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

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 6 (1950)

Heft: 3-4

Artikel: Nebennierenrindenhormone und Gelenke

Autor: Uehlinger, E. / Akert, K. / Pirozynski, W.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-309043

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

D. K. 616.45:616.72

Pathologisches Institut des Kantonsspitals St. Gallen – Direktor: Prof. *E. Uehlinger*

Nebennierenrindenhormone und Gelenke

Von **E. Uehlinger, K. Akert** und **W. Pirozynski**

Die Aufklärung der Struktur und Reindarstellung der Nebennierenrindenhormone, die wir *Reichstein* und *Kendall* verdanken, lassen die Beziehung der Corticosteroide zu den Knochen, Gelenken und der Muskulatur präzise erforschen. Wir stehen erst im Beginn dieser Untersuchungen. Dabei zeigt sich, daß die Wirkung der Nebennierenrindenhormone auf den Stütz- und Bewegungsapparat keine lineare, sondern eine vielgestaltige ist. Der Wirkungsmechanismus geht sowohl über die Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels und der infektiös-toxischen Reaktionsvorgänge als auch über unmittelbar toxische Effekte.

Kepler, *Sprague*, *Mason* und *Power* unterscheiden 4 Wirkgruppen der Nebennierenrindenhormone.

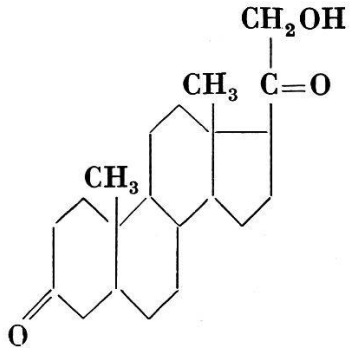
1. Verbindungen vom Typus des Desoxycorticosterons (DCA), die den *Salz- und Wasserhaushalt* beeinflussen;

2. Verbindungen, die auf den *Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel* einwirken, wie das 11-Dehydro-17-Hydroxycorticosteron (Cortison, Compound E) und das S-Hormon (*Albright*), das als Shugar-Hormon die Aminosäuren in Kohlenhydrate umwandelt und damit dem Baustoffwechsel entzieht;

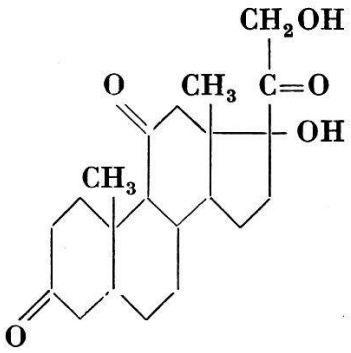
3. Steroide mit *androgenen*, *östrogenen* und *progesteronartigen Wirkungen*. Dieser Gruppe ist auch das N-Hormon (Stickstoff-Hormon von *Albright*) zuzurechnen, das als Gegenspieler des S-Hormones wirkt und ganz allgemein gewebsaufbauenden Charakter besitzen soll;

4. Verbindungen, die den *Fettstoffwechsel* beeinflussen, wie das Compound A.

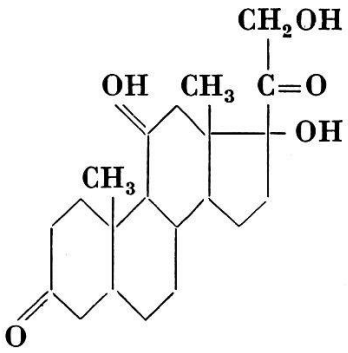
Nicht nur die Wirkung des S- und N-Hormones ist eine antagonistische, sondern zweifellos auch die anderer Steroide. Die *klinischen Syndrome* entsprechen daher nur sehr selten der übermäßigen oder ungenügenden Wirkung eines einzigen Rindenhormones, sondern *stellen Legierungen dar*, Gemische aus Über- und Unterfunktion einer Mehrzahl von Rindensteroiden. Die *gegensätzliche Wirkung* zahlreicher Rindenhormone und



11-Desoxycorticosteron (DCA).



11-Dehydro-17-Hydroxycorticosteron (Compound E, Cortison).



17-Hydroxycorticosteron (Compound F).

ein Wirkungswechsel in Abhängigkeit vom *Hormonspiegel* bedingen Fluktuation und Inkonstanz der Einzelerscheinung. Die ganze Vielseitigkeit des Spieles der Rindenhormone, die unendlich komplexe Verwebung der Wirkungsmechanismen zeigt sich besonders eindrücklich in den Beziehungen zu den Gelenken.

Es zeigt sich auch hier, daß gewisse Rindenhormone Gelenkschäden verursachen, andere diese, wenigstens vorübergehend, beheben können. Die ersten Mitteilungen von *Hench*, *Kendall*, *Slocumb*, *Polley* aus der Mayo-Klinik haben eine große Überraschung ausgelöst. Grundsätzlich ist die Möglichkeit der Wiederausheilung einer rheumatischen Polyarthritis, ohne Hinterlassung eines Dauerschadens oder eines anatomischen Defektes, allgemein anerkannt. *Hench* und Mitarbeiter haben beobachtet, daß die Remissionen im Verlaufe einer chronischen Polyarthritis während der Gravidität oder bei einer interkurrenten Hepatitis mit Gelbsucht gehäuft sind. Diese Beobachtungen zeigen, daß man sich von einer einseitig infektiös-allergischen Ätiologie und Pathogenese der chronischen Polyarthritis lösen und auch die Einwirkung *biochemischer Prinzipien* anerkennen muß. Zufuhr von Schwangerenblut und Bilirubin hatte keinen Einfluß auf die Gelenke. Es wurden daher Versuche mit dem *Compound E* (Cortison) von *Kendall* (11-Dehydro-17-Hydroxycorticosteron) unternommen, ausgehend von der Vorstellung, daß in diesem Rindenhormon der antirheumatische Nebennierenfaktor eingeschlossen sein könnte. Als Kontrollstoff diente eine wäßrige Suspension von Cholesterin. Die Versuche hatten ein überraschendes Ergebnis. Mit Rücksicht auf die sehr kleinen Versuchsmengen wurden zunächst nur 14 Patienten mit schmerzhafter, chronischer Versteifung der Gelenke, welche sich bis anhin gegenüber jeder Behandlung refraktär erwiesen hatte, mit Compound E behandelt. In den ersten 7–12 Tagen erhielten die Patienten täglich eine intraglutäale Injektion von 50 bis

100 mg Cortison, anschließend die Erhaltungsdosis von 72–50–25 mg. Bei allen Patienten konnte schon kurz nach Beginn der Cortisonbehandlung eine Zunahme der Beweglichkeit und eine Abnahme der Schmerzhaftigkeit der Gelenke festgestellt werden. Im Blute näherte sich der Albumin/Globulin-Quotient der Norm. Im Harn wurde die Ausscheidung der 17-Ketosteroide normal. Die einmalige histologische Kontrolle der Gelenkkapsel ergab eine Rückbildung der entzündlichen Vorgänge. Genau die gleichen Erfolge wurden mit dem Compound A von *Kendall* (11-Dehydrocorticosteron) und dem adrenocorticotropen Hypophysenvorderlappenhormon (ACTH) erzielt. Im Gegensatz zu diesen Erfolgen standen die Reaktionen auf die Kontrollinjektionen von Cholesterin, die regelmäßig eine Exacerbation der Gelenkprozesse auslösten.

Ausgangsmaterial für die Herstellung des Cortisons ist die Desoxycholsäure, welche aus der Ochsengalle gewonnen wird. Die Darstellung erfordert im gesamten 36 chemische Umsetzungen. Die Ausbeute ist ungemein klein, so daß man für die Behandlung eines einzigen Patienten für die Dauer eines Jahres etwa 12500 Tonnen Rinder-Lebendgewicht benötigt. Vom Merck-Laboratorium in New Yersey können im Monat ungefähr 200 g Coumpound E hergestellt werden. Diese Produktion reicht zur Behandlung von 68 Patienten. Die Kosten betragen im Monat im gesamten 400 000 engl. Pfund (Herbst 1949). Die Jahresproduktion des Armour-Laboratorium vom ACTH aus Schweinehypophysen beträgt zur Zeit 27 kg, eine Menge, die genügt, um 200 bis 400 Arthritiker zu behandeln.

Cortison ist auch in gewissen Glykosiden enthalten. Es ist kürzlich gelungen, den Stoff aus dem Sarmentocymarin (im Strophantus sarmentosus) zu gewinnen, und zwar über 20 Zwischenstufen.

Auf Beziehungen zwischen den Gelenken und den Nebennieren weisen ferner recht interessante Versuche von *Selye* hin. Als Versuchstiere verwendete er Ratten, denen zum Teil beide Nebennieren, zusätzlich auch eine Niere, und die Schilddrüse entfernt worden war. Diesen Versuchstieren injizierte er täglich 4–6 mg DCA, was ungefähr der 20–50fachen Erhaltungsdosis entspricht. Die Ergebnisse waren folgende: Schon 10 Tage nach Versuchsbeginn schwollen bei 6 adrenektomierten und 2 thyreoidektomierten Ratten die Metatarsalgelenke, manchmal auch noch weitere Gliedmaßengelenke, an. Von den Kontrolltieren zeigten nur 2 arthritische Erscheinungen. Am 20. Versuchstag wurden alle Ratten getötet. Neben entzündlichen Gelenkkapselveränderungen im Sinne einer nicht-eitrigen, vorwiegend histio-monocytären Arthritis fanden sich auch in der Herzmuskulatur und in den Gefäßen entzündliche Prozesse und in den Nieren Veränderungen im Sinne einer Nephro-

sklerose. Versuchstiere mit intaktem endokrinem System zeigten grundsätzlich die gleichen Veränderungen. Die adrenektomierten, thyreoidektomierten und nephrektomierten Versuchstiere erwiesen sich durchwegs als wesentlich anfälliger als Normaltiere. Das klinische Bild mit Remissionen und Wandern der Entzündung von Gelenk zu Gelenk, die Mitbeteiligung von Myokard und Gefäßen hat eine gewisse Ähnlichkeit mit der menschlichen Polyarthritis rheumatica, ohne jedoch mit ihr übereinzustimmen.

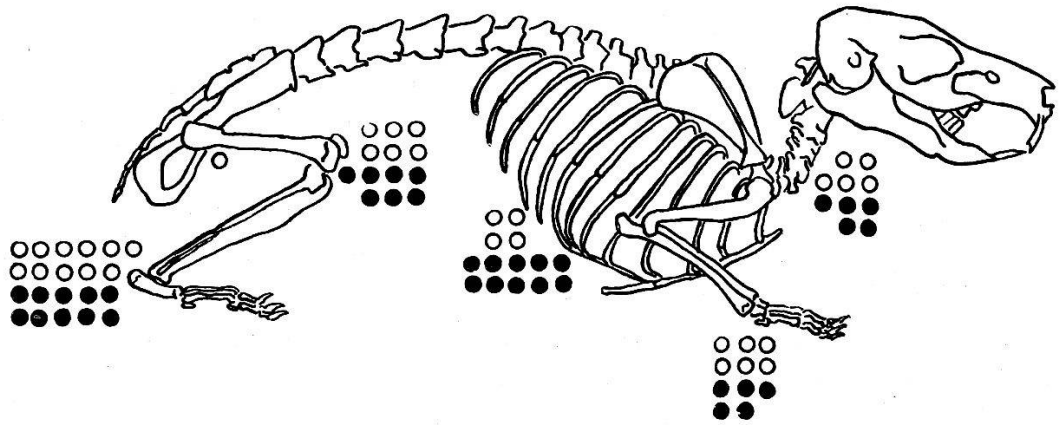
Die Ergebnisse von *Selye* waren so auf- und anregend, daß wir uns entschlossen, die Experimente nachzuprüfen.

In einer ersten Versuchsreihe, über welche *Pyrozynski* und *Akert* in der Schweiz. med. Wschr. *79*, 745 (1949) berichtet haben, konnten wir die Resultate von *Selye* vollständig bestätigen. Von insgesamt 17 mit DCA behandelten Ratten zeigten 15 eine nicht-eitrige Polyarthritis (Abb. 1). 4 unbehandelte Kontrolltiere, welche im übrigen den gleichen Versuchsbedingungen ausgesetzt worden waren, blieben verschont. Die Gelenkläsionen waren hinsichtlich der Intensität deutlich von der Dosierung abhängig. Die Frühreaktion ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung der Gelenkflüssigkeit und eine serös-ödematöse Durchtränkung der Gelenkkapsel. In der zweiten Phase schwellen die innersten Kapselbindegewebszellen an und schließen sich zu einem mehrschichtigen Mesothel zusammen, während gleichzeitig die etwas tiefer gelegenen Bindegewebszellen wuchern und sich, vermengt mit einzelnen eosinophilen Leukocyten und Lymphocyten zu knötchenähnlichen Granulomen zusammenschließen. Die Kapselprozesse sind ausgesprochen herdförmig. Selten sind endosynoviale Fibrinauflagerungen oder synoviale fibrinoide Nekrosen. Die gleiche Reaktion, meist streng gefäßgebunden, beobachtet man gelegentlich auch im Periost, in der Skelettmuskulatur, im paraartikulären Gewebe und in den Nervensträngen. Besonders eindrücklich sind die Gefäßveränderungen, wo ebenfalls die celluläre Exsudation gegenüber der fibrinoiden Nekrose vorherrscht, so daß die Prozesse keineswegs der menschlichen Periarteriitis nodosa gleichgestellt werden können. Relativ häufig sind herdförmige Entzündungen im Myokard und Endokard. Im Beginn der Entwicklung steht in der Regel ein leukocytenreiches Exsudat, das schon nach wenigen Stunden durch die histio-monocytäre Reaktion, im besonderen durch eine Schwellung und Wucherung der Fibrocyten, abgelöst wird.

Gesamthaft gelingt es mit *toxischen Dosen von DCA*, die etwa dem 50- bis 100fachen Tagesnormalbedarf entsprechen, bei der Ratte in den mesenchymalen Organen, im besonderen in den *Gelenkkapseln*, *Gefäßen*, *Periost*, *Muskulatur*, *Nervenscheiden*, *Myokard und Endokard einen herdförmigen*, *granulomatösen*, *nicht-eitrigen Entzündungsprozeß auszulösen.* In Übereinstimmung mit den Experimenten von *Selye* sind die Reaktionen bei adrenektomierten und thyreidektomierten Tieren ausgeprägter als bei Kontrolltieren mit normalem endokrinem System. *Das histologische Bild stimmt mit demjenigen des menschlichen Rheumatismus nicht überein*, im besonderen fehlt die initiale fibrinoide Nekrose. Es besteht *keine histologische Spezifität.* Dagegen besteht in bezug auf die Lokalisation volle Übereinstimmung mit dem menschlichen Rheumatismus. Obwohl der Rattenrheumatismus, streng genommen, nur mit

der spontanen Polyarthritis rheumatica der Ratten verglichen werden dürfte, glauben wir, daß die DCA-Polyarthritis, auch unter Berücksichtigung dieses Gesichtspunktes, mit einer echten rheumatischen Polyarthritis nicht identisch ist.

Das wesentliche der Experimente von *Selye* scheint uns darin zu liegen, daß es mit DCA gelingt, bei Anwendung toxischer Dosen, mesenchymale Entzündungsprozesse auszulösen. In gewissem Sinn ist



Lokalisation der Gelenkveränderungen

○ = Synovitis

● = Periarthritis

Abb. 1. Versuchsreihen A und B. DCA-Synovitis und Periarthritis. Projektion der pathologischen Gelenkbefunde von 14 Versuchstieren im Halbseitenschema der Ratte. Beteiligt sind Hand-, Ellbogen-, Schulter-, Sprung- und Kniegelenke.

die DCA-Gewebsreaktion der Cortison-Reaktion entgegengesetzt. DCA und Compound E sind funktionelle Gegenspieler, ähnlich den Albrightschen S- und N-Hormonen. Zur Sicherung der Versuchsergebnisse haben wir noch eine Reihe von *Kontrollexperimenten* und Wiederholungen ausgeführt.

In einer ersten Versuchsreihe D, umfassend 7 männliche und weibliche Ratten im Gewicht von 60–160 g, haben wir das Transportmittel des DCA, das Sesamöl Ciba, subcutan injiziert. Alle Ratten bekamen täglich 1 cm³ Sesamöl Ciba subcutan injiziert. 2 Tiere wurden adrenektomiert und erhielten am Operationstage eine einmalige Schock-Schutzdosis von 1 mg DCA. Die Versuchsdauer betrug 7–20 Tage. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengestellt. Alle Versuchstiere, mit einer einzigen Ausnahme, zeigten keine entzündlichen Veränderungen.

In der zweiten Versuchsreihe E versuchten wir die Bedeutung der NaCl-Injektionen abzuklären. 2 adrenektomierte Ratten im Gewicht von 180–200 g erhielten während 5 Tagen täglich eine subcutane Injektion von 5 cm³ 2%-NaCl-Lösung, anschließend von 5 cm³ einer 10% NaCl-Lösung. Die Versuchsdauer betrug 10–20 Tage. Die Gesamtmenge NaCl betrug 3 und 8 g. Beide Ratten zeigten bei der histologischen Kontrolle keine entzündlichen Veränderungen.

Tabelle 1

Versuchsgruppe D. Einwirkung von Sesamöl Ciba (Transportmittel des DCA) auf Gelenke, Gefäße und Herzmuskulatur der Ratte. Tagesdosis 1 cm³. Kochsalzreiche Kost

Tier Nr.	Anfangsgewicht in g	Schlußgewicht in g	Versuchsdauer in Tagen	Gesamtdosis von Sesamöl Ciba in cm³	Eingriff	Pathologisch-anatomischer Befund			
						Arthritis		Periarteriitis	Myocarditis
						Synovitis	Periarthritis		
476[1]	60	70	7	7	—	—	—	+	—
477[1]	60	65	7	7	—	—	—	—	—
481	65	80	15	15	—	—	—	—	—
482	70	90	15	15	—	—	—	—	—
483	60	80	15	15	—	—	—	—	—
485[1]	105	120	10	10	Adrenektomie am 1. Tage	+	+	—	—
484	110	160	20	20	Adrenektomie am 1. Tage	—	—	—	—

[1] Spontan eingegangen.

Es ist insbesondere von *Harrison* der Einwand erhoben worden, daß die in den DCA-Experimenten gefundenen, entzündlichen Prozesse auf eine *Begleitinfektion* zurückzuführen seien. Wir haben diesen Einwand durch eine 3. Versuchsreihe F zu entkräften versucht, bei welcher wir das Basisexperiment (Adrenektomie und tägliche Injektion von 10 mg DCA) unter *Streptomycinschutz* durchgeführt haben. 6 weibliche und männliche Albinoratten mit einem Körpergewicht von 65–75 g erhielten täglich während der ganzen Versuchsdauer 1 mg Streptomycin pro 60 g Körpergewicht. Am 7. Versuchstag wurden alle Ratten beidseitig adrenektomiert und anschließend mit DCA behandelt. Die DCA-Versuchsdauer schwankte zwischen 11 und 18 Tagen, die gesamte Versuchsdauer zwischen 18 und 25 Tagen. Die Ergebnisse dieser Versuchsgruppe sind in Tabelle 2 und Abb. 2 zusammengestellt. Alle Versuchstiere zeigten eine Synovitis (Abb. 3), 5 eine Periarthritis, je 3 eine Periarteriitis, Myositis (Abb. 4) und Myocarditis. Die Befunde stimmen in bezug auf Häufigkeit, Lokalisation und die histologische Struktur der entzündlichen Prozesse mit den Experimenten von *Selye* und unseren ersten DCA-Versuchen (Versuchsgruppen A und B) vollkommen überein. Wir dürfen daraus schließen, daß diese *entzündlichen mesenchymalen Vorgänge* mit großer Wahrscheinlichkeit *mit dem DCA in unmittelbarer Beziehung stehen und, entgegen Harrison, nicht auf eine zusätzliche Infektion zurückzuführen sind.*

Ungemein schwierig und vorwiegend spekulativ ist die *pathogenetische Auslegung* der Experimente. *Selye* bringt die Reaktion auf DCA in engen Zusammenhang mit seinen Ausführungen über das Alarmsyndrom. Nach seinen Ausführungen entwickeln sich Nephrosklerosen, Hypertonie, Rheumatismus vielfach im Anschluß an unspezifische Schäden, wie Kälte, Schock und Infekt. Allen diesen Einwirkungen ist die starke

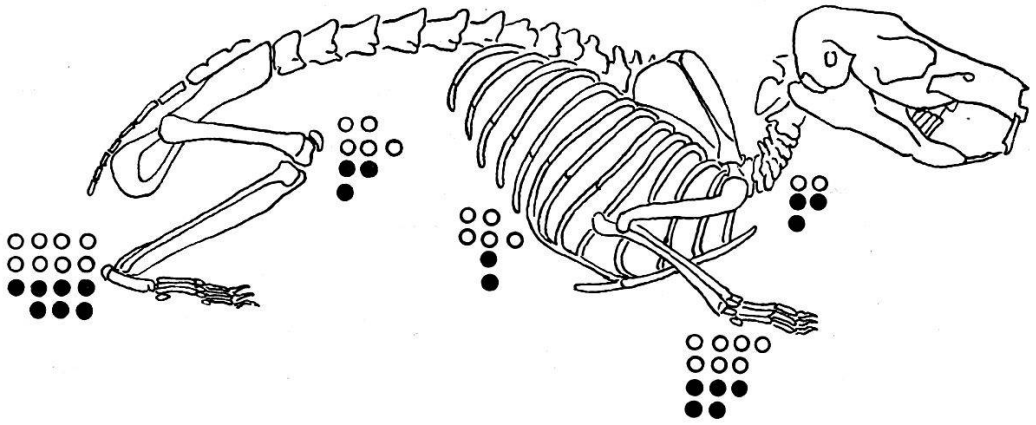
Tabelle 2

Versuchsgruppe E. Einwirkung von DCA auf beidseits adrenektomierte Ratten unter Streptomycinschutz. DCA-Tagesdosis 10 mg. Kochsalzreiche Kost.

Tier Nr.	Anfangsgewicht in g	Schlußgewicht in g	Versuchsdauer in Tagen	Dauer der Streptomycin-Behandlung in Tagen	Dauer der DCA-Behandlung in Tagen	DCA-Gesamtdosis in mg	Eingriff	Pathologisch-anatomischer Befund			
								Arthritis		Periarteriitis	Myocarditis
								Synovitis	Periarthritis		
22	75	95	18	18	11	110	Bds. Adrenektomie am 7. Tag	+	—	—	—
29	65	80	18	18	11	110		+	+	+	—
30	70	95	18	18	11	110		+	+	—	+
20[1]	70	95	18	18	11	110		+	+	—	—
32[1]	65	75	20	20	13	130		+	+	+	+
31	70	105	25	25	18	180		+	+	+	+

[1] Spontan eingegangen.

Beanspruchung des endokrinen Regulationssystemes gemeinsam. Dies zeigt sich anatomisch in einer Vergrößerung der Nebennierenrinde, physiologisch im Anstieg des Blutspiegels der Nebennierenrindenhormone. Es handelt sich um Defensivmaßnahmen zur Verstärkung der Resistenz, und es ist denkbar, daß in gewissen Fällen diese Abwehrreaktionen das nützliche Maß überschritten und Schäden auslösen, wie sie im Experiment durch hohe DCA-Dosen verursacht werden können. Solche Effekte sind insbesondere dann zu erwarten, wenn es sich um vor-



Lokalisation der Gelenkveränderungen

○ Synovitis

● Periarthritis

Abb. 2. DCA-Synovitis und Periarthritis unter Streptomycinschutz. Projektion der pathologischen Gelenkbefunde der Versuchsgruppe im Halbseitenschema der Ratte. Beteiligt sind Hand-, Ellbogen-, Schulter-, Sprung- und Kniegelenke.

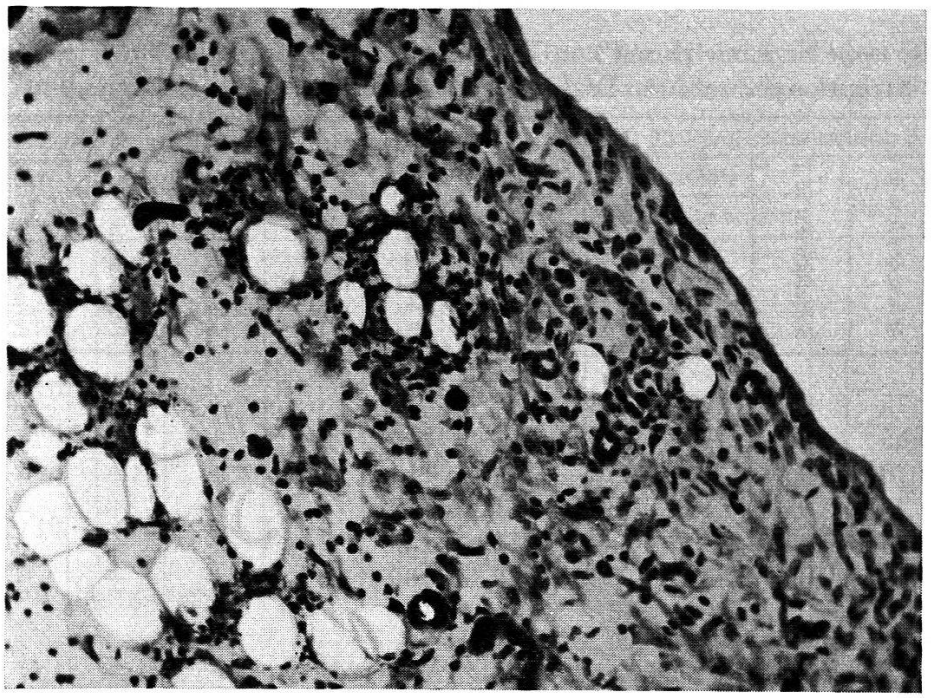


Abb. 3. Fall 32. Synovitis subacuta des Sprunggelenkes. Adrenektomierte Ratte. DCA-Behandlung: 13 Tage, total 130 mg. Dauer der Streptomycin-Behandlung: 20 Tage. (Vergr. 180 : 1.)

geschädigte Menschen und Versuchstiere handelt, bei denen nicht nur das endokrine Regulationsspiel, sondern auch die Reaktionsfähigkeit (Responsiveness) der Erfolgsorgane nicht mehr der Norm entspricht.

Die Lokalisation des DCA-Effektes im Gefäß-Bindegewebe wird wahrscheinlich über die Gefäße vermittelt. Denkbar ist, bei den hohen Dosen, die im Experiment zur Anwendung gelangen, eine *unmittelbar toxische Gewebswirkung* ausüben, vielleicht verbunden mit einer Anregung der proteolytischen Fermente, mit Zelluntergang, Anstieg der grob-dispersen Phase der Bluteiweißkörper und Abwanderung des Kaliums in das Serum. Da die entzündlichen Erscheinungen bei gleicher Versuchsdosis bei nicht adrenektomierten Ratten durchwegs gedämpfter sind, dürfte den *Nebennieren* selbst auch eine *entgiftende Wirkung* zukommen.

Ausgehend von der experimentell und klinisch vielfach bestätigten Tatsache, daß bei den rheumatischen Vorgängen hyperergischen Antigen-Antikörper-Prozessen eine wesentliche Bedeutung zukommt, erscheint es uns nicht ausgeschlossen, daß der *Änderung der Bluteiweißfraktionen*, insbesondere der Globuline, im mesenchymalen DCA-Effekt eine *Schlüsselstellung* zukommen könnte. Diese *These* basiert auf folgenden Experimenten und Bestimmungen:

a) Es gelingt durch wiederholte parenterale γ-Globulinzufuhr, «rheumatische» Entzündungen auszulösen.

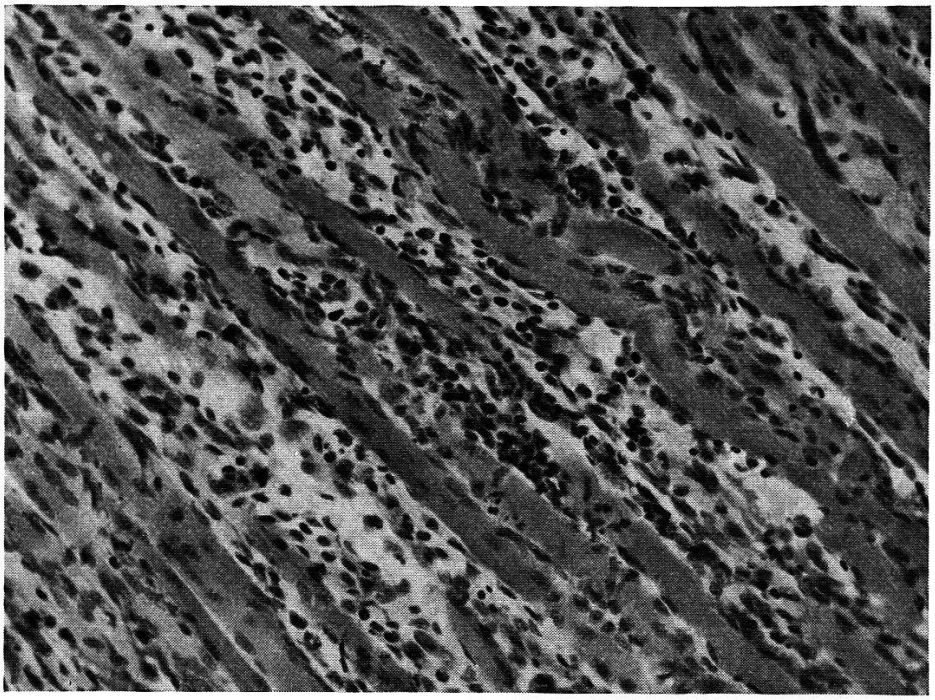


Abb. 4. Fall 32. Histiocytäre Muskelinfiltrate der «Oberarmmuskulatur». Adrenektomierte Ratte. DCA-Behandlung: 13 Tage, total 130 mg. Dauer der Streptomycin-Behandlung: 20 Tage. (Verg. 180 : 1.)

b) Cellulär gebundene Globuline (γ-Globuline) finden sich vorwiegend in den Lymphocyten (*White* und *Daugherty*).

c) Oxydierte und nicht-oxydierte Corticosteroide haben eine starke lymphoklastische Wirkung. Der Reaktionsablauf der DCA-Polyarthritis könnte sich über folgende Phasen abspielen:

Wiederholte DCA-Lymphoklasie – wiederholte Vermehrung der γ-Globuline im Serum – Bildung von Antikörpern – mesenchymale Antigen/Antikörperreaktion.

Zur Prüfung dieser These haben wir vorerst versucht, die *Verschiebung der Blut-Eiweißkörper* unter DCA sicherzustellen. Wir benützten die Cadmium-Reaktion und haben Tageskurven mit 4 Kontrollen aufgestellt (Versuchsgruppe G). Es zeigt sich, daß mit DCA *eindeutige Änderungen in der Cadmium-Flockungsreaktion* erzielt werden können, ohne daß es uns bis heute technisch möglich war, mit Hilfe der Elektrophorese die Tagesschwankungen der einzelnen Eiweißfraktionen zu ermitteln. Wir wissen also nicht, ob durch das DCA tatsächlich eine Vermehrung der γ-Globuline erzielt wird.

Der zweite Schritt bestand in der Abklärung der *DCA-Wirkung auf die Lymphocyten*. *White* und *Daugherty* haben mit *oxydierten Corticosteroiden* einen starken lymphoklastischen Effekt erzielen können, nicht aber mit Desoxycorticosteroiden. Wir haben die Versuche erneut auf-

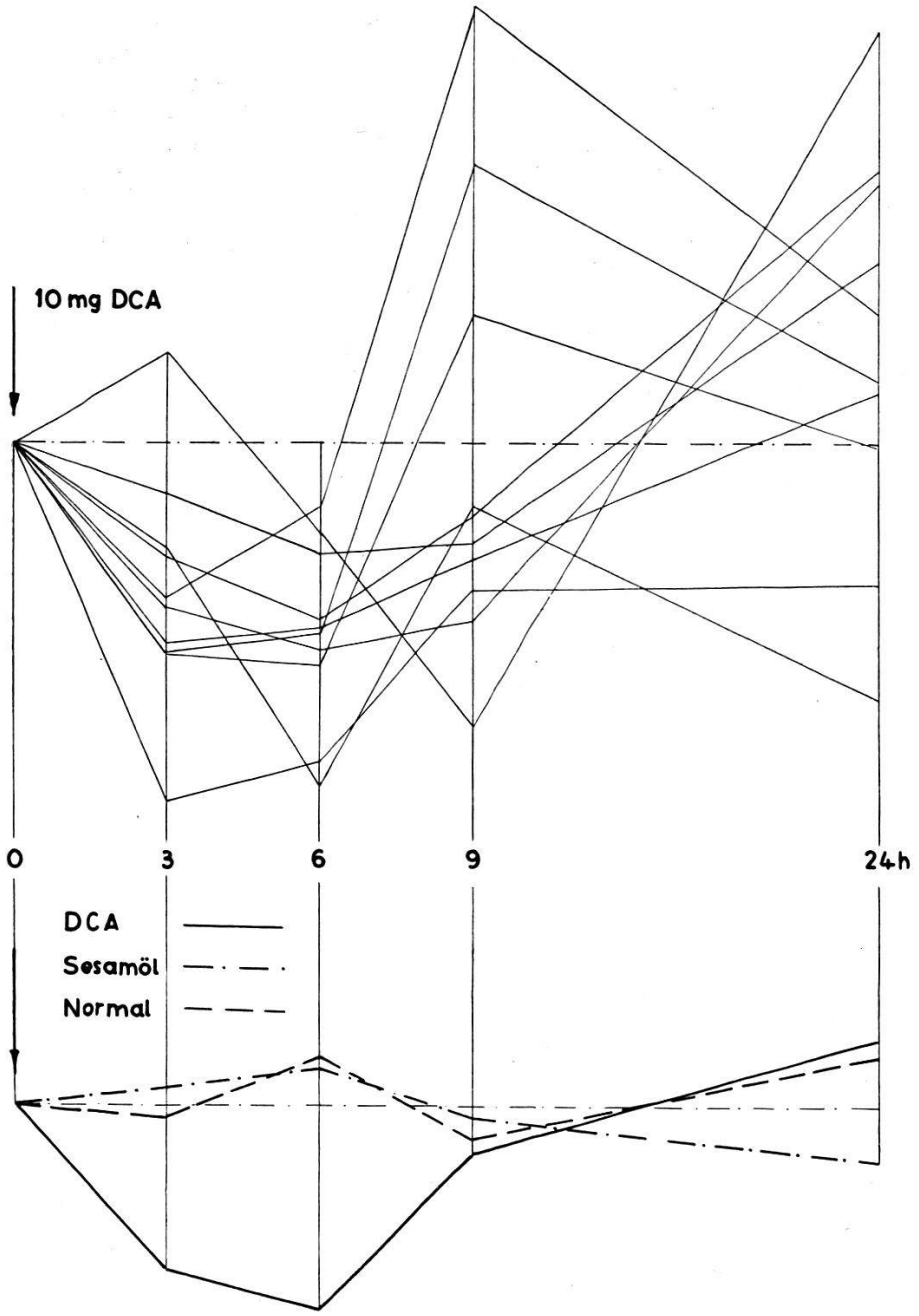


Abb. 5. Graphische Darstellung der Tagesschwankungen der Lymphocyten im peripheren Blut nach subcutaner Injektion von 10 mg DCA.
——— = Lymphocytenschwankungen bei 10 Einzeltieren
——— = Durchschnittskurve aus den 10 Einzelkurven
–.–.–. = Sesamölkurve
----- = Normalkurve

genommen und bei 10 Ratten das *Verhalten der Lymphocyten auf subcutane Injektion von 10 mg DCA überprüft* (Versuchsgruppe H). Die Ergebnisse sind sehr eindeutig ausgefallen und durch gleichzeitige histologische Kontrolle der Lymphocytenbildungsstätten gesichert. Aus den Versuchen geht folgendes hervor (Abb. 5): 3 Stunden nach der DCA-Injektion setzt ein markanter Lymphocytensturz ein, der nach 6 Stunden sein Maximum erreicht. Anschließend folgt eine Erholungsperiode, und

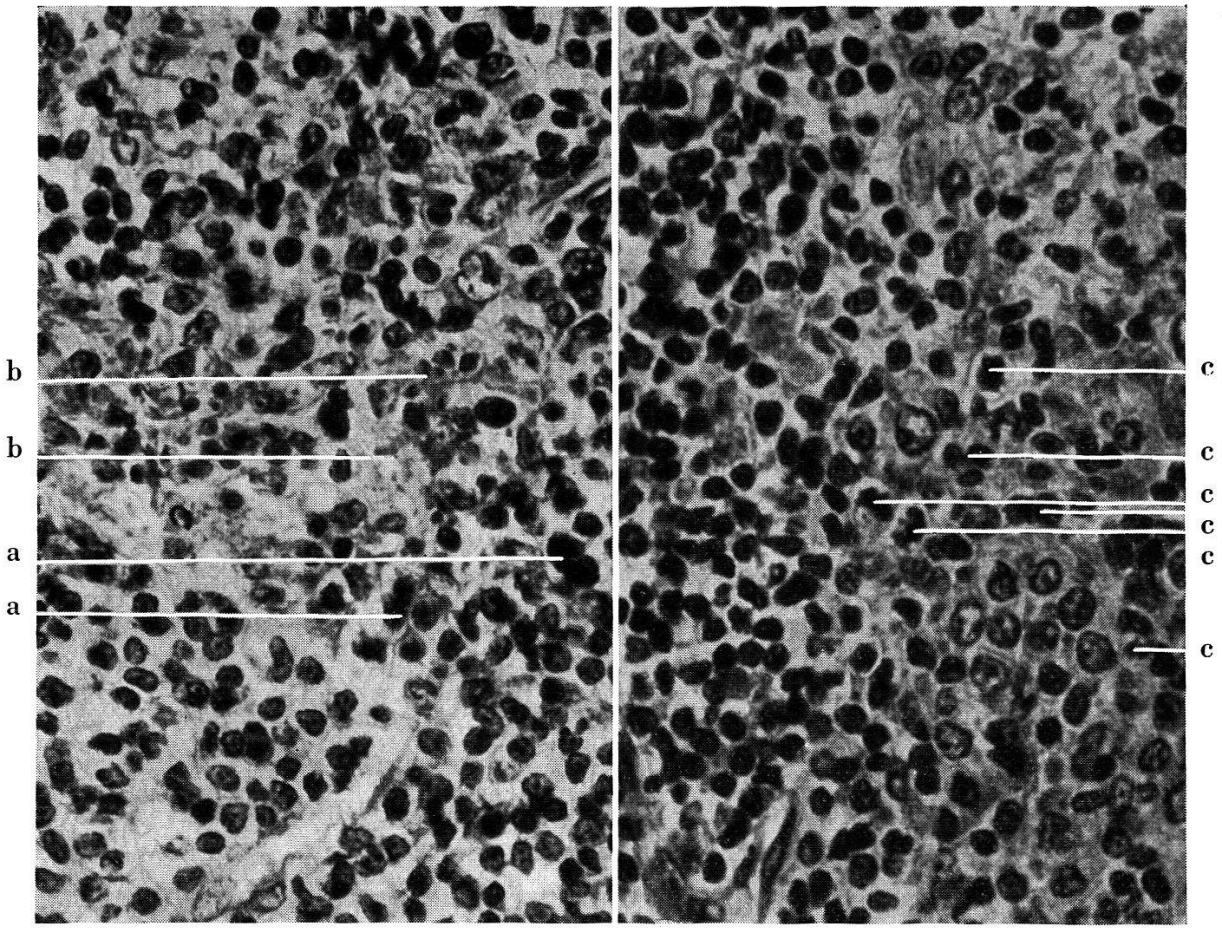


Abb. 6/7. Lymphoklastischer DCA-Effekt. *Links* Lymphknoten 3 Stunden nach Injektion von 10 mg DCA. Hochgradige Kernschrumpfung (a) und Zertrümmerung (b). *Rechts* Lymphknoten 12 Stunden nach Injektion von 10 mg DCA. Zahlreiche Mitosen (c). (Vergr. 360 : 1.)

24 Stunden nach Versuchsbeginn sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Schnittkontrollen gleichzeitig exstirpierter, peripherer Lymphknoten zeigen 3 Stunden nach der DCA-Injektion eine starke Kariolyse und Kariorexis. Diese wird nach 6 Stunden durch eine Schwellung, verbunden mit Basophilie und Phagocytose der Reticulumzellen abgelöst. Das Trümmerfeld wird rasch geräumt. 9 Stunden nach der Injektion beherrschen die Mitosen das Schnittbild (Abb. 6/7). Nach 24 Stunden ist der Vorzustand wieder erreicht (Abb. 8). Die anatomischen Phasen der Lymphoklasie, Phagocytose und Lymphocytenteilung decken sich vollkommen mit den Wirkungen der Oxycorticosteroide, wie sie von *White* und *Daugherty* erzielt worden sind. Auf Grund dieser Experimente und von Kontrollversuchen mit reinem Sesamöl und NaCL, die keine lymphoklastischen Effekte zur Folge hatten, scheint uns der *Beweis, daß auch dem DCA ein lymphoklastischer Effekt zukommt, als vollkommen gesichert.* Das DCA greift offensichtlich in den Lymphknoten an und nicht im peripheren Blut. Die rasche Auswirkung auf die zirkulierenden Lymphocyten erklärt sich zwangslos damit, daß diese schon physio-

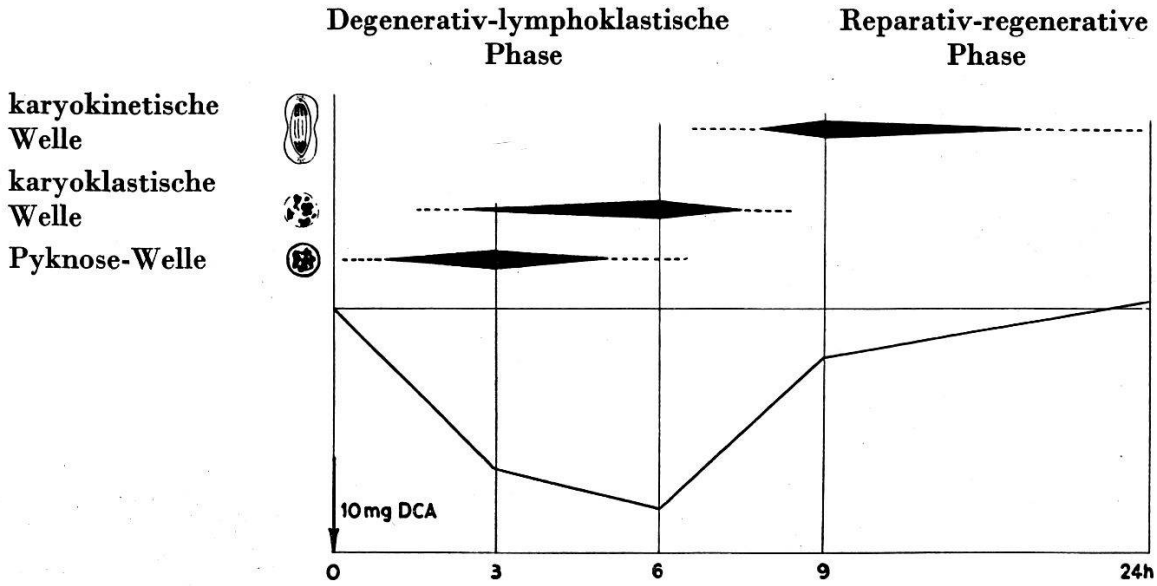


Abb. 8. Schematische Darstellung des Reaktionsablaufs im lymphatischen Gewebe nach einmaliger subcutaner DCA-Injektion. Vergleich mit Durchschnittswert der Lymphocyten im peripheren Blut (vgl. Abb. 1).

logischerweise einen starken Verschleiß aufweisen und nach 12 Stunden Laufzeit bei Ratten erneuert werden müssen.

Der nächste Schritt wird sein, die durch die lymphoklastische Krise frei werdenden Eiweißkörper zu isolieren und zu versuchen, durch wiederholte parenterale Einverleibung derselben mesenchymale entzündliche Reaktionen auszulösen. Eine gewisse Klärung in der Pathogenese der mesenchymalen Nebennierenrindenhormoneffekte wird auch von kombinierten DCA-Cortison-Injektionen zu erwarten sein. Entsprechende Versuche sind im Gange.

Eine weitere Klärung der Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und fokaler Mesenchymentzündung dürfte sich aus den Einwirkungen der Rindenhormone auf die Hyaluronidase ergeben, welche im Stoffwechsel der Stützgewebe eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Der Weg zur Abklärung der pathogenetischen Beziehungen ist weit, aber nicht unerreichbar.

Gesamthaft geht aus den bisherigen Versuchen und Cortisonerfahrungen beim menschlichen Rheumatismus hervor, daß die Corticosteroide in der Pathogenese der chronischen Gelenkaffektionen eine *Schlüsselstellung* einnehmen. *Das Problem der Polyarthritis rheumatica ist unter Einbezug der Wirkungen der Nebennierenrindenhormone erneut zu überprüfen.* Der Nachteil der bisherigen Behandlungserfolge liegt darin, daß sie an die dauernde Zufuhr von Compound E oder Compound F oder ACTH gebunden sind, so daß sich bei langfristiger Behandlung ein Hypercorticismus entwickeln kann. Es ist ferner mit einer von

Fall zu Fall unterschiedlichen Drosselung und Schädigung der Regeneration der weißen Blutkörperchen, im besonderen der Lymphocyten und eosinophilen Leukocyten, zu rechnen. Diese Nebenwirkungen dürften gelegentlich zur Aufgabe der Behandlung zwingen. Die Rindenhormone sind hochwirksame Stoffe. Sie bedürfen bei ihrem Einsatz schärfster Überwachung. Diese Einschränkungen vermindern in keiner Weise die Leistung von *Kendall* und *Hench*. Sie zwingen uns aber zur kritischen Prüfung sowohl des pathogenetischen wie des therapeutischen Problems, das uns die chronische Polyarthritis nach wie vor stellt.

Zusammenfassung

Das endokrine System nimmt in der Abwehr von Infekten und im Ausgleich von physischen Belastungen durch seine rasche Reaktionsmöglichkeit eine Sonderstellung ein. Nach *Selye* steht im Mittelpunkt der endokrinen Reaktion die Nebennierenrinde. Länger dauernde Belastung der Nebennierenrinde führt zu einer Hyperplasie derselben mit vermehrter Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone. Unter besonderen Bedingungen wirkt sich dieser *sekundäre Hypercorticismus* schädigend an Organen und Organsystemen aus. Das Adaptationssyndrom wird zur Adaptationskrankheit.

Im Tierversuch ist es *Selye* und Mitarbeitern gelungen, durch hohe Dosen von Desoxycorticosteronacetat (DCA) (*experimenteller Hypercorticismus*) eine nicht-eitrige Polyarthritis und Myocarditis zu erzeugen. Nachprüfungen der Untersuchungen *Selyes* im Pathologischen Institut St. Gallen haben zu einer Bestätigung seiner Versuchsergebnisse geführt. Es gelingt durch hohe DCA-Dosen eine nicht-eitrige, mono-histiocytäre Polyarthritis zu erzeugen. Die Steigerung der schädigenden Wirkung des DCA durch Entfernung der Nebennieren zeigt, daß wir pathogenetisch zum mindesten zwei Nebennierenrindenvorgänge zu unterscheiden haben: a) einen toxischen und b) einen entgiftenden. Die Wirkungsweise des toxischen Prozesses ist noch nicht abgeklärt. Möglicherweise spielt die stark lymphoklastische Wirkung des DCA mit entsprechender temporärer, wiederholter Vermehrung der γ-Globuline eine entscheidende Rolle. Für eine entgiftende Wirkung der Nebennierenrinde spricht die wesentlich geringere Ausbeute an Polyarthritis bei toxischen DCA-Dosen, wenn die Nebennieren den Versuchstieren belassen werden. Vielleicht steht diese entgiftende Wirkung mit dem von *Hench* und Mitarbeitern therapeutisch erfolgreich eingesetzten Compound E im Zusammenhang.

Grundsätzlich weisen beide Versuchsanordnungen auf enge Beziehungen zwischen Nebennierenrinde und Gelenken, wobei die Störung des

hormonalen Gleichgewichtes an sich pathogenetisch wirksam sein kann oder die Wirkung anderer Faktoren entscheidend unterstützen kann.

Résumé

Le Compound E et le Compound F ont une action antiphlogistique sur les arthrites, le D.C.A. par contre provoque une réaction inflammatoire dans les articulations saines. Le mécanisme d'action des hormones cortico-surrénales n'est pas encore absolument clair. Il est possible que la réaction articulaire soit due aux modifications des composés albumineux du sang, ou à la destruction massive de cellules lymphocytaires, ou par une altération de l'hyalonuridase. C'est par l'étude intensive de chaque phase de ces processus que l'on arrivera à en comprendre le mécanisme. A l'encontre des travaux de *Daugherty* et de *White*, on a trouvé que ce n'est pas seulement les oxycorticosteroïdes qui possèdent un effet destructeur sur les lymphocytes, mais aussi le D.C.A.

Riassunto

Il Compound E e il Compound F mitigano i processi infiammativi nelle artriti, l'acetato di desossicorticosterone provoca invece fenomeni infiammativi nelle articolazioni normali. Il meccanismo di azione degli ormoni surrenali non é stato ancora definito. E possibile che l'azione sulle articolazioni sia dovuta a degli spostamenti nello spettro delle sostanze proteiche del sangue, alla distruzione dei linfociti oppure ad un'influsso sulla ialuronidasi. Ulteriori ricerche sulle singole fasi dell'azione di questi ormoni dovranno chiarire i diversi problemi. Contrariamente alle ricerche di *Daugherty* e *White* non solo gli ossicorticosteroidi, ma anche l'acetato di desossicorticosterone ha un'effetto linfoclastico.

Summary

Compound E and Compound F have an antiphlogistic effect on arthritis; on the other hand D.C.A. provokes inflammations in normal articulations. The acting mecanisme of the hormones of the suprarenal cortex has not yet been completely clarified. It is possible that the action on the articulations is being reached through modification of the protein-components of the blood, through massive destruction of lymphocytes, or through alteration of the hyalonuridase. Further examinations of each separate phase of the processus shall clear the problem. Contrary to the results of the research-work by *Daugherty* and *White* it is not only oxycorticosteroides that have a lymphoclastic effect but also D.C.A.