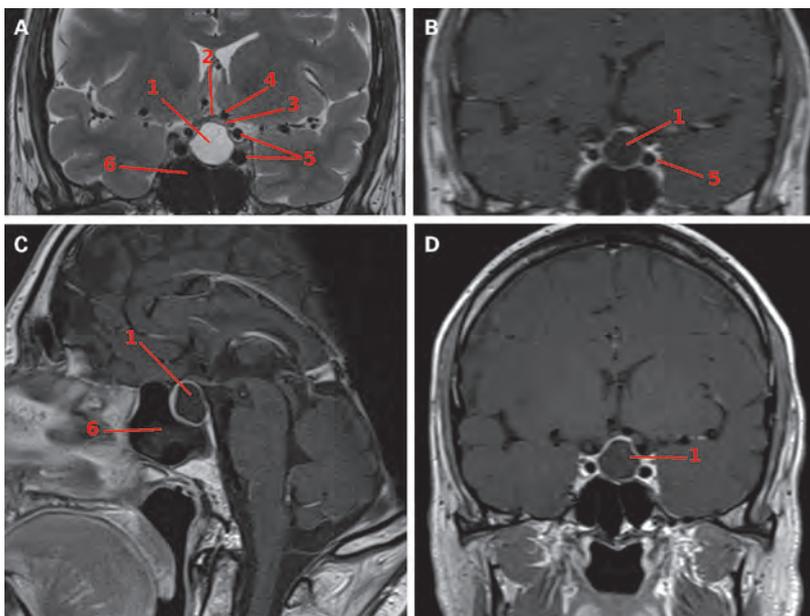


Abbildung 1: Schädel-MRT in T2- (A), T1- (B) und T1-Gewichtung nach Gadoliniumapplikation (C und D). Darstellung einer Raumforderung (1) von 12 × 15 × 17 mm mit intrasellärem Ursprung. Kompression des Hypophysenhinterlappens (in T1-Gewichtung normalerweise hyperintens) mit extrasellärer Ausdehnung und Verschiebung des Chiasma opticum (2), jedoch ohne Symptomatik (kein Hypersignal in T2-Gewichtung). Darstellung des prächiasmatischen Abschnitts des linken Nervus opticus (3) mit Hypersignal, das auf eine Kompression der Arteria cerebri anterior sinistra durch die Raumforderung hindeutet (4). Homogene, zystische Raumforderung (Hypersignal in T2-Gewichtung) mit nach Gadoliniuminjektion nicht kontrastverstärkter Zystenkapself. Typische Eigenschaften einer Rathke-Zyste. Linke Arteria carotis (5), Sinus sphenoidalis (6).

Rathke-Zyste mit Beeinträchtigung der gonadotropen, somatotropen, thyreotropen und kortikotropen Achse. Es besteht eine leichte Hyperprolaktinämie, die durch die Kompression des Hypophysenstiels bedingt ist. Letztere hat eine verringerte Inhibition des Hormons durch das im Hypothalamus produzierte Dopamin zur Folge [4].

Frage 4: Welche Behandlung würden Sie als erste vorschlagen?

- a) Levothyroxinsupplementierung
- b) Hydrocortisonsupplementierung
- c) Testosteronsupplementierung
- d) Gabe eines Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten (Vaptan)
- e) Wachstumshormonsupplementierung

Bei einer Hypophyseninsuffizienz mit Beeinträchtigung der kortikotropen und thyreotropen Achse ist es unerlässlich, mit einer Glukokortikoidsupplementierung zu beginnen, bevor Schilddrüsenhormone supplementiert werden. Denn durch eine Schilddrüsenhormonsupplementierung steigen sowohl der Cortisolbedarf als auch die Cortisolclearance, was die Gefahr einer Addison-Krise birgt [3].

Bei diesem Patienten erscheint eine Testosteronsupplementierung angezeigt zu sein, da sein Testosteronwert sehr niedrig und seine Libido verringert ist. Erstere hat derzeit jedoch keine Priorität, insbesondere, wenn ein chirurgischer Eingriff geplant ist.

Die Verabreichung eines Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten stellt eine «Second-Line»-Behandlung bei euvolämischer (typischerweise bei einem trotz Flüssigkeitsrestriktion persistierenden SIADH) oder hypervolämischer Hyponatriämie dar [2]. Die Wachstumshormonsupplementierung ist nach wie vor umstritten und nicht vorrangig.

Unser Patient erhielt zunächst eine Hydrocortisonsupplementierung mit Korrektur des Natriummangels und zwei Tage später eine Levothyroxinsupplementierung, wobei die Dosis entsprechend der ischämischen Herzkrankheit angepasst wurde.

Frage 5: Was ist der nächste Behandlungsschritt?

- a) Vermeidung eines chirurgischen Eingriffs
- b) Strahlentherapiesitzungen
- c) Durchführung einer elektiven Operation
- d) Halbjährliches Kontroll-MRT
- e) Notoperation

Bei einer Rathke-Zyste mit Hormondefizit ist ein chirurgischer Eingriff indiziert. Da die Zyste nur langsam wächst und keine neurologischen Beeinträchtigungen bestehen, kann die Operation regulär, nach der Stabilisierung des Hormonsystems, durchgeführt werden. Üblicherweise erfolgt der Eingriff über den transphenoidalen Zugang und hat zum Ziel, die Zystenflüssigkeit abzuleiten sowie einen Teil der Zystenkapself zu entfernen. Strahlentherapie kommt ausschliesslich bei Rezidiven zum Einsatz. Angesichts des Hormondefizits ist eine halbjährliche radiologische Kontrolle nicht indiziert. Einige Wochen nach dem Beginn der Hormonsupplementierung erfolgte bei unserem Patienten eine Resektion der Zyste über den transphenoidalen Zugang. Der Eingriff verlief ohne Komplikationen, führte jedoch nicht zum Abklingen der Hypophysenvorderlappensinsuffizienz.

Diskussion

Hyponatriämie ist eine im Spitalbereich häufig anzutreffende Diagnose. Mithilfe eines strukturierten Vorgehens ist es oftmals möglich, die entsprechende Ursache zu finden. In manchen Fällen werden zudem Erkrankungen diagnostiziert, welche, wie die in diesem Fallbeispiel beschriebenen Hormondefizite, zwingend behandelt werden müssen. Zunächst sollte der Schweregrad der mit der Hyponatriämie einhergehen-

den Symptome beurteilt und deren Entstehungsgeschichte festgehalten werden.

Bei einer chronischen Hyponatriämie ohne schwerwiegende Symptome muss man sich zunächst auf die ätiologische Diagnostik konzentrieren, bevor Behandlungen begonnen werden, welche die Untersuchungsergebnisse verfälschen könnten. Es ist wichtig, den Volumenzustand des Patienten zu beurteilen und die Serumosmolalität, den Blutzucker, die Nierenfunktion sowie die Osmolalität und den Natriumwert im Urin zu bestimmen. Die Korrektur der Hyponatriämie stellt nur selten eine Notfallmassnahme dar. Ausserdem besteht, wenn erstere zu schnell erfolgt, die Gefahr einer pontinen Myelinolyse. Das übliche Vorgehen, 0,9%iges NaCl zu verabreichen, ist ausschliesslich bei hypovolämischer Hyponatriämie gerechtfertigt. In anderen Fällen (z. B. beim SIADH, wo durch die Volumenexpansion nach der verabreichten Kochsalzlösung die Natriurese angeregt wird, während das ADH weiterhin für die Retention von freiem Wasser sorgt) kann die Hyponatriämie dadurch sogar verschlimmert werden [5].

Die häufigste Ursache für eine euvolämische Hyponatriämie besteht im SIADH, einer Ausschlussdiagnose, die anhand genau festgelegter Kriterien gestellt wird (Tab. 1). Obgleich ein kausaler Zusammenhang zwischen Hypothyreose und Hyponatriämie kontrovers diskutiert wird, so ist dennoch anerkannt, dass durch eine schwere Hypothyreose mit Myxödem und verringerter Herzfrequenz die ADH-Sekretion angeregt werden kann. Eine Hyponatriämie aufgrund einer Nebenniereninsuffizienz ist selten, jedoch gut beschrieben. Da Cortisol zu einem negativen Feedback auf die ADH-Sekretion führt, hat eine Nebenniereninsuffizienz aufgrund des Anstiegs des zirkulierenden ADH eine euvolämische Hyponatriämie zur Folge. Nach einer

Glukokortikoidsupplementierung stabilisiert sich der Zustand der Patienten äusserst rasch, wobei eine engmaschige Überwachung des Natriumwerts und eventuell weitere Massnahmen (Applikation von freiem Wasser oder Desmopressin) indiziert sind, um die Gefahr einer pontinen Myelinolyse zu verringern [2].

Die Diagnose Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wird aufgrund der anfangs unspezifischen klinischen Manifestationen, die zudem von den betroffenen Hormonachsen abhängig sind, häufig erst mit einiger Verspätung gestellt. Bei einer Raumforderung der Hypophyse (üblicherweise einem Adenom) ist meist zuerst die gonadotrope Achse (FSH und LH) betroffen. Infolgedessen treten bei Frauen vor der Menopause häufig früher Symptome in Form einer Amenorrhoe und bei Männern und Frauen nach der Menopause später in Form einer verringerten Libido auf. Der Verdacht auf eine Hypophyseninsuffizienz wird durch eine zielgerichtete Anamnese erhärtet und bei der Wahl der diagnostischen Tests zur Untersuchung der Hypophysenfunktion sind die Komorbiditäten der Patienten zu berücksichtigen.

Verdankung

Wir möchten Dr. med. Laurent Lob für sein kritisches Lektorat danken.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert

Literatur

- 1 Ingelfinger JR, Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium – Causes, Consequences, and Correction. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):55–65.
- 2 Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *The American Journal of Medicine*. 2013;126(10):S1–42.
- 3 Higham CE, Johannsson G, Shalet SM. Hypopituitarism. *The Lancet*. 2016;388(10058):2403–15.
- 4 Saleem M, Martin H, Coates P. Prolactin Biology and Laboratory Measurement: An Update on Physiology and Current Analytical Issues. *Clin Biochem Rev*. 2018;39(1):3–16.
- 5 Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):20–5.

Korrespondenz:
Yoris Demars, dipl. Arzt
Service de médecine interne
Centre universitaire
hospitalier vaudois CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1005 Lausanne
yoris.demars[at]chuv.ch

Antworten

Frage 1: d. Frage 2: a. Frage 3: c. Frage 4: b. Frage 5: c.