

Trägerin des «Otto Naegeli-Preises» 2024

Wenn der Wasserhaushalt verrücktspielt

Die Hypophysenhinterlappenhormone Vasopressin und Oxytocin spielen eine wichtige Rolle bei der Regulation des Wasserhaushalts beziehungsweise des sozio-emotionalen Verhaltens. Aus deren Bedeutung ergeben sich nun neue diagnostische und therapeutische Möglichkeiten.

Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain

Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus, Universitätsspital Basel, Basel

Der hintere Hypophysenlappen

Der Hypophysenhinterlappen (Neurohypophyse) ist neurales Gewebe und besteht nur aus den distalen Axonen der hypothalamischen magnozellulären Neuronen, die die Neurohypophyse bilden. Die Zellkörper dieser Axone befinden sich in den paraventriculären und supraoptischen Kernen des Hypothalamus. Diese Neuronen produzieren auf der einen Seite das Hormon Arginin-Vasopressin (AVP), in der Literatur auch bekannt und synonym verwendet zu Vasopressin und antidiuretischem Hormon, auf der anderen Seite das Hormon Oxytocin (Abb. 1).

Vasopressin

Vasopressin wirkt auf die Nierentubuli, um Wasser zu resorbieren und somit den Urin zu konzentrieren. Ein Mangel an Vasopressin-Sekretion oder -Wirkung verursacht ein klinisches Bild, das durch die Produktion grosser Mengen an verdünntem Urin gekennzeichnet ist, den zentralen oder nephrogenen Diabetes insipidus, neu Vasopressin-Mangel oder Vasopressin-Resistenz genannt. Im Gegensatz dazu führt eine übermässige oder unangemessene Vasopressin-Produktion zu einer verminderten Wasserausscheidung im Urin und so zu einem Wasserüberschuss und einer Hyponatriämie (dem Syndrom der inadäquaten Antidiurese [SIAD]).

Oxytocin

Das Hormon Oxytocin ist strukturell sehr ähnlich wie Vasopressin und wird in denselben Kernen des Hypothalamus produziert. Die am besten bekannte Funktion des Oxytocins ist, dass es den Milcheinschuss nach der Geburt auslöst, der für den Stillvorgang essenziell ist.

Zudem reguliert Oxytocin zusammen mit den zugehörigen limbischen Netzwerken die komplexen zentralen Schaltkreise des sozio-emotionalen Verhaltens, einschliesslich der Bevorzugung der eigenen Gruppe, des Schutzes vor sozialen Bedrohungen, der Förderung von Vertrauen und Bindung sowie der Förderung von Empathie und Emotionserkennung. Oxytocin wird deshalb umgangssprachlich auch «Kuschelhormon» genannt.

Ein Mangel an Oxytocin konnte bisher nie direkt nachgewiesen werden.

Zu wenig Vasopressin Polyurie-Polydipsie-Syndrom

Ein Polyurie-Polydipsie-Syndrom ist gekennzeichnet durch die Exkretion grosser unkonzentrierter Urinvolumina ($>40\text{--}50\text{ ml/kg}$ Körpergewicht pro 24 Stunden) und einer Polydipsie von mehr als drei Litern pro Tag. Neben Krankheiten, die wie der unbehandelte Diabetes mellitus eine osmotische Diurese bewirken, müssen drei Ursachen beim Polyurie-Polydipsie-Syndrom unterschieden werden: Ein zentraler Diabetes insipidus, bei dem ungenügende Sekretion des antidiuretischen Hormons AVP vorliegt, ein nephrogener Diabetes insipidus, bei dem eine inadäquate Reaktion der Nieren auf das sezernierte AVP vorliegt und eine primäre Polydipsie, bei der eine exzessive Flüssigkeitsaufnahme bei intaktem AVP-System zugrunde liegt. Wegen gehäufte Verwechslung mit Diabetes mellitus und folglich falscher Behandlung wurde das Krankheitsbild des Diabetes insipidus kürzlich von einer internationalen Arbeitsgruppe unter der Leitung der Preisträgerin in Vasopressin-Mangel (ehemals zentraler Diabetes insipidus), und Vasopressin-Resistenz (e-

Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung



Der «Otto Naegeli-Preis für die medizinische Forschung» wurde 1960 zum Andenken an den 1938 verstorbenen grossen Wissenschaftler und Lehrer für Innere Medizin an der Universität Zürich, Professor Otto Naegeli, geschaffen. Der Preis gilt als einer der bedeutendsten wissenschaftlichen Preise der Schweiz. Er geniesst hohe internationale Anerkennung.

Der «Otto Naegeli-Preis» bezweckt die Förderung der medizinischen Forschung (biomedizinische Grundlagenforschung und klinische Forschung) und wird in der Regel alle zwei Jahre an Forschende in der Schweiz verliehen. Die Preissumme beträgt zurzeit 200 000 CHF. Mit dem Preis sollen auch jüngere Forschende zu weiteren Leistungen angeregt werden.

mals nephrogener Diabetes insipidus) umbenannt [1].

Ein Vasopressin-Mangel kann die Folge einer Reihe von Störungen sein, die das hypothalamisch-neurohypophysäre System betreffen. Zu den häufigsten gehören Verletzungen aufgrund von Tumoren, Operationen sowie infiltrative Erkrankungen. Eine Vasopressin-Resistenz kann ebenfalls verschiedene Ursachen haben, die häufigste ist eine Therapie mit Lithium. Die Pathomechanismen der primären Polydipsie sind weniger klar. Früher wurde dieses Krankheitsbild vor allem mit

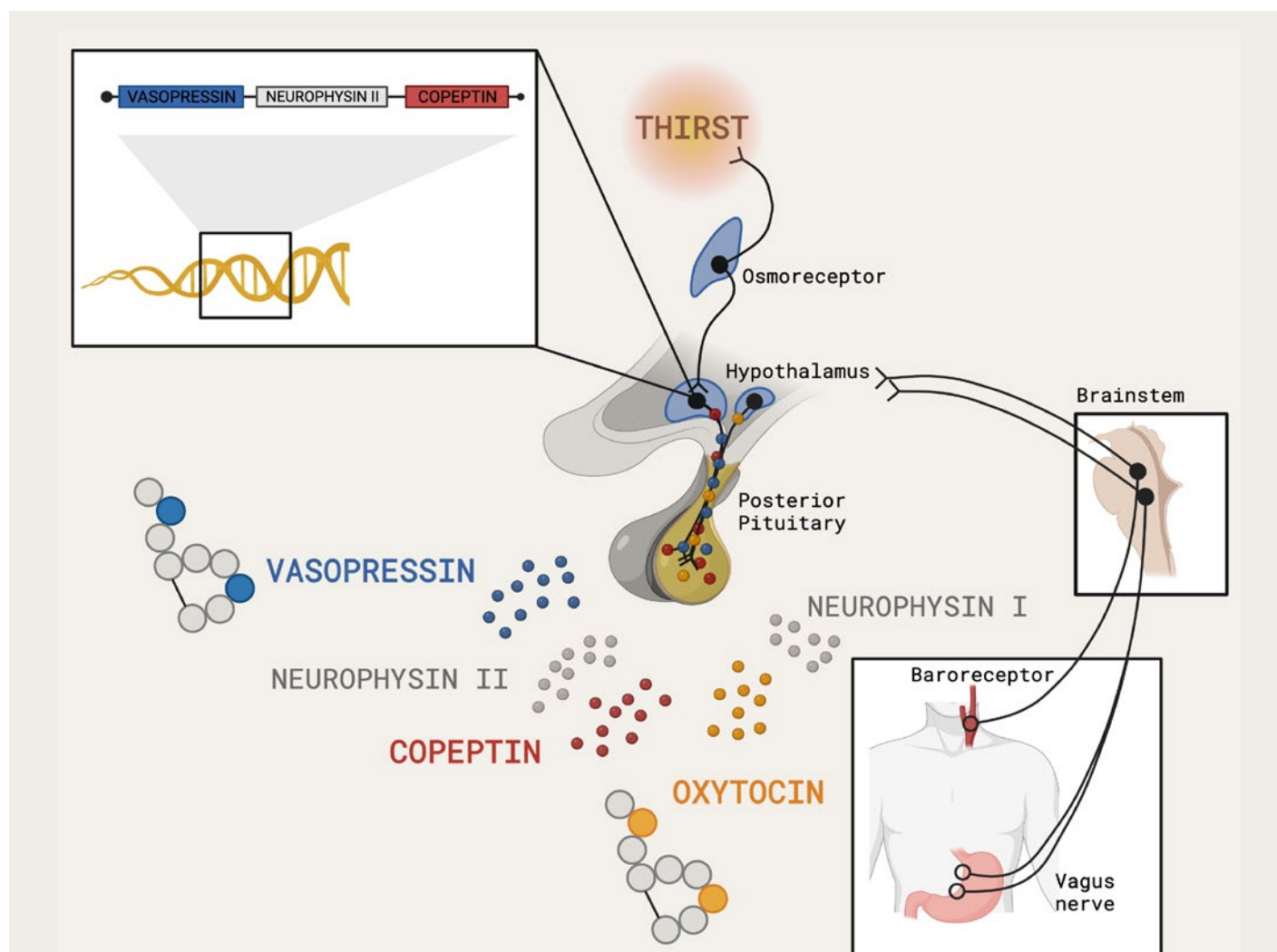


Abbildung 1: Übersicht über Vasopressin und Oxytocin. Vasopressin ist ein Nonapeptid, das über eine Polypeptidvorstufe synthetisiert wird, die Vasopressin, Neurophysin und Copeptin umfasst, die alle von einem einzigen Gen auf Chromosom 20 kodiert werden. Die Vorstufe des Hormons, das Prä-Pro-Vasopressin, besteht aus drei Peptiden, nämlich Vasopressin, Neurophysin 2 und Copeptin. Nach einer ersten Verarbeitung und Faltung wird die Vorstufe in neurosekretorische Vesikel verpackt, axonal transportiert und im Hypophysenhinterlappen gespeichert, bis sie durch Exozytose in das periphere Blut freigesetzt wird.

psychiatrischen Störungen in Verbindung gebracht, heute tritt es auch habituell auf, zum Beispiel bei gesundheitsbewussten Personen, deren Flüssigkeitsaufnahme über der normalen Durstgrenze liegt.

Die Differenzierung dieser drei Entitäten ist schwierig, aber wichtig, da sich die jeweilige Therapie unterscheidet und eine falsche Therapie schwerwiegende Konsequenzen haben kann. Da die Klinik bei allen drei Krankheitsbildern die gleiche ist, nämlich Polyurie und Polydipsie, ist diese nicht hilfreich bei der Unterscheidung. Der logischste Weg für die Differenzierung wäre, das Vasopressin unter osmotischer Stimulation zu messen, was aber nicht möglich ist, da kein zuverlässiger Assay zur Messung von Vasopressin zur Verfügung steht. Der diagnostische Goldstandard ist deshalb seit mehreren Jahrzehnten der Durstversuch, bei dem die Patientinnen und Patienten für 16 Stunden dursten müssen, worauf die Urinkonzentration untersucht und interpretiert wird.

Dieser Test ist aber nicht nur eine Tortur für die Betroffenen, sondern zeigt auch eine limitierte diagnostische Zuverlässigkeit von nur circa 70% auf.

Neuer diagnostischer Test basierend auf Copeptin

In den letzten Jahren haben wir uns in unserer Forschungsgruppe deshalb intensiv mit neuen diagnostischen Möglichkeiten beschäftigt. Wir konnten zeigen, dass Copeptin, ein Peptid, das äquimolar mit Vasopressin sezerniert wird (Abb. 1), ein sehr guter Marker für die Unterscheidung eines Vasopressin-Mangels und einer primären Polydipsie ist. Im Gegensatz zu Vasopressin kann Copeptin zuverlässig im Plasma oder Serum gemessen werden. Nach osmotischer Stimulation mit einer hypertonen Kochsalzlösung steigt Copeptin bei einer primären Polydipsie an, bleibt aber tief bei Personen mit einem Vasopressin-Mangel [2]. Da eine Stimulation mit hypertoner Kochsalz-

lösung aber gewisse Risiken birgt und das Natrium auf einen Wert von >149 mmol/l stimuliert und somit engmaschig kontrolliert werden muss, haben wir anschliessend eine nichtosmotische Stimulation mit dem Eiweiss Arginin untersucht. Auch unter dieser Stimulation steigt Copeptin bei primärer Polydipsie an, bleibt aber tief bei Vasopressin-Mangel. Der Arginin-Test zeigte dabei eine ähnliche diagnostische Zuverlässigkeit auf, bei jedoch viel besserer Verträglichkeit [3]. Zudem muss das Natrium nicht kontrolliert werden. Bei Unklarheit darüber, welches nun der Test mit der höchsten Zuverlässigkeit ist, führten wir in den letzten Jahren eine direkte Vergleichsstudie dieser beiden Testmethoden durch. Diese zeigte die Überlegenheit des hypertonen Kochsalztests mit Copeptin-Messung auf [4]. Der hypertone Kochsalztest konnte bei über 95% der Patientinnen und Patienten die richtige Diagnose stellen, während dies mit dem Arginin-Test nur bei 74% der Fälle war. Wie

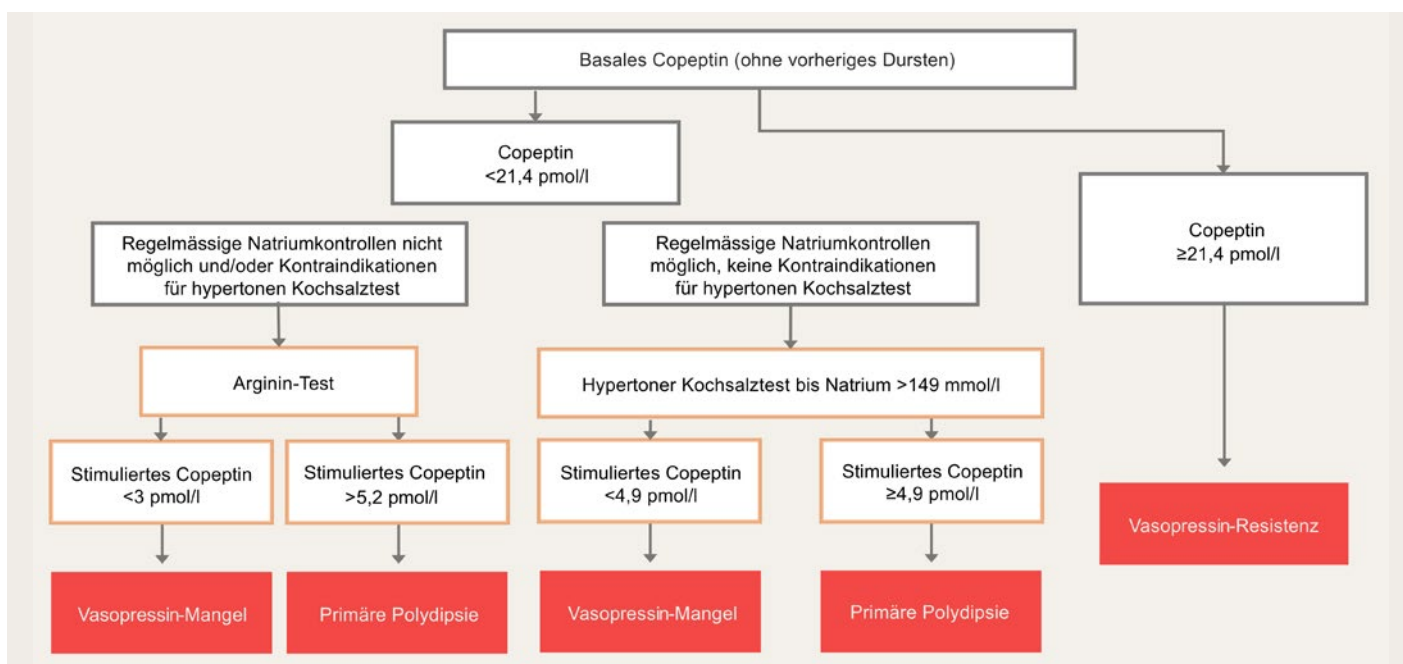


Abbildung 2: Neuer Algorithmus zur Abklärung eines Polyurie-Polydipsie-Syndroms.

Bei einem basalen Copeptin $>21,4$ pmol/l liegt mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Vasopressin-Resistenz vor. Allerdings kann Copeptin auch bei Stress, Übelkeit und Erbrechen unspezifisch erhöht sein, deshalb ist eine Zweitmessung wichtig und die Vortestwahrscheinlichkeit ist zu beachten. Bei einem Copeptin $<21,4$ pmol/l muss ein Stimulationstest durchgeführt werden, der Test mit der höchsten diagnostischen Zuverlässigkeit ist der hypertone Kochsalztest, bei dem das Natrium auf über 149 mmol/l stimuliert und dann Copeptin gemessen wird. Falls jedoch Kontraindikationen vorliegen (wie eine Epilepsie oder eine Herzinsuffizienz) oder falls ein halbstündliches Natrium-Monitoring nicht möglich ist, ist der Arginin-Test eine gangbare Alternative, mit den in der Abbildung vorgeschlagenen Cut-off-Werten für Copeptin von <3 pmol/l und $>5,2$ pmol/l. NaCl: Natriumchlorid (Kochsalz).

erwartet war aber auch in dieser Studie die Verträglichkeit des Arginin-Tests klar besser. Bei bestimmten Grenzwerten kann Copeptin auch nach Arginin gut interpretiert und zur Differentialdiagnose eingesetzt werden (Abb. 2). Basierend auf unseren Studien hat die Copeptin-Messung nach hypertoner Kochsalzinfusion jetzt den Durstversuch als diagnostischen Referenzstandard abgelöst.

Zu viel Vasopressin

Wird zu viel des Hormons Vasopressin sezerniert, kommt es zum SIAD. Dieses ist gekennzeichnet durch eine verminderte Fähigkeit der Niere, freies Wasser auszuschcheiden, was infolgedessen zu einer hypotonen Hyponatriämie führt. Das SIAD kann sehr unterschiedliche Ursachen haben, unter anderem können verschiedene Medikamente ein SIAD induzieren, verschiedene Tumoren (insbesondere das kleinzellige Bronchuskarzinom), andere pneumologische Erkrankungen, Erkrankungen des Zentralnervensystems wie ein Schlaganfall, eine Blutung oder ein Schädelhirntrauma oder auch Stress, Schmerzen und Übelkeit. Eine Therapie der Hyponatriämie ist wichtig, da sie sich mit einem grossen Spektrum an neurologischen Beschwerden präsentieren kann: Nausea und Malaise gehören zu den ersten akuten Symptomen; Kopfschmerzen, Lethargie, epileptische Anfälle und Koma können insbesondere bei

sehr schnellem Natriumabfall folgen. Bei chronischer Hyponatriämie stehen Symptome wie Gangstörungen, Osteoporose und neurokognitive Auffälligkeiten im Vordergrund.

Leider sind die Therapieoptionen beim SIAD eingeschränkt. Die empfohlene First-Line-Therapie ist eine Flüssigkeitsrestriktion, die jedoch oft nicht erfolgreich ist und langfristig schwierig einzuhalten ist. Andere Therapieoptionen sind Harnstoff, eine Therapie, die wegen des bitteren Geschmacks oft mit einer schlechten Compliance einhergeht, oder Vaptane, die zwar sehr potent sind, aber das Risiko einer Überkorrektur bergen und enorm teuer sind. Die Therapie bleibt deshalb oft inadäquat, was sich auch widerspiegelt in einem publizierten Hyponatriämie-Register, wo sich zeigt, dass die meisten hospitalisierten Hyponatriämie-Patientinnen und -Patienten bei Entlassung aus dem Spital nach wie vor eine Hyponatriämie aufweisen.

Neue therapeutische Ansätze bei SIAD

Unsere Gruppe hat sich deshalb in den letzten Jahren mit neuen therapeutischen Möglichkeiten bei SIAD beschäftigt. «Sodium glucose linked transporter 2»-(SGLT-2-)Inhibitoren sind eine neue, sehr erfolgsversprechende antidiabetische Therapie. Die blutzuckersenkende Wirkung dieser Stoffklasse ergibt sich durch die Induktion einer Glukosurie, da die Glukose nicht reabsorbiert, sondern mit dem Urin ausgeschieden wird. Da die Glukosurie zu einer

osmotischen Diurese führt, war unsere Hypothese, dass dadurch freies Wasser ausgeschieden wird und somit das Natrium ansteigt. In einer ersten Studie bei hospitalisierten Personen mit SIAD konnten wir zeigen, dass Natrium über vier Tage signifikant stärker ansteigt als mit Placebo (im Mittel 10 mmol/l im Vergleich zu 7 mmol/l in der Placebo-Gruppe) [5]. In einer Folgestudie bei ambulanten Patientinnen und Patienten mit chronischem SIAD konnten wir diese Resultate bestätigen. Zudem führte die Therapie mit SGLT-2-Inhibitoren zu einer Verbesserung der Neurokognition, was mit den bisherigen Medikamenten bei SIAD nicht der Fall war [5].

In einer weiteren Studie, die wir bei SIAD-Betroffenen durchführten, untersuchten wir die Hypothese, dass eine proteinreiche Ernährung durch den Abbau von Protein zu Harnstoff ebenfalls zu einer Verbesserung der Natriumspiegel führen könnte. Wir konnten zeigen, dass eine proteinreiche Diät (90 g pro Tag) den gleichen Effekt hatte auf den Natriumspiegel wie eine Therapie mit 30 g Harnstoff [6]. In Zukunft könnte neben der Flüssigkeitsrestriktion auch eine proteinreiche Diät oder Proteinsupplementation als erster therapeutischer Schritt eingesetzt werden, vor allem bei älteren und kachektischen Patientinnen und Patienten, die besonders anfällig sind, ein SIAD zu entwickeln. Wir werden dies in weiteren Studien näher untersuchen.

Oxytocin-Mangel: neues Krankheitsbild

Zurück zum Vasopressin-Mangel: Patientinnen und Patienten mit einem Vasopressin-Mangel werden mit künstlich hergestelltem Vasopressin (Desmopressin) behandelt, was im Allgemeinen dazu führt, dass die Polyurie und Polydipsie behoben werden können. Trotz Therapie weisen diese Personen aber eine tiefere Lebensqualität und Probleme in den sozio-emotionalen Fähigkeiten auf. Wir konnten in einer grossen Survey-Studie zeigen, dass Patientinnen und Patienten mit Vasopressin-Mangel eine hohe Prävalenz selbstberichteter psychologischer Probleme aufweisen: 25% berichteten über vermehrte Angst, 25% über Schlafstörungen, 23% über eine depressive Stimmung, 18% über Störungen der Stressbewältigung und 12% über Persönlichkeitsveränderungen. Insgesamt berichteten 64% über eine geringere Lebensqualität [7].

Störungen des vasopressinergen Systems, die zu einem Vasopressin-Mangel führen, könnten potentiell auch zu einer Beeinträchtigung der oxytocinergen Zellen führen und dadurch einen zusätzlichen Oxytocin-Mangel verursachen, da beide Systeme wie oben beschrieben eng beieinanderliegen. Daher war unsere Hypothese, dass ein begleitender Oxytocin-Mangel die Psychopathologie und verminderte Lebensqualität dieser Patientinnen und Patienten zumindest teilweise erklären dürfte.

Die Messung der basalen Oxytocin-Spiegel ist nicht repräsentativ. Zudem korrelieren die zentralen Oxytocin-Spiegel, wie eine Metaanalyse zeigt, nur nach Stimulation mit den peripheren Spiegeln, nicht aber zu Beginn der Untersuchung. Es ist daher, wie es in der Endokrinologie oft der Fall ist, ein Stimulations- oder Provokationstest erforderlich und für den Beweis eines Oxytocin-Mangels entscheidend.

Aufdeckung eines Oxytocin-Mangels: neuer Provokationstest

Zu diesem Zweck haben wir MDMA (3,4-Methylenedioxyamphetamin, «Ecstasy») als Stimulus für Oxytocin verwendet. MDMA steigert den peripheren Oxytocin-Spiegel und die zentralen Oxytocin-vermittelten Verhaltenseffekte. Zu diesen Effekten gehören eine grössere Nähe und Offenheit gegenüber anderen, erhöhte Empathie, ein verstärktes Vertrauen, ein erhöhtes Glücksgefühl und ein allgemeines Gefühl des Wohlbefindens.

In unserer Studie unterschieden sich die Oxytocin-Spiegel im Plasma nicht zwischen Patientinnen und Patienten mit Vasopressin-Mangel und gesunden Kontrollpersonen. Als Reaktion auf MDMA stieg der Oxytocin-Plasmaspiegel bei den Kontrollpersonen aber signifikant um das Achtfache an, während die Patientinnen und Patienten keine Reaktion

zeigten. Bei diesen waren die durch MDMA ausgelösten psychoaktiven Wirkungen (z.B. «gute Wirkung», «angenehme Wirkung», «Hochgefühl») im Vergleich zu den Kontrollen entweder abgeschwächt oder fehlten ganz.

Sowohl bei den Patientinnen und Patienten als auch bei den gesunden Kontrollpersonen war zu Beginn des Experiments ein vergleichbarer Anstieg der Ängstlichkeit zu beobachten, der bei den Kontrollpersonen bei Erreichen der maximalen Oxytocin-Konzentration abnahm, während die Patientinnen und Patienten keine anxiolytische Wirkung zeigten. Der starke Anstieg und die anschliessende Wirkung von Oxytocin in zentralen Schlüsselbereichen, die mit der Angstverarbeitung in Verbindung stehen, wie der Amygdala, könnten für diese anxiolytischen Effekte verantwortlich sein. Zur Untermauerung unserer Beobachtung zeigte der «Facial Emotion Recognition Task» bei gesunden Kontrollpersonen eine verminderte Erkennung negativer Emotionen (wie «ängstlich»), was bei den Patientinnen und Patienten nicht der Fall war [8].

Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass im Gegensatz zu den gesunden Kontrollen fast alle psychoaktiven Wirkungen von MDMA bei den Patientinnen und Patienten entweder abgeschwächt waren oder komplett fehlten. Dies ist ein klarer Hinweis auf das Fehlen von Oxytocin und die daraus resultierende Funktionsstörung in Schlüsselbereichen des Gehirns, die für die sozio-emotionale Verarbeitung wichtig sind. Angesichts dieser Ergebnisse kommentierte das begleitende Editorial, dass ein Oxytocin-Mangel eine «neue» Krankheit ist [9].

Oxytocin-Ersatztherapie als Ausblick

Intranasales Oxytocin ist die bevorzugte Methode zur Untersuchung der Auswirkungen von Oxytocin. Basierend auf den oben genannten Resultaten planen wir nun, in einer placebokontrollierten Interventionsstudie Patientinnen und Patienten mit Vasopressin-Mangel entweder mit Oxytocin-Nasenspray zweimal täglich oder mit Placebo zu behandeln. Der primäre Endpunkt ist die Ängstlichkeit und Emotionswahrnehmung nach vier Wochen. Die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten startete im Januar 2024 und wird einige Jahre dauern. Unterstützt wird dieses Projekt vom Schweizerischen Nationalfonds mit einem Grant des IICT-Programms (Investigator-initiierte klinische Studie).

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Metabolismus
Universitätsspital Basel
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
[Mirjam.Christ-Crain\[at\]usb.ch](mailto:Mirjam.Christ-Crain[at]usb.ch)

Verdankung

Ich danke allen derzeitigen und früheren Mitarbeitenden meiner Forschungsgruppe für ihren unglaublichen und unermüdlichen Einsatz und ihre unschätzbaren Beiträge.

Funding Statement

Die Forschung meiner Gruppe wird seit Jahren durch den Schweizerischen Nationalfonds (Projektförderung: 212282, 182753, 162608; IICT-Programm: 213580) und viele private Stiftungen (Novartis Stiftung, Gottfried und Julia Bangerter Ryhner Stiftung) unterstützt.

Conflict of Interest Statement

Die Autorin hat deklariert, Vortragshonorare von Otsuka (nicht in Zusammenhang mit dieser Arbeit) erhalten zu haben. Weiter gibt sie gelegentlichen Erhalt von Kits zur Messung von Copeptin von Thermofisher AG, dem Hersteller des Copeptin-Tests, an. Ausserdem ist sie Mitglied des Exekutivausschusses der «European Society of Endocrinology».

Literatur

- 1 Arima H, Cheetham T, Christ-Crain M, Cooper D, Gurnell M, Drummond JB, et al. Changing the name of diabetes insipidus: a position statement of The Working Group for Renaming Diabetes Insipidus. *Eur J Endocrinol.* 2022;187(5):P1–P3.
- 2 Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A Copeptin-Based Approach in the Diagnosis of Diabetes Insipidus. *N Engl J Med.* 2018;379(5):428–39.
- 3 Winzeler B, Cesana-Nigro N, Refardt J, Vogt DR, Imber C, Morin B, et al. Arginine-stimulated copeptin measurements in the differential diagnosis of diabetes insipidus: a prospective diagnostic study. *Lancet.* 2019;394(10198):587–95.
- 4 Refardt J, Atila C, Chifu I, Ferrante E, Erlic Z, Drummond JB. Arginine vs Hypertonic Saline-Stimulated Copeptin to Diagnose AVP Deficiency. *N Engl J Med.* 2023;389(20):1877–87.
- 5 Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(3):615–24.
- 6 Monnerat S, Atila C, Baur F, Santos de Jesus J, Refardt J, Dickenmann M, et al. Effect of protein supplementation on plasma sodium levels in the syndrome of inappropriate antidiuresis: a monocentric, open-label, proof-of-concept study—the TREASURE study. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(2):252–61.
- 7 Atila C, Loughrey PB, Garrahy A, Winzeler B, Refardt J, Gildroy P, et al. Central diabetes insipidus from a patient's perspective: management, psychological co-morbidities, and renaming of the condition: results from an international web-based survey. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(10):700–9.
- 8 Atila C, Holze F, Murugesu R, Rommers N, Hutter N, Varghese N, et al. Oxytocin in response to MDMA provocation test in patients with arginine vasopressin deficiency (central diabetes insipidus): a single-centre, case-control study with nested, randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(7):454–64.
- 9 Verbalis JG. Oxytocin deficiency - a 'new' human disorder? *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(9):505–6.



Prof. Dr. med. Mirjam Christ-Crain
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie und Metabolismus,
Universitätsspital Basel, Basel