

Schriftenreihe der
Bayerischen Landesärztekammer
Band 17

Aktuelle therapeutische und diagnostische Probleme bei internen Erkrankungen

Vorträge der 8. Bayerischen Internistentagung
am 23./24. November 1968 in München

Veranstaltet von der Vereinigung der Fachärzte
für Innere Medizin Bayerns e. V.

Wissenschaftliche Leitung:
Dr. med. R. Schindlbeck, Herrsching

INHALT

Vorwort des Herausgebers	5
SCHINDLBECK: Einleitung	6

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München

FRUHMANN: Ätiologie, Pathogenese und Therapie der chronischen Bronchitis	10
BORCHERS: Die sogenannten therapierefraktären Anämien	21
MITTELBACH: Die Behandlung des Myasthenia gravis pseudoparalytica	30
RUDOLPH: Neue Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der koronaren Herzerkrankung	35
DIETERLE: Das Syndrom Diabetes bei verschiedenen Erkrankungen	41
KOLLMANNSSBERGER: Das EEG in der Diagnostik von Enzephalopathien	45
FORELL: Funktionsprüfung der Verdauungsorgane und ihr Wert für Diagnostik und Therapie	53
SCRIBA: Zur Pathophysiologie und Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz	59

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

MATHIES: Differentialdiagnostische Probleme bei der chronischen Polyarthrits	68
SCHATTENKIRCHNER: Differentialdiagnostische Probleme der Spondylitis ankylopoetica	75
FROST: Das RAYNAUD-Syndrom	84
HESS: Differentialtherapie des akuten Gliedmaßenarterienverschlusses	94
ELHARDT: Zur Diagnostik psychosomatischer Krankheiten	99

HEUCKENKAMP:	Die Behandlung der chronisch aktiven Hepatitis mit Antimetaboliten	104
WOLFRAM:	Medikamentöse Therapie der Hypercholesterinämie	111
LYDTIN:	Zur Behandlung der Angina pectoris mit β -Rezeptorenblockern	115

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität München

JAHRMÄRKER:	Cor pulmonale chronicum bei jungen Menschen	126
AVENHAUS:	Gegenwärtiger Stand der Anwendung von Schrittmachern	137
LANG:	Die Hepatitis als bedeutungsvollste Infektionskrankheit in Deutschland	150
EISENBURG:	Indikatorische Fragen zur Kortikosteroidbehandlung bei Lebererkrankungen	158
MARX:	Zur Therapie von Blutungen bei Hepatopathien	170
BURKHARDT:	Altersknochenmark und Osteoporose	186
KARL:	Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus	191
EDEL:	Probleme der Nierentransplantation	202

Schriftenreihe der Bayerischen Landesärztekammer	213
------------------------------------------------------------	-----

Zur Pathophysiologie und Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz

Privatdozent Dr. P. C. Scriba

Die Nebennierenrindeninsuffizienz wird bei einem Teil der Fälle von Morbus ADDISON erst anläßlich einer akuten ADDISON-Krise diagnostiziert. Häufiger ist jedoch Anlaß der ADDISON-Krise, daß der ADDISON-Patient die Substitutionsbehandlung von sich aus wegläßt, oder der Arzt die Kortisolsubstitution nicht an Belastungen anpaßt (1, 2). Das klinische Bild ist durch abdominelle Symptome (Nausea, Erbrechen, Durchfälle, Oberbauchschmerzen bis zur Pseudoperitonitis), Neigung zu Hypoglykämie, Hyponaträmie, Hyperkaliämie, Azidose (Retention harnpflichtiger Substanzen), Dehydratation bis zur schweren Exsikkose, eventuell Durstfieber, Hypotonie mit Kollapsneigung, Adynamie mit schmerzhafter Muskulatur, Areflexie, eventuell „Tetraplegie“ sowie Desorientiertheit und schließlich Koma gekennzeichnet. Dieses dramatische Bild läßt keine Zeit zu zeitraubenden diagnostischen Maßnahmen und erfordert eine sofortige intensive Behandlung (Tab. 1).

Therapie der ADDISON-Krise (1. Tag)

Flüssigkeit:	2000 – 3500 ml (Venae sectio!)
davon	1000 – 2500 ml 0,9 % NaCl mit 5 % Glukose 1000 ml Plasma (Cave Wasserintoxikation)
Kortisol:	100 mg – 50 mg – 50 mg (Infusion!)
	(Hydrocortison® Höchst)
eventuell	bis zu 3 mg Aldocorten® (6 Amp.) i.v. oder 5–10 mg Cortiron® i.m.
Glukose:	50 ml 50 % Glukose i.v.
Elektrolyte:	zusätzlich nach Bedarf
Antibiotika, Behandlung der auslösenden Ursachen	

Tabelle 1

Die Symptome der chronischen Nebennierenrindeninsuffizienz, des Morbus ADDISON, wurden wiederholt zusammenfassend dargestellt (1, 2, 3) und ihre Pathophysiologie im Lichte des Mangels an Glukokortikoiden und Mineralokortikoiden dargestellt. Daher beschränken wir uns in diesem Vortrag auf die selektive Besprechung einiger Fragen der Pathophysiologie und Substitutionsbehandlung des Morbus ADDISON, welche unseren Arbeitskreis im Laufe der letzten Jahre beschäftigten.

Ursache der Hyperpigmentation beim Morbus ADDISON

ADDISON-Patienten weisen extrem hohe ACTH-Plasmaspiegel auf. ACTH hat strukturelle Beziehungen zum α -MSH und zum menschlichen β -MSH, die Pigmentwirkung des ACTH beträgt allerdings nur etwa $\frac{1}{40}$ derjenigen von α -MSH. Ca. 18 bis 20 Stunden nach Kortisolentzug waren die ACTH-Plasmaspiegel von Nebennierenrindeninsuffizienten um etwa zwei Zehnerpotenzen höher als die in der Literatur angegebenen Normalwerte (4, 5). Die biologische Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln (LIPSCOMB, NELSON) ist leider sehr aufwendig und ungenau, man arbeitet daher vielerorts an für die Routine brauchbaren radioimmunologischen Bestimmungsmethoden.

Die Pigmentierung der ADDISON-Patienten ist aber nicht nur durch die Pigmentwirkung des ACTH, sondern auch durch eine gleichzeitige Mehrsekretion von MSH bedingt (6).

Warum ist beim ADDISON-Patienten trotz Kortisolsubstitution der ACTH-Plasmaspiegel nur etwa 20 Stunden nach Kortisolentzug so enorm hoch?

Die orale Kortisolbehandlung der ADDISON-Patienten hat auf den normalen Tagesrhythmus der Kortikosteroidsekretion (7) Rücksicht zu nehmen. Abbildung 1 zeigt den physiologischen Tagesrhythmus der Kortisolsekretion von Normalpersonen ($N = 7$). Die Mittelwerte der fluorimetrisch bestimmten 11-Hydroxykortikosteroide, welche im wesentlichen den Kortisolspiegel wiedergeben, von ADDISON-Patienten, die morgens 20 und abends 10 mg Kortisol p.o. erhielten (Abb. 1), zeigen, daß es mit dieser Verteilung nur sehr mangelhaft gelingt, den physiologischen Tagesrhythmus nachzuahmen. In den Nachmittagsstunden und vor allem in den frühen Morgenstunden machen diese Patienten „Kortisoldurstrecken“ durch, deren allnächtliche Wiederholung eine immer wieder rezidivierende Stimulierung der ACTH-Sekretion bedeuten und die enorm hohen ACTH-Plasmaspiegel der ADDISON-Patienten erklären können.

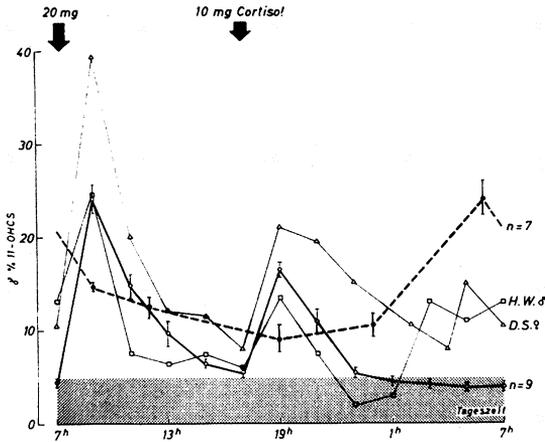


Abbildung 1

Fluorimetrisch bestimmte 11-Hydroxykortikosteroide ($\bar{x} \pm s \bar{x}$) von Normalpersonen (\bullet — \bullet) und von ADDISON-Patienten unter oraler Kortisolsubstitution (\circ — \circ), aus SCHWARZ und Mitarbeiter (8)

Tabelle 2 zeigt einen besseren Verteilungsvorschlag für die Kortisolsubstitution, wobei das feine Spiel der physiologischen Kortisolsekretion durch eine orale Substitutionsbehandlung nur mangelhaft nachgeahmt wird (8).

Wir bevorzugen für die Substitution das physiologische Kortisol, da die synthetischen reinen Glukokortikoide, allein gegeben, zu Zeichen des Mineralokortikoidmangels führen und nur dann indiziert sind, wenn ausnahmsweise eine Nebennierenrindeninsuffizienz einmal mit einer Hypertonie einhergeht. Bei Persistieren der üblichen Neigung zu Hypotonie werden Mineralkortikoide und Kochsalzzulagen gegeben (Tab. 2).

Die alleinige Substitution mit Desoxykortikosteron ist heute ebenfalls überholt, da zwar der Salzwasserhaushalt normalisiert werden kann, die Minderung der Leistungsfähigkeit des ADDISON-Patienten aber persistiert. THORN hat schon 1942 gezeigt, daß die regelmäßig beim ADDISON-Patienten nachweisbaren EEG-Veränderungen durch Desoxykortikosteron allein nicht zu normalisieren sind (9, 10). Unter Kortisoltherapie wird das EEG dagegen rasch normalisiert (8). Bei alleiniger Desoxykortikosteronbehandlung zeigen einige ADDISON-Patienten rönt-

Substitutionstherapie des Morbus ADDISON

Kortisol: 7.00 13.00 19.00 (Tagesrhythmus)
15 + 5 + 10 mg p.o.
(z. B. Hydrocortison® Höchst)

Mineralokortikoide (ev.): 0,05 – 0,15 mg 9- α -Fluorohydrokortison
(Florinef®, Squibb)
oder:
1 mg Doca (z. B. Percorten® Linguetten)

Kochsalz-Zulage im Sommer

Bei interkurrenten Erkrankungen:

eventuell 5 – 10fach erhöhte Substitution

Tabelle 2

genologisch nachweisbare Kalkeinlagerungen in die Ohrmuschel (11), welche möglicherweise mit der beim Morbus ADDISON zu beobachtenden Hyperkalzämie in Zusammenhang stehen können (12).

Welche klinischen Symptome lassen sich als Ausdruck der relativen Starre der Substitutionstherapie deuten?

Neigung zu Hypoglykämie und Insulinempfindlichkeit des ADDISON-Patienten sind jedem Kliniker bekannt. Schon etwa 15 Stunden nach Kortisolentzug ist die Glukosetoleranz von ADDISON-Patienten im Vergleich zu der Glukosetoleranz (k_G -Werte) unter Kortisolsubstitution im Mittel erhöht (8).

Was ist die Ursache der erhöhten Glukosetoleranz des ADDISON-Patienten?

Experimentelle Untersuchungen zeigen, daß ACTH-Injektionen bei adrenaletomierten Tieren zu einer Steigerung der Insulinpiegel führten. Dieser Befund der experimentellen Endokrinologie warf für den klinischen Endokrinologen die Frage auf, ob die um etwa zwei Zehnerpotenzen erhöhten ACTH-Spiegel der ADDISON-Patienten (Abb. 2) zu erhöhten Plasmainsulinpiegeln führen und diese die Hypoglykämie neigung der ADDISON-Patienten erklären könnten. Die radioimmunologisch bestimmten Insulinpiegel von ADDISON-Patienten mit erhöhten ACTH-Spiegeln waren jedoch normal oder eher niedrig. Die Insulinpiegel stiegen bei Glukosebelastung in niedrig-normaler Weise an (13). Damit muß die erhöhte Glukosetoleranz des ADDISON-Patienten als

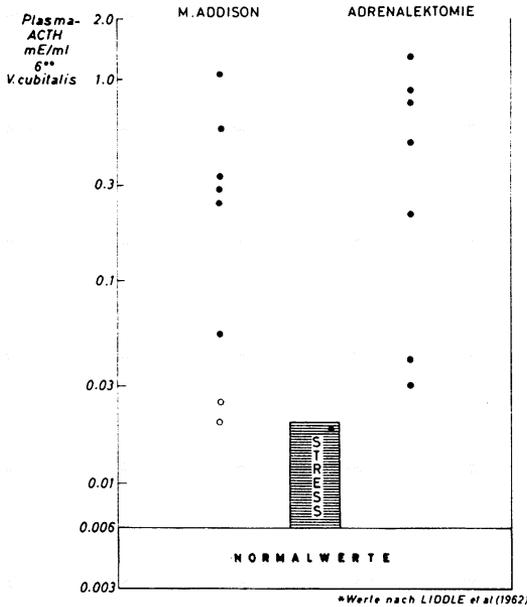


Abbildung 2

ACTH-Plasmaspiegel von Patienten mit Morbus ADDISON (N = 8) und Totaladrenalectomierten (N = 7) im Vergleich zu Normalwerten, nach SCRIBA et al. (4)

direkter Ausdruck des Kortisolmangels angesehen werden. Zu klären bleibt die Frage, ob hier eine Insulinüberempfindlichkeit bei Kortisolmangel oder der Fortfall des Kortisoleffektes auf die Glukoneogenese die Hauptrolle spielen.

Bedeutung der Kortisolbindung an Plasmaproteine

Nach Inkubation von Plasma mit radioaktivem Kortisol läßt sich mittels Dextrangelfiltration der prozentuale Anteil des Protein-gebundenen und sogenannten freien Kortisols bestimmen (14). Diese Methode zeigte sich bei Patienten, bei welchen ein Hypophysentumor operativ entfernt wurde (Professor MARGUTH und Mitarbeiter), als diagnostisch zum Nachweis einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz brauchbarer als die einfache fluorimetrische Bestimmung der 11-Hydroxykortikosteroide im Plasma und als etwa gleichwertig dem intravenösen diagnostischen ACTH-Belastungstest.

Die Methode erbrachte ferner interessante Aspekte zur Frage der Nebennierenrindenfunktion bei Schilddrüsenüberfunktion. Bei Hyperthyreose liegt eine relative und absolute Zunahme des sogenannten freien Kortisols vor. Da das freie Hormon allein als biologisch aktiv anzusehen ist und auch allein unmittelbar dem Abbau in der Leber zugänglich ist, paßt dieser Befund zu der in der Literatur beschriebenen Verkürzung der Plasmahalbwertszeit von Kortisol und Steigerung der Kortisolsekretionsraten. Versagt diese adaptative Mehrfunktion der Nebennierenrinde im Falle einer thyreotoxischen Krise, so droht dem Patienten eine relative Nebennierenrindeninsuffizienz (15). Das ist die pathophysiologische Grundlage für die heute übliche zusätzliche Kortikoidbehandlung der thyreotoxischen Krise (16).

Die hier vorgetragenen Ergebnisse stammen aus der gemeinsamen Arbeit der endokrinologischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. K. SCHWARZ), wobei ich den Herren Dr. P. BOTTERMANN, Dr. P. DIETERLE, A. C. GERB, Dr. R. HACKER, Dr. W. HOCHHEUSER, Dr. F. KLUGE, Dr. M. MÜLLER-BARDORFF und H. THIELE zu danken habe.

Literaturverzeichnis

1. WEISSBECKER, L.: Endzustände der Nebenniereninsuffizienz. Der Internist 6 (1965), 420
2. KARL, H. J.: Die Substitution der Nebennierenunterfunktion. Der Internist 8 (1967), 103
3. KRÜCK, F.: Morbus Addison. Chronische Nebenniereninsuffizienz. Der Internist 5 (1964), 12
4. SCRIBA, P. C., R. HACKER, P. DIETERLE, F. KLUGE, W. HOCHHEUSER und K. SCHWARZ: ACTH-Bestimmungen im Plasma aus dem Bulbus cranialis venae jugularis. Klin. Wschr. 44 (1966), 1393
5. SCRIBA, P. C., P. DIETERLE, R. HACKER, F. KLUGE und K. SCHWARZ: Bedeutung der Bestimmung von ACTH-Plasmaspiegeln im Bulbus cranialis venae jugularis. 13. Sympos. Dtsch. Ges. Endocr., Würzburg 1967, Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1968, S. 322
6. SHIMIZU, N., E. OGATA, W. E. NICHOLSON, D. P. ISLAND, R. L. NEY, and G. W. LIDDLE: Studies on the melanotropic activity of human plasma and tissues. J. clin. Endocr. 25 (1965), 984
7. BLISS, E. L., A. A. SANDBERG, D. H. NELSON and K. EIK-NES: The normal levels of 17-hydroxycorticosteroids in the peripheral blood of man. J. clin. Invest. 32 (1953), 818
8. SCHWARZ, K., P. DIETERLE, W. HOCHHEUSER, A. KOLLMANNBERGER, M. MÜLLER-BARDORFF u. P. C. SCRIBA: Zur Klinik der Nebennierenrindeninsuffizienz. Med. Klin. 62 (1967), 551
9. HOFFMAN, W. C., R. A. LEWIS and G. W. THORN: The electroencephalogram in Addison's disease. Bull. Johns Hopkins Hosp. 70 (1942), 335
10. THORN, G. W.: The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. Thomas, Springfield. p. 144 (1949)
11. SCHWARZ, K. und P. C. SCRIBA: Endokrin-bedingte Encephalopathien (Refeat). Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 72 (1966), 238
12. WALSER, M., B. H. B. ROBINSON and J. W. DUCKETT: The hypercalcemia of adrenal insufficiency. J. clin. invest. 42 (1963), 456

13. BOTTERMANN, P., P. DIETERLE, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA und A. SOUVATZOGLU:
Zum Mechanismus der Addison-Hypoglykaemie: Glukosetoleranz, 11-Hydroxycorticosteroid-, ACTH- und Insulinspiegel bei Nebennierenrindeninsuffizienz. Med. Klin. **64** (1969), 500
14. HOCHHEUSER, W., F. MARGUTH, M. MÜLLER-BARDORFF, K. SCHWARZ, P. C. SCRIBA und H. THIELE:
Diagnostische Bedeutung der Proteinbindung von Plasmacortisol, bestimmt durch Dextrangelfiltration. Klin. Wschr. **47** (1969), 300
15. SCHWARZ, K.:
Zur Frage der Nebennierenrindenfunktion bei Erkrankungen der Schilddrüse. Klin. Wschr. **37** (1959), 654
16. SCHWARZ, K. und P. C. SCRIBA:
Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenüberfunktion. Med. Klinik **64** (1969), 469

(Autoreferat)