

(keine Tuchfasern u. dgl.) und getrocknetes Rohr aus schwer schmelzbarem blasenfreiem Glas. Der Draht wird bis an das geschlossene Ende des Röhrchens geschoben. Einige Zentimeter vor dem Draht bringt man eine einfache Kühlvorrichtung an: ein $\frac{1}{2}$ —1 cm breites um das Rohr gewickeltes Streifchen Filterpapier, auf das man Leitungswasser tropfen läßt. Man klemmt das Röhrchen in wagerechter Lage fest und erhitzt den Teil, wo der Kupferdraht liegt, langsam, zuletzt einige Minuten lang bis zum Glühen des Kupfers und Erweichen des Glases. Bei der quantitativen Quecksilberbestimmung empfiehlt es sich, das offene Rohrende zu einer Capillare auszu ziehen, um die Luftströmungen im Rohre zu verringern, die sonst Quecksilber aus dem Rohre hinausführen würden³⁾.

Das Quecksilber setzt sich an der gekühlten Rohr stelle als ringförmiger Beschlag oder in Form einzelner Ketten und Gruppen von Tröpfchen (mit Vorliebe an Un ebenheiten der Glasfläche, z. B. längs feiner Rillen) an und ist, wenn seine Menge nicht unter 0,02 mg hinunter geht, bei guter Beleuchtung vor dunklem Hintergrund meist mit bloßem Auge zu sehen. Unter dem Mikroskop lassen sich seine bei auffallendem Licht hell glänzenden, bei durchfallendem Licht schwarzen Kugelchen deutlich erkennen. Hat man sauber gearbeitet, so besteht das Kondensat ausschließlich aus den Quecksilberkugelchen. Andernfalls findet man neben dem Quecksilber noch farblose oder gelbliche feste Sublimate. Nähert sich die Quecksilbermenge der Größenordnung $\frac{1}{1000}$ mg, so macht es Schwierigkeiten, das Kondensat zu bemerken. Viel besser ist das Quecksilber(II)-jodid zu beobachten, in das sich das Quecksilber mit Joddampf leicht verwandeln läßt. Zu diesem Zwecke (ebenso wenn das Quecksilber zur quantitativen Bestimmung in Chlorid über geführt werden soll), sprengt man das erkaltete Rohr zwischen der gekühlten Stelle und dem Draht entzwei (bei quantitativen Versuchen vermeiden, daß Kupferoxyd splitterchen in den Quecksilber teil gelangen!), schiebt das Stück mit dem Kondensat in ein Reagensglas, auf dessen Boden sich einige Körnchen Jod befinden, und überläßt es bei gewöhnlicher oder ganz schwach erhöhter Temperatur einige Stunden der Einwirkung des Joddampfes. War Quecksilber vorhanden, so ist das leuchtend rote Jodid nun ausgezeichnet zu sehen, wenn man das Röhrchen aus dem Reagensglas herausnimmt und es nach kurzem Warten (bis Jodkondensate, die sich manchmal ansetzen, verdampft sind) vor dunklem Untergrund mit einer starken Lupe (10 mal. Vergrößerung) oder mit dem schwach vergrößernden binokularen Mikroskop durchmustert. Je nach der Menge sind die Jodidkristallchen in Nestern oder einzelnen Streifen angeordnet. 0,001 mg Quecksilber lassen sich mit bloßem Auge, 0,0002 mg mit der Lupe noch unzweideutig erkennen, was uns Versuche bewiesen, die wir mit bekannten Quecksilbermengen vornahmen. Aber auch noch weniger Quecksilber läßt sich finden. Bei einiger Übung kann man die Menge, wenigstens der Größenordnung nach, leidlich schätzen, so lange sie nicht über $\frac{1}{100}$ mg hinausgeht. Bei mehr Quecksilber begeht man leicht Fehler, weil sich das Jodid einmal als dünner Anflug, ein anderes Mal in Gestalt weniger, derberer Kristalle ansetzen kann.

Für die quantitative Bestimmung wird das abgesprengte Rohrstück mit dem Quecksilberkondensat in einem engen Reagensglas mit 2—3 ccm Chlorwasser behandelt. Mit der Lösung verfährt man nach 2. Die elektrolytisch gefundene Quecksilbermenge bleibt bei wenig

³⁾ Wir haben auch versucht, das Quecksilber im geschlossenen evakuierten Rohre abzudestillieren. Die Ergebnisse wurden dadurch nicht geändert.

Quecksilber nicht unerheblich, für eine bestimmte Menge jedesmal um einen annähernd gleichen Betrag, hinter der ursprünglich in der Lösung, dem Harn usw., vorhandenen zurück. Wir fanden z. B. nach dem beschriebenen Verfahren bei

- I. 11 Wasser, das 0,1 mg Quecksilber als Chlorid enthielt⁴⁾, 0,072 mg Quecksilber,
- II. 740 ccm quecksilberfreiem Harn, dem 0,1 mg Quecksilber zugesetzt waren, 0,063 mg Quecksilber,
- III. 1100 ccm Harn, der ebenfalls 0,1 mg Quecksilber enthielt, 0,071 mg Quecksilber.

Für Vergleiche reichen diese Resultate aus. Worauf die Quecksilberfehlbeträge beruhen und wo das fehlende Quecksilber bleibt, haben wir nicht festgestellt, weil wir der ziemlich schwierigen Frage nicht mehr Zeit widmen konnten, als wir ihr ohnehin schon opfern mußten, um anfänglich auftretende, die Ergebnisse viel stärker beeinflussende Schwierigkeiten zu überwinden.

4. Nachweis des Quecksilbers in der Luft.

Einige 100 l Luft werden unter Vermeidung von Gummischläuchen durch zwei dünnwandige geräumige U-Rohre (25 cm lang; erster Schenkel 20 mm, zweiter 10 mm weit) gesaugt, die sich in flüssiger Luft befinden. Bei der niedrigen Temperatur schlägt sich der Quecksilberdampf quantitativ, neben Wasser und Kohlendioxyd, in den U-Rohren nieder, wenn die Strömungsgeschwindigkeit der Luft (an einer hinter den U-Rohren befindlichen Gasuhr gemessen) 1 l je Minute nicht überschreitet. Bei weitem die Hauptmenge Quecksilber usw. befindet sich im ersten U-Rohr. In einem zur Prüfung eingeschalteten dritten gekühlten U-Rohr war kein Quecksilber mehr nachzuweisen. Das kondensierte Quecksilber wird in Chlorwasser gelöst und nach 3. qualitativ oder quantitativ bestimmt.

Wie schnell die Luft Quecksilber aufnimmt, zeigt folgender Versuch: 112 l quecksilberfreie Luft wurden schnell, minütlich 1 l, bei Zimmertemperatur über 10 ccm Quecksilber geleitet, die sich in einem kleinen Rundkolben befanden. Sie enthielten danach 0,17 mg Quecksilber, d. h. etwa 15 % der Menge, die sie bei Sättigung mit Quecksilberdampf hätten aufnehmen können. [A. 30.]

Über Sexualhormone.

Von Dr.-Ing. F. WADEHN, Danzig-Langfuhr.

(Eingeg. 10. Jan. 1926.)

Im letzten Jahrzehnt sind unsere Kenntnisse über Sexualhormone bedeutend gefördert worden. Die betreffenden Arbeiten sind fast ausschließlich in medizinischen, besonders in den schwer zugänglichen gynäkologischen Fachzeitschriften erschienen. Eine Zusammenfassung über die bisherigen Resultate ist daher vielleicht an dieser Stelle erwünscht.

Sexualhormone sind Stoffe, die von den Keimdrüsen produziert werden, und von denen man annimmt, daß sie die sexuelle körperliche und seelische Entwicklung des Organismus, in dem sie gebildet werden, bestimmen. Das Ovar bzw. der Hoden und ihre Hormone schaffen die Summe der Merkmale, die wir als sekundäre Geschlechtscharaktere bezeichnen. Die sekundären Geschlechtscharaktere sind also in der Tat „sekundär“, d. h. sie sind bedingt durch die primär vorhandenen Keimdrüsen und deren Hormone.

Es sind nicht nervöse Bahnen, auf denen die Keimdrüse ihren Einfluß ausübt, wie man früher annahm.

⁴⁾ Die Lösung wurde wie Harn genau nach der obigen Vorschrift behandelt.

Auch nach Unterbrechung jeder nervösen Beziehung zwischen der Keimdrüse und dem übrigen Körper kann ihr Einfluß voll erhalten bleiben.

Der erste, der sich mit Versuchen auf diesem Gebiet befaßte, war Berthold in Göttingen (1849). Er entfernte vier Hähnen die Hoden und pflanzte sie ihnen wieder in eine andere Stelle des Körpers ein. Berthold¹⁾ konnte feststellen, daß die Hähne, „in Ansehung der Stimme, des Fortpflanzungstriebes, der Kampflust und des Wachstums der Kämme und Bartlappen Männchen blieben“. Trotz der Lösung jeder nervösen Beziehung waren die Folgen der Kastration ausgeblieben. Der bestimmende Einfluß der Keimdrüsen mußte also auf einem anderen Wege als dem der Nervenbahn erfolgt sein. Bertholds Versuch blieb lange Zeit auf die Anschauungen ohne Einfluß, da spätere Experimentatoren seine Erfolge nicht zu wiederholen vermochten. Es waren erst Claude Bernard und besonders Brown Séquard (1889), die die Wichtigkeit dieser Gedankengänge erkannten, und die die Lehre von der „inneren Sekretion“ entwickelten.

Die Erkenntnis von dem bestimmenden hormonalen Einfluß der Keimdrüsen auf die ganze sexuelle Entwicklung, ja, auf die Richtung dieser Entwicklung, führte in den letzten Jahren Steinach zu seinen bekannten Erfolgen. Die junge männliche Ratte, die kastriert und mit einem Ovar versehen worden war, wurde ein Tier mit dem Aussehen eines Weibchens und dessen weiblichen Instinkten; umgekehrt wurde die weibliche kastrierte Ratte durch Einpflanzung eines Hodens maskulinisiert; sie wurde in Skelett, im Fell und im Gebaren ein Männchen.

Auch die auffallenden Erscheinungen, wie sie die Gravidität mit sich bringt, werden durch Hormone erzeugt. Die Anschwellung der Brustdrüsen während der Schwangerschaft, die Laktation nach der Geburt sind unabhängig von jeder Beeinflussung über die Geschlechtsnerven. Beweisend war für diese Auffassung das Experiment von Goltz und Ewald, die einer schwangeren Hündin das Rückenmark in der ganzen Ausdehnung der lumbo-sakralen Nerven (Geschlechtsnerven) entfernten. Trotzdem warf die Hündin nach normaler Tragzeit mehrere Junge und konnte sie in ausreichender Weise säugen.

Der Streit über die Produktionsstätte der die Schwangerschaftsreaktionen hervorrufenden Hormone, die in diesem Falle nicht das Ovar zu sein brauchte, führte zu den ersten Versuchen, aus den betreffenden Organen Extrakte darzustellen und sie jungfräulichen Tieren in der Hoffnung einzuspritzen, durch sie der Schwangerschaft entsprechende Erscheinungen hervorzurufen.

Auf der Naturforscherversammlung in Innsbruck 1907 gab Starling²⁾ bekannt, daß es ihm zusammen mit Lane Clayton gelungen sei, einen Extrakt aus Kaninchensößen herzustellen, der nach subkutaner Einspritzung bei weiblichen Kaninchen Schwellung der Brustdrüsen hervorrufe und in einem Falle, bei dem der Extrakt von 160 Föten nach und nach injiziert worden war, sogar zu wirklicher Milchsekretion geführt habe.

Diese Darlegung Starlings war der Beginn einer fast unübersehbaren Reihe von Versuchen zur Erforschung der Produktionsstätten, der physiologischen Eigenschaften und der chemischen Zusammensetzung der Sexualhormone.

Die Versuche wurden anfänglich mit Preßsäften oder einfachen Auszügen mit wässrigem Glycerin oder physio-

logischer Kochsalzlösung angestellt. Die Angaben darüber und über die verwendeten Mengen pflegen meist sehr ungenau zu sein.

Bei Nachprüfung der Versuche Starlings fand Foà³⁾, daß das Hormon nicht artspezifisch sei; er erhielt mit dem Extrakt von Rinderköpfen denselben Effekt. Anderseits konnten Aschner und Grigoriu⁴⁾ an Meerschweinchen feststellen, daß auch Extrakte aus Ovarien und Placenten mehr oder minder ähnlich wirkten. Die Placentarextrakte riefen regelmäßig Hyperämie und Wachstum der Brustdrüsen hervor, zuweilen Milchsekretion: „auf Druck entleerte sich Milch im Strahle“. Sie betonen aber, daß bei Tieren, die schon einmal gesäugt haben, auch durch unspezifische Mittel, z. B. Pepton Witte, eine neue Laktation in Gang gebracht werden kann. Biedl⁵⁾ und Basch⁶⁾ berichten über ähnliche Erfolge. Frank und Unger⁷⁾ sind freilich geneigt, die beschriebenen Erscheinungen als unspezifisch anzusehen. Sie erklären sie teils durch lokale Reizwirkung der sich unter der Haut verbreitenden Extrakte auf die Brustdrüse, teils glauben sie, die beobachtete Hypertrophie als Folge einer periodisch auftretenden Brunst auffassen zu können. Dem gegenüber weist Biedl darauf hin, daß Aschner und Grigoriu auch beim männlichen Tier Wachstum der Brustdrüsen und Kolostrumsekretion erhalten haben. Jedenfalls ist interessant, daß die gleich zu erwähnenden mit Hilfe von organischen Lösungsmitteln gewonnenen und z. B. auf den Uterus außerordentlich stark wirkenden Extrakte zwar auch eine beträchtliche Vergrößerung der Brustdrüsen hervorriefen, niemals aber Milchsekretion und nur selten ein spärliches Sekret.

Die Frage, ob die von Starling und von anderen erzeugte Milchsekretion die Wirkung eines besonderen — durch organische Lösungsmittel nicht extrahierbaren oder leicht zerstörten — Schwangerschaftshormons ist, oder ob sie durch einfache Reizwirkung entstanden, kann auch heute noch nicht als gelöst bezeichnet werden. Zu beachten ist die Angabe Aschners, daß die Extrakte durch Behandeln mit Alkohol oder durch Erhitzen ihre Wirksamkeit verlieren, während, wie wir noch sehen werden, das durch organische Lösungsmittel extrahierbare Sexualhormon auffallend beständig gegenüber mannigfacher Einwirkung unter anderm auch gegen hohe Temperatur ist.

Die Preßsäfte oder die Auszüge von Placenten und Ovarien mit physiologischer Kochsalzlösung wirken auf das Wachstum des Uterus kaum ein. Schickel⁸⁾ und Okintschitz⁹⁾ konnten mit ihnen und mit Präparaten des Handels nur eine Hyperämie des Uterus erzielen, seine nach der Kastration regelmäßig einsetzende Schrumpfung aber nicht aufhalten, sondern nur in vereinzelten Fällen verlangsamen.

Erfolge andern Ausmaßes wurden erst erzielt, als man sich nicht mehr damit begnügte, einfache Preßsäfte oder wässrige Auszüge zu verwenden, sondern daran ging, die hormonhaltigen Organe mit organischen Lösungsmitteln zu extrahieren, und die so erhaltenen Auszüge systematisch weiter zu reinigen. Es gelang nun in der Tat Extrakte darzustellen, die sich durch hohe Wirksamkeit im Tierversuch auszeichneten. Wenige Milli-

³⁾ Foà, zit. nach Biedl, a. a. O.

⁴⁾ Aschner u. Grigoriu, Archiv f. Gynäkologie 94, 766 [1911].

⁵⁾ Biedl, a. a. O.

⁶⁾ Basch, Archiv f. Gynäkologie 96, 204 [1912].

⁷⁾ Frank u. Unger, Archiv f. Gynäkologie 97, 183 [1912].

⁸⁾ Schickel, Archiv f. Gynäkologie 97, 409 [1912].

⁹⁾ Okintschitz, Archiv f. Gynäkologie 102, 333 [1914].

¹⁾ Zit. nach Biedl, Innere Sekretion, III. Auflage, 1916.

²⁾ Starling, Verhandlungen d. Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Ärzte 78, 1, 246 [1907].

gramm dieser gereinigten Extrakte genügten schließlich, um das Wachstum des Uterus beim jungen Kaninchen innerhalb weniger Tage in einem nicht für möglich gehaltenen Ausmaße zu beschleunigen.

Fellner¹⁰⁾ und Iscovesco¹¹⁾ waren die ersten, die diese neue Darstellungsweise benutzt haben. Die Angaben Iscovescos über die Gewinnung seiner wirksamen Extrakte sind sehr spärlich, hingegen berichtet Fellner etwas genauer über seine Methode.

Die Organe: Ovarien, Corpus luteum-Körper¹²⁾ und Placenten¹³⁾ wurden in der Fleischmaschine zerkleinert, mit dem dreifachen Volumen Alkohol auf dem Wasserbade einige Stunden erwärmt, der Alkohol abgepreßt und der getrocknete Rückstand 4 Stunden mit Petroläther im Soxleth ausgezogen. Die alkoholischen und petrolätherischen Auszüge wurden eingeeignet und mit einem Gemisch aus absolutem Alkohol und Äther aufgenommen, die Lösung filtriert, das Lösungsmittel abgedunstet und der Rückstand in Kochsalzlösung emulgiert. Eine Placenta ergab nach diesem Verfahren etwa 8 g Alkohol-Ätherextrakt, wovon nach Fellner etwa der vierte Teil aus dem Blut der Placenta entstammt. In einer späteren Veröffentlichung betont Fellner¹⁴⁾, daß ihm durch Umlösen aus 75%igem Methylalkohol eine sehr weitgehende Befreiung des Hormons von Ballaststoffen gelungen sei.

Die Tiere vertrugen den Rohextrakt im allgemeinen schlecht; von 75 Tieren, die mit Alkohol-Ätherextrakt der Placenta behandelt worden waren, überlebten nur die Hälfte die Injektion von dem 6. Teil des Auszuges einer Placenta. Nur wenige Tiere vertrugen den Extrakt einer ganzen Placenta. Die Tiere, die durchhielten, zeigten dann aber Veränderungen, die bedeutend über dem Spielraum jedes individuellen Unterschiedes lagen. Die Brustwarzen junger Tiere, anfänglich kaum tastbar, wuchsen innerhalb 14 Tagen zu einer Länge von 4–5 mm heran; sie gaben beim Pressen etwas Sekret. Besonders deutlich waren die Veränderungen am Uterus; die Dickenzunahme betrug in 2–3 Wochen das vierfache des ursprünglichen. Die nach der Kastration stets einsetzende Schrumpfung des Uterus konnte durch Injektion des Extraktes vollkommen aufgehalten werden; der Uterus der kastrierten, gespritzten Tiere zeigte eine normale und übernormale Entwicklung.

Unter dem Mikroskop, um auch auf die histologischen Verhältnisse etwas einzugehen, fiel die starke Vermehrung der Drüsen ins Auge. Sie durchsetzten die ganze Dicke der Schleimhaut. Die Schleimhaut selbst war weniger verstärkt als die Muskelschicht, auf deren Wachstum die Vergrößerung im wesentlichen beruhte. Eine ähnliche Größenzunahme sowohl in der Länge als auch in der Breite erfuhr die Scheide und zwar mit derselben Verstärkung der Muskel- und Epithelschicht wie der Uterus.

Fellner¹⁵⁾ faßt seine Ergebnisse folgendermaßen zusammen: „In der Placenta, den Eihäuten, den Corpus luteumhaltigen Ovarien sind Stoffe enthalten, welche bei subkutaner und intraperitonealer Injektion Wachstum der Mamma und Mammilla, Vergrößerung des Uterus, Brunst bzw. Graviditätserscheinungen an der Schleimhaut des

¹⁰⁾ O. Fellner, Archiv f. Gynäkologie 100, 641 [1913], Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 54, 88 [1921]; Archiv f. Physiologie 189, 199 [1921].

¹¹⁾ Iscovesco, C. r. Soc. de Biol. 72, II, 858 [1912].

¹²⁾ Corpus luteum — ein im Eierstock nach jeder Eiabstossung sich periodisch entwickelndes und sich wiederzurückbildendes lipoidreiches Gebilde.

¹³⁾ Placenta — Nachgeburt.

¹⁴⁾ O. Fellner, Bioch. Z. 147, 185 [1924].

¹⁵⁾ O. Fellner, Archiv f. Gynäkologie 100, 641 [1913].

Uterus, Vergrößerung und Graviditätserscheinungen der Vagina hervorrufen.“

Mit diesen Worten kennzeichnet Fellner treffend den gesamten Wirkungsbereich der bis jetzt dargestellten aktiven Extrakte. Auch heute ist den drei genannten Kennzeichen: Wachstum der Brustdrüsen und des Uterus und die Erzeugung der Brunst etwas Wesentliches noch nicht beizufügen.

Nicht viel später als Fellner widmete sich Herrmann¹⁶⁾ im Fränkischen Institut in Wien ähnlichen Versuchen.

Seine aus Placenta und Corpus luteum gewonnenen Extrakte zeigten bei Injektionen von 0,1–0,2 g in 6–10 Tagen ebenfalls eine erstaunliche Wirkung auf das Wachstum der Geschlechtsorgane weiblicher Kaninchen. Seine Versuche brachten die volle Bestätigung der Arbeiten Fellners.

Weiterhin prüfte Herrmann¹⁷⁾ die Einwirkung dieser Extrakte auf männliche Tiere. Hier zeigte sich ein bemerkenswerter Unterschied zwischen den einzelnen Spezies. Während bei Kaninchen und Meerschweinchen die Brustdrüsen der Männchen denselben Wachstumsimpuls empfingen wie die der Weibchen und innerhalb kurzer Zeit von kaum tastbaren Knötchen zu $\frac{1}{2}$ cm langen Warzen heranwuchsen, zeigten sich Ratten in dieser Hinsicht gänzlich unempfindlich. Wichtiger aber als dieses den Weibchen analoge Verhalten der Brustwarzen waren die tiefgreifenden Veränderungen an den männlichen Sexualorganen aller drei Tierarten, vorausgesetzt, daß die Injektionen über genügend lange Zeit (5–6 Wochen) und mit genügender Menge (0,5 g und mehr) reiner Substanz fortgesetzt worden waren. Es kam dann zu einer Schrumpfung des Hodens ähnlich der nach einer starken Röntgenbestrahlung. Im mikroskopischen Bilde zeigten die Hoden eine Entwicklungshemmung der muskulösen und drüsigen Anteile bei gleichzeitiger Vermehrung des Bindegewebes; die Spermatogenese war stark eingeschränkt. Die den Samen bewahrenden und ableitenden Organe: z. B. Nebenhoden, Samenblase und Penis wiesen ebenfalls deutliche Verkümmерungserscheinungen auf.

Diese Resultate erzielte Herrmann mit einem Extrakt, den er nach einem neuen Verfahren gereinigt hatte. Die Placenten wurden im Vakuum bei 30° getrocknet und mit Äther erschöpfend extrahiert; der Äther vertrieben und der zurückbleibende Sirup in Aceton gerührt. Die ausfallenden Phosphatide wurden abfiltriert, im Filtrat das Aceton entfernt und der Rückstand nacheinander in Äthyl- und Methylalkohol umgelöst. Es gelang so, einen großen Teil der unwirksamen Fette, Cholesterine und Cholesterinester zu entfernen. Der auf diese Weise erhaltene Sirup war schon von ausgezeichneter Wirksamkeit und wurde von den Tieren recht gut vertragen.

Die Versuche Herrmanns¹⁸⁾ zur Reindarstellung des Hormons schienen mit entscheidendem Erfolge gekrönt zu sein. Durch wiederholte fraktionierte Destillation im hohen Vakuum gelang es ihm, ein bei 197° und 0,05 mm Druck konstant siedendes Öl zu gewinnen, das chemisch einheitlich war, und das er für den Träger der Wirkung ansprach. Herrmann beschreibt diesen Körper als leicht schillerndes, in der Kälte dickes, nicht kristallisierendes Öl mit terpentinartigem Geruch. Das

¹⁶⁾ E. Herrmann, Monatsschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 41, 1 [1915].

¹⁷⁾ E. Herrmann u. M. Stein, Zentralblatt f. Gynäkologie 22, 246 [1919]; 44, 1449 [1920].

¹⁸⁾ E. Herrmann, Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 41, 1 [1915].

Öl gibt starke Cholesterin- aber keine Gallensäurereaktion, ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich und hat die Summenformel: $C_{32}H_{62}O_2$. Es ist nach Fränkel und Honda¹⁹⁾ ein Cholesterinabkömmling. Die genannten stellten das Oxim, das Phenylhydrazone, den Benzoesäureester, ein Tetrabromderivat und eine Bariumverbindung her und schlossen, daß sich eins der Sauerstoffatome in einer Carbonylverbindung befinden müsse. Keins der hergestellten Derivate zeigte die geringste Neigung zur Kristallisation.

Die Angaben Fränkels und Hondas über die Wirkung des untersuchten Öls sind zurückhaltend. Sie geben an, daß das im Hochvakuum erhaltene Öl weniger wirksam sei als der Sirup vor der Destillation.

Faust²⁰⁾ hat ganz neuerdings das Herrmannsche Verfahren weiter ausgebaut. Er reinigt den nach Herrmann gewonnenen Extrakt durch mehrfaches Ausfrieren der Acetonlösungen bei -80° und durch Ausschütteln der ätherischen Lösung mit Alkalikohle und entfernt dadurch die begleitenden Fettsäuren. Die nun folgende Vakuumdestillation ergibt bei Drucken von 0,1—0,2 mm und 170 — 200° eine hochwirksame Fraktion, die nach erneuter Destillation ein gelbes einheitliches Öl liefert. In diesem Öl sieht Faust ebenfalls das reine weibliche Sexualhormon in Substanz. Es besteht nur aus drei Elementen: Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff, gibt keine Cholesterinreaktion und ist eine stark ungesättigte Verbindung, die in organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist. Die Ausbeute ist sehr knapp; aus 50 kg Placentapulver werden nur einige Gramm reine Substanz erhalten. 4—10 mg des Öls erzeugen bei jungen weiblichen Kaninchen in 6—8 Tagen eine mächtige Vergrößerung des Uterus.

Nach dem Verfahren von Herrmann arbeiteten auch Schröder und Goerbig²¹⁾. Ihre Erfolge mit weiblichen Kaninchen entsprachen durchaus den Angaben Fellners und Herrmanns. Die Ergebnisse über die Wirksamkeit des Extraktes auf männliche Tiere weichen aber durchaus von denen Herrmanns ab. Sie verwandten Placentarextrakt und fanden bei Anwendung von etwa 0,5 g reiner Substanz nach zehn Tagen bei jungen männlichen Kanichen nicht nur ein Wachstum des sogenannten Uterus masculinus, das auch Herrmann beobachtet hatte, sondern auch eine makroskopisch und mikroskopisch eindeutig feststellbare Verdickung und Auflockerung der Schleimhaut und Muskelschicht der ableitenden Samenwege. Nebenhoden, Samenleiter und Penis hatten an Stärke und Fülle zugenommen. Der Hoden war unverändert und zeigte überall gute Spermatogenese. Sie schreiben diese abweichenden Resultate dem Umstande zu, daß sie Placentarextrakt, Herrmann aber Corpus luteum-Extrakt zu diesen Versuchen verwandt hatten.

Weiter stellten Schröder und Goerbig aus anderen Organen eine Reihe von Extrakten her. Nieren- und Milzextrakte erwiesen sich als wirkungslos, deutlich wirksam aber Extrakt aus dem Uterus und noch stärker Extrakt aus der Leber weiblicher und männlicher Leichen. Die Wirksamkeit des Leberextraktes entsprach etwa dem zehnten Teil der des Placentarextraktes.

Bemerkenswert ist die Feststellung von Guggisberg²²⁾, daß in Fällen, in denen die Kastration längere Zeit — $3\frac{1}{2}$ Monate — zurücklag, selbst große Dosen des

¹⁹⁾ S. Fränkel u. Honda, Bioch. Z. 141, 379 [1923]; Handb. d. biolog. Arbmet., V, 3 B, 2, 255.

²⁰⁾ Faust, Schweiz. med. Wochenschr., 575 [1925].

²¹⁾ Schröder u. Goerbig, Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkologie 83 [1921].

²²⁾ Guggisberg, Schweiz. med. Wochenschr. 114 [1925].

Hormons nicht mehr eine Atrophie des Uterus zu verhüten oder rückgängig zu machen vermochten. Guggisberg schließt daraus, daß die placentaren Wachstums-hormone nur dann wirken, solange der Uterus unter der Sensibilisierung des Ovariums steht.

Einen wichtigen Fortschritt brachten in neuester Zeit die Arbeiten von Allen und Doisy²³⁾.

Bislang standen als Kriterien für die Wirksamkeit eines Extraktes oder einer Extraktfraktion nur das Wachstum des Uterus oder der Brustwarzen junger Versuchstiere zur Verfügung. Der Uterus ist ein viel empfindlicherer Anzeiger als die Brustdrüse. Seine Kontrolle macht aber die Tötung des Versuchstieres schwer vermeidlich, da operative Leibesöffnung bei Versuchen mit einer größeren Anzahl von Tieren zu umständlich ist. Auf alle Fälle ist jedes Tier nur einmal für den Versuch zu brauchen. Was das bedeutet, geht aus den Protokollen Fellners hervor, nach denen er für seine Arbeiten auf diesem Gebiete weit über 2000 Tiere hat opfern müssen.

Allen und Doisy fanden in der kastrierten weißen Ratte oder Maus ein sehr einfaches und sehr brauchbares Versuchsobjekt. Die weibliche Ratte durchläuft nach ihren Forschungen in etwa acht Tagen einen Brunstzyklus, der seinen Ablauf nicht nur in der Beschaffenheit der Vaginalschleimhaut, sondern auch in der des Scheidensekrets eindeutig ausdrückt. Die Vaginalabstriche, die technisch keine Schwierigkeiten bieten, zeigen folgendes Bild: Im Proöstrus (Östrus = Brunst) finden sich Leukocyten und Epithelien, im Östrus treten typische kernlose durch Eosin gut gefärbte Schollen auf, die 2—3 Tage bestehen bleiben, und im Metöstrus Leukocyten Platz machen. Dieses Schollenstadium hebt sich klar heraus und ist durchaus typisch für Weibchen mit funktionierendem Ovar; bei kastrierten Tieren fehlt das Schollenstadium stets. Injektionen von Extrakten, die das weibliche Sexualhormon enthalten, lösen nun den Zyklus von neuem aus. Extrakte aus andern Organen sind wirkungslos. Ein weiterer Vorteil dieser Methode beruht darauf, daß nun zum ersten Male eine Art von Dosierung möglich ist. Diejenige Menge Hormon, die im Laufe eines Tages eingespritzt, innerhalb 2—3 Tagen den normalen Zyklus wieder hervorruft, nennen Allen und Doisy eine Ratteneinheit „R. E.“. Sie entspricht 0,31 mg ihres wirksamsten Präparates.

Allen und Doisy verwandten als Ausgangsmaterial für ihre besten Extrakte die Follikelflüssigkeit aus den Ovarien von Schweinen. Die Follikelflüssigkeit entstammt dem das reifende Ei umgebenden Bläschen, „Follikel“. Hormonhaltig fanden sie ebenfalls Extrakt aus Placenta und Uterus, nicht wirksam aber im Gegensatz zu den Befunden vieler anderer Autoren den Extrakt aus Corpus luteum-Körpern. Sie geben an, daß 1 kg Follikelflüssigkeit 2000 R. E. enthält, 1 kg Placenta 700 bis 800, Ovarien ohne Follikel 80—160 R. E. im kg enthalten. Nach ihrer Ansicht ist das reifende Ei die alleinige Produzentin des Hormons, die andern Organe sind nur Stapelplätze für die in das Blut gesandten Anteile. Sie bereiteten den Extrakt aus den Follikeln in einer den bekannten Verfahren sehr ähnlichen Weise. Sie fällten aus dem Follikelsaft die Eiweißkörper mit Alkohol, reinigten den Rückstand nach dem Abdunsten durch wiederholtes Lösen und Fällen in Aceton, kaltem Alkohol und wasserfreiem Äther.

Über die chemische Natur des Hormons gehen die

²³⁾ E. Allen u. Doisy u. Mitarbeiter, Journ. of the American Medical Association 81, 819 [1920]. American Journ. of Anatomy: 34, 183 [1924/25]. Journal of Biological Chemistry 61, 709 [1924].

Ansichten noch weit auseinander. Während Allen und Doisy²⁴⁾ sich der Ansicht von Herrmann²⁵⁾ und Faust²⁶⁾, daß das Hormon ein lipoideähnlicher Körper sei, anzuschließen geneigt sind, weisen Zondek²⁷⁾, Loewe²⁸⁾, Glimm und Wadehn²⁹⁾ auf den hydrophilen Charakter der reinsten von ihnen dargestellten Hormonfraktionen hin. Loewe hat wässrige Lösungen des Hormons, die nur 20% organisches Lösungsmittel enthielten, darstellen können. Auch Zondek gibt an, daß er das Hormon in wasserlöslicher Form, über deren Darstellung weitere Mitteilung aussteht, erhalten habe. Glimm und Wadehn haben fast klare Lösungen ihrer wirksamsten Fraktionen in sehr verdünntem Ammoniak erhalten. 10 mg dieser Fraktion genügen, um innerhalb 4 Tagen den Uterus des vierwöchigen Kaninchens um das Vielfache zu vergrößern.

Diese widersprechenden Angaben lassen kaum einen andern Ausweg als die Annahme, daß die angewandten Substanzen noch nicht genügend rein waren, und daß das Hormon in jeder von ihnen nur einen Teil des Gewichts ausmachte.

Freilich wäre auch die Möglichkeit zu überdenken, daß die verschiedenen Untersucher nicht dasselbe Hormon in der Hand gehabt haben, sondern daß es vielleicht mehrere weibliche Sexualhormone gibt, die sich in ihrer Wirkung teilweise überdecken. Eine sorgfältig vergleichende Prüfung der Extrakte auf den beiden Hauptgebieten ihrer Wirksamkeit, der Wachstumsbeeinflussung des Uterus und der Brunsterscheinung ist jedenfalls noch nicht erfolgt*).

Wie alle Arbeiten einmütig bekunden, ist das Hormon thermostabil und erträgt zweifellos Temperaturen über 100°, ohne sonderlich an Wirksamkeit einzubüßen. Nach Allen und Doisy ist es beständig bei Verseifung mit Alkalien und Säuren in der Kälte und scheint weder stark saure noch basische Gruppen zu besitzen.

Therapeutisch sind das Hormon oder die hormonhaltigen Zubereitungen noch kaum benutzt worden. Wenig gereinigte Extrakte haben auch sehr unangenehme Begleitwirkungen. Herrmann empfiehlt sein gereinigtes Produkt bei „ovarigenen“ Blutungen, aus der Beobachtung heraus, daß das Ovar der behandelten Tiere in vielen seiner Versuche an Größe zurückgeblieben war. Schröder und Goerbig versuchten diese Substanz in Fällen von Infantilismus anzuwenden, mußten ihre Versuche aber aufgeben, da die Injektionen zu schlecht vertragen wurden. Guggisberg hatte zwar keine Schädigung bei einem Extrakt eigener Herstellung, sah aber keinen Erfolg. Fellner³⁰⁾ endlich hält aus theoretischen Gründen und wegen einer Reihe erfolgreicher Versuche an Mäusen die Corpus luteum- und Placentar-Extrakte für wirksam gegenüber dem Karzinom. Die im Handel befindlichen Ovarialpräparate sind am Tier geprüft ganz oder fast wirkungslos. Loewe³¹⁾ berechnet,

dass zur Auslösung eines Östrus- (Menstruations-) Zyklus beim Menschen, 750—2500 der im Handel üblichen Tabletten als Einzeldosis notwendig wären.

Sind unsere Kenntnisse über weibliche Sexualhormone noch sehr lückenhaft, so wissen wir von den männlichen Sexualhormonen nichts, als daß sie eben vorhanden sein müssen. Fellner arbeitete Hoden nach dem Verfahren auf, mit dem er wirksame Extrakte aus den Ovarien und Placenten erhalten hatte. Bei der Prüfung am Tier zeigten nun diese Hodenauszüge dieselbe wachstumssteigernde Tendenz auf den Uterus junger weiblicher Kaninchen, wie sie aus den Versuchen mit Placentar-Extrakten bekannt waren. War schon diese Erscheinung unerwartet, so setzte die Prüfung am männlichen Tier vollends in Erstaunen. Die Hoden des gespritzten Tieres schrumpften, die Spermogenese wurde vernichtet, die ableitenden Samenwege verkümmerten.

Diese Folgen der Injektion von Hodenextrakten sind nicht ohne weiteres zu erklären. Nach Halban gibt es nur ein Sexualhormon, das in verschiedenen Quantitäten verschieden wirkt. Zur Ausbildung der Geschlechtscharaktere sind bei Männchen und Weibchen nicht verschiedene Hormone notwendig, sondern nur das Vorhandensein überhaupt eines sexuellen Reizstoffes. Schröder und Goerbig's Resultate liegen in dieser Richtung. Biedl vertritt die Auffassung von der ursprünglichen Zweigeschlechtlichkeit der Keimdrüsen, so daß Möglichkeiten zur Entwicklung nach jeder der beiden Richtungen in ihnen schlummern. Für gewöhnlich überwiegt die Entwicklung des einen Anteils durchaus. Sind aber beide Gewebsarten im Hoden vorhanden, so ist es eigentlich selbstverständlich, schließt Fellner, daß aus ihnen das in freilich sehr geringer Menge produzierte weibliche Hormon zu gewinnen ist. Die einfachste Erklärung bietet die große Empfindlichkeit des Samen produzierenden Gewebes gegenüber Schädigungen aller Art. Die Schädigungen, die durch Einspritzungen des noch ungenügend gereinigten Extraktes hervorgerufen werden, sind nicht so gering, als daß man sie nicht auch bis auf weiteres für die Zerstörung des Hodens verantwortlich machen könnte.

Das aus den Hoden von Poehl isolierte Spermin stand eine Zeitlang im Mittelpunkt des Interesses. Seine Wirkungen sind gering, es ist nicht imstande, die Schrumpfung der ableitenden Samenwege nach Kastration aufzuhalten. Seine Fähigkeit, Ermüdungserscheinungen zu beseitigen, brachten ihm den Ruf eines Oxydationsferments.

Bei der großen Sparsamkeit, mit der es der Natur gelingt, ihre großen Aufgaben zu bewältigen, darf man vielleicht die Vermutung aussprechen, daß das weibliche und männliche Sexualhormon chemisch in naher Beziehung zueinander stehen mögen.

Von den drei Gebieten der „Biokatalyse“, dem der Enzyme, der Vitamine und der Hormone ist das letzte vom Chemiker wegen vieler technischer Schwierigkeiten am wenigsten bearbeitet worden. Doch ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß Erfolge auf diesem Gebiete von erheblicher praktischer Tragweite sein würden. Haben uns doch die Arbeiten über Inkretstoffe schon jetzt einige der wichtigsten Heilmittel der Neuzeit beschert!

Eine kürzlich erschienene Arbeit von Evans und Burr³²⁾ „das antistabile fettlösliche Vitamin E“ bringt die Beschreibung eines Sexualvitamins, die sehr interessante Beziehungen zwischen den beiden Biokatalysatoren — Vitaminen und Hormonen — vermuten läßt. Die Gegenwart dieses Sexualvitamins ist in der Nahrung zur

²⁴⁾ Allen u. Doisy, a. a. O.
²⁵⁾ Herrmann, a. a. O.
²⁶⁾ Faust, a. a. O.
²⁷⁾ Zondek u. Aschheim, Klin. Wochenschrift. 1925, 1388.
²⁸⁾ Loewe, Zentralblatt f. Gynäkologie. 1925, 1735.
²⁹⁾ Glimm u. Wadehn, Bioch. Z. 166, 155, [1925].
³⁰⁾ Nachschrift bei der Korrektur: Laqueur und Mitarbeiter (Deutsche med. Wochenschrift 1926, S. 4) haben das Hormon ebenfalls in wässriger Lösung erhalten. Die Reinheit dieses Präparates ist so groß, daß eine wässrige Lösung (2 ccm), in der sich 20 Mäuseeinheiten befinden, beim Trocknen bei 50° keinen wägbaren Rückstand mehr gibt.
³¹⁾ O. Fellner, Münchener med. Wochenschr. 17, 676 [1925].
³²⁾ Evans u. Burr, Proc. National Acad. Sc. Washington 11, 334 [C 1925 II, 2000].

Entwicklung der Geschlechtsreife notwendig. Es ist von den genannten Autoren weitgehend isoliert worden und ist in seinen Eigenschaften — Löslichkeit, Thermostabilität und Destillierbarkeit — dem von Faust beschriebenen Sexualhormon auffallend ähnlich. [A. 15.]

Erfahrungen betr. Untersuchungsmethoden von Transformatoren-, Schalter- und Turbinenölen.

Von Dr. phil. G. BAUM, Wattenscheid.

Vorgetragen auf der Nürnberger Hauptversammlung in der Sonderabteilung des Fachausschusses für Brennstoff- und Mineralölchemie des Vereins deutscher Chemiker.

(Eingeg. 2. Febr. 1926)

In erschreckender Weise mehren sich in der letzten Zeit die Meldungen über Schalterbrände, häufen sich die Klagen über rasche Verschlechterung der Transformatorenöle und schnelle Alterung der Turbinenöle. Die Folge ist, daß eine ganze Anzahl führender Fachleute in Wort und Schrift die Angelegenheit bearbeitet. In erster Linie befassen sich die Arbeiten mit der Frage, wie man die Eignung der Erdölaffinaten feststellt, sie gehen aber ganz an der betrüblichen Tatsache vorbei, daß die Öle tatsächlich so schlecht geworden sind, und worin der Grund der Verschlechterung liegt. Früher war das anders! Vor dem Kriege war es die Regel, daß Transformatoren-, Schalter- und Turbinenöle jahrelang ohne Anstände ihren Kreislauf verrichteten. Vor zwei Jahren traf ich in einem Betriebe sogar noch ein Turbinenöl aus der Vorkriegszeit, das also wenigstens neun Jahre im Betrieb gewesen war.

Die physikalisch-chemische Prüfung der genannten Öle erstreckt sich auf die Feststellung des spezifischen Gewichtes, des Flamm- und Stockpunktes, der Viscosität, der Säurezahl, des Gehaltes an Hartasphalt, Wasser, Asche und der mechanischen Verunreinigungen, wozu noch bei Turbinenöl die Untersuchung auf die Emulgierfähigkeit und Abwesenheit von fetten Ölen kommt. Alle Verfahren sind bekannt¹⁾ einfach und von jedem Betriebslaboratorium mit der vorgeschriebenen Apparatur leicht auszuführen.

Wesentlich anders liegt die Sache bei den besonderen Prüfungsverfahren, nämlich der Bestimmung der Durchschlagfestigkeit bei Transformatoren- und Schalterölen und der Bestimmung der Verteerungszahl bei diesen und Turbinenölen.

Die Bestimmung der Durchschlagfestigkeit setzt einen mehr oder weniger kostspieligen Prüfapparat voraus, von denen der von Siemens-Halske wohl der bekannteste ist. Die Durchschlagfestigkeit soll 60 KV/cm nicht unterschreiten. Während diese Vorschrift zuerst als sehr scharf vielfach angefochten worden ist, haben ausführliche Untersuchungen den Beweis erbracht, daß die Untersuchung lediglich eine Prüfung auf Abwesenheit von Wasser und mechanischen Verunreinigungen, wie Stoffasern u. dgl. ist. Denn jedes noch so minderwertige Erdölaffinat hat in völlig trockenem, faserfreien Zustande eine Durchschlagfestigkeit, die über 60 KV/cm liegt. Während also die Prüfung auf Durchschlagfestigkeit oder vielmehr die dadurch festgestellte Wasserfreiheit vor dem Einfüllen des Öles in den Transformatordringend erforderlich ist, spielt sie bei Schalterölen keine wesentliche Rolle. Bei diesen Ölen werden ganz andere Anforderungen gestellt als an Transformatorenöle; sie sollen lediglich den bei der Schaltung entstehenden Fun-

ken schnell auslöschen. Es wäre daher für diese Ölsorte eine Prüfung auf Isolierfähigkeit auszuführen. Die Wissenschaftler finden hier noch ein völlig unbeackertes Arbeitsfeld.

Hatten wir es bisher mit Untersuchungsverfahren zu tun, die allgemein als gut und einwandfreie Ergebnisse liefernd anerkannt sind, so ist dieses bei der Bestimmung der Verteerungszahl nicht der Fall. Bekannt und gebräuchlich sind in Deutschland drei Verfahren: 1. Das kürzeste mit Natriumsuperoxyd, das sogenannte A.E.G.-Verfahren; 2. Das nach Schwarz-Marcusson, bei dem das Öl 50 Stunden auf 120° erwärmt wird und 3. das für Schiedsanalysen vorgeschriebene Verfahren, bei dem das Öl 70 Stunden auf 120° erwärmt wird, wobei je Sekunde zwei Blasen Sauerstoff durchgeleitet werden. Alle drei Verfahren liefern verschiedene Ergebnisse, die sich nicht miteinander vergleichen lassen. Für das Betriebslaboratorium wäre die A.E.G.-Methode erstrebenswert, da die meisten derartigen Laboratorien gar nicht in der Lage sind, die beiden anderen Verfahren einwandfrei durchzuführen. Erst recht gilt dieses von den noch weitergehenden Vorschlägen, die Dauer der Versuche auf 100, 300 ja 1000 Stunden auszudehnen. Ich bin der Ansicht, daß es sich doch ermöglichen läßt, zwischen den durch längere Dauer festgestellten Ergebnissen und den durch Natriumsuperoxyd erzielten Zahlen eine Vergleichsmöglichkeit zu schaffen. Die vielen Schwankungen liegen vielleicht an der wechselnden Zusammensetzung des Natriumsuperoxydes. Hier müßte sich doch leicht durch Festlegung des Titers ein Ausweg finden. Erhebliche Differenzen sind festgestellt beim Vergleich der Ergebnisse zwischen der Schwarz-Marcusson'schen und der Schiedsmethode. Hierbei ist die Frage noch ungeklärt, ob der Sauerstoff nötig ist, oder ob es richtiger ist, in Anlehnung an die Betriebsverhältnisse die Luft als Reaktionskörper zu nehmen. Besonders die Untersuchungen von Dr. von der Heyden und Dr. Typke (Petroleum 22) zeigen ganz erhebliche Differenzen bei den verschiedenen Untersuchungsverfahren, vor allem bei den russischen Ölen, welche bei Gegenwart von Sauerstoff wesentlich höhere Verteerungszahlen zeigen als ohne Sauerstoff. Da die Betriebsergebnisse der letzten Zeit gerade diese Öle als besonders geeignetinstellen, so neige ich zu der Ansicht, daß die Schiedsmethode nicht das richtige Bild zeigt, daß vielmehr der Sauerstoff durch Luft zu ersetzen ist. Ob ein Durchleiten nötig, oder ob Diffusion genügt, müßten weitere Versuche klären. Dr. Heyd hat neuerdings das Dezimalsystem vorgeschlagen, 100 Stunden bei 100° mit je 100 Blasen Luft in der Minute. Natürlich müßte die zugelassene Verteerungszahl entsprechend dem Untersuchungsverfahren verändert werden. Mein Vorschlag geht dahin, daß eingehende Versuche die Frage klären, wie weit man die A.E.G.-Methode mit einem genau typisierten Natriumsuperoxyd mit den Ergebnissen einer längeren Luftbehandlung bei 100° vergleichen kann, an Hand dieser Versuche für Betriebslaboratorien das erstere Verfahren einzuführen und die Bedingungen entsprechend festzulegen.

Die Frage, ob alle die mit so großer Sorgfalt von den Genannten durchgeführten Laboratoriumsversuche der vielen Arbeit wert sind, muß ich verneinen, denn Transformatoren-, Schalter- oder Turbinenöle, welche nach der schärfsten Untersuchungsmethode Verteerungszahlen haben, die weit unter der Höchstgrenze liegen, zeigendurchaus nicht stets günstige Betriebsergebnisse. Wissen wir überhaupt, ob die Verbindungen, welche wir durch die Verteerungszahl erfassen, wirklich schädlicher Natur sind? Setzen sie die Durchschlagfestigkeit herab, bilden sie

¹⁾ Siehe Richtlinien für den Einkauf und die Prüfung von Schmiermitteln, IV. Aufl. 1925, Verlag Stahleisen.