Zur Therapie mit ACTH und Cortison

Autor(en): **Löffler, W.**

Objekttyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **8 (1952)**

Heft 4

PDF erstellt am: **30.05.2024**

Persistenter Link: https://doi.org/10.5169/seals-307091

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.

Ein Dienst der *ETH-Bibliothek*
ETH Zürich, Rämistrasse 101, 8092 Zürich, Schweiz, www.library.ethz.ch

http://www.e-periodica.ch

Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 325–402 (1952)

Wissenschaftliche Sitzung vom 3. Oktober 1951 in Zürich

D. K. 616.08:615.361.45

Zur Therapie mit ACTH und Cortison

Von **W. Löffler**, Zürich

Nach dem Symposion der Akademie über die Hypophysen-Hormone erübrigt sich eine nähere Beschreibung des Mechanismus der ACTH- und Cortison-Wirkung.

Ein allgemeines Gesetz der Endokrinologie tritt hier besonders augenfällig in Erscheinung, nämlich die Tatsache, daß die Zufuhr eines Hormons zu einer Aktivitätsverminderung und zu reversibler Atrophie derjenigen endokrinen Apparate führt, die normalerweise dieses Hormon produzieren.

Zufuhr von ACTH führt also zu einer funktionellen Atrophie des Hypophysen-Vorderlappens und zu einer funktionellen Hypertrophie der Nebennierenrinde, gewissermaßen Ebbe auf der einen, Flut auf der anderen Seite des Wirkungsbereiches, also zunächst vermehrte Ausscheidung der 17-Ketosteroide und der 11-Oxysteroide. Beim plötzlichen Absetzen des ACTH resultiert dann eine Art funktioneller Morbus *Simmonds* von etwa einer Woche Dauer.

Die Zufuhr von Cortison bedingt in analoger Weise eine reversible funktionelle Atrophie der Nebennierenrinde, Verminderung der androgenen Produktion der Nebennierenrinde, dafür Vermehrung der 11-Oxysteroide, zu denen das Cortison gehört. Bei plötzlichem Aussetzen der Medikation entsteht *funktioneller Addisonismus*.

Dieser temporäre *Addisonismus* ist unter Umständen therapeutisch verwendbar in der Ödemtherapie; bei *Aussetzen* der Cortison-Zufuhr tritt eine starke Na-Diurese ein.

Morbus Addison: Die Cortison-Therapie gibt ausgezeichnete Resultate bei schwerem Addison-*Coma*, wie es u. a. durch unvorsichtige Ernährung, ganz besonders durch *Rohkost*, hervorgerufen werden kann.

Fall 1: Unser 44jähriger Addison-Patient wird seit 6 Jahren mit gutem Erfolg üblicherweise mit Desoxycorticosteron und NaCl behandelt. In letzter Zeit trat regelmäßig eine starke hypoglykämische Reaktion ein,

wenn Pat. kein Frühstück einnahm. Durch zusätzliche Cortison-Verabreichung konnte diese nicht nur unangenehme, sondern auch gefährliche Reaktion verhütet werden.

Während die Lungentuberkulose unter der sechsjährigen Percorten-Behandlung inaktiv geblieben war, trat jetzt, nach sechs Wochen Cortison (7,5 mg pro die), eine Reaktivierung der Lungentuberkulose ein. Es mag sich um eine Entwicklung post hoc handeln. Sie muß aber registriert werden, zwecks Prüfung der Frage propter hoc. Es wäre möglich, daß die Substitutionstherapie, die so großen Erfolg hatte, in der Beeinflussung der hormonalen Krankheit, durch Verminderung der Abwehrmöglichkeiten durch das Cortison das Wiederaufflackern der Tbc. pulm. hervorgerufen haben könnte. Es wird sich daher in der Folgezeit für solche Fälle eine kombinierte Therapie von Cortison plus Streptomycin empfehlen.

Die günstige Wirkung des Cortisons auf das Gehirn, wie sie im Elektro-Encephalogramm unseres Addison-Patienten deutlich zum Ausdruck kommt, macht die ganz auffallend günstige Wirkung auf die Psyche verständlich.

Die Cortison-Wirkung bei *Addison* ergibt sich aus der Kenntnis der physiologischen Korrelationen als Substitutionstherapie. Die Nebenwirkungen auf den chronischen Infekt lassen sich dagegen auf Grund physiologischer Überlegungen nicht voraussehen.

Das Gleiche gilt für die therapeutische Wirkung bei Polyarthritis und Hepatitis, auf die erstmals durch Beobachtungen von Besserungen dieser Zustände während der Gravidität (auf einen günstigen Hypophysen-Nebennierenrinden-Mechanismus in der Genese dieser Krankheiten) hingewiesen worden ist.

Der zweite Fall betrifft eine *Pancarditis* im Verlaufe einer Polyarthritis rheumatica acuta. Der 19jährige Mann, der mit 16 Jahren einen Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte, rückt subjektiv gesund in die Rekrutenschule ein. Im Anschluß an eine Angina tonsillaris tritt Herzklopfen und Kurzatmigkeit ein. Eine Woche später, generalisierte Gelenkschmerzen mit Schwellungen und hohem Fieber.

Das Herz ist stark verbreitert. Es besteht perikardiales und pleurales Reiben, systolische und diastolische Klappengeräusche, rasch zunehmende, exzessive Herzdilatation, so daß eine Pancarditis angenommen wird. Auf Salicylate in großen Dosen erfolgt nur geringer Rückgang der Gelenkschmerzen, keine Beeinflussung des hohen Fiebers, keine der cardialen Erscheinungen. Der Zustand wird bedrohlich. Kurzes Aussetzen der Salicyl-Medikation ruft eine Exacerbation aller Erscheinungen hervor. Auf *Cortison* tritt lytischer Temperaturabfall ein, auffallend rasche

Besserung der Gelenk- und Herzerscheinungen. Zwei Wochen nach Absetzen des Cortisons treten blau-violette Striae am Gesäß auf. Pat. ist seit einem Jahr recidivfrei.

Über einen in jeder Hinsicht analogen Fall hat *Thorn* (Boston) berichtet.

Fall 3. Bei einer 65jährigen Frau mit primär-chronischer Polyarthritis, seit 10 Jahren bestehend, tritt eine *dramatischer*, aber nur *vorübergehender* Erfolg des ACTH ein, in Bestätigung der bekannten Erfahrungen dieser Art.

Es war die gelegentlich auffallende Besserung der primär-chronischen Polyarthritis durch eine Gravidität, die *Hench* auf den Gedanken gebracht hatte, ACTH bei rheumatischen Affektionen zu versuchen. Während etwa im ersten Drittel der Schwangerschaft eine Mehrausscheidung der gonadotropen Hormone erfolgt, in der zweiten Hälfte ein Anstieg der oestrogenen *und* der Nebennierenrindenhormone, und da die ersteren keine Wirkung auf die Polyarthritis haben, ergab sich die Vermutung, daß die Wirkung den Corticoiden zuzuschreiben sei. Ein großer Unterschied liegt im therapeutischen Wirkungsquantum, indem bei der Substitutionstherapie bei Addison 7–25 mg Cortison pro die genügen, eine chronische Polyarthritis 100–300 mg verlangt.

Fall 4. Colitis ulcerosa (Krankheit, bei der Polyarthritis fakultativ auftreten kann). 29jähriger Mann. Heftige Durchfälle (9–10 Entleerungen pro Tag mit Blutbeimengungen) und hohes Fieber seit vier Monaten. Typischer rektoskopischer Befund. Gewichtsabnahme. Auf ACTH rasche Entfieberung und subjektive Besserung, jedoch keine Änderung von Stuhlzahl und Qualität.

Daraufhin Behandlung mit Streptomycin i.m. und Streptomycin-Einläufen, worauf sofort wieder Fieberanstieg und Verschlechterung des Allgemeinzustandes eintrat. Auf *zweite ACTH-Kur* wieder rasche Entfieberung und allgemeine Besserung. *Am zweiten Tag nach Absetzen der Therapie beinahe symptomlose Darmperforation (Leukocyten: 6000, keine eigentliche Defense). Operative Übernähung. Behandlung mit Terramycin per os und i.v.*

Von Bedeutung ist die Verschlechterung des akuten interkurrenten entzündlichen Zustandes. Es kann von einem «Doping» der Entzündungserscheinungen durch ACTH gesprochen werden.

Merkwürdig ist die relative Häufigkeit ähnlicher Zwischenfälle, auf die schon *Du Bois-Ferrière* und *Mach* hingewiesen haben. Die Wiederholung ähnlicher Zustände erhebt sie doch aus dem Gebiet des unabhängigen, zufälligen, koinzidenten Geschehens in die Kategorie eines gesetzmäßigen Verhaltens.

Fall 5. Cholangitis lenta ohne Bakteriämie. Fragliche *Endocarditis Libman-Sacks* (sog. Lupus erythematodes sine exanthemate). 64jähriger Mann, Anginen 1926 und 1936. Seit einem Jahr *Gewichtsabnahme*, Müdigkeit. Vor 9 Monaten wurde eine hohe Senkungsreaktion festgestellt. Seit sechs Monaten dauernd abendliche Temperaturen bis 39°. Nachtschweiße, Kopfschmerzen. Anämie von 52%. *Systolisches Geräusch* an der Basis. Blutkulturen dauernd negativ. In B-Galle konnten einmal Staphylokokken nachgewiesen werden. Keine Besserung auf *Streptomycin, Penicillin, Terramycin, Aureomycin, Cylotropin*. Auf *Causyth* prompte Normalisierung der Temperatur. *Senkung jedoch nicht beeinflußt, ebensowenig Anämie* und Gewicht. Jedes Aussetzen des Causyths bringt Temperatur auf 39°. *Cortison* wird vom Patienten *schlecht vertragen*. Auf *ACTH* wird Patient prompt *fieberfrei* unter rascher Besserung des Allgemeinzustandes. Zunahme des Hämoglobins von 50 auf 72%. Senkungsrückgang. Gewichtszunahme.

Während ACTH-Behandlung *Vereiterung* eines Atheroms an linker Schulter, faustgroßer Abszeß. Der Abszeß hat sich weder subjektiv noch objektiv, abgesehen von der Schwellung, entwickelt. Er enthält *Staphylokokken*. Nach Incision und Terramycin Heilung. In der Folgezeit Entwicklung einer eigenartigen, schweren Encephalitis mit zunächst weitgehender Restitution.

Wirkung von ACTH bei allergischen Zuständen

Fall 6. 51jährige Frau mit *Rhinitis vasomotoria*. Verschwinden der Tränensekretion, der Nasenverstopfung, des Juckreizes und der Eosinophilen innerhalb von 2–3 Tagen. *Anstieg der 17-Ketosteroide.*

Fall 7. Status asthmaticus, einer von sieben Fällen mit sehr schwerem Asthma, die wir mit ACTH behandeln konnten.

ACTH ist sämtlichen bisherigen Medikamenten überlegen. Alle Patienten hatten vorher Adrenalin, Asthmolysin, Calcium und Euphyllin erhalten ohne Erfolg. *Alle reagierten das erste Mal ausgezeichnet auf ACTH.* In einem Fall war die Wirkung bei einem späteren Anfall unbefriedigend. Effekt auf das Blut: *Abfall der Eosinophilen*, Anstieg der Leukocyten. Anstieg der Thrombocyten (*Koller*). Wirkung auf die Vitalkapazität mit Steigerung von einem auf *drei Liter* und Verschwinden der *Dyspnoe*. Die Normalisierung der Atemfrequenz und Verschwinden der trockenen R.G. traten *innerhalb sechs Tagen* ein.

Fall 8. Chronisches Ekzem. 48jährige Frau. Seit fünf Jahren periodisches Auftreten von generalisiertem Ekzem. Keine Besserung nach Askaris-Kur. 1950 Herpes zoster links Seg. D IV IV-VI. Anschließend starkes generalisiertes Ekzem. Fieber. Hohe Eosinophilie.

Auf *erste ACTH-Kur* rasche Besserung der Hautaffektion, *Galaktorrhöe*. Recidiv des Ekzems nach Absetzen von ACTH. Auf zweite ACTH-Kur wiederum rasche Besserung, aber erneutes Auftreten der *Galaktorrhöe*, die zweifellos bedingt ist durch *Verunreinigung des ACTH-Präparates mit lactophorem Vorderlappenhormon*. Häufiger sind Verunreinigungen mit Hinterlappenhormonen, welche Darm- und Uteruskrämpfe hervorrufen können, meist ohne ernste Bedeutung. Mit hochgereinigten Präparaten werden diese Nebenwirkungen *immer seltener*.

Die ACTH-Wirkung bei erworbener hämolytischer Anämie kann ein Hinweis auf eventuelle allergische Bedingtheit einer Affektion sein. Es tritt Normalisierung der osmotischen und mechanischen Resistenz ein, Zunahme der Reticulocyten, beinahe vollständiges Verschwinden der Normoblasten im Blut. Rückgang des *Coombs-Titers*. Es ist jedoch Vorsicht in der theoretischen Bewertung des Therapie-Erfolges am Platze, da ACTH und Cortison auch *nichtallergische* Affektionen zum Verschwinden bringen können, wie sehr schön bei chemisch bedingter Entzündung am Kaninchenohr infolge von Formol-Applikation, mit und ohne gleichzeitige ACTH-Verabreichung gezeigt werden kann.

Hormonale Regulation des lymphatischen Systems: Die unter dem stimulierenden Einfluß des ACTH von der Nebenniere sezernierten 11-Oxysteroide (Glukocorticoide), zu denen das Cortison gehört, *verursachen eine Schrumpfung des lymphatischen Gewebes infolge Cytolyse* (Verkleinerung von Milz, Lymphdrüsen und Thymus.) Daraus wurde die therapeutische Indikation des ACTH abgeleitet bei Lymphogranulom, Lymphosarkom, lymphatischer Leukämie und Myasthenia gravis (Thymus-Hyperplasie).

Fall 9. Chronische lymphatische Leukämie. 50jährige Frau. Vor einem Jahr wurde die Lymphadenosis festgestellt. 3 Arsenkuren. Hämorrhagische Diathese seit einem Monat. Auf Bluttransfusionen keine Besserung. Auf Cortisontherapie Normalisierung der Temperatur und Besserung des Allgemeinbefindens. Vorübergehende Vermehrung der Thrombocyten. Verschwinden der hämorrhagischen Diathese. Abfall der Lymphocyten. Während der Cortison-Behandlung tritt eine *vorübergehende Glycosurie auf*. Es handelt sich um einen *rein formalen Erfolg*, entsprechend der von *Koller* und *Zollikofer* erstmals festgestellten regelmäßigen Einwirkung des ACTH auf die Thrombocyten im Sinne einer Vermehrung (gleichzeitig mit Leukocytenvermehrung und Eosinophilen-Abfall, die vielseitig diagnostisch anwendungsfähig ist, speziell bei der Erkennung allergischer Zustände, die einen eigentlichen Gegensatz zur ACTH-Reaktion darstellen und dementsprechend mit einem Abfall der Thrombocyten einhergehen (*Koller* und *Storck*).

Ähnliche Blutveränderungen erzeugen ein protrahiertes heißes Bad oder eine Fahrt auf das Jungfraujoch (*Koller*) oder Regatten (*Thorn*), stärker als beim Training *im Rennen selbst*, indem hier physischer und psychischer Stress zusammenwirken.

ACTH. Bei andern Krankheiten des lymphatischen Systems handelt es sich mehr um Prüfung der Reaktionsweise der ACTH denn als eigentliche therapeutische Aussicht.

Fall 10. 16jähriges Mädchen. *Lymphogranulomatosis* besteht seit fünf Jahren. Bisher Behandlung mit *Nitrogenmustard* und Transfusionen. *Seit einem Monat etwa, rasche Verschlechterung und Drüsenvergrößerung.* Hohes Fieber, schlechte Prognose. Auf ACTH sofortige Entfieberung und dramatische Besserung des Allgemeinzustandes und der Senkungsreaktion. *Die Drüsen sind jedoch nicht wesentlich kleiner geworden*, und nach Absetzen der Therapie erfolgt *rascher Temperaturanstieg*. Zunahme der Drüsenschwellung und Anämie. Auf Cortison tritt nur ungenügende Reaktion ein. Daran anschließend kommt es zu rapider Verschlechterung. Patientin reagierte nicht mehr auf die vorhergehende Therapie und kam einen Monat später ad exitum. In diesem Fall konnte keine Sepsis nachgewiesen werden. Die Resistenz gegen bakterielle Infekte ist aber zweifellos durch ACTH vermindert worden, da die schützende Entzündungsreaktion zurückgedrängt wird. Wenn daher bei bakteriellen Infekten ACTH oder Cortison gegeben wird, so soll diese Therapie *stets mit Antibiotica kombiniert* werden.

Dem Allergie-Kongreß und dem anschließenden Symposium wurde der Vorwurf gemacht, sie seien zu theoretisch gewesen. Als ich seinerzeit nach Zürich kam, wurde vor mir gewarnt als vor einem «Kurvenmann». Ich bin mir der Maxime *Claude Bernards* voll bewußt, daß die Wissenschaft nicht in Tatsachen besteht, sondern in den Schlüssen, die daraus gezogen werden. Diese Schlüsse müssen sich aber auf die Beobachtungen am Krankenbett stützen, und diese müssen stimmen. Vor dem *Schluß* steht die *Tatsache*. Schon Epiktet sagt: «Es beunruhigen sich die Menschen weniger über die Tatsachen, als über die Meinungen über diese *Tatsachen*.» Bevor aber diese Beunruhigung Platz greifen kann, müssen doch Tatsachen vorliegen.

Die Therapie als solche ist also auch wohl imstande, gelegentlich vernünftige Fragen an das Laboratorium zu richten und auch dazu angetan, eventuell gewisse der Physiologie entnommenen Vorstellungen nachträglich zu korrigieren.

Zusammenfassung

An Hand eigener Beobachtungen wird auf die Wirkungen und *Nebenwirkungen* von ACTH und Cortison hingewiesen. Der bisher von keinem

andern Medikament erreichte therapeutische Erfolg bei der Pancarditis rheumatica, beim Status asthmaticus und andern allergischen Zuständen (erworbene hämolytische Anämie) konnten bestätigt werden. Es wird aber auch auf die gefährlichen Nebenwirkungen dieser Hormone hingewiesen. Sie zeigen sich vor allem in einer Verminderung der Infektabwehr gegenüber Tuberkulose und andern Infekten.

Résumé

L'auteur décrit l'action thérapeutique et les actions secondaires de l'ACTH et de la Cortisone en se basant sur des observations personnelles. Dans la pancardite rhumatismale, dans le status asthmaticus et dans d'autres états allergiques, on obtient des succès thérapeutiques bien supérieurs aux résultats donnés jusqu'à présent par d'autres médicaments. Rappel des effets secondaires dangereux de ces hormones, qui se manifestent avant tout dans la diminution de la résistance aux infections, en particulier à la tuberculose.

Riassunto

Basandosi su osservazioni proprie si discutono gli effetti terapeutici e *secondari* dell'ormone adrenocorticotropo e del Cortisone. Si confermano gli ottimi risultati nella pancardite reumatica, nello stato asmatico e in altri stati allergici (anemia emolitica acquisita), finora non raggiunti da alcun altro medicamento. Si fanno però anche notare i pericolosi effetti secondari di questi ormoni, che si manifestano soprattutto in una diminuzione della resistenza alla tubercolosi e ad altre infezioni.

Summary

Report on some cases showing accessory action of ACTH and Cortisone. The therapeutic effects of ACTH and Cortisone in rheumatic pancarditis, unmatched until now, in asthmatic and allergic conditions as well as in hemolytic anemia are confirmed. Attention must be paid to dangerous side-effects of these hormons. It is to emphasize that a diminution of defense against infections, tuberculous and others, may occur.

Diskussion:

Labhart (Zürich): Darf ich ergänzend bemerken, daß bei den Versuchen an der Harvard-Rudermannschaft der *Steuermann* den tiefsten Eosinophilensturz aufwies. Der das Rennen beobachtende Trainer hatte ebenfalls einen entsprechenden Abfall der Eosinophilen. Psychischer Stress ist also ebenso wirksam wie der körperliche.