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: 10 (1954)

Heft: 6

Artikel: Die Rollen des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei der Adrenalineosinopenie

Autor: Essellier, A.F. / Jeanneret, R.L. / Morandi, L.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307187

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: 11.07.2025

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

Bull. schweiz. Akad. med. Wiss. **10**, 423–512 (1954)

D.K.: 612.432: 612.45: 612.112

Aus der medizinischen Universitätsklinik Zürich – Direktor: Prof. W. Löffler

Die Rolle des Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems bei der Adrenalineosinopenie[1]

Von **A. F. Essellier, R. L. Jeanneret** und **L. Morandi**

Unter den biologischen Reaktionen nach Adrenalinverabreichung sind die hämatologischen Veränderungen schon vor Jahrzehnten eingehend studiert worden. Bereits 1910 zeigten *Bertelli*, *Falta* und *Schweeger* (2) in einer grundlegenden Arbeit, daß die parenterale Applikation des Adrenalins regelmäßig zu einer neutrophilen Leukocytose und zu einer Lympho- und Eosinopenie führt. Diese Blutbildveränderungen und ihr zeitlicher Ablauf wurden in letzter Zeit von *Samuels* und *Samuels* u. Mitarb. (45, 46) genau analysiert. Aus ihren Untersuchungen, sowie aus denjenigen von *Groisser* und *Ruberman* (24) geht hervor, daß es sich um ein *diphasisches Geschehen* handelt.

Die *erste Phase* der hämatologischen Veränderungen nach Adrenalingabe spielt sich innerhalb einer Stunde ab: es besteht eine Vermehrung sämtlicher weißen Blutzellen. Zur Erklärung dieser Phase wurde eine vermehrte Ausschwemmung aus dem Knochenmark oder aus den Blutzellendepots, sowie eine Hämokonzentration herangezogen (*Bertelli* u. Mitarb. [2], *Frey* u. Mitarb. [20, 21], *Garrey* und *Bryan* [22], *Patek* u. *Daland* [38], *Lucia* u. Mitarb. [32,33], *Chatterjea* u. Mitarb. [9], *Nägeli* [37], *Gaisböck* [23], *Billigheimer* [7], *Mandelstamm* [35]). Die experimentellen Untersuchungen von *Bierman* u. Mitarb. (3, 4, 5, 6) zeigten, daß der Ausschwemmung aus dem Lungenkreislauf dabei eine große Rolle zukommt. Es scheint sich bei der ersten Phase der Adrenalinwirkung um eine direkte nervös-reflektorische Wirkung zu handeln, welche durch Adrenolytica aufgehoben werden kann (*Hamilton* u. Mitarb. [25]).

Die *zweite Phase* der Adrenalinwirkung läuft von der 2. bis 6. Stunde ab. Sie ist durch eine Neutrophilie und durch eine Eosinopenie und Lymphopenie gekennzeichnet. In den folgenden Ausführungen wird nur

[1] Diese Arbeit wurde durch ein Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds für Förderung der wissenschaftlichen Forschung ermöglicht.

auf den Mechanismus der Eosinopenie in der zweiten Phase der Adrenalinwirkung eingegangen.

Das relativ späte Einsetzen dieser zweiten Phase, sowie das entgegengesetzte Verhalten der Neutrophilen einerseits und der Lymphocyten und Eosinophilen andererseits, lassen es unwahrscheinlich erscheinen, daß es sich um ein rein reflektorisches Geschehen handelt. Die Ähnlichkeit dieser hämatologischen Veränderungen mit der Reaktion auf Stress oder auf ACTH, bezw. Cortisongaben (*Hills*, *Forsham* und *Finch* [27], *Reinhardt*, *Aron* und *Li* [42], *Dougherty* und *White* [11, 12], *Thorn* u. Mitarb. [54, 55]), führte zum Gedanken, daß die Adrenalineosinopenie in ihrem Wesen mit der Glucocorticoideosinopenie verwandt ist. Experimentelle Untersuchungen zeigten in der Tat, daß zwischen Adrenalineosinopenie und Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-System (HVL-NNR-System) Beziehungen bestehen, und daß eine Unterbrechung der HVL-NNR-Achse, sei es durch Entfernung oder durch Erkrankung des HVL oder der NNR, das Auftreten der Adrenalineosinopenie verhindern kann (*Recant* u. Mitarb. [41], *Simms* u. Mitarb. [50], *Speirs* und *Meyer* [51], *Heni* und *Mast* [26]).

Auf Grund dieser Ergebnisse bauten *Recant* u. Mitarb. (41) den *Adrenalin-Eosinophilentest* zur Prüfung der Hypophysen-NNR-Funktion auf: ein signifikanter Abfall der Eosinophilen nach Adrenalingabe läßt auf eine intakte Hypophysenfunktion schließen. In dieser Vorstellung ist der Mechanismus der Adrenalineosinopenie so zu erklären, daß Adrenalin, eventuell über hypothalamo-hypophysäre Bahnen (*Hume* und *Wittenstein* [28], *Perloff* u. Mitarb. [39]) den HVL zur vermehrten ACTH-Ausschüttung anregt und somit indirekt eine Glucocorticoideosinopenie auslöst, über deren Mechanismus *Essellier* u. Mitarb. (15, 16, 17, 18, 19) eingehend berichtet haben.

Recant u. Mitarb. (41) hofften, daß der Adrenalin-Eosinophilentest durch genaue Erfassung des Funktionszustandes des HVL, zusammen mit dem ACTH-Eosinophilentest eine vollständige funktionelle Exploration des HVL-NNR-Systems ermöglichen würde. Bei der klinischen Nachprüfung, sowie bei tierexperimentellen Untersuchungen stellte sich aber heraus, daß die Auffassung der Adrenalin-Eosinopenie als indirekte ACTH-Wirkung nicht uneingeschränkt aufrecht erhalten werden kann. So fanden *Muehrcke* u. Mitarb. (36) einen positiven Adrenalin-Eosinophilentest bei 5 doppelseitig adrenalektomierten Patienten, welche durch Cortison am Leben erhalten wurden. *Thorn* (56) berichtete über ähnliche Beobachtungen. *Ruppel* und *Hitzelberger* (44) fanden einen positiven Adrenalin-Eosinophilentest bei klinisch gesicherter HVL-NNR-Insuffizienz und in Fällen von Addison. *Robinson* (43) bestätigte diese Befunde

bei Addisonpatienten. Ferner wurde festgestellt, daß Adrenalin, im Gegensatz zu exogen zugeführtem ACTH, keine Vermehrung der 17-Ketosteroidausscheidung (*Dresner* u. Mitarb. [13], *Jeffries* u. Mitarb. [29]), der 11-Oxycorticosteroidausscheidung (*de Fossey* und *Deltour* [14]) und keine Erhöhung des Blutspiegels der 17-Hydroxycorticosteroide (*Sandberg* u. Mitarb. [47], *Labhart* und *Spengler* [30]) bewirkt. Durch diese Befunde wird die Annahme widerlegt, daß die Adrenalineosinopenie durch eine indirekte ACTH-Wirkung ausgelöst wird.

Sandberg u. Mitarb. (47), welche dieses Problem eingehend bearbeiteten, fanden, daß bei gesunden Versuchspersonen der Blutspiegel der 17-Hydroxycorticosteroide nach kombinierten ACTH-Adrenalingaben weniger hoch ansteigt, als nach Verabreichung von ACTH allein, und daß trotzdem die eosinopenische Wirkung der kombinierten ACTH-Adrenalin-Applikation stärker ist als diejenige des ACTH allein. Ferner stellten sie fest, daß Adrenalin den Verbrauch der Blutcorticoide nicht erhöht. Sie nahmen an, daß die stärkere Eosinopenie nach kombinierten ACTH-Adrenalingaben am wahrscheinlichsten durch eine «periphere» synergetische Wirkung der Corticosteroide und des Adrenalins bedingt sei. *Labhart* (30) hingegen erklärt diese stärkere eosinopenische Wirkung durch einen gesteigerten Verbrauch der Blutcorticoide unter Adrenalinwirkung. Er stützt sich dabei auf den von ihm festgestellten Abfall der Blutcorticoide nach Adrenalininjektion.

Um dem Mechanismus der Adrenalineosinopenie näherzukommen und um die Frage einer eventuellen Potenzierung der Glucocorticosteroidwirkung durch das Adrenalin beim Gesunden zu prüfen, haben wir Serienuntersuchungen über die eosinopenische Wirkung von Cortison und von Adrenalin, allein und bei kombinierter Verabreichung, durchgeführt. Ferner sind wir der gleichen Frage bei operativ unterbrochener HVL-NNR-Achse nachgegangen. Diese Untersuchungen wurden an einer wegen metastasierenden Mammacarcinoms hypophysektomierten Patientin und an einem total adrenalektomierten Hund vorgenommen.

Material und Ergebnisse

In Vorversuchen haben wir zunächst die für unsere Untersuchungen optimale Dosierung des Cortisons und des Adrenalins ermittelt. Die durch jede dieser Substanzen erzielte Eosinopenie muß deutlich sein, darf jedoch nicht so ausgeprägt sein, daß bei kombinierter Wirkung von Cortison und Adrenalin eine derart hochgradige Eosinopenie oder sogar eine Aneosinophilie auftritt, so daß die Beurteilung des Potenzierungseffektes methodisch unmöglich wird. Die Dosis von 12,5 mg Cortison

per os und von 0,1 mg Adrenalin subcutan erwies sich beim gesunden Menschen als adaequat.

Es ist ferner wichtig, daß das Wirkungsmaximum beider Stoffe gleichzeitig eintritt. Das Maximum der eosinopenischen Wirkung von 12,5 mg Cortison per os wird durchschnittlich nach 5 Stunden erreicht, dasjenige von 0,1 mg Adrenalin subcutan tritt aber bereits nach 2 Stunden ein. Wir haben daher in den Kombinationsversuchen beide Substanzen zu verschiedenen Zeitpunkten verabreicht: das Adrenalin wurde 2 Stunden vor dem Wirkungsmaximum des Cortisons, d. h. 3 Stunden nach der Cortisonverabreichung injiziert.

Um festzustellen, ob die kombinierte Verabreichung von Cortison und Adrenalin eine stärkere eosinopenische Wirkung auslöst als die Summe der eosinopenischen Wirkungen des Cortisons und des Adrenalins, wenn diese Substanzen allein appliziert werden, muß der Eosinophilenwert im Momente der Verabreichung des Adrenalins als Ausgangswert (=0%) für unsere vergleichenden Untersuchungen gesetzt werden. Daß wir damit nicht die gesamte eosinopenische Wirkungskurve des Cortisons erfassen, ist für unsere Versuchsanordnung irrelevant, da hier nur der Eosinophilenabfall vom Zeitpunkte der Adrenalinverabreichung an von Bedeutung ist. Um alle Untersuchungen unter absolut gleichen Bedingungen durchzuführen, haben wir bei den Versuchen mit Cortison allein 0,1 cm^3 9‰ NaCl-Lösung 3 Stunden nach der Cortisongabe injiziert, also zum gleichen Zeitpunkt wie das Adrenalin bei den kombinierten Untersuchungen. Aus dem gleichen Grunde haben wir bei den Untersuchungen mit Adrenalin allein 3 Stunden vor der Adrenalininjektion eine Placebo-Tablette verabfolgt. Alle Untersuchungen wurden nach dem folgenden Schema durchgeführt: um 8 Uhr Einnahme einer Cortison- oder Placebo-Tablette, um 11 Uhr subcutane Injektion von 0,1 mg Adrenalin oder 0,1 cm^3 NaCl-Lösung. Die Eosinophilen wurden nach der Methode von *Randolph* (40) um 8, 11, 13, 15 und 17 Uhr gezählt. In den nachfolgenden Kurven sind die Veränderungen der Eosinophilenzahlen in Prozent des Ausgangswertes, d. h. des Eosinophilenwertes im Moment der Adrenalinverabreichung angegeben.

1. Untersuchungen an gesunden Menschen

Diese wurden an 6 männlichen und 4 weiblichen Personen im Alter von 18 bis 57 Jahren vorgenommen, welche keine innersekretorischen Störungen und keine pathologischen Blutbildveränderungen aufwiesen. Die Ausgangswerte der Bluteosinophilenzahlen betrugen 150 bis 400 mm^3. Während der ganzen Versuchsdauer wurde Bettruhe eingehalten; leichte Mahlzeiten wurden zu den üblichen Tageszeiten gegeben. Die

verschiedenen Versuche wurden bei den einzelnen Patienten in Abständen von 4 Tagen durchgeführt.

a) Verhalten der Bluteosinophilen nach Adrenalin:

0,1 mg Adrenalin s.c. bewirkte in 9 von 10 Fällen einen Eosinophilenabfall von –5 bis –41% nach 2 Stunden. Der prozentuale durchschnittliche Abfall betrug in dieser Zeit —18,6 ± 4,0. Vier Stunden nach der Adrenalinverabreichung hatte die Eosinophilenzahl nur in 3 von 10 Fällen den Ausganswert noch nicht erreicht (Abb. 1).

b) Verhalten der Bluteosinophilen nach Cortison:

Nach 12,5 mg Cortison per os trat in 9 von 10 Fällen ein Eosinophilenabfall auf, welcher bei der von uns gewählten Versuchsanordnung zwischen —7 und —47% lag. Der prozentuale durchschnittliche Abfall der Eosinophilen betrug nach 2 Stunden —16,7 ± 4,6% und nach 4 Stunden —16,4 ± 9,2% des Vergleichswertes, d. h. der Eosinophilenwerte im Zeitpunkte der Adrenalinverabreichung bei den kombinierten Versuchen (Abb. 1).

c) Verhalten der Bluteosinophilen nach kombinierter Verabreichung von Cortison und Adrenalin:

Die kombinierte Verabreichung von 12,5 mg Cortison per os und 0,1 mg Adrenalin s.c. bewirkte einen Eosinophilenabfall, welcher nach 2 Stunden zwischen —13 und —65% und nach 4 Stunden zwischen —10 und —68% betrug. Der durchschnittliche Abfall betrug nach 2 Stunden

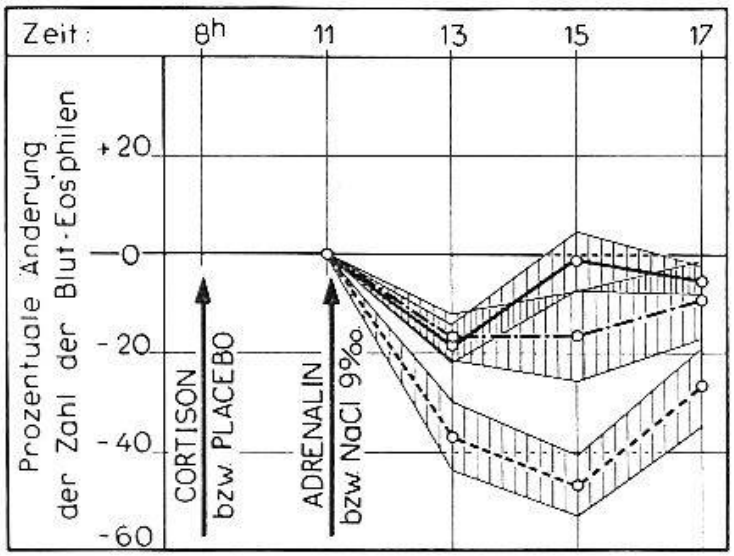

Abb. 1. Verhalten der Bluteosinophilen auf 0,1 mg Adrenalin s.c. o——o, auf 12,5 mg Cortison per os o——·——o und auf kombinierte Verabreichung von 12,5 mg Cortison per os und 0,1 mg Adrenalin s.c. o— — —o bei 10 gesunden Menschen (Mittelwertskurven). Der Pfeil gibt den Zeitpunkt der Verabreichung an. Der schraffierte Bereich entspricht dem mittleren Fehler des Mittelwertes.

Tabelle 1

Verhalten der Bluteosinophilen bei 10 Normalpersonen nach Verabreichung von Adrenalin, von Cortison sowie nach kombinierter Verabreichung von Cortison und Adrenalin. (Der prozentuale Abfall bezieht sich auf den Eosinophilenwert im Moment der Adrenalinverabreichung. Die Potenzierung ergibt sich aus dem Unterschied zwischen der Summe der Einzelwirkungen von Cortison und von Adrenalin und der eosinopenischen Wirkung der kombinierten Verabreichung beider Substanzen.)

Wirkstoff	Durchschnittlicher prozentualer Abfall der Bluteosinophilen nach		
	2 Std.	4 Std.	6 Std.
Adrenalin	−18,6±4,0	− 1,1± 5,9	− 5,3± 2,7
Cortison	−16,7±4,6	−16,4± 9,2	− 9,1± 7,9
Summe der Einwirkungen von Cortison und von Adrenalin	−35,3±6,1	17,5±10,9	−14,4± 8,4
Kombinierte Verabreichung von Cortison und Adrenalin	−36,7±6,8	−46,7± 6,2	26,8± 7,6
Potenzierung	+ 1,4±9,1	+29,2±12,5	+12,4±11,3

—36,7 ± 6,8% und nach 4 Stunden —46,7 ± 6,2% (Abb. 1 und Tabelle 1).

2. *Untersuchungen am hypophysektomierten Menschen*

Es handelte sich um eine 35jährige Patientin, welche wegen metastasierenden Mammacarcinoms hypophysektomiert[2] worden war.

Die Untersuchungen wurden mit der gleichen Versuchsanordnung wie bei den Normalfällen durchgeführt, einzig wurde eine stärkere Adrenalindosis (0,3 mg) angewandt.

Aus Abb. 2 geht hervor, daß Adrenalin selbst nach vorangehender Cortisongabe keine eosinopenische Wirkung beim hypophysektomierten Menschen bewirkt.

3. *Untersuchungen am total adrenalektomierten Hund*

Wir verwendeten einen 3½jährigen, 10,5 kg schweren, männlichen Hundebastard, welcher 7 Monate vorher total adrenalektomiert[3] worden war und welcher mittels einer konstanten Diät und 0,8 mg Desoxycorticosteron s.c. täglich am Leben erhalten wurde. An den Versuchstagen

[2] Die Operation wurde von Herrn Prof. *H. Krayenbühl*, Direktor der Neurochirurgischen Klinik der Universität Zürich, vorgenommen.

[3] Der total adrenalektomierte Hund wurde uns von den biologischen Laboratorien der Ciba Aktiengesellschaft, Basel, zur Verfügung gestellt, wofür wir Herrn Prof. *R. Meier* unseren Dank aussprechen.

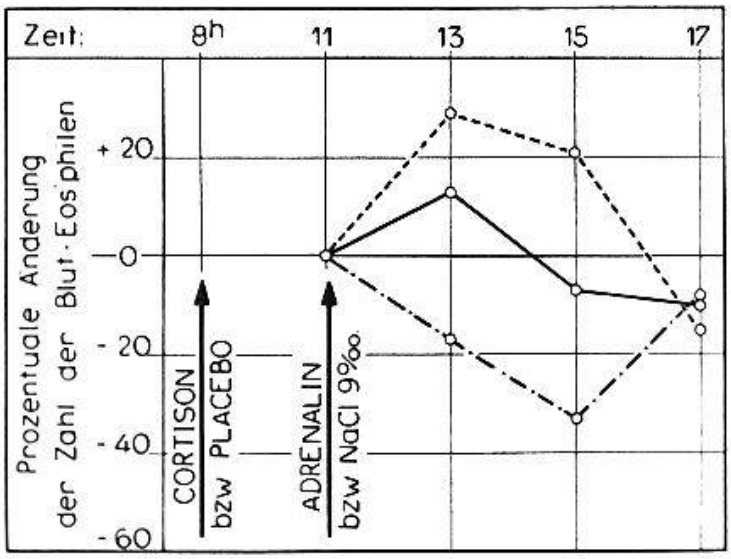

Abb. 2. Verhalten der Bluteosinophilen auf 0,3 mg Adrenalin s.c. o——o, auf 12,5 mg Cortison per os o——·——o und auf kombinierte Verabreichung von 12.5 mg Cortison per os und 0,3 mg Adrenalin s.c. o— — —o, bei einem total hypophysektomierten Menschen (Pfeil ↑ Zeitpunkt der Verabreichung).

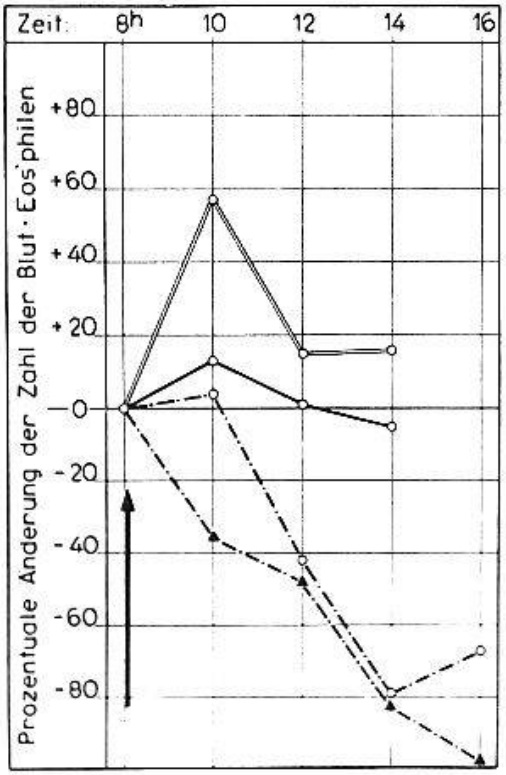

Abb. 3. Verhalten der Bluteosinophilen auf 15 IE ACTH i.m. o═══o, auf 1 mg Adrenalin s.c. o——o, auf 25 mg Cortison per os o——·——o und auf 25 mg Cortison i.m. ▲——·——▲ bei einem total adrenalektomierten Hund (Pfeil ↑ Zeitpunkt der Verabreichung).

wurde das Desoxycorticosteron erst nach Abschluß der Untersuchungen injiziert. Die Blutproben für die Eosinophilenzählung wurden durch Venenpunktion gewonnen.

Aus Abb. 3 ist ersichtlich, daß beim adrenalektomierten Hund weder ACTH, noch Adrenalin eine Eosinopenie bewirken; Cortison hingegen löst eine deutliche eosinopenische Reaktion aus. Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, daß bei Kontrolltieren 15 IE ACTH eine Eosino-

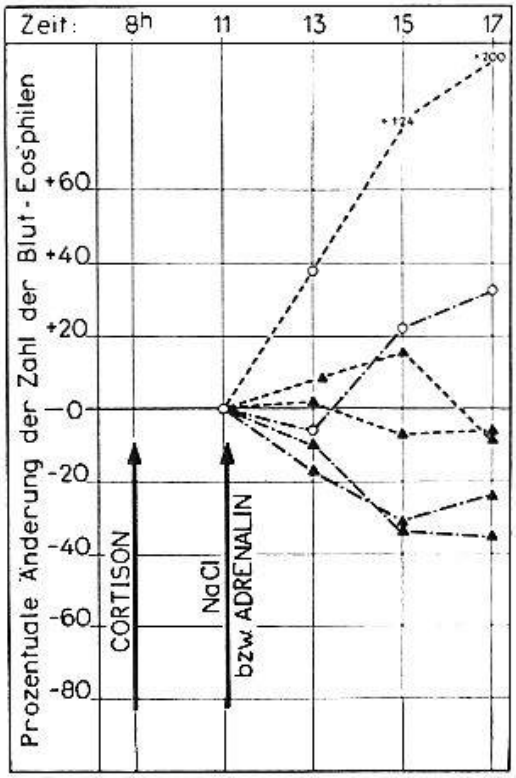

Abb. 4. Verhalten der Bluteosinophilen auf 12,5 mg Cortison per os o——·——o, auf 10 mg, bezw. 15 mg Cortison i.m. ▲——·——▲ und auf kombinierte Verabreichung von 12,5 mg Cortison per os und 1 mg Adrenalin s.c. o— — —o, sowie von 10 mg, bezw. 15 mg Cortison i.m. und 1 mg Adrenalin s.c. ▲— — —▲ bei einem total adrenalektomierten Hund (Pfeil ↑ Zeitpunkt der Verabreichung).

penie von mehr als —50% und Adrenalin bei einer Dosis von 1 mg eine solche von mehr als —85% herbeiführten. In Abb. 4 sind die Resultate der kombinierten Cortison-Adrenalin-Verabreichung graphisch dargestellt. Daraus geht eindeutig hervor, daß die kombinierte Applikation von Cortison und Adrenalin beim adrenalektomierten Hund keine stärkere eosinopenische Wirkung als Cortison allein auslöst.

Am Schluß der Untersuchungen wurde der Hund geopfert. Die Sektion ergab, daß die Adrenalektomie total war und daß auch histologisch kein NNR-Gewebe mehr nachweisbar war.

Diskussion

Unsere Untersuchungen an gesunden Menschen ergeben eine deutliche eosinopenische Reaktion nach Cortison und nach Adrenalin. Nach kombinierter Verabreichung von Cortison und Adrenalin stellt sich heraus,

daß der erzielte eosinopenische Effekt stärker ist als die Summe der eosinopenischen Wirkungen jeder dieser Substanzen allein (s. Abb.1 und Tabelle 1). Dieser Unterschied ist bei sämtlichen Bestimmungen gleichsinnig, er beträgt nach 4 Stunden $+29 \pm 12.5\%$. Die statistische Berechnung unter Benützung der t-Verteilung ergibt eine Wahrscheinlichkeit von 96%, daß dieser Unterschied nicht auf einem bloßen Zufall beruht. *Es darf somit angenommen werden, daß bei der kombinierten Applikation von Cortison und Adrenalin bei gesunden Versuchspersonen nicht nur eine Summation, sondern eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkungen beider Substanzen stattfindet.*

Beim *hypophysektomierten Menschen* und beim *total adrenalektomierten Hund* hingegen konnten wir auch nach vorangehender Cortisongabe *weder eine Adrenalineosinopenie, noch eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons durch das Adrenalin feststellen* (s. Abb. 2, 3, 4). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit denjenigen von *Recant* u. Mitarb. (41), welche nach totaler Adrenalektomie und nach Hypophysektomie auch nach vorangehender Cortison-, bezw. ACTH-Gaben keine Adrenalineosinopenie erzeugen konnten. Unsere Beobachtungen am total adrenalektomierten Hund stehen anscheinend im Widerspruch mit den Feststellungen von *Muehrcke* u. Mitarb. (36), welche bei doppelseitig adrenalektomierten Patienten, die unter Cortisonbehandlung standen, eine deutliche Adrenalineosinopenie erzeugen konnten. Die Ergebnisse von *Muehrcke* u. Mitarb. sind aber nicht ganz eindeutig, da diese Autoren einerseits nicht gezeigt haben, wie ihre Patienten auf Adrenalin ohne vorangehende Cortisongabe reagiert hätten und da andererseits die Vollständigkeit der Adrenalektomie, bezw. das Fehlen von akzessorischen Nebennieren nicht autoptisch sichergestellt wurde. Daß kleine NNR-Reste oder Regenerate genügen, um eine Adrenalineosinopenie zu vermitteln, ist tierexperimentell nachgewiesen worden (*Danford* und *Danford* [10], *Speirs* [52]). In Fällen von Morbus Addison, in welchen die Nebennieren nicht vollständig zerstört sind, wurde auch vielfach eine deutliche Adrenalineosinopenie beobachtet (*Recant* u. Mitarb. [41], eigene Beobachtungen[4]). Es sei hier nur kurz erwähnt, daß wir in solchen Addison-Fällen auch eine Potenzierung der eosinopenischen Cortisonwirkung durch das Adrenalin feststellten.

Was den HVL anbelangt, so sind die Verhältnisse ähnlich wie bei den Nebennieren: während die vollständige Entfernung des Hypophysenvorderlappens die Adrenalineosinopenie aufhebt (*Recant* u. Mitarb. [41], *Luft* und *Olivecrona* [34], eigene Beobachtungen[4]), kann nach unvollstän-

[4] Ueber unsere Beobachtungen an Addisonpatienten und an hypophysektomierten Menschen wird an einem anderen Orte eingehend berichtet.

diger Hypophysektomie eine Adrenalineosinopenie noch ausgelöst werden (*Luft* und *Olivecrona* [34], eigene Beobachtungen[5]).

Unter Berücksichtigung der bisherigen Kenntnisse der Adrenalineosinopenie können unsere Ergebnisse folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Bei HVL-NNR-Gesunden liegt eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons und des Adrenalins vor.

2. Bei unterbrochener HVL-NNR-Achse kann weder eine Adrenalineosinopenie, noch eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons durch Adrenalin erzeugt werden.

3. Bei lädierter, aber nicht vollständig unterbrochener HVL-NNR-Achse (unvollständige Hypophysektomie, Adrenalektomie mit NNR-Resten, Regeneraten oder akzessorischen Nebennieren, Addisonpatienten mit unvollständiger Zerstörung der Nebennieren), können sowohl eine Adrenalineosinopenie, wie eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons durch das Adrenalin beobachtet werden.

4. Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die *Adrenalineosinopenie zwar mit der HVL-NNR-Achse im Zusammenhang steht, daß sie aber nicht an die anatomische Integrität des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde gebunden ist, sondern lediglich am Vorhandensein von Hypophysenvorderlappen- und Nebennierenrindengewebe überhaupt.*

Diese Feststellungen ermöglichen es, den *Mechanismus der Adrenalineosinopenie* genauer zu erfassen. Die frühere Hypothese, wonach Adrenalin durch Stimulierung der Hypophyse eine ACTH-Wirkung auslöse, ist durch das Ausbleiben einer Zunahme der Blutcorticosteroide nach Adrenalin (*Sandberg* u. Mitarb. [47], *Labhart* u. Mitarb. [30]), sowie der Urinausscheidung der 17-Keto- und 11-Oxycorticosteroide widerlegt. Auch die Annahme von *Sandberg* u. Mitarb. (47), wonach eine «periphere», d. h. von der HVL-NNR-Achse unabhängige Steigerung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons durch das Adrenalin vorliegt, erscheint unhaltbar, da in unseren Untersuchungen am hypophysektomierten Menschen und am total adrenalektomierten Hund eine Adrenalineosinopenie auch nach Cortisonverabreichung nicht erzeugt werden konnte. Daraus geht also hervor, daß bei unterbrochener HVL-NNR-Achse das Vorhandensein von Glucocorticoiden im Blut nicht genügt um eine Adrenalineosinopenie zu ermöglichen. Es muß deshalb angenommen werden, daß *der Mechanismus der Adrenalineosinopenie wohl von der HVL-NNR-Achse abhängig ist, ohne aber an das ACTH-Cortison-System gebunden zu sein.*

---

[5] Ueber unsere Beobachtungen an Addisonpatienten und an hypophysektomierten Menschen wird an einem anderen Orte eingehend berichtet.

Verschiedene Argumente lassen das Bestehen eines vom ACTH-Cortisonsystem unabhängigen hypophysoadrenocorticalen Hormonsystems als wahrscheinlich erscheinen. Gleich wie bei der durch ACTH induzierten Cortisonausschüttung kommt es nach Adrenalinwirkung (bei erhaltener HVL-NNR-Achse) zu einer Verminderung des Ascorbinsäure- und Cholesteringehaltes der NNR (*Long* und *Fry* [31], *Sayers* und *Sayers* [48, 49]). Da es aber nach Adrenalin nicht zur Ausschüttung von 17-Hydroxycorticosteroiden kommt, liegt der Gedanke nahe, daß ein anderes Hormon gebildet wird. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von *Tanos* u. Mitarb. (53), welche mit Serum von mit Adrenalin vorbehandelten Ratten bei Normaltieren innerhalb 30 Minuten einen Eosinophilenabfall von mehr als 50% erzielten, während in dieser Zeitspanne weder Normalserum, noch Cortison i.v. eine solche Wirkung herbeiführten. Diese Autoren sind deshalb zur Auffasssung gekommen, daß nach Adrenalingabe eine eosinopenische Substanz gebildet wird. welche eine viel raschere Wirkung besitzt als das Cortison. Auch die Tatsachen, daß eine langdauernde Cortisonverabreichung die ACTH-Eosinopenie verhindert (*Caramanian* [8]), ohne die Adrenalineosinopenie zu beeinflussen (*Robinson* [43]), und daß umgekehrt Ascorbinsäure den Eosinophilenabfall nach Adrenalin, aber nicht nach ACTH verhindert (*Bacchus* und *Altszuler* [1]), sprechen für das Vorhandensein von zwei getrennten hypophyso-adrenocorticalen Hormonsystemen. Ein weiterer Hinweis auf die Richtigkeit dieser Annahme kann in der von uns nachgewiesenen Potenzierung der eosinopenischen Wirkungen des Cortisons und des Adrenalins bei erhaltener HVL-NNR-Achse erblickt werden. Diese potenzierte Wirkung läßt sich unseres Erachtens so erklären, daß das Cortison die ACTH-Ausschüttung hemmt und somit die funktionelle Beanspruchung der NNR herabsetzt, so daß der durch Adrenalin ausgelöste hypophyso-adrenocorticale Stimulus auf eine NNR mit größeren funktionellen Reserven einwirkt. Wir stellen deshalb zur Erklärung der Adrenalineosinopenie die Hypothese auf, *daß das Adrenalin ein chemisch noch nicht erfaßtes hypophyso-adrenocorticales Hormonsystem aktiviert, welches parallel zum ACTH-Cortisonsystem funktioniert, aber von diesem unabhängig ist.*

Zusammenfassung

Nach einer Übersicht der bisherigen Kenntnisse über den Mechanismus der Adrenalineosinopenie wird durch experimentelle Untersuchungen gezeigt, daß bei HVL-NNR-gesunden Menschen, welche auf Cortison und auf Adrenalin mit einem deutlichen Eosinophilenabfall reagieren, die kombinierte Verabreichung der beiden Substanzen nicht

nur eine Summation, sondern eine Potenzierung der einzelnen eosinopenischen Wirkungen bewirkt. Beim hypophysektomierten Menschen und beim total adrenalektomierten Hund wird hingegen auch nach vorangehender Cortisongabe weder eine Adrenalineosinopenie, noch eine Potenzierung der Cortisoneosinopenie durch das Adrenalin beobachtet. Bei lädierter, aber nicht vollständig unterbrochener HVL-NNR-Achse (unvollständige Hypophysektomie oder Adrenalektomie, Addison mit nur partieller Zerstörung der Nebennieren), kann hingegen eine Adrenalineosinopenie, sowie eine Potenzierung der eosinopenischen Wirkung des Cortisons durch das Adrenalin erzeugt werden.

Diese Untersuchungen zeigen, entgegen der Annahme einer «peripheren» synergetischen Wirkung des Adrenalins und des Cortisons, daß die Adrenalineosinopenie an die HVL-NNR-Achse gebunden ist. Da auch die frühere Auffassung, daß das Adrenalin eine indirekte ACTH-Wirkung auslöst, durch zahlreiche Beobachtungen widerlegt wurde, wird zur Erklärung der Adrenalineosinopenie und der potenzierten eosinopenischen Wirkung bei kombinierter Verabreichung von Cortison und Adrenalin die Hypothese aufgestellt, daß das Adrenalin ein chemisch noch nicht erfaßtes hypophyso-adrenocorticales Hormonsystem aktiviert, welches parallel zum ACTH-Cortisonsystem, aber unabhängig von ihm funktioniert.

Résumé

Après avoir passé en revue les données actuelles sur le mécanisme de l'éosinopénie provoquée par l'adrénaline, les auteurs présentent le résultat de leurs recherches expérimentales sur l'homme normal, sur l'homme hypophysectomié et chez le chien surrénalectomié. Chez l'homme normal, l'action éosinopénique de la cortisone et de l'adrénaline est nette; lorsqu'on applique ces deux substances à la fois, on enregistre une éosinopénie plus prononcée que la somme de l'effet éosinopénique de chacune d'elle séparément. Il faut donc admettre une synergie de l'adrénaline et de la cortisone en ce qui concerne l'effet éosinopénique. Chez l'homme hypophysectomié et chez le chien surrénalectomié, on n'observe ni éosinopénie après adrénaline, ni synergie cortisone-adrénaline. Par contre, lorsque l'axe hypophysocorticosurrénalien est lésé sans être complètement interrompu (hypophysectomie ou adrénalectomie incomplètes, maladie d'Addison sans destruction complète des corticosurrénales), l'éosinopénie déclanchée par l'adrénaline et la synergie cortisone-adrénaline sont conservées.

Ces recherches permettent d'exclure l'hypothèse d'une simple synergie «périphérique» de la cortisone et de l'adrénaline et montrent que

l'effet éosinopénique de l'adrénaline est sous la dépendance directe de l'axe hypophyso-corticosurrénalien. Etant donné que l'ancienne conception, selon laquelle l'adrénaline agirait sur les éosinophiles par l'intermédiaire de l'ACTH, a été démentie par de nombreuses observations, les auteurs émettent l'hypothèse que l'adrénaline stimule un système hormonal hypophyso-corticosurrénalien indépendant du système ACTH-Cortisone et dont la nature chimique n'a pas encore été identifiée.

Riassunto

Dopo aver passato in rivista le attuali conoscenze sul meccanismo della eosinopenia provocata dall'adrenalina, gli autori espongono i risultati ottenuti nelle loro ricerche sperimentali, eseguite su soggetti normali, su pazienti con insufficienza cortico-surrenale, su pazienti ipofisectomizzati e su cani surrenectomizzati.

Nell'uomo normale la somministrazione contemporanea di adrenalina e di cortisone provoca una eosinopenia netta e spiccata, assai più intensa di quel che non comporterebbe la semplice somma degli effetti eosinopenici delle due sostanze separatamente somministrate. Sembra quindi verosimile ammettere, potendosi parlare più che di una sommazione, di una potenziazione dell'effetto eosinopenico di ambedue le sostanze, l'esistenza di una vera «sinergia di azione» tra adrenalina e cortisone per quel che riguarda la capacità di provocare eosinopenia.

Nell'uomo completamente ipofisectomizzato e nel cane con surrenectomia totale non è possibile dimostrare eosinopenia dopo somministrazione di adrenalina neppure se la somministrazione di questa sostanza sia stata preceduta da un trattamento con cortisone, né, in tali soggetti, è possibile dimostrare alcuna accentuazione della eosinopenia indotta dal cortisone.

Per contro, quando l'asse ipofiso-corticosurrenale sia leso, senza tuttavia essere completamente interrotto, cioè quando l'ipofisi o il surrene siano danneggiati ma non completamente distrutti (ipofisectomia o surrenectomia parziale, Morbo di Addison senza distruzione completa del surrene) possono ancora riscontrarsi, sia l'eosinopenia indotta dall'adrenalina, sia la sinergia di azione tra questa e il cortisone.

Queste ricerche permettono di affermare che l'eosinopenia da adrenalina è sotto l'influenza diretta dell'asse ipofiso-corticosurrenale e non è dovuta ad una azione sinergica «periferica» adrenalino-cortisonica.

Sulla scorta, pertanto, dei risultati ottenuti nelle ricerche sperimentali eseguite e dei numerosi dati ricavati dalla letteratura, i quali dimostrano che la vecchia concezione, secondo la quale l'adrenalina agirebbe sugli eosinofili per l'intermediarietà dell'ACTH, non può ritenersi valida,

gli autori emettono l'ipotesi che l'adrenalina agisca stimolando un sistema ormonale ipofiso-surrenocorticale, la cui natura chimica resta peraltro da identificarsi, il quale esplicherebbe la sua azione in parallelo, ma del tutto indipendente dal sistema ACTH-Cortisone.

Summary

After a review of the present knowledge of epinephrine induced eosinopenia, the results of this investigation on normal subjects, patients with adrenocortical insufficiency, hypophysectomized patients, and adrenalectomized dogs are reported.

In normal subjects, the combined administration of both epinephrine and cortisone not only provokes a summation but also a potentiation of their eosinopenic effects. The eosinopenia induced by cortisone and epinephrine given simultaneously is greater than the sum of the eosinopenic effects of each single substance given separately. In the totally hypophysectomized patient and adrenalectomized dog, no epinephrine eosinopenia can be elicited, even after previous administration of cortisone and no potentiation of the cortisone eosinopenia is observed.

When, however, the pituitary gland or the adrenal gland is damaged but not entirely destroyed (incomplete hypophysectomy or adrenalectomy, Addison's disease with partial destruction of the adrenals), the epinephrine induced eosinopenic response, as well as the potentiating effect of adrenaline on cortisone eosinopenia still can be brought out.

The above experimental facts show that the epinephrine eosinopenia depends upon the pituitary-adrenal system and is not due to a peripherical synergistic action with cortisone. Numerous observations derived from the literature rule out the possibility that epinephrine acts upon the eosinophils by way of the ACTH.

Based on the above experimental facts and on all other known factors influencing adrenaline eosinopenia, the hypothesis is advanced that epinephrine activates a pituitary-adrenocortical hormonal system as yet not chemically defined which functions in parallel but independently of the ACTH-cortisone system.

1. *Bacchus, H.*, und *Altszuler, N.:* Endocrinology **51,** 1 (1952). – 2. *Bertelli, G., Falta, W.*, und *Schweeger O.:* Z. klin. Med. **71,** 23 (1910). – 3. *Bierman, H. R., Kelly, K. H., Cordes, F. L., Byron, R. L. J., Polhemus, J.A.*, und *Rappoport, S.:* Blood **7,** 683 (1952). – 4. *Bierman, H. R., Kelly, K. H., King, F. W.* und *Petrakis, N. L.:* Science **114,** 276 (1951). – 5. *Bierman, H. R., Byron, R. L. J.*, und *Kelly, K. H.:* Blood **8,** 153 (1953). – 6. *Bierman, H. R., Kelly, K. H., Cordes, F. L., Petrakis, N. L., Kass, H.*, und *Shpil, E. L.:* Blood **7,** 533 (1952). – 7. *Billigheimer, E.:* Dtsch. Arch. klin. Med. **136,** 1 (1921). – 8. *Caramanian, M. K.:* C. R. Soc. Biol. (Paris) **145,** 829 (1951). – 9. *Chatterjea, J. B., Dameshek, W.*, und *Stefanini, M.:* Blood **8,** 211 (1953). – 10. *Danford, H. G.*, und *Danford, P. A.:* Amer. J. Physiol. **166,** 524 (1951). – 11. *Dougherty, T. F.*, und *White, A.:*

Endocrinology **35,** 1 (1944). – 12. *Dougherty, T. F.*, und *White, A.:* Science **98,** 367 (1943). – 13. *Dresner, E., Pugh, L. G. C.*, und *Wild, J. B.:* Lancet **1950**/I, 1149 (zit. nach Perlia, Ch.) Helv. med. Acta **1,** 20 (1954). – 14. *Fossey, M. B., de*, und *Deltour, G. H.:* Ann. Endocr. (Paris) **11,** 341 (1950). – 15. *Essellier, A. F., Marti, H. R.*, und *Morandi, L.:* Acta haemat. (Basel) **11,** 21 (1954). – 16. *Essellier, A. F., Jeanneret, R. L.*, und *Morandi, L.:* Blood **9,** 531 (1954). – 17. *Essellier, A. F.*, und *Koszewski, B. J.:* Beitr. Klin. Tuberk. **106,** 10 (1951). – 18. *Essellier, A. F.*, und *Wagner, K. F.:* Acta haemat. (Basel) **8,** 63 (1952). – 19. *Essellier, A. F., Kopp, E., Jeanneret, P.*, und *Morandi, L.:* Endocrinology **54,** 477 (1954). – 20. *Frey, W.*, und *Lury, S.:* Z. ges. exp. Med. **2,** 50 (1914). – 21. *Frey, W.*, und *Hagemann, E.:* Z. klin. Med. **92,** 450 (1921). – 22. *Garrey, W. E.*, und *Bryan, W. R.:* Physiol. Rev. **15,** 597 (1935). – 23. *Gaisböck, F.:* Wien. klin. Wschr. **42,** 1309 (1929). – 24. *Groisser, V. W.*, und *Ruberman, W.:* J. Lab. clin. Med. **43,** 386 (1954). – 25. *Hamilton, L. H.*, und *Horvath, S. M.:* Amer. J. Physiol. **168,** 704 (1952). – 26. *Heni, F.*, und *Mast, H.:* Z. ges. exp. Med. **117,** 282 (1951). – 27. *Hills, A. G., Forsham, P. H.*, und *Finch, C. A.:* Blood **3,** 755 (1948). – 28. *Hume, D. M.*, und *Wittenstein, G. J.:* The relationship of the hypothalamus to pituitary-adrenocortical function. Proceeding of the First Clinical ACTH Conference. Blakiston Co., 1950, 134. – 29. *Jeffries, W., Bochner, A. K.*, und *Dorfman, R. I.:* J. clin. Endocr. **12,** 924 (1952), (zit. nach Perlia, Ch.) Helv. med. Acta **1,** 20 (1954). – 30. *Labhart, A.*, und *Spengler, M.:* Acta endocr. (Kbh.) **13,** 306 (1953). – 31. *Long, C. N. H.*, und *Fry, E. G.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **59,** 67 (1945). – 32. *Lucia, S. P., Leonard, M. E.*, und *Falconer, E. H.:* Amer. J. med. Sci. **194,** 35 (1937). – 33. *Lucia, S. P., Aggeler, P. M., Husser, G. D.*, und *Leonard, M. E.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **36,** 582 (1937). – 34. *Luft, R.*, und *Olivecrona, H.:* J. Neurosurg. **1953,** 301. – 35. *Mandelstamm, M.:* Virchows Arch. path. Anat. **261,** 858 (1926). – 36. *Muehrcke, R. C., Staple, T. W.*, und *Kark, R. M.:* J. Lab. clin. Med. **40,** 169 (1952). – 37. *Nägeli, O.:* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 5. Aufl. Springer-Verlag, Berlin 1931. – 38. *Patek, A. J. J.*, und *Daland, G. A.:* Amer. J. med. Sci. **190,** 14 (1935). – 39. *Perloff, W. H., Levy, L. M.*, und *Despopoulos, A.:* J. clin. Endocr. **12,** 36 (1952). – 40. *Randolph, T. G.:* J. Allergy **15,** 89 (1944). – 41. *Recant, L., Hume, D. M., Forsham, P. H.*, und *Thorn, G. W.:* J. clin. Endocr. **10,** 187 (1950). – 42. *Reinhardt, W. O., Aron, H.*, und *L. C. H.:* Proc. Soc. exp. Biol. **57,** 19 (1944). – 43. *Robinson, W. H.* (zit. nach *Muehrcke, R. C., Stable, T. W.*, und *Kark, R. M.*): J. Lab. clin. Med. **40,** 169 (1952). – 44. *Ruppel, W.*, und *Hitzelberger, A.:* Schweiz. med. Wschr. **81,** 926 (1951). – 45. *Samuels, A. J.:* J. clin. Invest. **30,** 941 (1951). – 46. *Samuels, A. J., Hecht, H. H., Tyler, F.*, und *Carlisle, R.:* Amer. J. Med. **8,** 533 (1950). – 47. *Sandberg, A. A., Nelson, D. H., Palmer, J. G., Samuels, L. T.*, und *Tyler, F. H.:* J. clin. Endocr. **13,** 629 (1953). – 48. *Sayers, M. A.*, und *Sayers, G.:* Fed. Proc. **5,** 200 (1946). – 49. *Sayers, G.*, und *Sayers, M. A.:* Physiol. Rev. **30,** 241 (1950). – 50. *Simms, E., Pfeiffenberger, M.*, und *Heinbecker, P.:* Endocrinology **49,** 45 (1951). – 51. *Speirs, R. S.*, und *Meyer, R. K.:* Anat. Rev. **106,** 123 (1950). – 52. *Speirs, R. S.:* Amer. J. Physiol. **172,** 520 (1953). – 53. *Tanos, B., Szilasy, S., Varrè, V., Eisner, A.*, und *Olàh, F.:* Experientia (Basel) **9,** 7, 266 (1953). – 54. *Thorn, G. W.:* Blood **5,** 785 (1950). – 55. *Thorn, G. W., Forsham, P. H., Prunty, F. T.*, und *Hills, A. G.:* J. Amer. med. Ass. **137,** 1005 (1948). – 56. *Thorn, G. W.:* Transactions and studies of the college of physicians of Philadelphia. **19,** 95 (1952).