

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: 8 (1952)

Heft: 1-2: Symposium über die Beeinflussung des reaktiven Geschehens durch Hypophyse und Nebennierenrinde = Symposium on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex on biological reactions = Symposium sur l'influence de l'hypophyse et de la corticossurrénale dans les réactions biologiques

Artikel: Zur Frage der Angriffsorte von Cortison

Autor: Studer, A.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-307055>

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: 30.01.2026

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

Aus den medizinischen Laboratorien der F. Hoffmann-La Roche & Co. A.G., Basel

Zur Frage der Angriffsorte von Cortison

Von A. Studer, Basel

Einleitung

Der Wirkungsmechanismus von Cortison ist noch nicht abgeklärt. In zahlreichen Arbeiten wurde erhärtet, daß Cortison gewebliche Reaktionen zu hemmen vermag. Ob diese Hemmung sich auf das Mesenchym beschränkt oder, wie das *Green* (1) und *Coste* u. Mitarb. (2) vermuten, sich auf sämtliche Gewebe des Körpers erstreckt, bedarf noch weiterer Abklärung.

Wir haben deshalb die Wirkung von Cortison auf histogenetisch verschiedenes, in Ruhe und in Proliferation befindliches Gewebe untersucht. Der Raum gestattet weder eine detaillierte Schilderung der Versuche noch eine eingehende Besprechung der bereits riesigen einschlägigen Literatur. Es soll an dieser Stelle lediglich in Form einer Übersicht berichtet werden. Als Versuchstier wählten wir die Ratte, für einzelne Fragestellungen auch das Meerschweinchen. Nebst der üblichen qualitativen Beurteilung der histologischen Veränderungen versuchten wir, der Hemmwirkung durch Erfassung der Mitoseaktivität etwas näherzukommen. Zu diesem Zwecke behandelten wir die Tiere nach *Dustin* (3) mit Colchicin. 9–10 Stunden nach der Injektion findet man die Mitosen blockiert, ihre Anhäufung erlaubt einen quantitativen Einblick in die Mitoseaktivität eines Gewebes.

Mesenchymales Gewebe

Wenig differenziertes mesenchymales Gewebe

a) *Hormonal ausgelöste Proliferationen.* Die Behandlung von wachsenden, adrenaletomierten Ratten mit Desoxycorticosteronacetat nach *Selye* (4) führt bei reichlicher Zufuhr von NaCl zu nicht-eitrigen Polyarthritiden und zur Entstehung herdförmiger Granulome im Interstitium des Herzmuskels. Aus noch nicht abgeklärten Gründen ist der Befall der Tiere mit diesen Veränderungen sehr wechselnd, bei positivem Ausfall eines Versuches in der gleichen Versuchsgruppe jedoch recht

einheitlich. Zusätzliche, gleichzeitige Behandlung mit Cortison verhindert, wie das auch *Uehlinger* (5) findet, das Zustandekommen dieser proliferativen Reaktionen fast völlig.

b) *Chemisch-toxisch ausgelöste Proliferationen*. Durch wiederholte i.m. Injektionen eines Alkohols aus der Terpenreihe lassen sich durch chemische Reizung verursachte Gewebsschädigungen mit steriler einschmelzender Entzündung auslösen. Es kommt bald zur Bildung restituerender Granulome an der Injektionsstelle mit reichlicher Fibroblastensprossung und Neubildung von Kapillaren. Bei der cortison-behandelten Ratte kommt es ebenfalls, wenn auch in etwas geringerem Maße, zu akuter, entzündlicher Reaktion an der Injektionsstelle. Deutlich gehemmt ist jedoch die spätere Phase im Ablauf dieser reaktiven Entzündung, die Bildung des Granulationsgewebes. Während bei den Kontrolltieren die Mitoseaktivität eine sehr lebhafte ist, findet man bei den Cortisontieren nur vereinzelte Mitosen, vor allem fehlt die Bildung zusammenhängender Granulome, weshalb auch in späteren Phasen noch die eingeschmolzene, dicht leukocytär infiltrierte Injektionsstelle unmittelbar an die erhaltene, umgebende Muskulatur angrenzt. Es fehlt somit die Bildung eines bindegewebigen Mantels um die Abszeßstelle.

Die Versuche zeigen, daß Cortison proliferative Reaktionen in wenig differenziertem mesenchymalem Gewebe zu hemmen vermag, gleichgültig, wodurch diese Reaktion ausgelöst wurde. Die Hemmung der DOCA-Proliferation braucht also nicht notwendigerweise auf einen generellen Antagonismus zwischen DOCA und Cortison schließen zu lassen.

c) *Dinitrochlorbenzol-Kontaktekzem* (Versuche am Meerschweinchen, gemeinsam mit *J. R. Frey*). Am sensibilisierten Tier führt das Auftropfen einer Dinitrochlorbenzol-Lösung auf die Haut zu einer Ekzemreaktion, die sich klinisch in Rötung und Schwellung, morphologisch in Akanthose der Epidermis und zellulärer Infiltration sowie Ödem des Coriums äußert. Cortison vermag bei der Behandlung der Tiere während der Sensibilisierung und der Latenzzeit, sowie während den Erfolgsinjektionen diese ekzematösen Veränderungen weder klinisch noch morphologisch faßbar zu beeinflussen.

Daraus muß der Schluß gezogen werden, daß nicht schlechthin sämtliche Reaktionen in wenig differenziertem mesenchymalem Gewebe durch Cortison gehemmt werden.

d) *Blut- und Gewebseosinophilie nach Behandlung mit wässrigem Askaridenvollextrakt* (Versuche am Meerschweinchen, gemeinsam mit *B. Fust*). Die fehlende Hemmung des Dinitrochlorbenzol-Kontakt-

ekzems am Meerschweinchen durch Cortison könnte auf eine Speciesdifferenz zurückgeführt werden. Es war deshalb von Interesse, am Meerschweinchen eine der markantesten Wirkungen des Cortisons, die Eosinopenie, zu prüfen. Die parenterale Behandlung von Meerschweinchen mit Askaridenextrakt führt zu sofortiger, somit toxisch und nicht allergisch bedingter, Bluteosinophilie. Die i.m. Erfolgsinjektion mit Askaridenextrakt am sensibilisierten Tier ergibt eine hochgradige Gewebseosinophilie an der Injektionsstelle. Blut- wie Gewebseosinophilie lassen sich durch Cortison weitgehend hemmen, jedoch nur in relativ großen Dosen. Es besteht somit eine relative Cortisonresistenz des Meerschweinchens. Da diese Resistenz keineswegs eine absolute ist, eine Beeinflussung des Kontaktekzems mit Cortison in unseren Versuchen aber nicht möglich war, müssen wir folgern, daß das ursächliche Agens der geweblichen Reaktion doch eine nicht unwesentliche Rolle spielt für die Ansprechbarkeit des Gewebes auf Cortison; sie ist eindrucklich bei hormonal oder chemisch-toxisch verursachten Reaktionen, fehlt aber bei der allergisch bedingten Ekzemreaktion.

Mesenchymal-epitheliales und mesenchymales hochdifferenziertes Gewebe

Thymus

Wie zahlreiche andere Autoren, finden wir mit hohen Dosen Cortison an der Ratte eine rasche Einschmelzung des Thymus. Die Mark-Rinden-Grenze wird undeutlich, die Anzahl der Thymuslymphocyten nimmt ab, die Rinde schwindet, schon nach 5 Tagen bleibt nurmehr ein kleiner Rest des Organs in der ursprünglichen Lappung erhalten. Es widersteht also der histogenetisch entodermal-epitheliale Teil des Thymus, das Mark, der Cortisonwirkung länger als die mesenchymale Rinde. Bei anderen lymphatischen Geweben, wie der Milz und dem Lymphknoten, kommt die Ansprechbarkeit auf Cortison nicht so deutlich zum Ausdruck. Man findet lediglich eine gewisse Verkleinerung namentlich der Milz und, unregelmäßig, in den Lymphknoten einen herdförmig stärkeren Schwund der Lymphfollikel, besonders ihrer Keimzentren. An diesen Stellen wird eine Retikuloose vorgetäuscht. Es handelt sich dabei aber nicht um eine eigentliche Vermehrung retikuloendothelialer Elemente, auch nicht, wie das Gomori-Präparat zeigt, der silberimprägnierbaren Gitterfasern. Der große Unterschied im Verhalten von Thymus und übrigem lymphatischem Gewebe muß betont werden.

Epiphysenknorpel

Die Behandlung mit Cortison in einer Dosis, die die Zunahme des Körpergewichtes an der wachsenden Ratte fast völlig verhindert, führt

zu einer Verschmälerung des Epiphysenknorpels an der Tibia auf ungefähr die Hälfte der Norm. Die gleichzeitige Behandlung mit Testosteronpropionat bewirkt eine Hemmung des Cortisoneffektes. Die Werte für die Dicke des tibialen Epiphysenknorpels liegen bei der kombinierten Behandlung in der Mitte zwischen den Werten der Cortison- und denen der Kontrollgruppe. Testosteronpropionat vermag auch die Hemmwirkung von Cortison auf die Zunahme des Körpergewichtes geringfügig aufzuheben.

Knochenmark

Die Verfütterung von Succinylsulfathiazol während mehrerer Wochen hat an der Ratte eine schwere Leukopenie mit fast völliger Sistierung der Myelopoese im Knochenmark zur Folge (*Spicer* u. Mitarb. [6]). Innert 3 Tagen läßt sich die Myelopoese mit Folsäure wieder in Gang bringen mit fast völliger Normalisierung des Markbildes und Behebung der peripheren Leukopenie. Gleichzeitige Verabreichung von Folsäure und Cortison an die leukopenische Ratte hemmt die leukocytäre Wirkung der Folsäure keineswegs. In hochdifferenziertem Mesenchym, wie es das Knochenmark darstellt, ist also Cortison nicht imstande, proliferative Reaktionen zu unterdrücken.

Hoden

Das Keimdrüsengewebe und die Spermatogenese sind bei den mit Cortison behandelten Tieren nicht verändert.

Entodermal-epitheliales Gewebe

Dünndarm und Dickdarm

Mit Hilfe der Dustin-Reaktion mit Colchicin läßt sich die Mitoseaktivität im Darmabschnitt besonders gut erfassen. Sie ist normalerweise lebhaft und wird durch Cortison, auch bei Verwendung hoher Dosen, die völligen Schwund des Thymus verursachen, nicht gehemmt.

Schilddrüse

Für die Beurteilung der Wirkung von Cortison auf proliferierendes entodermal-epitheliales Gewebe eignet sich der Thiouracilkropf der Ratte gut. Infolge Absinkens des Thyroxingehaltes des Blutes kommt es durch Vermittlung des thyreotropen Hormons der Hypophyse zu einer morphologisch faßbaren Hyperplasie der Schilddrüse mit Kolloidschwund, Mitosenreichtum, Hyperämie, proliferierendem Epithel. Cortison vermag diese Veränderungen nicht zu hemmen.

Ektodermal-epitheliales Gewebe

Die äußere Haut ist auf Grund ihrer histogenetischen Zusammensetzung aus ektodermal-epithelialelem und mesenchymalem Gewebe in ihrer Ansprechbarkeit auf Cortison von besonderem Interesse. Die parenterale Behandlung mit hohen Dosen Cortison hat schon nach 5 Tagen eine hochgradige Atrophie der Epidermis mit einer Verschmälerung um fast $\frac{2}{3}$ zur Folge. Die Mitosen der Epidermis erfahren eine Reduktion auf $\frac{1}{5}$. Die Veränderungen der Epidermis lassen sich okularmikrometrisch und durch Zählung der Mitosen nach der Colchicinblockade objektiv erfassen. In den Haarfollikeln kommt es zu fast völliger Sistierung der sonst lebhaften Mitoseaktivität. Es zeigt sich hier eine Parallele zur Atrophie der Haut mit Bildung von Striae atrophicae beim Cushing-Syndrom. Die Atrophie umfaßt schließlich auch das Corium. Die Atrophie der Epidermis ist in einem Zeitpunkt vorhanden, in dem das Corium noch nicht betroffen ist, sie kann deshalb nicht als sekundäre Atrophie im üblichen Sinne aufgefaßt werden. Im weiteren Verlaufe des Versuches summieren sich primäre und sekundäre atrophische Veränderungen.

Hohe, per os verabreichte Dosen von Vitamin A bewirken eine Verbreiterung der Epidermis und eine lebhafte Zunahme der Mitosen. Cortison hemmt diese proliferative Wirkung von Vitamin A. Es handelt sich hier um einen Anti-Vitamin-A-Effekt. Übrige Symptome der A-Hypervitaminose, wie z. B. Spontanfrakturen der Knochen, treten trotz Cortison auf. Die unspezifische Hemmwirkung von Cortison geht auch daraus hervor, daß auf andere Weise erzielte Proliferationen der Epidermis ebenfalls gehemmt werden. So läßt sich mit Testosteronpropionat eine Verbreiterung der Epidermis um fast das Doppelte und eine Vermehrung der Mitosen um das 4fache erzielen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Testosteronpropionat und Cortison halten sich die beiden entgegengesetzten Effekte etwa die Waage. Wir haben somit ein antagonistisches Verhalten der beiden Hormone, wie wir es am Epiphysenknorpel der Tibia feststellen. Dieser Antagonismus bezieht sich aber nur auf bestimmte Gewebe. An der Samenblase fehlt er. Die durch Testosteronpropionat ausgelöste Hypertrophie der Samenblase ist durch Cortison nicht zu hemmen (Gross und Meier [7]). Einen solchen partiellen Antagonismus sehen wir auch zwischen Desoxycorticosteronacetat und Cortison. Er ist in bezug auf das wenig differenzierte mesenchymale Gewebe im Bereich der Gelenksynovia und des Interstitiums des Herzmuskels vorhanden, fehlt aber im Thymus und an der Epidermis.

In unseren Versuchen ist die Atrophie der Epidermis nach Cortison-

behandlung um so deutlicher ausgeprägt, je stärker die Mitoseaktivität gehemmt ist. Die Mitosehemmung scheint deshalb in der Pathogenese der Atrophie ein wichtiges Moment darzustellen. Es drängten sich deshalb Vergleichsversuche mit einem andern mitosehemmenden Körper auf. 2,6-Diamino-11,12-dimethyl-pteroylglutaminsäure, ein dem Amino-pterin nahestehender Folsäureantagonist, mit starker Anti-Folsäurewirkung, bewirkt an der normalen Ratte ein Abfallen der Mitoseaktivität und eine Verschmälnerung der Epidermis. In hoher Dosierung ist die mitosehemmende Wirkung stärker als die des Cortisons, die Verschmälnerung aber geringer. Dieser Unterschied gegenüber dem Cortison tritt in orientierenden Untersuchungen auch bei gleichzeitiger Behandlung mit Testosteronpropionat zu Tage. Wir vermuten, daß sich Cortison in seinem Wirkungsmechanismus von dem des Folsäureantagonisten unterscheidet und daß die hochgradige Atrophie der Epidermis durch Cortison nicht ausschließlich über die Mitosehemmung zustande kommt.

Schlußfolgerung und Zusammenfassung

An der Ratte wurde die Wirkung von Cortison auf histogenetisch verschiedenes, ruhendes und proliferierendes Gewebe untersucht. Die Mitoseaktivität ließ sich mit der Dustin-Reaktion (Blockade der Mitosen mit Colchicin) erfassen.

Das Zellteilungsgeschehen im Thymus wird durch Cortison stark gehemmt, es kommt rasch zu hochgradiger Atrophie des Organs. Cortison verhindert die Polyarthritiden und die Myocarditis mit Bildung herdförmiger Granulome nach Überdosierung von Desoxycorticosteronacetat. Restituierende Granulome nach fortgesetzter chemischer Reizung des Skelettmuskels werden durch Cortison hintangehalten. Das experimentelle Kontaktekzem gegenüber Dinitrochlorbenzol am Meerschweinchen wird durch Cortison weder klinisch noch morphologisch gehemmt. Cortison unterdrückt die nach einmaliger parenteraler Injektion von wässrigem Askaridenvollextrakt auftretende toxisch bedingte Blut-eosinophilie und die am sensibilisierten Meerschweinchen nach i.m. Erfolgsinjektion ausgelöste Gewebeeosinophilie nur bei Verwendung hoher Dosen. Von einer generellen Mesenchymhemmung durch Cortison kann somit nicht gesprochen werden. Trotz hoher Dosierung von Cortison bleibt die Mitoseaktivität unbeeinflusst in ruhendem entodermal-epitheliale Gewebe (Thiouracilschilddrüse) sowie in proliferierendem, hoch differenziertem Mesenchym (Aktivierung der Myelopoese durch Folsäure nach Succinylsulfathiazol-Schädigung des Knochenmarks).

Die Auszählung der Mitosen an der Epidermis der Ratte ergibt nach Cortison eine starke Hemmung der Mitoseaktivität und hochgradige,

okularmikrometrisch bestimmte Verdünnung der Epidermis. Die Atrophie der Epidermis ist in einem Zeitpunkt nachweisbar, in dem das Corium noch nicht verschmälert ist. Große, orale Dosen von Vitamin A und vor allem von i.m. verabfolgtem Testosteronpropionat bewirken Steigerung der Mitoseaktivität und Verbreiterung der Epidermis, die durch gleichzeitige Verabreichung von Cortison gehemmt werden. Cortison hat somit eine proliferationshemmende Wirkung.

Ein dem Aminopterin nahestehender Folsäureantagonist hat trotz stärkerer mitosehemmender Wirkung geringere Verschmälerung der Epidermis zur Folge. Die eindruckliche Atrophie der Epidermis durch Cortison kann deshalb nicht nur Folge der Mitosehemmung sein.

Das an der Epidermis festgestellte antagonistische Verhalten von Testosteron und Cortison läßt sich auch am Epiphysenknorpel der Tibia nachweisen, wo Testosteron die cortisonbedingte Verschmälerung etwas hemmt.

Für Cortison ergibt sich keine generelle, sondern eine auf einzelne Gewebe abgestimmte Hemmwirkung, deren Grad abhängig ist von der Gewebsart, dem Differenzierungsgrad des Gewebes und der Tierspecies.

Summary

The action of cortisone on the mitotic activity of histogenetically different tissues was investigated by means of the Dustin reaction (blockade of mitosis with colchicine). The cell divisions in the epidermis at rest and the epidermis brought to a state of proliferation by vitamin A or testosterone propionate, are inhibited by cortisone, while the mitotic activity in resting and proliferating entodermal-epithelial tissue (small intestine, thiouracil thyroid) is not influenced. Cortisone inhibits the formation of regenerating granulomas in damaged skeletal muscle, and also the tissue eosinophilia which occurs after intramuscular injection of ascaride extract to sensitized guinea-pigs; but on the other hand, it does not inhibit the cellular infiltration of corium in dinitrochlorbenzol eczema in guinea-pigs, nor the myelopoiesis activated by folic acid in experimental leucopenia.

1. Green, H. N.: Brit. med. J. 1950, 1165. – 2. Coste, F., Delbarre, F., Laurent, F., und Lacronigne, F.: Presse méd. 1950, 1337. – 3. Dustin, A. P.: C. r. Soc. Anatom. 1938, 205. – 4. Selye, F., Sylvester, W., Hall, C. E., und Leblond, C. P.: J. amer. med. Assoc. 124, 201 (1944). – 5. Uehlinger, E.: 16. Tagung der freien Vereinigung der Schweiz. Pathologen, Lausanne 1./2. Juli 1950 (Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakt. 13, 798 [1950]). – 6. Spicer, S. S., Daft, F. S., Sebrell, W. H., und Ashburn, L. L.: Publ. Health Rep. 57, 1559 (1942). – 7. Gross, F., und Meier, R.: Experientia 7, 74 (1951).