

Klinische Beiträge zur Pathologie der Nebennierenrinde im Kindesalter

Autor(en): **Fanconi, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

Band (Jahr): **5 (1949)**

Heft 1

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-309158>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Aus der Universitäts-Kinderklinik Zürich

Klinische Beiträge zur Pathologie der Nebennierenrinde im Kindesalter¹⁾

Von G. Fanconi

Die Hormone der Nebennierenrinde gehören der Klasse der Steroide an, das heißt, sie sind Derivate des Cyclopentanphenanthrens. Die Streitfrage, ob nur ein (*Verzár*) oder mehrere Hormone von der Nebennierenrinde (NNR) gebildet werden, ist noch nicht entschieden. Sicher ist, daß unter pathologischen Verhältnissen verschiedene Partialfunktionen getrennt betroffen sein können und zwar im Sinne der Hyper-, der Hypo- und vielleicht auch der Dysfunktion. Zur Analyse der klinischen Befunde können wir heute folgende 3 Partialfunktionen auseinanderhalten:

1. Die *Regulation der Elektrolyten Natrium und Chlor* und somit auch des *Wasserstoffwechsels*. Sie wird hauptsächlich durch das Desoxycorticosteron bewerkstelligt.

2. Die *Regulation des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels*, wobei vor allem das Corticosteron, ein 11-Oxysteroid, wirksam ist. Aus didaktischen Gründen kann man die Regulation des Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels in 2 Unterfunktionen einteilen:

a) Förderung der Glykogensynthese, was zugleich eine Hemmung des Eiweißaufbaues bedeutet, weil die Aminosäuren zum Aufbau des Glykogens verwendet und dadurch von der Eiweißsynthese abgelenkt werden;

b) Förderung der Glykose- und Fettresorption im Dünndarm.

3. Die *Wirkung auf die Sexualorgane*. Aus der Nebennierenrinde hat man sämtliche Sexualhormone, sowohl das androgene als das östrogene, das gonadotrope, das Luteinisierungs-, ja sogar das Laktationshormon isoliert, aber je nach Geschlecht und Alter in ganz verschiedenen Mengen. Normaliter scheinen jedoch diese Sexualhormone der Nebennierenrinde nur eine untergeordnete Bedeutung zu haben. Beim Hypercorticismus dagegen werden in erster Linie die Maskulinisierungshormone in ver-

¹⁾ Eine ausführliche Publikation mit reichem Bildmaterial der einzelnen Abschnitte dieses Vortrages erfolgt fortlaufend in den *Helvetica Paediatrica Acta*.

stärktem Maße abgesondert und zwar sowohl beim Manne als auch bei der Frau. Die Feminisation ist außer beim Neugeborenen eine Seltenheit.

Die Tumoren und Hyperplasien der NNR sind fast immer innersekretorisch sehr aktiv. Man spricht von *Hypercorticismus* bei allen Erkrankungen, welche mit einer wesentlichen Vermehrung des NNR-Gewebes einhergehen. Der Name *Hypercorticismus* darf jedoch nicht zur falschen Annahme verleiten, daß bei den entsprechenden Krankheiten sämtliche Nebennierenpartialfunktionen verstärkt seien. Die Klinik lehrt uns, daß die einzelnen Partialfunktionen in ganz verschiedenem Ausmaße betroffen sein können, meist im Sinne der Hyperfunktion, oft aber auch im Sinne der Hypofunktion. Richtiger ist es daher, generell nicht von Hyper-, sondern von *Dyscorticismus* zu sprechen.

Die klinische Einteilung der Krankheiten, die wir unter dem Namen *Dyscorticismus* zusammenfassen, wird sich in erster Linie nach der hauptsächlich gestörten Partialfunktion richten. Die Manifestation dieser Störung ist aber verschieden je nach Alter und Geschlecht des Patienten und hängt auch von der Mitbeteiligung anderer Drüsen innerer Sekretion ab. Wir schlagen folgende Einteilung vor:

Klinische Manifestationen des «Dyscorticismus»

	Partialfunktionen			
	El	S	Sexualhormone	
			Ma	Fe
I. Beim Neugeborenen				
1. Dystrophie infolge intermediärer Stoffwechselstörung				
a) Pseudopylorusstenose	—	n	n	
b) kongenitale Cöliakie	n	—	n	
c) adrenale Intoxikation	—	—	n	
2. Pseudohermaphroditismus				
a) femininus	n	n	+	
b) masculinus	n	n	(—)	(+)
3. Kombination von 1 und 2	—	?	+	(+)
II. Beim älteren Kind				
1. Pseudopubertas praecox	n	n	+	
a) beim Mädchen heterosexuell				
b) beim Knaben isosexuell				
2. Cushing-Syndrom				
3. Kombinationsformen von 1 und 2	+	+	n	
III. Beim Erwachsenen				
1. Virilismus	n	n	+	
2. Feminisation (selten)	n	n	(—)	(+)
3. Diabetes der bärtigen Frau (Achard-Thiers) .	n	+	+	
4. Cushing-Syndrom				
5. Kombinations-Formen.	+	+	n	

El = Regulation der Elektrolyten der extrazellulären Flüssigkeit
S = Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels usw. (S-Hormon)
Ma = Maskulinisation
Fe = Feminisation
+ = Hyperproduktion
- = Hypoproduktion
n = normal

Diese Einteilung hat den Vorteil, daß sie viele atypische Syndrome, die Übergänge zwischen den scharf umschriebenen Krankheitsbildern darstellen, verständlich macht, indem man die +, die — und n-Funktionen anders miteinander kombiniert.

I. Die Erscheinungsformen des *Dyscorticismus* beim jungen Säugling

Die Nebenniere muß intrauterin von großer Wichtigkeit sein; wir schließen dies aus ihrer Größe beim Neugeborenen; bei diesem ist das Gewichtsverhältnis Nebenniere: Niere wie 1 : 3, beim Erwachsenen wie 1 : 30. Die stärkste Abnahme erfolgt in der ersten Lebenswoche mit einem Gewichtsverlust um ca. $\frac{1}{3}$. Es ist deshalb nicht verwunderlich, daß bei diesem Um- und Abbau gelegentlich Störungen sich einstellen, deswegen die relative Häufigkeit des *Dyscorticismus* beim Neugeborenen und jungen Säugling.

a) Bei der *Pseudopylorusstenose* oder dem *Pirie'schen Syndrom* wird das elektrolytenregulierende Hormon, das Desoxycorticosteron in stark vermindertem Maße gebildet. In einem typischen Fall, der von *Zollinger* und *Schachenmann* publiziert worden ist, gelang es uns, bereits intra vitam die Diagnose zu stellen und wenigstens vorübergehend mit Kochsalzzufuhr und Percorteninjektionen den Zustand weitgehend zu bessern. Trotz ausgesprochener Hypochlorämie wurde ständig Chlor im Urin ausgeschieden, ein sicheres Zeichen der NNR-Insuffizienz. Bei der Autopsie fand man beiderseits gewaltige Nebennierenrindenhypertrophie, die beiden Nebennieren wogen 14 g statt etwa 2,5 g, die Oberfläche sah wie Hirnwindungen aus. Charakteristisch für die *Pseudopylorusstenose* ist das häufige ausgiebige Erbrechen, das im Gegensatz zur echten *Pylorusstenose* nicht die Ursache, sondern eine Folge der Hypoelektrolytämie ist.

Die Frage ist durchaus berechtigt, ob nicht mit der häufigen Diagnose '*hypertrophische Pylorusstenose*' vielfach Fälle von primärem *Dyscorticismus* miterfaßt werden, ja noch mehr, ob nicht überhaupt bei der hypertrophischen *Pylorusstenose*, deren Pathogenese noch völlig im Dunkeln liegt, eine Nebenniereninsuffizienz mit im Spiele ist. Denn es gibt kaum eine Krankheit im Kindesalter, bei der es zu einem so hochgradigen Sturz der Serumchloride kommen kann wie bei der *Pylorus-*

stenose des jungen Säuglings. So sahen wir letzthin ein Kind, welches im Alter von 5 Wochen hochgradig dystrophisch und ausgetrocknet war. Der Chlorwert im Serum war auf den Minimalwert von 138 mg% gesunken, das Natrium auf 249 mg%, Gesamteiweiß 7,7 g%. Energische Kochsalzzufuhr genügte in diesem Falle, um nicht nur das Erbrechen sofort zum Stillstand zu bringen, sondern auch eine schöne und stetige Gewichtszunahme zu veranlassen. Trotz der enormen Hypochlorämie schied das Kind immer noch etwas Chlor im Urin aus, was sehr für eine Hypofunktion der Elektrolytenregulation spricht (J. Nr. 7242/48). Dieser Fall erinnert sehr an den *passageren Pylorusspasmus des Neugeborenen*, auf den *Willi* besonders aufmerksam gemacht hat. Die Neugeborenen brechen ununterbrochen, trocknen stark aus. Eine energische subcutane Kochsalzzufuhr beseitigt prompt das Erbrechen und veranlaßt eine rasche Gewichtszunahme.

Bei einem Säugling mit einer auch autoptisch verifizierten hypertrophischen Pylorusstenose, die mit starker Hypochlorämie einherging, fand man eine deutliche Nebennierenhyperplasie; die beiden Nebennieren wogen bei dem stark dystrophischen Kind 8 g, sie waren also ungefähr auf das 3fache vergrößert (J. Nr. 6374/48).

Der Beweis jedoch, daß bei diesen passageren Störungen wie dem Pylorusspasmus des Neugeborenen und den atypischen Pylorusstenosen mit starker Hypochlorämie eine Nebennierenrindeninsuffizienz vorliegt, ist noch keineswegs erbracht, weder pathologisch-anatomisch noch ex juvantibus. *Jaudon* hat 1946 und 1948 eine ganze Reihe von Säuglingen beschrieben, deren Krankheitsbild charakterisiert war durch langdauernde gastrointestinale Störungen, hauptsächlich Erbrechen, schlechte Gewichtszunahme, Neigung zur Dehydratation und kein oder nur geringes Ansprechen auf die üblichen therapeutischen Maßnahmen. Mit Desoxycorticosteron-Injektionen gelang es ihm, in diesen Fällen den Zustand schlagartig zu bessern. *Jaudon* zweifelt nicht, daß bei diesen Patienten eine Insuffizienz der Elektrolytenregulation durch die Nebennieren vorliegt.

b) *Die kongenitale Cöliakie*. In den letzten Jahren sind aus dem Sammeltopf der chronischen Verdauungsinsuffizienz oder Cöliakie des Kleinkindes mehrere scharf umschriebene Krankheitsbilder herausgeholt worden. So durch *Fanconi*, *Andersen* und andere das Krankheitsbild der kongenitalen *Pancreasfibrose mit Bronchiektasien*, das sich wesentlich vom klassischen Bilde der heilbaren Cöliakie unterscheidet.

Wenn wir heute den Begriff des *Morbus coeliacus congenitus* aufstellen, so muß es sich um etwas prinzipiell anderes handeln, und zwar um ein

Krankheitsbild, bei dem die Resorptionsstörung ähnlich wie bei der Cöliakie im Vordergrund steht, aber bereits bei der Geburt vorhanden ist und sich wahrscheinlich durch die Therapie schwerer beeinflussen läßt als die echte Cöliakie.

Es handelt sich um einen Säugling, von dem zwei ältere Geschwister als junge Säuglinge trotz optimaler Pflege früh an chronischen Ernährungsstörungen starben; ein drittes Geschwister, das heute noch lebt, wurde jahrelang als schwere kongenitale Cöliakie im Kinderspital behandelt und ist heute noch mit 8 Jahren sehr empfindlich, besonders auf Fett. Der Patient kam zu uns, weil er von Anfang an nicht gedeihen

Schwere Dystrophie bei Nebennierenrinden-Adenom.

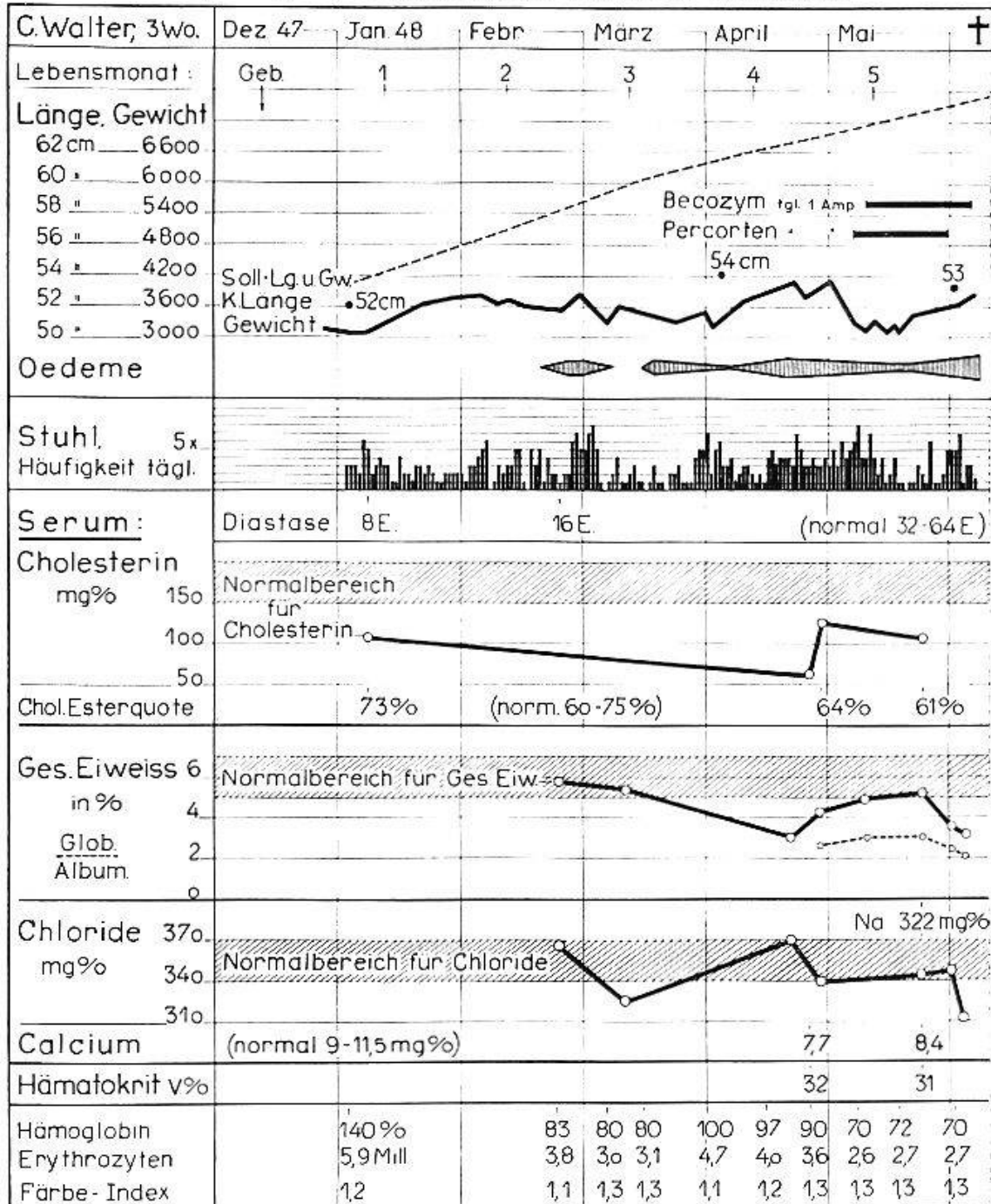


Abb. 1.

wollte. Trotz optimaler Pflege und Ernährung nahm er gar nicht an Gewicht zu; es stellten sich Ödeme ein, im Blute eine deutliche Hypoproteinämie, besonders Hypoalbuminämie, Hypocholesterinämie, Hypocalcämie, dagegen nahezu normale Chlor- und Natriumverhältnisse (s. Abb. 1). Fett wurde besonders schlecht ertragen. Mit 6 Monaten starb das Kind. Wir waren nicht wenig erstaunt, auf der einen Seite eine ganz atrophische Nebenniere, auf der andern eine von mehreren kirschgroßen Adenomen durchsetzte Nebenniere zu finden (Abb. 2). Die Pathologen stellten die Diagnose auf



Abb. 2. Oben die Nebennieren, unten die Nieren.

fetales proliferierendes Nebennierenrindenadenom rechts, Hypoplasie der linken Nebenniere (J.-Nr. 5226/48).

Dieser Fall machte uns *intra vitam* viel Kopfzerbrechen. Gegen eine Pancreasfibrose, die man zunächst wegen der familiären Belastung annehmen konnte, sprach erstens das Verschontbleiben der Lungen, zweitens und entscheidend, der normale Fermentgehalt des Duodenalsaftes; gegen eine Cöliakie der frühe Beginn der Störung und die völlige Erfolglosigkeit der diätetischen Therapie. Der chemische Befund des Serums (Erniedrigung des Calcium-, Eiweiß- und Cholesterinwertes), die Neigung zu Ödemen, erinnerten an den noch wenig erforschten «post-acidotic state of infantile diarrhea» von *Rappoport* und Mitarbeitern. Da die Elektrolytenregulation nur wenig gestört war, lehnten wir zunächst eine Nebennierenrindenaffektion im Sinne einer Pseudopylorusstenose ab. Wir waren deswegen nicht wenig überrascht, als wir bei der Autopsie die tiefgreifenden Nebennierenveränderungen vorfanden.

Dieser Fall paßt sehr gut zu der von *Verzár* schon vor Jahren aufgestellten Hypothese, daß die *Cöliakie* auf einer Hemmung der für die Resorption der Glykose und der Fettsäuren notwendigen Phosphorylierung und diese ihrerseits auf einer Nebennierenrindeninsuffizienz

beruhe. Es erscheint uns deshalb angezeigt, bei sehr hartnäckigen, schweren Formen der Cöliakie eine Nebennierenrindentherapie zu versuchen. Wichtiger wäre, an Stelle des Desoxycorticosterons (Percorten) das Oxcorticosteron zu verwenden, das leider noch nicht im Handel ist.

Bei einem 11jährigen Knaben mit einer recidivierenden schweren, etwas atypisch verlaufenden Cöliakie gelang es uns erst durch tägliche Cortydinginjektionen, einen stetigen Gewichtsanstieg und eine wesentliche Besserung des Zustandes herbeizuführen.

c) *Der Pseudohermaphroditismus des Neugeborenen.* Meistens handelt es sich um maskulinisierte Mädchen, seltener, aber häufiger als später, um feminisierte Knaben. Die Mißbildung tritt nicht selten familiär auf (*Werthemann, Zahn*). Die Entscheidung über die Geschlechtszugehörigkeit ist oft recht schwierig. In einem Falle irrte ich mich gründlich, so daß ich seither, um wahrhaften Tragödien vorzubeugen (es ist schon vorgekommen, daß man an Mädchen mit einer großen Klitoris und häutig verschlossener Vulva eine Hypospadioperation vornahm), jedem Arzt den Rat gebe, im Zweifelsfalle sich über das Geschlecht nicht definitiv zu äußern und einen neutralen Namen wie etwa Daniel, André, vorzuschlagen.

Beim Pseudohermaphroditismus muß die Maskulinisation bzw. die Feminisation bereits spätestens in der 10. bis 12. Fötalwoche eingewirkt haben, bevor sich beim Knaben die Urethralrinne zur Urethra innerhalb des Penis geschlossen und bevor sich beim Mädchen die Ausweitung des Sinus urogenitalis zur klaffenden Vulva vollzogen hat. Da die Nebennierenrinde schon beim 25tägigen Embryo nachweisbar ist, erscheint eine rein hormonale, auf einem Dyscorticismus beruhende Ursache des Pseudohermaphroditismus durchaus möglich. Immerhin spricht die Tatsache der Familiarität sehr für eine zygotische Störung.

Da die Pseudohermaphroditen häufig noch andere Störungen der Nebennierenrindenfunktion im Sinne einer Pseudopylorusstenose oder vielleicht auch einer kongenitalen Cöliakie aufweisen, sterben diese Kinder meistens in den ersten Lebenswochen unter dem Bilde der interrenalen Intoxikation (*Werthemann*).

II. *Der Dyscorticismus beim älteren Kind*

Man kann zwei Erscheinungsformen ziemlich scharf auseinanderhalten: die *Pseudopubertas praecox*, die beim Mädchen heterosexuell, beim Knaben isosexuell ist, und das *Cushing-Syndrom*.

Die *Pseudopubertas praecox*. Im ganzen haben wir 9 Mädchen und 2 Knaben mehr oder weniger genau studieren können. Bei einigen dieser Mädchen war schon bei der Geburt die Größe der Klitoris und das Fehlen

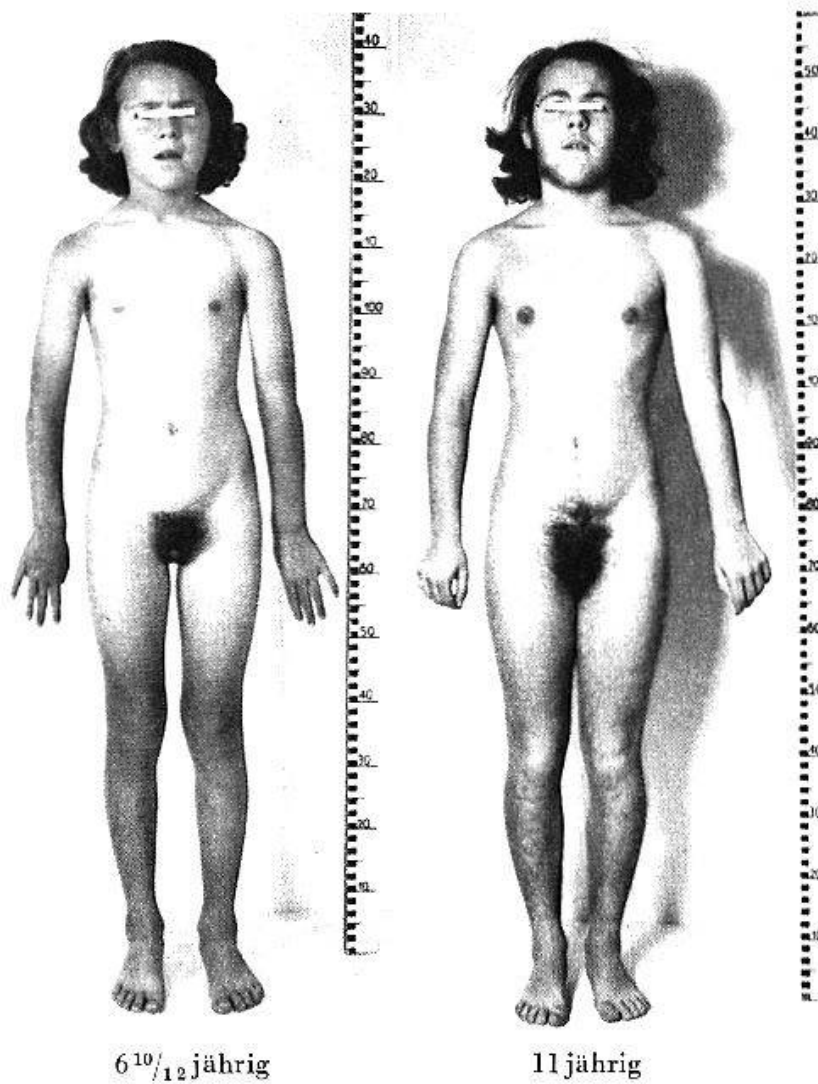


Abb. 3. Pseudopubertas praecox

einer Vulva aufgefallen. In andern Fällen werden die Angehörigen erst nach einigen Jahren auf die Entwicklungsstörung des äußeren Genitale aufmerksam, nachdem die Mädchen anfangen, viel stärker als ihre Altersgenossinnen zu wachsen und eine starke Behaarung besonders des Schamberges bekommen. Bald stellt sich auch Bartwuchs ein, so daß die Mädchen sich mit 9–10 Jahren rasieren müssen. Ungefähr mit 10 Jahren sistiert das Wachstum, so daß sie bald von den Altersgenossinnen übertroffen werden (Abb. 4). Der Stimmbruch tritt früh ein. Das enge Becken, die kräftigen breiten Schultern, die völlig unentwickelten Brüste zusammen mit der mächtigen Behaarung des Thorax und der Extremitäten sind durchaus männlich. Psychisch sind die Kinder dem Alter entsprechend infantil, im Gebaren bald eher knabenhaft, meist aber durchaus weiblich. Nach Abschluß des Wachstums tritt, wenigstens was das Skelett betrifft, eine frühzeitige Vergreisung ein. Eine unserer Patientinnen zeigte bereits mit 11 Jahren stark verkalkte Rippenknorpel. Das

Verhalten von Körper-Länge und Gewicht bei
Pseudohermaphroditismus femininus. B. Sonja, Jo. No.

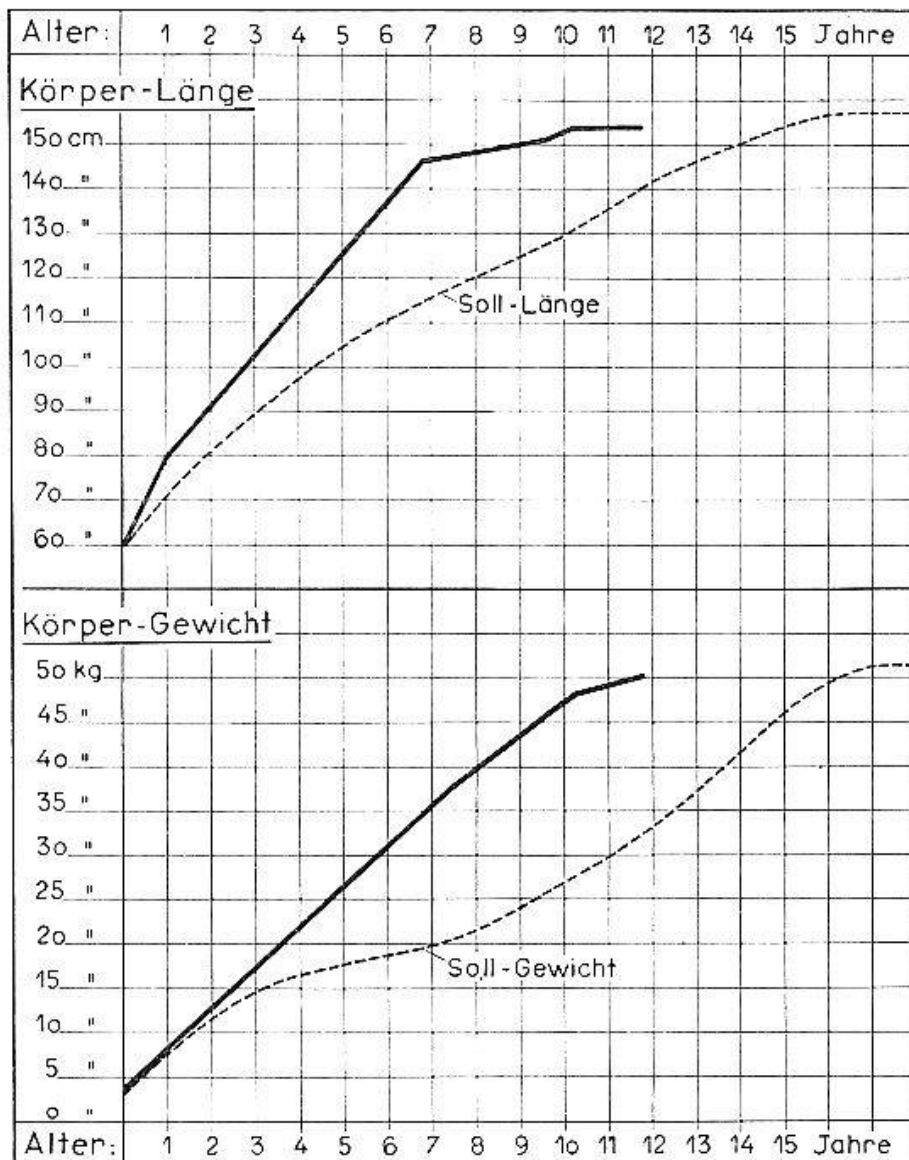


Abb. 4.

Ausbleiben der Menses zeigt, daß es sich um eine Pseudopubertas praecox handelt.

Die Pseudopubertas praecox beim Knaben kommt auch familiär vor (eigene Beobachtung). Sie wird seltener diagnostiziert als beim Mädchen, weil die Veränderungen der Geschlechtsorgane nur quantitativer Natur und nicht heterosexuell sind. Das Wachstum ist beschleunigt, sistiert aber bald. Der Penis wird frühzeitig groß, die sekundär männlichen Geschlechtsmerkmale prägen sich stark aus, die Testikel aber bleiben klein und altersgemäß. Es ist also eine Pseudopubertas. Einer unserer Patienten sah mit 12 Jahren wie ein 25jähriger aus; er starb wie sein Bruder vor Vollendung der zweiten Lebensdekade plötzlich hinweg. Der

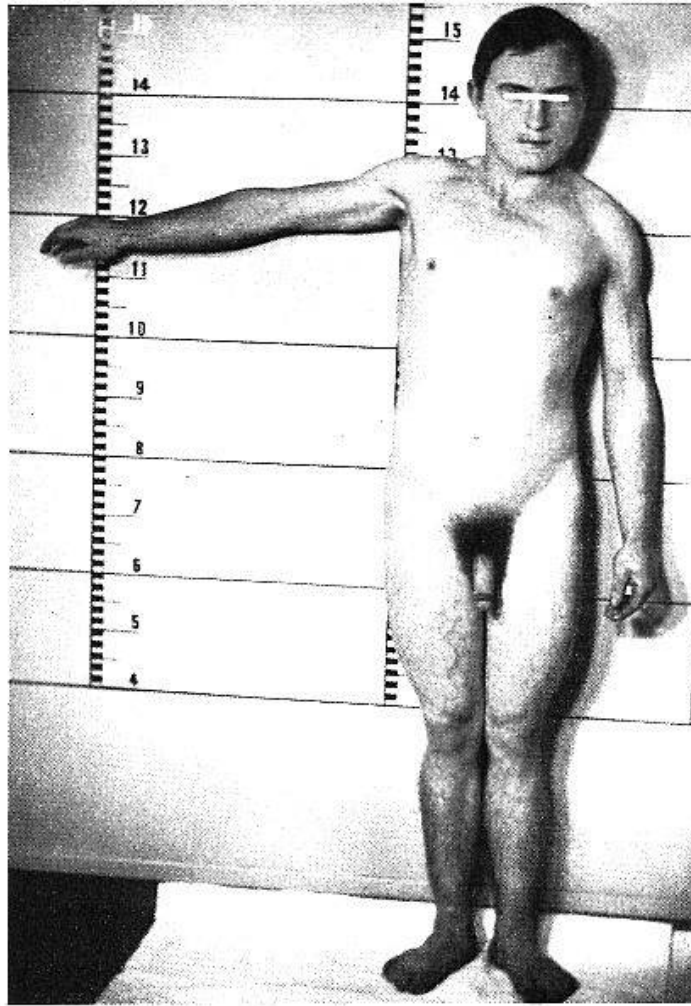


Abb. 5. 12jährig.

peremptorische Beweis, daß es sich bei diesen zwei Brüdern um Nebennierenrindenhypertrophie bzw. Adenome handelte, wurde allerdings nicht erbracht, weil keine Autopsie stattfand.

Die *Therapie* des Pseudohermaphroditismus femininus: Vom Follikelhormon, intramuskulär oder per os haben wir nichts Eindeutiges gesehen. Vor einigen Jahren hat Dr. *Grob* in einigen Fällen durch Amputation der Klitoris und durch Öffnung des membranös verschlossenen Vulvaeinganges wenigstens äußerlich eine Verweiblichung herbeigeführt. Dieses Jahr sind wir einen Schritt weiter gegangen, nachdem es uns gelungen war, durch Lufteinblasung ins Nierenlager die vergrößerte Nebenniere sichtbar zu machen. In 2 Fällen hat *Grob* den größten Teil derselben, in 3 weiteren diese sogar vollständig exstirpiert. Die Operation wurde von den Patientinnen gut ertragen, allerdings haben wir, aus früheren Erfahrungen bei operativen Eingriffen bei Dyscorticismus gewitzigt, die Kinder vor, während und nach der Operation wie Addisonkranke, also mit reichlicher NaCl- und Verminderung der K-Zufuhr



Abb. 6. Pseudohermaphroditismus feminilis. Hypertrophie der Klitoris.



Abb. 7. Exstirpierte Nebenniere bei Pseudopubertas praecox
Gewicht 16,5 g (normal 2,2 g).

sowie mit Percorten behandelt. Der unmittelbare Erfolg der Operation ist eindeutig: der Bartwuchs läßt nach, die Brüste fangen an zu wachsen, der Gesichtsausdruck wird weiblicher. Nach Angaben der Literatur ist es gelungen, vollständige Heilung herbeizuführen, wahrscheinlich aber nur, wenn isolierte Adenome entfernt wurden. Bei der diffusen Hyperplasie wie in unsern Fällen ist wohl nur eine Besserung zu erwarten, und vielleicht in unsern 2 Fällen, die noch vor Abschluß des Wachstums operiert wurden, eine Normalisierung der Entwicklung. In Anbetracht der wahrhaft tragischen Situation, in der sich diese Patienten und ihre Angehörigen befinden, ist man auch nur mit einer gewissen Besserung des Zustandes zufrieden.

Bei zwei unserer operierten Patienten stellten sich einige Monate nach der Operation Schmerzen in der Gegend der nicht operierten Nebenniere ein. Auch scheint der Heilungsprozeß die Feminisation zu sistieren. Man hat den Eindruck, als ob die zurückgebliebene Nebenniere hypertrophieren und wenigstens teilweise die Funktion der exstirpierten übernehmen würde. Vielleicht ist bei der Pseudopubertas praecox eine der NNR übergeordnete Störung für die Maskulinisation ausschlaggebend und die Nebennierenrinde nur ein Erfolgsorgan dieser Störung. Ob die primäre Störung hormonal ist und etwa in der Hypophyse zu suchen ist,

oder gar zygotisch, läßt sich heute nicht entscheiden. Für eine zygotische Störung spricht die von uns in 2 Familien beobachtete Tatsache, daß nahe Verwandte unserer Pseudohermaphroditen ebenfalls an Störungen der Sexualentwicklung litten; so waren 2 Cousins einer unserer Patientinnen mit Pseudohermaphroditismus femininus in der Pubertät auffallend dick, in der Sexualentwicklung zurückgeblieben, der eine mußte wegen doppelseitigem Kryptorchismus operiert werden. Es scheint, als ob es Familien gäbe, in denen in beiden Geschlechtern der Unterschied zwischen weiblich und männlich vermindert ist.

Noch ungeklärt ist die Pathogenese des *Cushing-Syndroms*. Wir verfügen über eine eigene Beobachtung (Abb. 8) von erfolgreich behandeltem Cushing und zwar durch Röntgenbestrahlung der Hypophyse (Prof. *Schinz*). Der Erfolg war eklatant. Das Mädchen wurde und blieb geheilt. In wenigen Monaten verlor sich die typische Fettsucht mit dem Buffalogesicht, die intensiven, von der Osteoporose herrührenden Rücken-

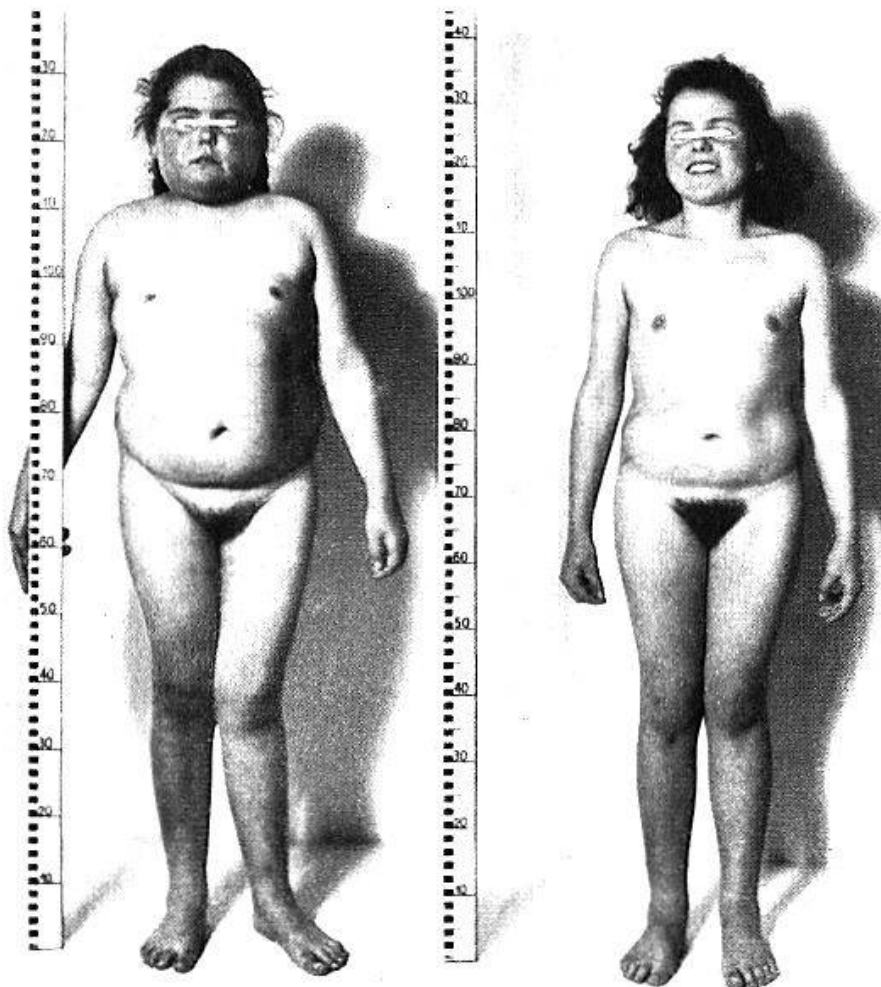


Abb. 8. Morbus Cushing vor und 10 Monate nach der Röntgenbestrahlung der Hypophyse.

schmerzen verschwanden, der Blutdruck und die Hyperelektrolytämie normalisierten sich. Heute verhält sich das Kind durchaus wie ein gesundes Mädchen.

Zweifellos gibt es einen rein adrenalen Cushing, denn es sind Fälle geheilt worden dadurch, daß man etwa ein Nebennierenrindenzarzinom operativ entfernte. Wir sind aber der Meinung, daß die Symptome, die das Cushing-Syndrom gemeinsam mit dem Dyscorticismus hat, sekundär nebennierenbedingt sind und durch eine primäre Hypophysenerkrankung ausgelöst werden. Deswegen auch der nur vorübergehende Erfolg der Nebennierenrindenexstirpation in den meisten Fällen von Cushing (*Forni*). Nach unserer Auffassung schließen Cushing-Syndrom und Pseudopubertas praecox einander nicht aus; es ist sogar wahrscheinlich, daß ein Cushing mit Maskulinisation einhergehen kann (siehe unsere Einteilung).

Die Kenntnisse über die Störungen der NNR-Funktionen erlauben uns, viele Vorgänge in der Pubertät besser zu verstehen. Immer mehr komme ich zur Überzeugung, daß die verschiedenen sekundären Geschlechtsmerkmale weitgehend voneinander unabhängig sind. Beginn und Ausmaß der Entwicklung der einzelnen sekundären Geschlechtsmerkmale variieren außerordentlich. Größe des Penis und der Brüste, weibliche Sexualbehaarung (Achselhaare, Schamhaare mit horizontaler Abgrenzung nach oben), männliche Sexualbehaarung, die allgemeine Behaarung der Gliedmaßen (Hypertrychose), Stimmbruch, Knochen- und Muskelentwicklung usw. sind Kennzeichen der Reifung, die sich keineswegs parallel entwickeln. Vielleicht wird der Tag kommen, wo wir die Hormone der einzelnen Geschlechtsmerkmale kennen werden, so daß wir bei Pubertätsstörungen viel erfolgreicher werden eingreifen können.

Zusammenfassung

Der Extrakt der Nebennierenrinde enthält ein spezifisches Hormon, das gesamthaft als Cortin bezeichnet wird. Nach neueren Forschungen enthält jedoch die Nebennierenrinde verschieden wirkende Substanzen, von denen das Desoxycorticosteron die wichtigste ist. Einige davon beeinflussen die Elektrolyten des Blutes und den Wasserhaushalt, andere den Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel und wieder andere die Sexualsphäre. Die Sexualhormone der Nebennierenrinde bewirken vor allem eine Ausprägung der männlichen sekundären Geschlechtsmerkmale, die Maskulinisation.

Wir können heute folgende klinische Formen des *Dyscortizismus* unterscheiden:

1. Beim Neugeborenen:

a) *Pseudopylorusstenose* ohne Genitalveränderung. Klinisch erinnert das Bild an dasjenige der echten Pylorusstenose. Die Säuglinge erbrechen, im Blut findet man eine Hypoelektrolytämie; diese ist aber die Ursache und nicht wie bei der Pylorusstenose die Folge des Erbrechens. Es gelingt, diese Säuglinge durch Percorten-Injektionen und reichliche Kochsalzzufuhr am Leben zu erhalten, die Streckenprognose ist aber schlecht. Bei der Autopsie findet man eine Nebennierenhyperplasie.

b) Die kongenitale Cöliakie wird hier an Hand eines Falles zum ersten Mal beschrieben. Das elektrolytregulierende Hormon funktioniert normal, dagegen dürfte das kohlenhydrat- und eiweißregulierende mangelhaft produziert werden. Bei der Autopsie fand sich eine Atrophie der einen und eine multiple Adenomatose der andern Nebenniere.

c) Der *Pseudohermaphroditismus femininus* ist relativ häufig, meist ohne Störung der Elektrolytenregulation. Die penisartige Klitoris, das Fehlen einer äußern Scheidenmündung verleiten zur Fehldiagnose auf einen Knaben. Viel seltener ist der *Pseudohermaphroditismus masculinus* mit Feminisation.

2. Beim Kinde vor der echten Pubertät unterscheiden wir:

a) den ziemlich häufigen *Pseudohermaphroditismus femininus* (*Virilismus*) mit Pseudo-Pubertas praecox sowie die seltenere Pseudo-Pubertas praecox beim Knaben, beide charakterisiert durch eine starke Maskulinisation, ein beschleunigtes, aber bald sistierendes Wachstum und ein frühes Altern. Die Keimdrüsen und die Brüste bleiben klein.

In den letzten Jahren haben wir Gelegenheit gehabt, 5 Fälle von Pseudopubertas praecox beim Mädchen operativ anzugehen, nachdem es durch Luftinsufflation in das Nierenlager gelungen war, die Nebennierenhyperplasie nachzuweisen. In 2 Fällen wurde der größte Teil der einen, stark hyperplastischen Nebenniere, in 3 Fällen eine ganze Nebenniere entfernt. Die Operation wurde sehr gut ertragen. Wenigstens vorübergehend gingen die Zeichen der Maskulinisation zurück, die Brüste fingen an zu wachsen, die Mädchen, die sich vorher täglich rasieren mußten, brauchten dies nachher nur noch einmal wöchentlich zu tun.

b) Das *Cushing-Syndrom* kann einerseits durch das basophile Adenom der Hypophyse, andererseits durch einen Hypercortizismus erzeugt werden. Starker Hirsutismus spricht eher für Hypercortizismus. Die Störung der Elektrolytenregulation ist genau umgekehrt wie bei der Pseudopylorusstenose, indem eine Hyperelektrolytämie besteht. Die hochgradige Osteoporose bedingt ein Zusammensintern der Wirbelkörper, kurzen

Hals, Schmerzen im Rücken und in den Gliedern. Die Maskulinisation ist nicht so stark ausgeprägt wie bei der Pseudopubertas praecox.

In einem Falle von Cushing-Syndrom, allerdings ohne Hirsutismus und wahrscheinlich hypophysären Ursprungs, gelang es uns nicht, in dem enorm vermehrten Fettpolster die Nebenniere zu finden. Wir entschlossen uns zu einer Bestrahlung der Hypophyse, die zu einer Restitutio ad integrum führte.

Riassunto

L'estratto della corteccia surrenale contiene un ormone specifico, indicato in maniera generale sotto il nome «cortin». Secondo nuove ricerche la corteccia surrenale contiene però varie sostanze attive, tra le quali la più importante è il desossicorticosterone. Alcune di queste sostanze hanno influenza sugli elettroliti del sangue e sul contenuto idrico, altre sul metabolismo degli idrati di carbonio e delle proteine ed altre ancora sulla sfera genitale. Gli ormoni sessuali della corteccia surrenale determinano soprattutto la comparsa dei caratteri isessuali maschili secondari, la mascolinizzazione. Noi possiamo oggi distinguere le seguenti forme cliniche del discorticosurrenalismo:

1° Nei neonati:

a) *Pseudo-stenosi del piloro* senza modificazioni a carico dei genitali. Clinicamente ricorda il quadro della stenosi pilorica vera. Il lattante vomita, nel sangue si trova una ipoelettrolitemia. Questa è però la causa, non la conseguenza del vomito, come avviene invece nella stenosi pilorica vera. Si è riusciti a mantenere in vita questi lattanti praticando iniezioni di percorten e somministrando cloruro di sodio in abbondanza. La prognosi è però cattiva. All'autopsia si trova un'iperplasia delle surrenali.

b) «*Coeliachia*» congenitale. Prima descrizione di un caso di «coeliachia» (= insufficienza intestinale cronica) congenitale. L'ormone regolante gli elettroliti funziona normalmente, mentre si può supporre che quello regolante gli idrati di carbonio e le proteine non sia prodotto che in quantità insufficiente. L'autopsia ha rivelato un'atrofia di una surrenale ed una adenomatosis multipla dell'altra.

c) *Lo Pseudoermafroditismo femminile* è relativamente frequente, per lo più senza disturbi a carico della regolazione degli elettroliti. Il clitoride a forma di pene e la mancanza di un ostio vaginale esterno inducono all'errore diagnostico di sesso maschile. Molto più raro è lo pseudoermafroditismo maschile con femminilizzazione.

2° Nei bambini prima della vera pubertà noi distinguiamo:

a) Lo piuttosto frequente pseudoermafroditismo femminile (*virilismo*) con pseudopubertà precoce e la più rara pseudopubertà precoce nel

maschio, ambedue caratterizzate da una forte mascolinizzazione, un'afrettata, ma presto arrestantesi, crescita e un più rapido invecchiare. Le ghiandole genitali ed il petto restano piccoli.

Negli ultimi anni noi abbiamo avuto occasione di attaccare chirurgicamente 5 casi di pseudopubertà precoce di ragazze, dopochè eravamo riusciti a scoprire un'iperplasia surrenale, insufflando aria nella regione renale. In 2 casi è stata asportata la più gran parte di una surrenale fortemente iperplastica, in 3 casi fu asportata una intera surrenale. L'intervento fu perfettamente sopportato. Almeno transitoriamente i sintomi di mascolinizzazione regredirono, il seno cominciò a crescere, le ragazze, che fino a quel momento erano state costrette a radersi giornalmente, ebbero poi bisogno di radersi soltanto una volta per settimana.

b) *La sindrome di Cushing* può essere causata da un lato da un adenoma basofilo dell'ipofisi, dall'altro lato può essere causato da un ipercorticossurrenalismo. Un forte irsutismo parla piuttosto in favore di un ipercorticossurrenalismo. Il disturbo della regolazione degli elettroliti, è precisamente invertito rispetto alla pseudostenosi del piloro in quanto esiste una iperelettrolitemia. La forte osteoporosi condiziona un saldarsi dei corpi vertebrali, un collo corto, dolori al dorso ed agli arti. La mascolinizzazione non è così avanzata come nella pseudopubertà precoce.

In un caso di sindrome di Cushing, d'altra parte senza irsutismo, e verosimilmente di origine ipofisaria, non riuscimmo a ritrovare le surrenali nel pannicolo adiposo enormemente sviluppato. Noi ci risolvemmo a irradiare l'ipofisi, il che portò ad una *restitutio ad integrum*.

Résumé

L'extrait de la cortico-surrénale contient une hormone spécifique que l'on désigne du nom de cortine. Il résulte de recherches récentes que la cortico-surrénale contient également d'autres substances actives, parmi lesquelles la désoxycorticostérone est la plus importante. Certaines de ces substances agissent sur les électrolytes du sang et sur le métabolisme de l'eau, d'autres sur celui des hydrates de carbone et des protéines, d'autres enfin sur la sphère sexuelle. Les hormones sexuelles de la cortico-surrénale accentuent avant tout les caractères sexuels secondaires masculins; ils provoquent donc une masculinisation.

Nous pouvons distinguer aujourd'hui les formes cliniques suivantes de dyscortisme:

1° Chez le nouveau-né:

a) *Pseudosténose pylorique* sans modification génitale. Cliniquement son tableau rappelle celui de la sténose du pylore vraie. Les nourrissons

vomissent, et l'on observe dans leur sang une hypo-électrolytémie; celle-ci est la cause, et non point comme dans la sténose vraie, le résultat des vomissements. On réussit à maintenir ces nourrissons en vie par des injections de Percortène et un apport abondant de chlorure de sodium; le pronostic éloigné est toutefois mauvais. L'autopsie montre une hyperplasie surrénalienne.

b) «*Cœliaquie*» congénitale. Première description d'un cas de «*cœliaquie*» (= insuffisance cœliaque chronique) congénitale. L'hormone réglant les électrolites fonctionne normalement, tandis que celle réglant les hydrates de carbone et les protéines n'est probablement produite qu'en quantité insuffisante. L'autopsie a révélé une atrophie de l'une des surrénales et une adénomatosose multiple de l'autre.

c) Le *pseudohermaphrodisme* féminin est relativement fréquent, en général sans troubles de la régulation électrolytique. L'hypertrophie du clitoris et l'absence de vulve conduisent à une erreur de diagnostic et font croire à un garçon. Le *pseudohermaphrodisme* masculin avec féminisation est beaucoup plus rare.

2° Chez l'enfant, avant l'achèvement de la puberté, nous distinguons:

a) Le *pseudohermaphrodisme* féminin, assez fréquent (*virilisme*) avec pseudopuberté précoce, comme aussi la pseudopuberté précoce chez le garçon, beaucoup plus rare; ils sont caractérisés par une forte masculinisation, une croissance accélérée, mais bientôt arrêtée et un vieillissement prématuré. Les glandes sexuelles et les seins restent petits.

Ces dernières années, nous avons eu l'occasion de traiter chirurgicalement 5 cas de pseudopuberté précoce chez des fillettes après qu'il eût été possible de déceler une hyperplasie surrénalienne par insufflation d'air dans la loge rénale. On a excisé dans deux cas la plus grande partie de l'une des surrénales, fortement hyperplasique, dans 3 cas une surrénale entière. L'opération a été très bien supportée. Les signes de masculinisation diminuèrent, au moins temporairement; les seins commencèrent à se développer et les fillettes, qui auparavant devaient se raser journellement, ne durent plus le faire qu'une fois par semaine.

b) Le *syndrome de Cushing* peut être provoqué soit par l'adénome basophile de l'hypophyse, soit par un hypercortisme. Un hirsutisme intense parle plutôt pour ce dernier. Les troubles de la régulation des électrolytes sont exactement inverses de ceux que l'on observe dans la pseudosténose pylorique: on trouve ici une hyperélectrolytémie. L'ostéoporose avancée provoque un affaissement des vertèbres, un raccourcissement du cou, des douleurs dans le dos et les membres. La masculinisation n'est pas aussi prononcée que dans la pseudopuberté précoce.

Dans un cas de syndrome de Cushing, sans hirsutisme toutefois, et

probablement d'origine hypophysaire, nous n'avons pas réussi à découvrir la surrénale dans le pannicule adipeux fortement développé. Nous nous sommes décidé à irradier l'hypophyse, thérapeutique qui nous à conduit à une guérison.

Summary

Extract of the suprarenal cortex contains a specific hormone which is known as Cortin. According to more recent researches, however, the suprarenal cortex contains a number of active substances of which desoxycorticosterone is the most important. Some of these influence the electrolytes of the blood and the water metabolism, others the carbohydrate and protein metabolism and still others the sexual sphere. The chief effect produced by the sex hormones of the suprarenal cortex is an accentuation of the secondary male sex characters, i.e. a masculinization.

The following forms of *dyscorticalism* can at present be distinguished:

1. In new-born infants:

a) *Pseudo-pyloric stenosis* without genital changes. The clinical picture is reminiscent of true pyloric stenosis. The infants vomit and hypoelectrolytæmia is found in the blood, this, however, is the cause of vomiting and not a consequence of it, as in pyloric stenosis. By means of injections of percorten and a diet rich in salt, it is possible to preserve the lives of these infants, but the long term prognosis is poor. Autopsy reveals suprarenal hyperplasia.

b) *Congenital "cœliachia"*. A first description of a case of congenital "cœliachia" (= chronic cœliac insufficiency) is given. The hormone regulating the electrolyte is functioning normally, whereas it may be supposed that the one regulating the carbohydrates and proteins is only produced in insufficient quantity. Autopsy revealed atrophy of one suprarenal gland and multiple adenomatosis of the other.

c) *Female pseudohermaphroditism* is relatively frequent, usually without disturbance of electrolyte regulation. The penis-like clitoris and absence of an external opening of the vagina conduce to wrong diagnosis of the child as a boy. Much less frequent is masculine pseudohermaphroditism with feminization.

2. In children before true puberty we can distinguish:

a) Fairly frequent feminine pseudohermaphroditism (*virilism*) with pseudo-pubertas præcox, as well as the less frequent pseudo-pubertas præcox in boys, both characterized by strong masculinization, an accelerated, but rapidly arrested growth and premature ageing. The gonads and breasts remain small.

In recent years, we have had the opportunity of operating upon five cases of pseudo-pubertas præcox of girls after the presence of suprarenal hyperplasia had been demonstrated by insufflation of air into the neighbourhood of the kidneys. In two cases, the greater part of a severely hyperplastic suprarenal gland was removed, and in three cases a whole suprarenal gland was taken away. The operation was very well tolerated. The signs of masculinization receded, at least temporarily, the breasts began to develop and the girls needed to shave only once a week instead of every day as previously.

b) *Cushing's syndrome* can be produced either by a basophilic adenoma of the hypophysis or by hypercorticalism. Severe hirsutism indicates probable hypercorticalism. The disturbance of the electrolyte regulation is exactly the reverse of that found in pseudo-pyloric stenosis, being in the form of hyperelectrolytæmia. The high degree of osteoporosis causes compression of the vertebræ, short neck and pains in the back and limbs. Masculinization is not so pronounced as in pseudo-pubertas præcox.

In a case of Cushing's syndrome, admittedly without hirsutism and probably of pituitary origin, it was not possible to find the suprarenal glands in the enormously enlarged cushion of fat. We decided to irradiate the pituitary which led to restitutio ad integrum.