

Unerhörte Hybernatriämie

Es unterhält Sie:
Friedrich C. Luft



Neuron
Case Study

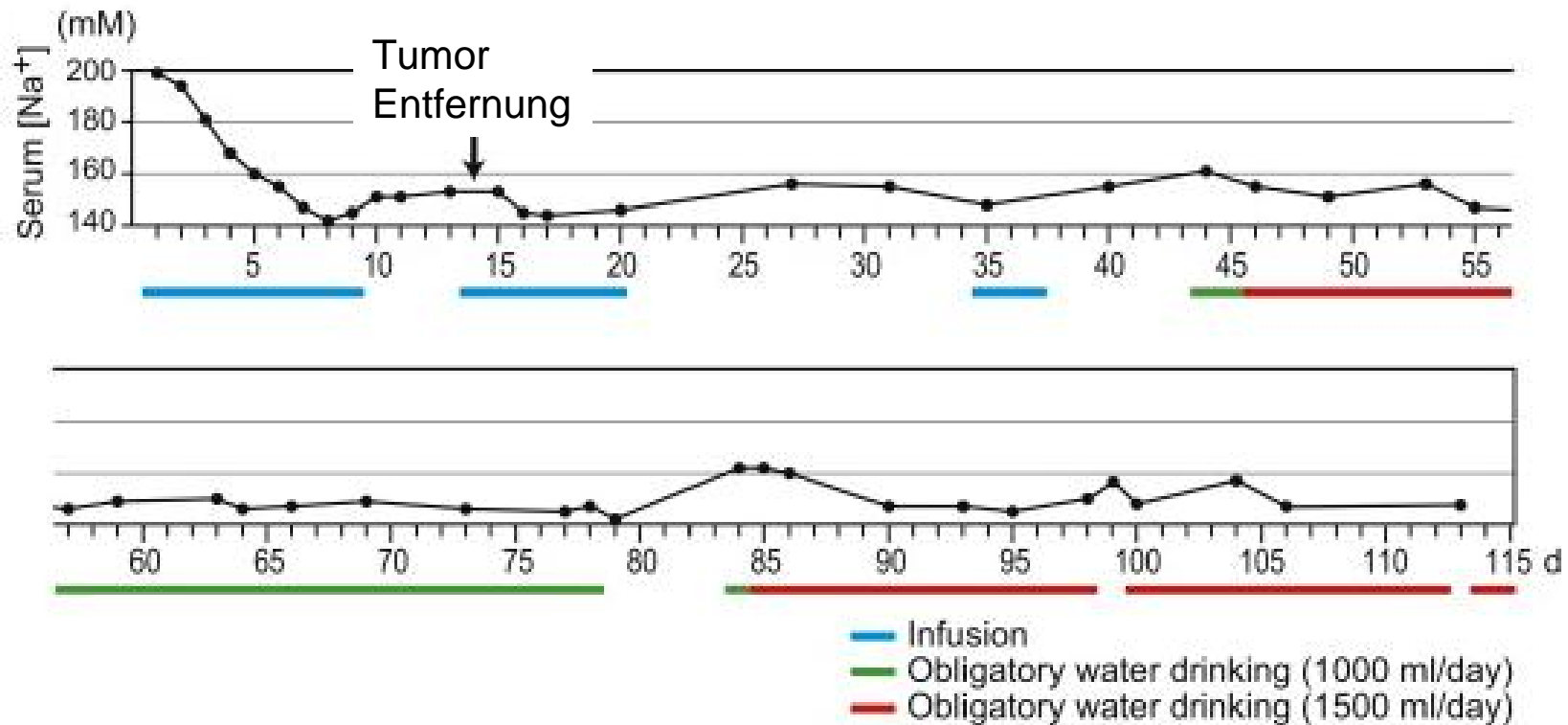
Autoimmunity to the Sodium-Level Sensor in the Brain Causes Essential Hybernatremia

Takeshi Y. Hiyama,^{1,3} Shinichi Matsuda,⁴ Akihiro Fujikawa,¹ Masahito Matsumoto,¹ Eiji Watanabe,^{2,3} Hiroshi Kajiwara,⁵
Fumio Niimura,⁴ and Masaharu Noda^{1,3,*}

Ein 6-jähriges Mädchen wird eingeliefert wegen Müdigkeit und Bewusstseinsstörungen, aber ohne Durstempfindung

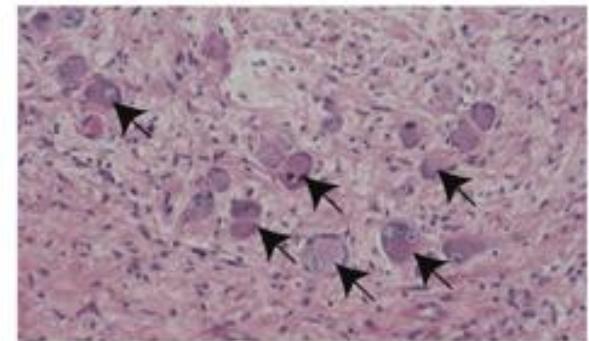
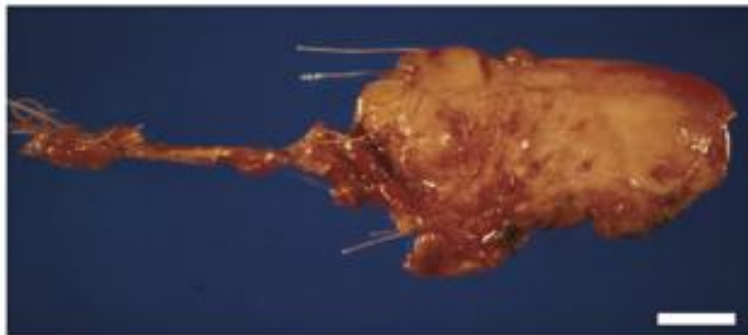
- Produkt einer normalen Schwangerschaft. Asiatischer Herkunft. Entwicklung unauffällig abgesehen von Adipositas
- 115 Cm, 30 Kg, 110/70 mm Hg, HF 132/Min, AF 20/Min
- Volumenstatus (Haut, Kapillarfüllung usw.) normal
- Ödeme waren nicht vorhanden
- Wach aber nicht aufmerksam
- Labor erwies **Na 199 mmol/l**, Urin pH 5, Sp.Gw. 1.038, FENa 1.34%, Schilddrüse, Nebennierenrinde, Hypothalamus: oB. Krea 0.4 und BUN 17 mg/dl

Die Ärzte verabreichten sehr geschickt hypotone Lösungen und forcierten Wasseraufnahme. Der Verlauf:



ZNS Bildgebung waren unauffällig. Aber, US und MRT zeigten ein Tumorgebilde neben der rechten Nebenniere. Leider kann ich ihnen diese Bilder nicht zeigen.

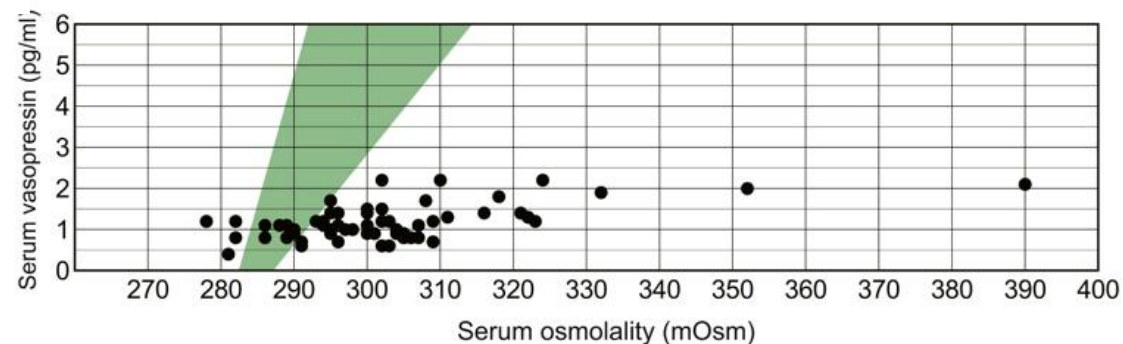
Der Tumor wurde chirurgisch entfernt und sah so aus.



Die histologische Diagnose lautete retroperitoneales Ganglioneurom mit vielen schwannähnlichen Zellen und Ganglionzellen.

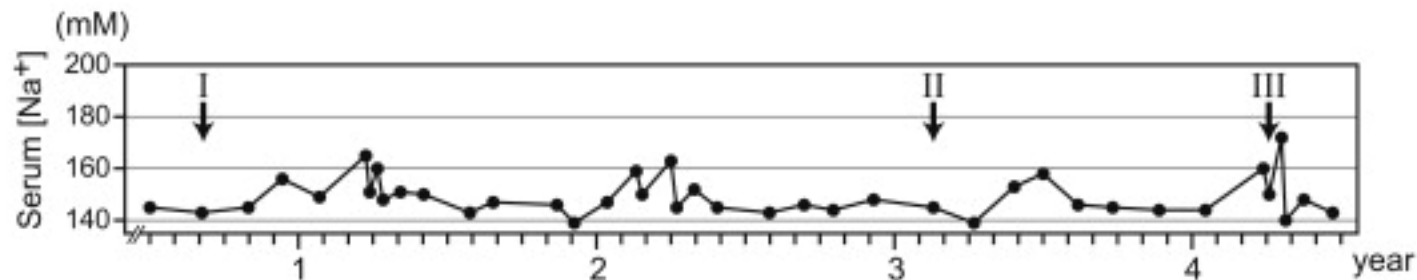
Die OP hat aber nicht geholfen, Na⁺ stieg wieder an; weitere Infusionen usw. wie in der Abbildungen

- Trotz des **urinspezifischem Gewichts von 1.038** wurden ADH Tests durchgeführt. Sie konnte den Urin auf >1000 mOsm/Kg konzentrieren auch nach dDAVP.
- Trotzdem wurde sie nie durstig. Obwohl der Urin konzentriert wurde, ist die ADH Ausschüttung nicht normal.

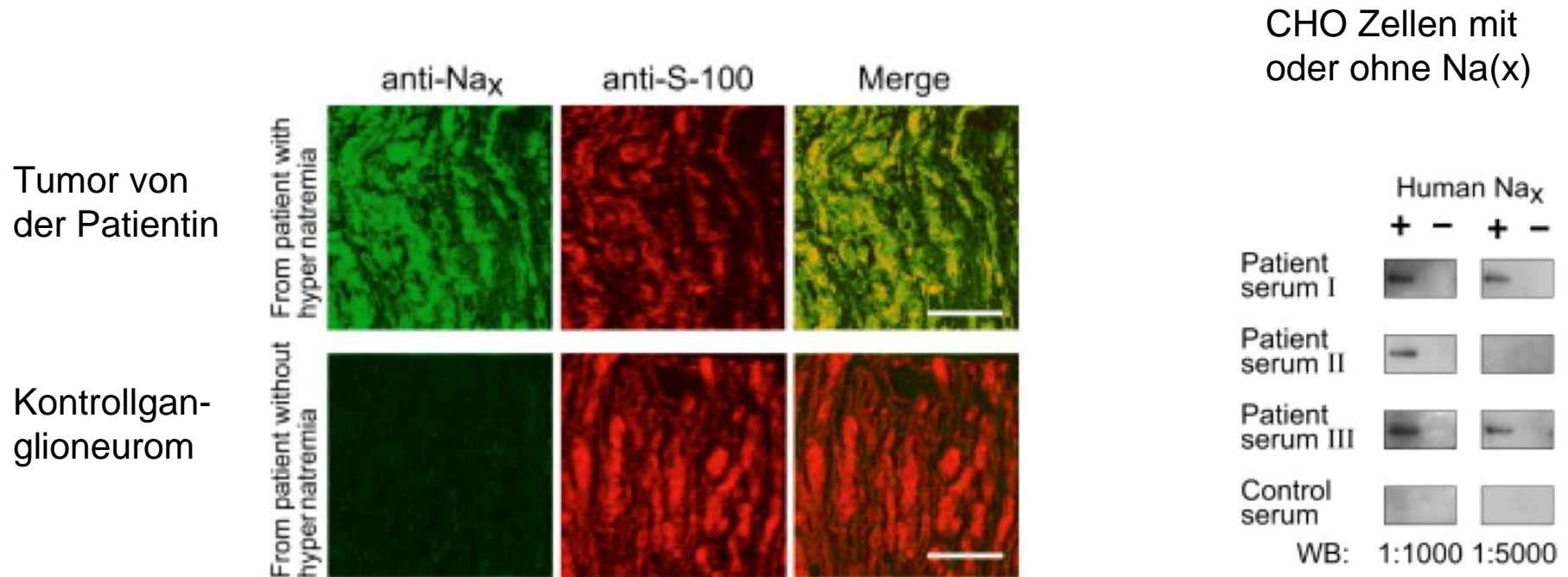


Irgendetwas ist in der Birne nicht in Ordnung: also das „Hypodipsie-Hybernatriämie“ Syndrom?

- Wir dachten an fehlerhafte Natriumdetektion im Gehirn, wie bei der Na_x -Kanal „knockout“ Maus
- Der Natrium(X) Kanal ist eine Subfamilie von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen im ZNS
- Diese Kanäle könnten etwas mit Salzappetit und AVP Ausschüttung zu tun haben
- Könnte dieser Tumor etwas immunologisches gegen Na^+ (x) Kanäle ausgelöst haben?
- Wir hatten Blutproben kurz vor Na^+ Anstieg



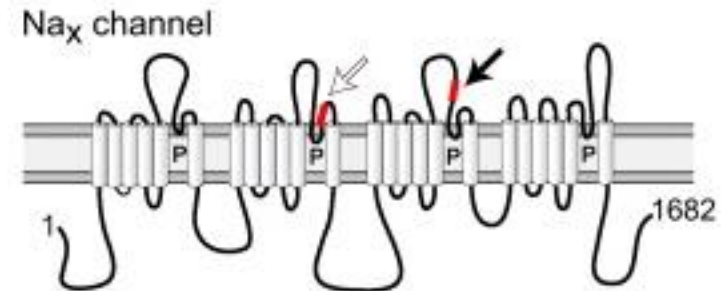
Expresmiert der Tumor der Patientin tatsächlich den Na⁺(x) Kanal?



Die Blots unter dem (+) Zeichen und die starke grüne Färbung mit S-100 Vereinbarung sind ziemlich überzeugend.

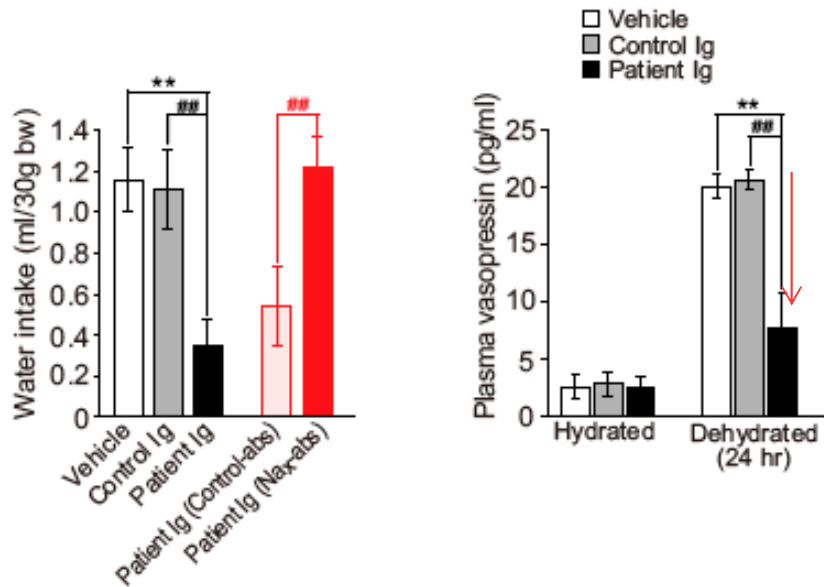
Könnte unsere Patientin Antikörper gegen den Na⁺(X) Kanal produziert haben?

- Dies konnten wir überprüfen und haben zwei Bindungsstellen gefunden.
- Wir haben die Stellen kartiert und sie lauten: VMNKSRCESLLF und CESLLFNESMLW

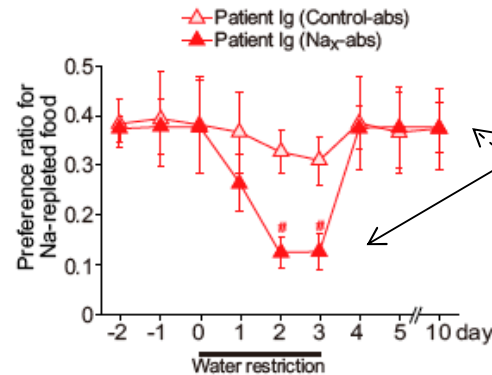
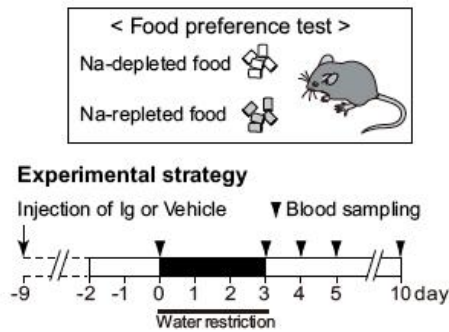
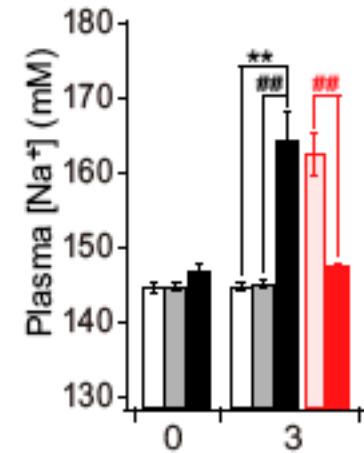


Epitopenkartierung

Demnächst kommen die Mäuse



Mit Patienten IgG hören sie auf zu Trinken und ihre AVP Spiegel steigen nicht an

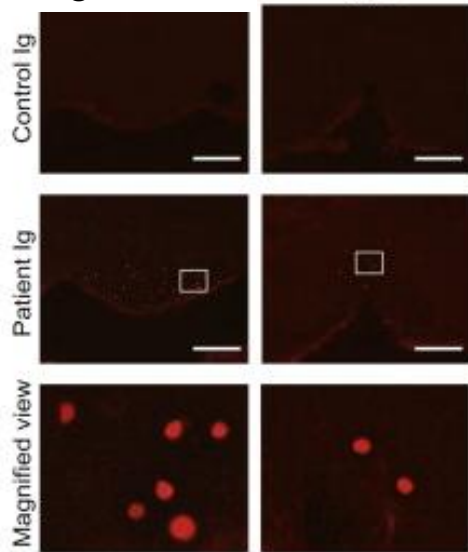


Normale Mäuse fressen kein Salz mit Wasserentzug

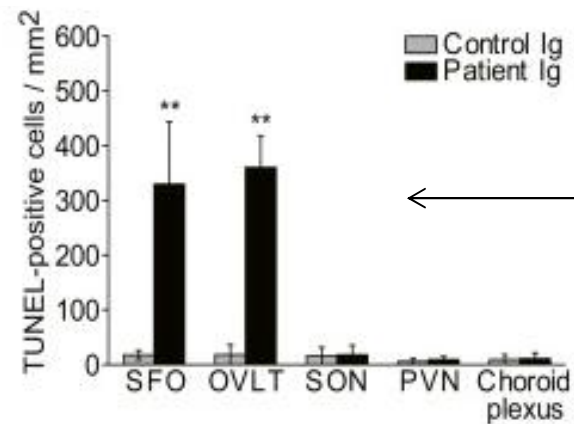
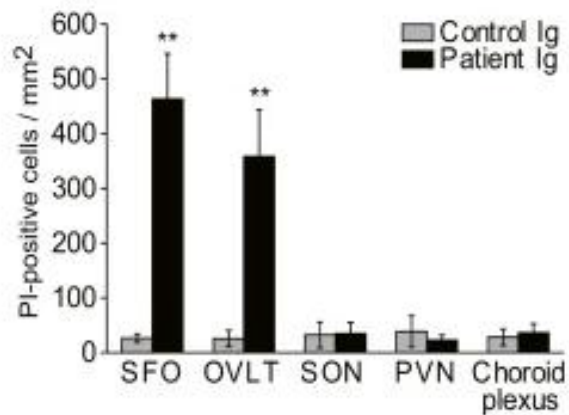
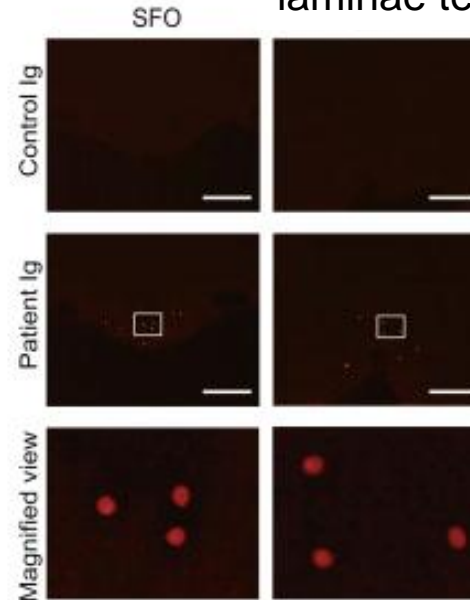
Mit Patienten IgG ist den Mäusen dies egal!

Autoantikörper gegen Na⁺(x) Rezeptor

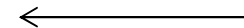
subfornical organ



Organum vasculosum laminae terminalis



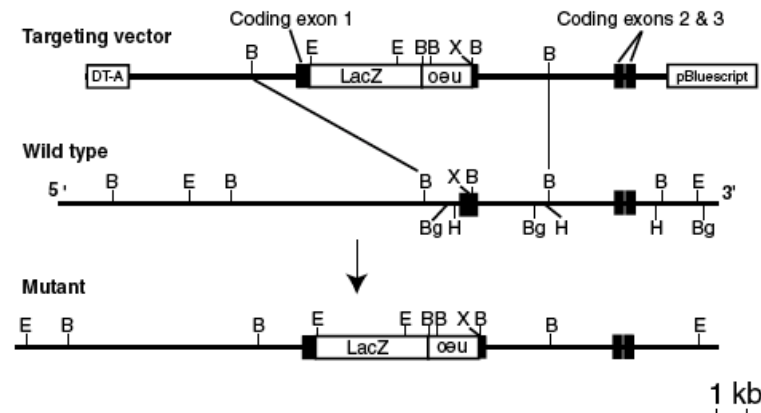
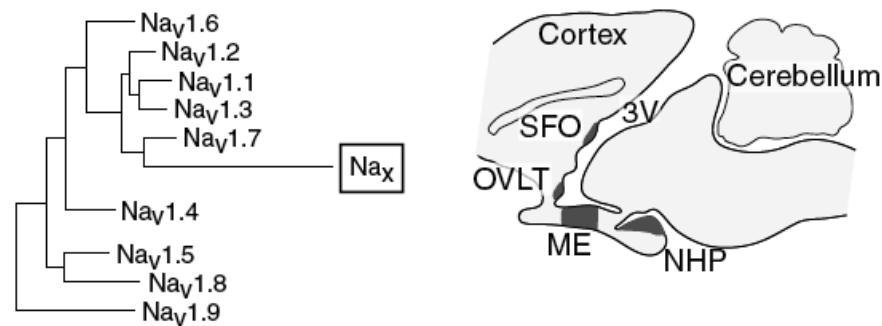
TUNEL Assay zeigt die Zellen, die sterben



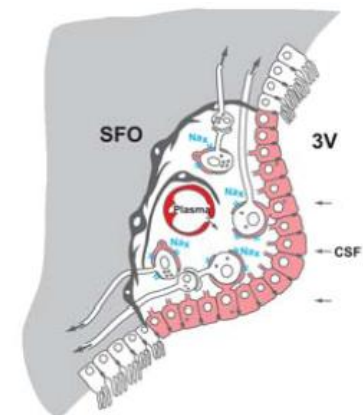
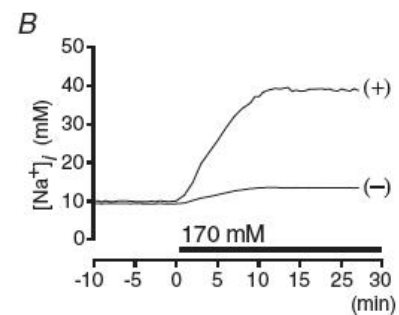
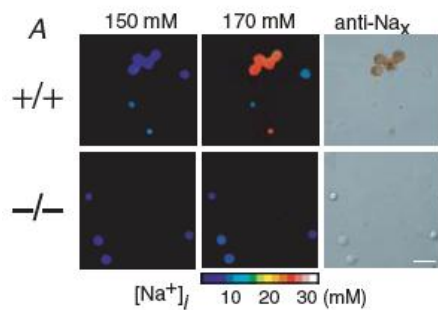
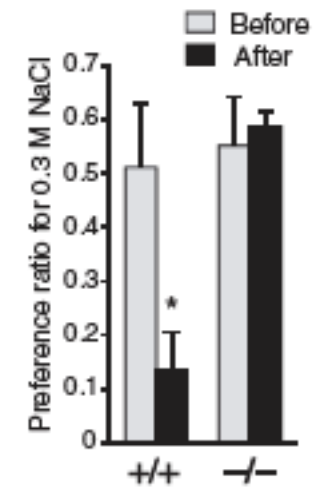
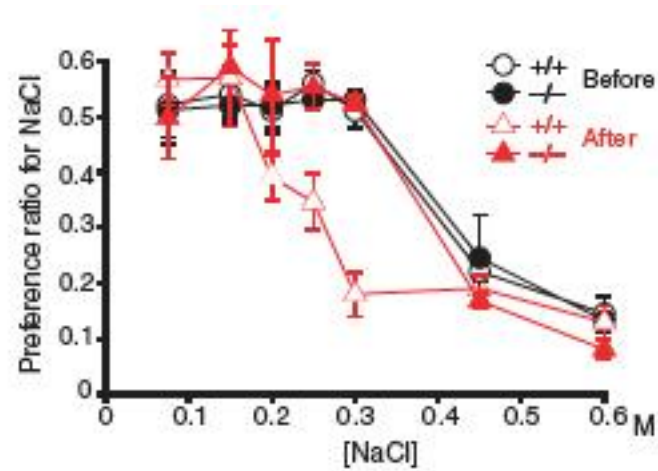
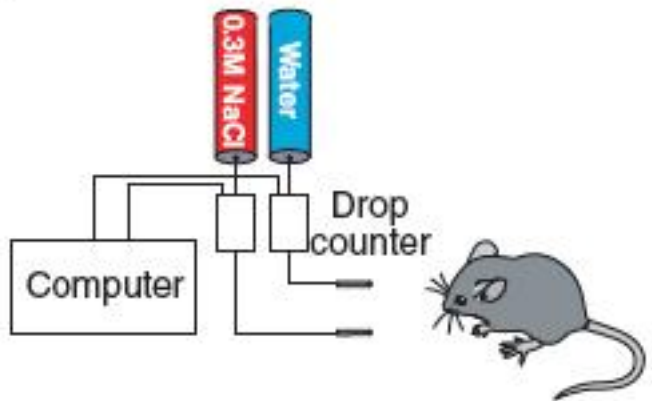
Gibt es die „essentielle Hypernatriämie“?

- Hochstellung des osmotischen Schwellwert für Vasopressinfreisetzung und für den Durstdrang (1962)
- Beinahe immer durch Hirntrauma, Tumoren oder entzündungsbedingte Ursachen
- Mit moderner Bildgebung aufzuklären
- Aber es bleiben wenige nicht-aufgeklärte Fälle
- Interessanterweise sind es überwiegend Kinder

Der Na_x -Rezeptor kodiert für einen Natriumkanal im ZNS. Der Kanal kann Natriumspiegel „sensen“ und dient als Detektor



Ähnlich wie bei der Patientin



Hypernaträmie
Diagnostik
(Anamnese)

Urinvolumen?

Niedrig

Hoch

UOsm

Niedrig

UOsm

Hoch

Wasser
Diurese

Hoch

Diabetes
insipidus

Osmotische
Diurese

Verluste
Gastrointestinal
Haut
Nach Diuretika

Antwort auf
DDAVP?

oder

Nein
Nephrogene
DI

Ja
Zentrale
DI

„Essentielle Hypernaträmie?“
(wie bei TRPV4 oder Na(x) Rezeptor)

Bekannt sind jetzt zwei Sensoren im ZNS

TrpV4 (Hypothalamus und Fortader-System)

Na_x Rezeptor

Danke!



Unerhörte Hybernatriämie

Es unterhält Sie:
Friedrich C. Luft



Neuron
Case Study

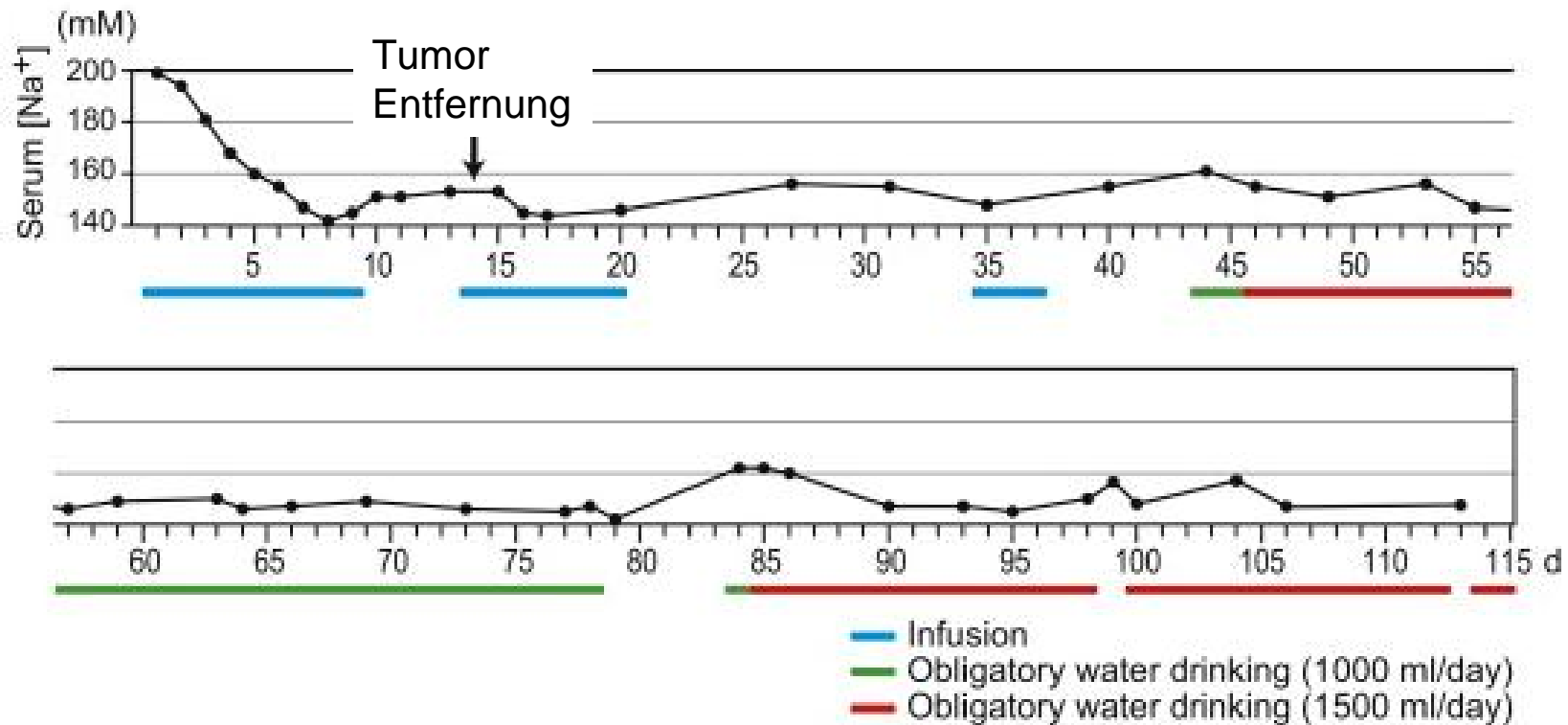
Autoimmunity to the Sodium-Level Sensor in the Brain Causes Essential Hybernatremia

Takeshi Y. Hiyama,^{1,3} Shinichi Matsuda,⁴ Akihiro Fujikawa,¹ Masahito Matsumoto,¹ Eiji Watanabe,^{2,3} Hiroshi Kajiwara,⁵
Fumio Niimura,⁴ and Masaharu Noda^{1,3,*}

Ein 6-jähriges Mädchen wird eingeliefert wegen Müdigkeit und Bewusstseinsstörungen, aber ohne Durstempfindung

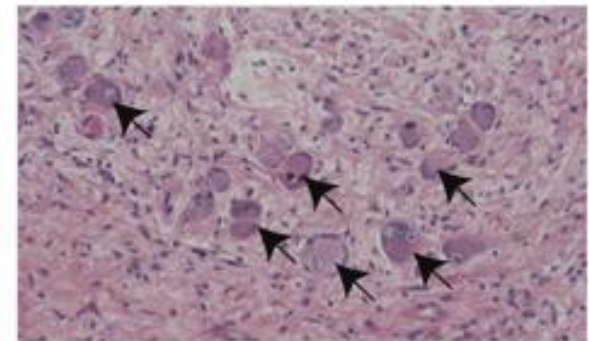
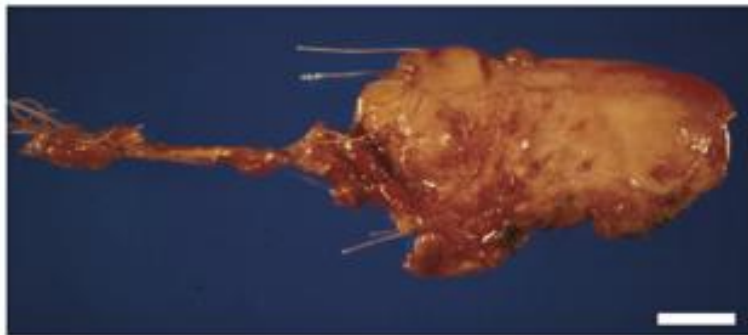
- Produkt einer normalen Schwangerschaft. Asiatischer Herkunft. Entwicklung unauffällig abgesehen von Adipositas
- 115 Cm, 30 Kg, 110/70 mm Hg, HF 132/Min, AF 20/Min
- Volumenstatus (Haut, Kapillarfüllung usw.) normal
- Ödeme waren nicht vorhanden
- Wach aber nicht aufmerksam
- Labor erwies **Na 199 mmol/l**, Urin pH 5, Sp.Gw. 1.038, FENa 1.34%, Schilddrüse, Nebennierenrinde, Hypothalamus: oB. Krea 0.4 und BUN 17 mg/dl

Die Ärzte verabreichten sehr geschickt hypotone Lösungen und forcierten Wasseraufnahme. Der Verlauf:



ZNS Bildgebung waren unauffällig. Aber, US und MRT zeigten ein Tumorgebilde neben der rechten Nebenniere. Leider kann ich ihnen diese Bilder nicht zeigen.

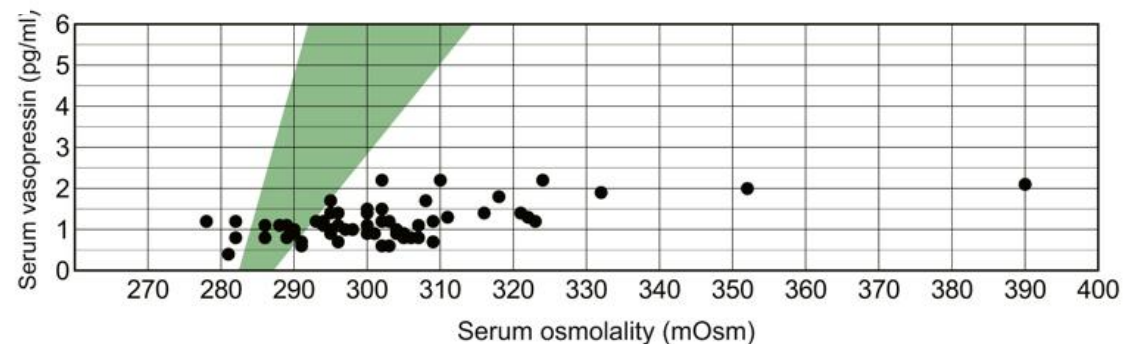
Der Tumor wurde chirurgisch entfernt und sah so aus.



Die histologische Diagnose lautete retroperitoneales Ganglioneurom mit vielen schwannähnlichen Zellen und Ganglionzellen.

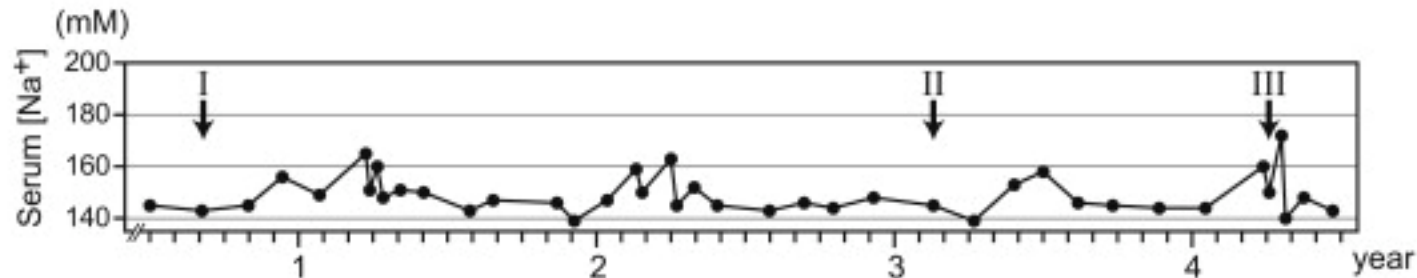
Die OP hat aber nicht geholfen, Na⁺ stieg wieder an; weitere Infusionen usw. wie in der Abbildungen

- Trotz des **urinspezifischem Gewichts von 1.038** wurden ADH Tests durchgeführt. Sie konnte den Urin auf >1000 mOsm/Kg konzentrieren auch nach dDAVP.
- Trotzdem wurde sie nie durstig. Obwohl der Urin konzentriert wurde, ist die ADH Ausschüttung nicht normal.

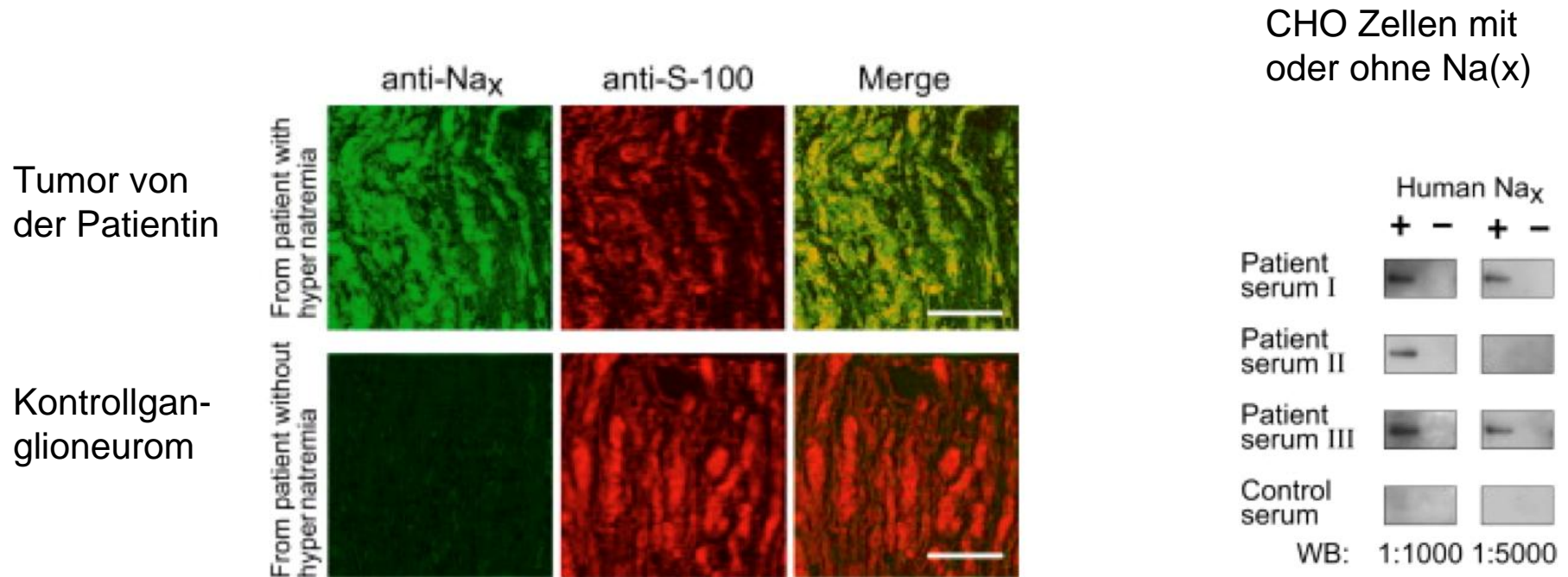


Irgendetwas ist in der Birne nicht in Ordnung: also das „Hypodipsie-Hybernatriämie“ Syndrom?

- Wir dachten an fehlerhafte Natriumdetektion im Gehirn, wie bei der Na_x -Kanal „knockout“ Maus
- Der Natrium(X) Kanal ist eine Subfamilie von spannungsabhängigen Na^+ -Kanälen im ZNS
- Diese Kanäle könnten etwas mit Salzappetit und AVP Ausschüttung zu tun haben
- Könnte dieser Tumor etwas immunologisches gegen Na^+ (x) Kanäle ausgelöst haben?
- Wir hatten Blutproben kurz vor Na^+ Anstieg



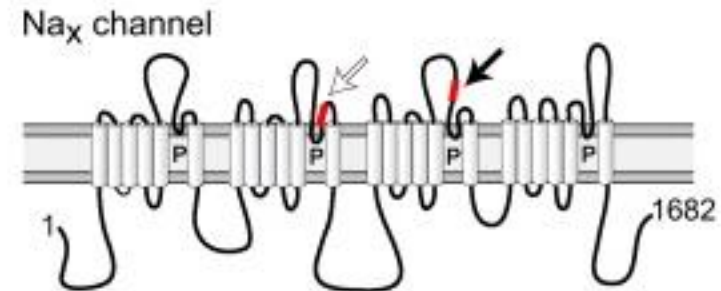
Expresmiert der Tumor der Patientin tatsächlich den Na⁺(x) Kanal?



Die Blots unter dem (+) Zeichen und die starke grüne Färbung mit S-100 Vereinbarung sind ziemlich überzeugend.

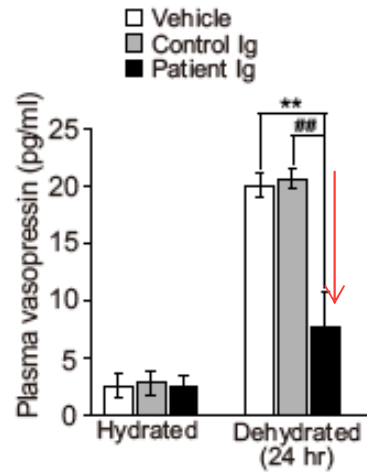
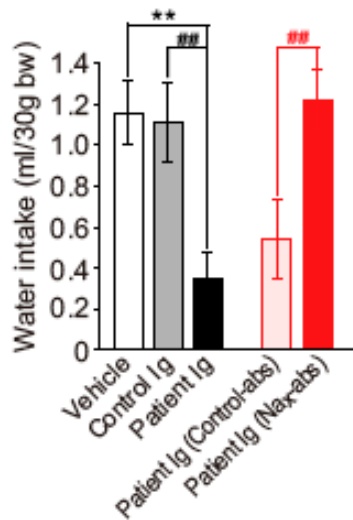
Könnte unsere Patientin Antikörper gegen den Na⁺(X) Kanal produziert haben?

- Dies konnten wir überprüfen und haben zwei Bindungsstellen gefunden.
- Wir haben die Stellen kartiert und sie lauten: VMNKSRCESLLF und CESLLFNESMLW

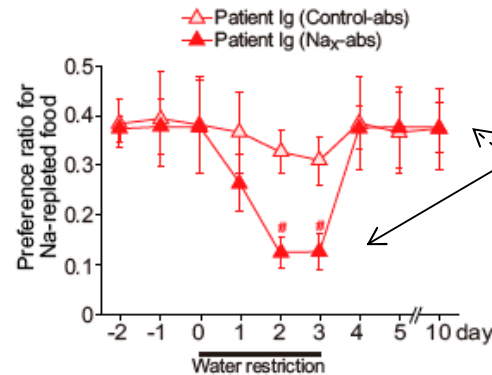
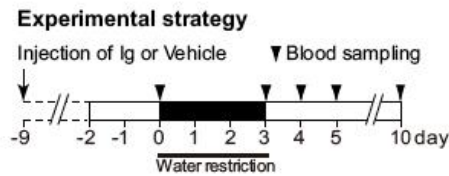
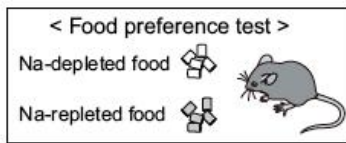
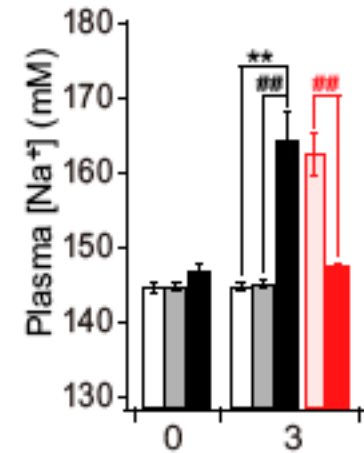


Epitopenkartierung

Demnächst kommen die Mäuse



Mit Patienten IgG hören sie auf zu Trinken und ihre AVP Spiegel steigen nicht an

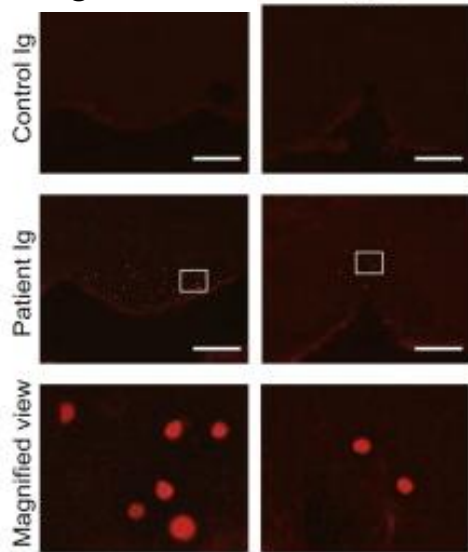


Normale Mäuse fressen kein Salz mit Wasserentzug

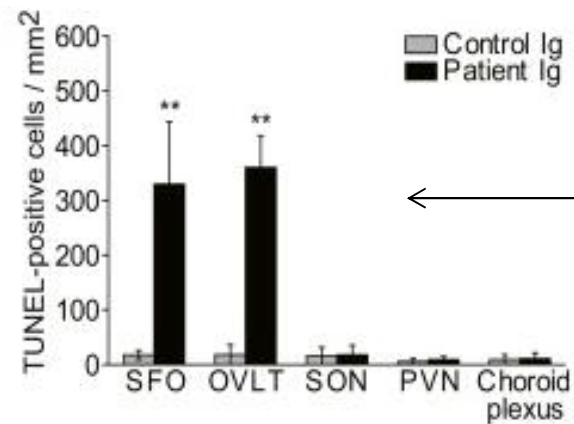
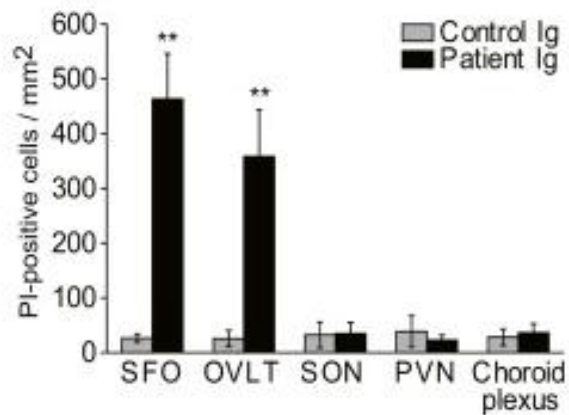
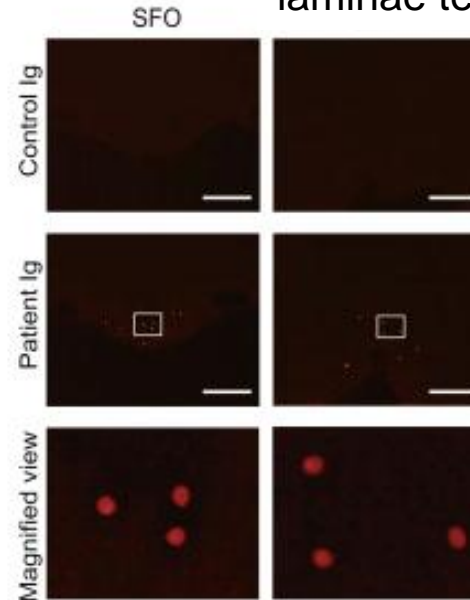
Mit Patienten IgG ist den Mäusen dies egal!

Autoantikörper gegen Na⁺(x) Rezeptor

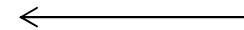
subfornical organ



Organum vasculosum laminae terminalis



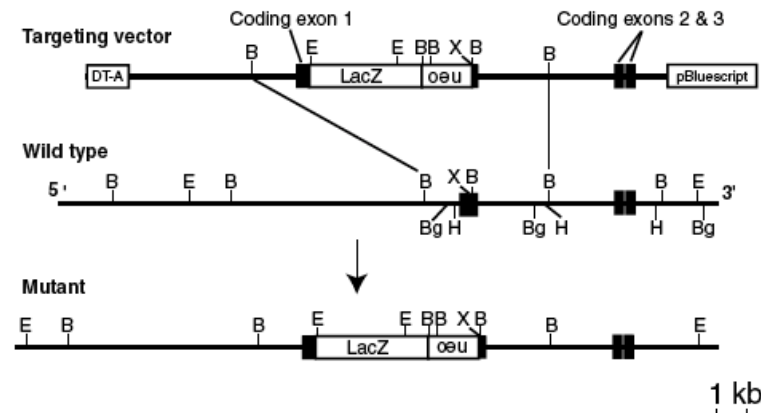
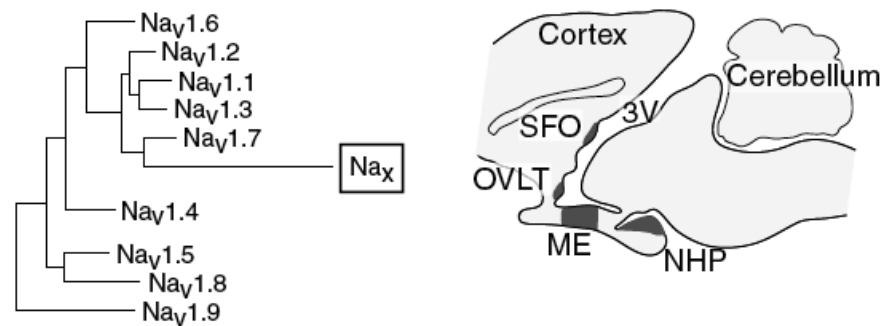
TUNEL Assay zeigt die Zellen, die sterben



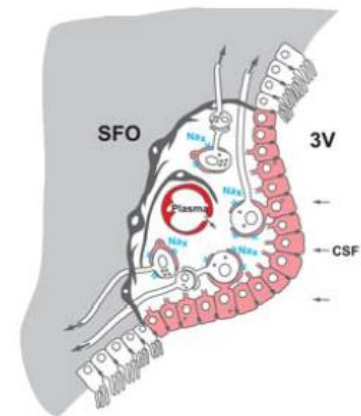
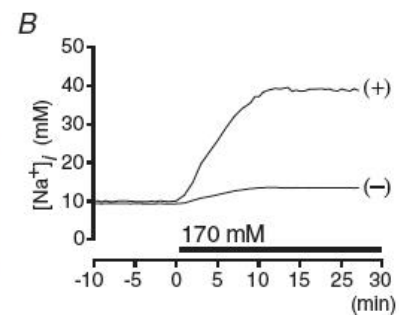
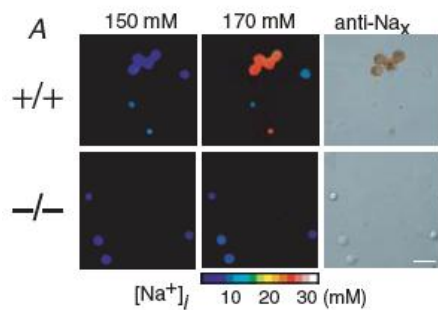
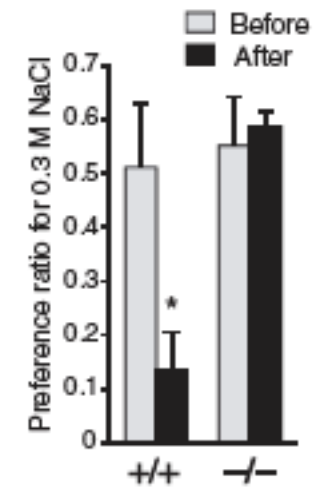
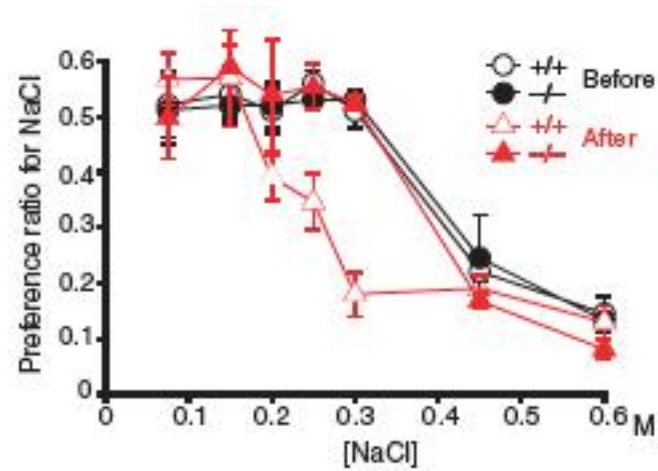
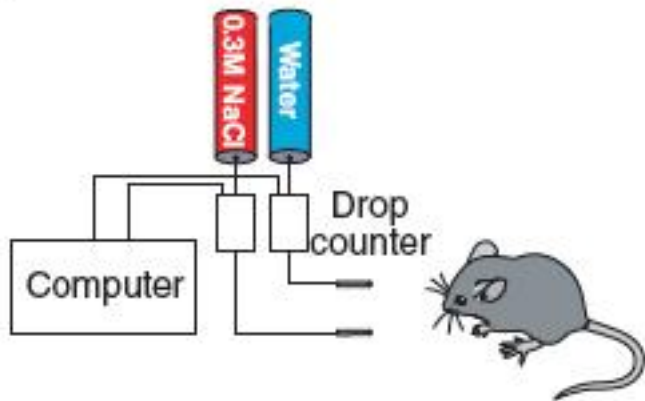
Gibt es die „essentielle Hypernatriämie“?

- Hochstellung des osmotischen Schwellwert für Vasopressinfreisetzung und für den Durstdrang (1962)
- Beinahe immer durch Hirntrauma, Tumoren oder entzündungsbedingte Ursachen
- Mit moderner Bildgebung aufzuklären
- Aber es bleiben wenige nicht-aufgeklärte Fälle
- Interessanterweise sind es überwiegend Kinder

Der Na_x -Rezeptor kodiert für einen Natriumkanal im ZNS. Der Kanal kann Natriumspiegel „sensen“ und dient als Detektor



Ähnlich wie bei der Patientin



Hypernaträmie
Diagnostik
(Anamnese)

Urinvolumen?

Niedrig

Hoch

UOsm

Niedrig

UOsm

Hoch

Wasser
Diurese

Hoch

Diabetes
insipidus

Verluste
Gastrointestinal
Haut
Nach Diuretika

Antwort auf
DDAVP?

Osmotische
Diurese

oder

Nein
Nephrogene
DI

Ja
Zentrale
DI

„Essentielle Hypernaträmie?“
(wie bei TRPV4 oder Na(x) Rezeptor)

Bekannt sind jetzt zwei Sensoren im ZNS

TrpV4 (Hypothalamus und Fortader-System)

Na_x Rezeptor

Danke!

