

führt haben, sowie an die Arbeiten von O. Warburg⁴¹⁾ über das Atmungsferment.

Ganz außer Betracht haben wir in diesem Bericht die Röntgenspektroalanalyse gelassen, die ebenfalls eine immer steigende Bedeutung für die Praxis erreicht, und deren Erfolge etwa bei der Auffindung der neuen Elemente Hafnium, Masurium, Rhenium und ILLINIUM in aller Erinnerung sein dürften. [A. 139.]

Zu den Ausführungen des ersten Teiles dieses Aufsatzes⁴²⁾ über die spektroskopische Bestimmung der Dissoziationswärmen

⁴¹⁾ Warburg, Naturwiss. 16, 345 [1928]. ⁴²⁾ loc. cit.

möchte ich noch einige Worte nachtragen, die sich auf die Reihenfolge der diesbezüglichen Veröffentlichungen beziehen. Die Entwicklung der Grundprinzipien der Methode und ihre erste Anwendung findet sich in einem Vortrag von Franck aus dem Jahre 1925 (Trans. Faraday Soc. 1925). Die Arbeit von Witmer ist nicht vor, sondern gleichzeitig oder etwas später als die von Birge und Sponer entstanden. Witmer gebührt das Verdienst, als erster die Berechnung aus dem Emissionspektrum durchgeführt zu haben, und zwar gleich an dem wichtigen Beispiel des Wasserstoffs. Die Auffindung der Methode der spektroskopischen Bestimmung der Reaktionswärmen als solchen ist aber das Werk von Franck und seinen Mitarbeitern Sponer und Dyrmond.

Über den gegenwärtigen Stand der Hormonforschung.

Von Priv.-Doz. Dr. FRITZ LAQUER, Elberfeld.

Vorgetragen in der Fachgruppe für medizinisch-pharmazeutische Chemie der 41. Hauptversammlung des Vereins deutscher Chemiker am 1. Juni 1928 in Dresden.

(Eingeg. 28. Juli 1928.)

Wie aus dem Vortrag von Prof. Stepp ersichtlich, bestehen zwischen Hormonen und Vitaminen mannigfache Beziehungen. Nicht nur, was ihre Wirkungsweise innerhalb des menschlichen und tierischen Organismus betrifft, sondern vor allem auch hinsichtlich der Methoden, welche die physiologische Chemie anzuwenden hat, um der Wirkung und der chemischen Natur dieser Stoffe auf die Spur zu kommen.

Die auf dem Hormongebiet geleistete Forschungsarbeit hat gerade in den letzten Jahren an Ausdehnung stark zugenommen und zu einer großen Reihe auch praktisch wichtiger Entdeckungen geführt. Bei dem Versuch, den gegenwärtigen Stand dieser Arbeiten zu schildern, ist es natürlich unmöglich, hier auch nur die wichtigsten Veröffentlichungen zu erwähnen oder gar ein lückenloses Bild zu geben¹⁾. Ich muß daher eine Auswahl treffen, die mehr die allgemeinen Gesichtspunkte in den Vordergrund stellt. Hierzu erscheint es mir notwendig, zunächst die Grundlagen zu beschreiben, von denen die Erforschung eines jeden Hormons auszugehen hat, und den Weg zu zeigen, der hierbei zurückzulegen ist. Erst wenn diese allgemeinen Vorfragen erledigt sind, will ich versuchen, für jedes der bisher bekannten Hormone anzugeben, an welcher Stelle dieses oft recht mühevollen Weges man gerade hält.

Daß hierbei etwas schematisch verfahren werden muß und die Auswahl des Stoffes stark subjektiv ausfallen wird, läßt sich schwer vermeiden, wenn man mit der verfügbaren Zeit auskommen will.

A. Allgemeiner Teil.

Der im theoretischen Sinne ideale Vorgang, der sich bei der Erforschung eines Hormons abspielen sollte, und sich in dieser oder ähnlicher Weise bei der historischen Betrachtung des Gebietes auch tatsächlich auffinden läßt, ist der folgende: Zunächst muß von einer anatomisch abgrenzbaren Drüse mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit bewiesen werden, daß sie spezifische Stoffe unmittelbar an das Blut abgibt, denen im Innern des Körpers bestimmte, für den normalen Ablauf des Lebens wichtige Aufgaben zufallen. Diese Annahme gründet sich sehr häufig auf klinische Beobachtungen. Wir sehen, daß an der Wiege eines Hormons, wie so oft bei grundlegenden biologischen Entdeckungen, ein Arzt ge-

standen hat, der intuitiv den Zusammenhang eines scharf umrissenen, oft von ihm selbst erst aufgestellten Krankheitsbildes mit dem Versagen einer bestimmten Drüse erkannt hat. So konnte Addison das nach ihm benannte Bild der Addison'schen Krankheit auf den Ausfall der Nebennierenfunktion zurückführen, um eines der ersten Beispiele aus der Klinik der inneren Sekretion zu nennen.

Eine weitere Stütze für den angenommenen Zusammenhang zwischen der inneren Sekretion eines bestimmten Organs und den krankhaften Störungen, die bei seinem Versagen auftreten, den sogenannten „Ausfallerscheinungen“, liefert dann häufig das Tierexperiment. So war, um ein bekanntes Beispiel anzuführen, schon verschiedentlich ein Zusammenhang zwischen der Zuckerkrankheit und der Funktion der Bauchspeicheldrüse vermutet worden. Der endgültige Beweis jedoch, daß dem Pankreas neben der als äußere Sekretion bezeichneten Produktion von Verdauungsfermenten auch eine in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifende innere Sekretion zukomme, konnte erst durch die Entdeckung von v. Mering und Minkowski erbracht werden. Es gelang ihnen, bei Hunden durch operative Entfernung der Bauchspeicheldrüse ein Krankheitsbild zu erzeugen, das mit dem menschlichen Diabetes weitgehend übereinstimmt.

Mit den erwähnten Tierexperimenten ist aber die chemische Seite des Problems, nämlich die Auffindung des von der innersekretorisch wirksamen Drüse gebildeten Stoffes, noch keineswegs gelöst. Gerade das angeführte Beispiel der Bauchspeicheldrüse zeigt, daß oft noch ein Menschenalter vergehen kann, ehe der Weg der chemischen Darstellung eines bestimmten Hormons offen steht. Der Grund hierfür liegt darin, daß es technisch offenbar kaum möglich ist, am ganzen Tier, dem eine bestimmte Hormondrüse entfernt ist, durch Einverleibung dieser Drüse oder aus ihr hergestellter Präparate die chemische Natur des wirksamen Stoffes aufzuklären. Es ist zwar sehr häufig gelungen, auch beim Tier die Ausfallerscheinungen teils durch Verfütterung der fehlenden Drüse, teils durch Injektion wirksamer, aus ihr hergestellter Lösungen zu beheben. Besonders leicht gelingt das beispielsweise bei der Schilddrüse, die wir noch besprechen werden. Aber zur systematischen chemischen Erforschung, zur Abtrennung des Hormons von den Eiweißkörpern und vielen andern unspezifischen Begleitsubstanzen, zur Prüfung all der ungezählten Fraktionen, Fällungen, Lösungen usw., die bei diesen mühevollen Isolierungsarbeiten zu untersuchen sind,

¹⁾ Etwas ausführlichere Literaturangaben finden sich in dem kürzlich erschienenen Buche des Verfassers: „Hormone und innere Sekretion“ (Bd. 19 der Wissenschaftl. Forschungsberichte), Verlag Th. Steinkopff, 1928.

dazu ist ein lebendes operiertes Tier im allgemeinen ein viel zu umständliches Objekt. Selbst in Amerika, wo man ja seit mehreren Jahren für die Hormonforschung große Mittel zur Verfügung stellt, ist es, von ganz wenigen Ausnahmen abgesehen, bisher nie gelungen, operierte Tiere in systematischer Weise zur chemischen Isolierung heranzuziehen.

Es muß also noch eine dritte und, wie mir scheint, entscheidende Vorbedingung für die biochemische Bearbeitung eines Hormons gegeben sein, und das ist das Testobjekt. Hierunter versteht man ein leicht zu handhabendes Reagens, das in verhältnismäßig kurzer Zeit den Nachweis gestattet, ob in einer aus der zu untersuchenden innersekretorischen Drüse gewonnenen Fraktion das gesuchte Hormon enthalten ist oder nicht. Am schönsten ist es natürlich, wenn dieses Kriterium auf einer einfachen chemischen Reaktion beruht, die für das betreffende Hormon charakteristisch ist.

Es ist sicher kein Zufall, daß die beiden ersten und bisher einzigen Hormone, die als reine Körper isoliert und bald darauf auch synthetisch dargestellt werden konnten, aus dem Nebennierenmark und der Schilddrüse stammen. Denn schon vor über 70 Jahren war festgestellt worden, daß sich die Nebennieren mit Eisenchlorid grün färben, und daß diese Phenolreaktion offenbar einem spezifisch wirksamen Körper in der Nebenniere zuzuschreiben ist. Und von der Schilddrüse wußte man seit der Entdeckung Baumanns im Jahre 1896, daß ihr Hormon jodhaltig ist.

Bei vielen anderen Drüsen fehlen uns aber diese einfachen chemischen Reaktionen als Leitschnur für die kurz geschilderte Isolierungsarbeit. An ihre Stelle muß das physiologische Testobjekt treten.

Die Aufstellung eines physiologischen Testes, d. h. der Nachweis, daß die innersekretorisch wirksame Substanz einer Drüse auch außerhalb des Körpers an einem lebenden oder überlebenden biologischen System eindeutige, beliebig oft zu wiederholende Reaktionen auslöst, ist meines Erachtens der Eckpfeiler, von dem nicht nur Isolierungsversuche, sondern die wissenschaftliche Erforschung eines Hormons überhaupt abhängig sind.

„Δός μοι πού στῶ!“ „Gib mir ein Testobjekt!“ — und man kann hoffnungsvoll mit der chemischen Bearbeitung eines Hormons beginnen. Diese Archimedesforderung in der Hormonforschung verlangt allerdings, daß sich mit Hilfe des geeigneten Testobjektes nicht nur qualitativ die Anwesenheit des gesuchten Stoffes nachweisen läßt, sondern daß es auch annähernd quantitative Angaben ermöglicht. So war einer der wichtigsten Schritte, der die jungen Kanadier Banting und Best, um auf das schon erwähnte Beispiel des Insulins zurückzukommen, zur Darstellung des Pankreashormons geführt hat, der Nachweis, daß es auch außerhalb des Körpers bei nüchternen Kaninchen den Blutzucker in charakteristischer und seiner Konzentration bis zu einem gewissen Grade proportionaler Weise herabsetzt. Allerdings muß man nicht nur bei diesem auch heute noch üblichen Nachweis des Insulins, sondern ganz allgemein bei diesen Verfahren berücksichtigen, daß es sich um biologische Methoden handelt, deren Fehlerbreiten recht groß sind. Dies ist auch wieder ein Berührungspunkt zwischen Hormonen und Vitaminen. Auch bei den Vitaminen kann man bis jetzt nur mit Hilfe langwieriger Serienversuche an Tieren unter Bestimmung des sogenannten Grenzwertes zu annähernd quantitativen Angaben gelangen. Es ist vielleicht gerade in diesem Kreise, wo man gewohnt ist, seine Substanzen möglichst bis auf die vierte Dezimale oder noch genauer abzuwägen, nicht unwichtig, darauf hinzuweisen, daß alle

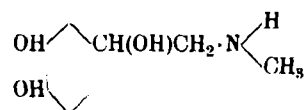
diese biologischen Verfahren mit großen Fehlern, die von 20% bis weit über 100% schwanken können, rechnen müssen. An solche Streuungen muß man sich erst gewöhnen. Aber es ist notwendig, offen zuzugeben, wie ungenau die meisten physiologischen Methoden in quantitativer Hinsicht sind, um nicht bei sich und andern falsche Vorstellungen zu erwecken, die der Forschung oft recht hinderlich gewesen sind.

Und nun wollen wir sehen, wie weit bei den verschiedenen innersekretorischen Drüsen die soeben in ihren einzelnen Etappen kurz geschilderte Forschung vorangeschritten ist.

B. Spezieller Teil.

1. Die Nebennieren.

Beginnen wir mit dem Adrenalin, dem, oder sagen wir gleich richtiger, einem Hormon der Nebennieren. Es wurde um die Jahrhundertwende in reiner kristallinischer Form isoliert und einige Jahre später von dem Höchster Chemiker Stolz synthetisch dargestellt. Es ist Dioxy-phenyl-äthanol-methylamin



Als Phenolderivat gibt es eine Farbreaktion mit Eisenchlorid, die das chemische Testobjekt lieferte, das die verhältnismäßig frühe Auffindung des reinen Adrenalins sehr erleichtert hat. Viele Jahre nach der Entdeckung der Eisenchloridreaktion (1856), aber noch lange vor der Aufklärung seiner chemischen Konstitution, wurde auch ein physiologisches Nachweisverfahren für das Adrenalin gefunden, nämlich seine blutdrucksteigernde Wirkung. Diese Erhöhung des Blutdrucks entfaltet das Adrenalin einmal durch Beschleunigung der Herzaktion, vor allem aber durch eine starke Gefäßkontraktion.

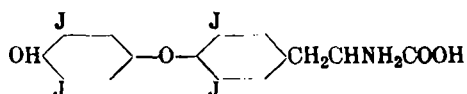
Wenn ich vorhin betonte, wie ungenau alle biologischen Verfahren gegenüber exakten chemischen Methoden sind, so kann jetzt, gerade am Beispiel des Adrenalins, gezeigt werden, daß sie an Empfindlichkeit den Methoden des Chemikers weit überlegen sind. So ist es möglich, mit Hilfe der Blutdrucksteigerung, die nach Injektion adrenalinhaltiger Lösungen bei einem Versuchstier eintritt, noch Bruchteile von $\frac{1}{1000}$ mg nachzuweisen und annähernd zu schätzen. Am isolierten Herzen konnte kürzlich gezeigt werden, daß unter Zusatz aktivierender Stoffe sogar Konzentrationen bis zu $1:10^{16}$ noch einen deutlichen Ausschlag geben.

Noch in einem zweiten, sehr wichtigen Punkt sind die biologischen Verfahren den gewöhnlichen Methoden der analytischen Chemie meist überlegen. Adrenalin gibt zwar mit Eisenchlorid eine charakteristische Grünfärbung. Diese erhält man aber auch mit anderen mehrwertigen Phenolen. Wenn daher eine zersetzte Adrenalinlösung vorliegt, die noch Phenolcharakter hat, bei der sich aber die übrige Konfiguration des Adrenalins geändert hat, so gibt sie zwar noch die Eisenchloridreaktion, hat aber keine spezifische Adrenalinwirkung mehr. Hier kann also nur ein biologisches Verfahren darüber entscheiden, ob tatsächlich noch wirksames Suprarenin vorliegt oder nicht. So ist es eine gewisse Genugtuung für den Physiologen, daß seine Verfahren zwar ungenauer, dafür aber oft sehr viel empfindlicher und meist strenger spezifisch sind als die Methoden des Chemikers. Sie können daher beim praktischen Arbeiten, mit den Hormonen sowohl wie mit den Vitaminen, wo ganz ähnliche Verhältnisse vorliegen, nicht entbehrt werden.

Mit der Reindarstellung des Adrenalins sind aber die innersekretorischen Probleme der Nebenniere keineswegs gelöst. Bekanntlich besteht diese Drüse aus zwei verschiedenen Organen, dem Nebennierenmark und der Rinde. Das Adrenalin stammt aus dem Mark. Von dem, oder den Hormonen der Rinde sind unsere Kenntnisse äußerst gering. Vor allem fehlt hier wieder ein sicheres, von allen Seiten anerkanntes Testobjekt. Wir wissen nur, daß die ganze Nebenniere ein lebenswichtiges Organ ist. Ihr Ausfall führt beim Menschen unter den Erscheinungen der schon erwähnten Addison'schen Krankheit zum Tode. Auch die meisten Tiere vertragen die beiderseitige Herausnahme der ganzen Nebenniere nicht und sterben schließlich. Hier kann weder beim Menschen noch beim Tier Adrenalin die Ausfallserscheinungen beheben oder das Leben verlängern. Es liegt eine gewisse Tragik darin, daß das erste reine Hormon, das aufgefunden wurde, bei der typischen Erkrankung der Drüse, aus der es dargestellt werden konnte, nicht hilft. Dafür findet das Suprarenin aber als unentbehrliches Pharmakon sonst vielfache therapeutische Verwendung, die ich hier im einzelnen wohl nicht aufzuzählen brauche.

2. Die Schilddrüse.

Auch bei der Schilddrüse sind mit der Auffindung des zugehörigen Hormons (des Thyroxins) und seiner synthetischen Darstellung keineswegs alle innersekretorischen Probleme dieses Organs restlos geklärt. Kendall war der erste, dem die Isolierung eines chemisch definierten, jodhaltigen Körpers aus der Schilddrüse gelang, doch war die von ihm aufgestellte Formel unrichtig. Erst Harrington, der zunächst die Gewinnung des Hormons aus der Drüse selbst sehr vereinfacht und verbessert hat, stellte die richtige Formel auf und erhärtete sie in einer mit Barger gemeinsam durchgeführten Arbeit durch die Synthese. Demnach ist Thyroxin ein vielfach jodierter Hydroxy-Diphenyläther der α -Aminopropionsäure oder auch ein Tetra-Jod-p-Oxyphenyläther des Tyrosins:



Vergleichen wir die beiden Formeln der einzigen bisher chemisch bekannten Hormone miteinander, so ist eine gewisse Ähnlichkeit unverkennbar. Sie haben beide einen bzw. zwei phenolische Kerne, die eine stickstoffhaltige Seitenkette tragen. Beim Adrenalin ist es ein Aminoalkohol, beim Thyroxin die bekannte Aminosäure Alanin. Doch ist die Länge der Kette in beiden Fällen nicht sehr verschieden. Man darf sich aber auf keinen Fall zu der Annahme verleiten lassen, als ob nun alle Hormone so ähnlich gebaut sein müßten. Wir haben im Gegenteil Anhaltspunkte dafür, daß von den anderen Hormondrüsen wahrscheinlich ganz anders geartete Körper gebildet werden, deren Reindarstellung und Synthese allerdings noch nicht geglückt ist.

Wie schon erwähnt, ist aber auch bei der Schilddrüse mit der Entdeckung des Thyroxins noch nicht jede Frage gelöst. Zunächst ist es zweifelhaft, ob das Thyroxin das einzige Hormon der Schilddrüse darstellt, d. h., ob ihm alle Funktionen dieser Drüse zukommen. Die Entscheidung hierüber kann natürlich nur vom Mediziner bzw. Physiologen gefällt werden. Es würde zu weit führen, alle Wirkungen, welche die Schilddrüse auf den normalen und auf den kranken Organismus ausübt, hier aufzuzählen, sowie alle biologischen, zum

Teil noch strittigen Nachweisverfahren, die man auf diesen Beobachtungen aufgebaut hat. Tatsächlich kann mit dem reinen Thyroxin vieles, in erster Linie die starke Erhöhung des Stoffwechsels, erreicht werden, was man bisher nur durch Verabreichung der ganzen Drüse erzielen konnte. Hierbei ist bemerkenswert, daß im Gegensatz zu den meisten anderen Hormonen auch die Darreichung per os wirksam ist, was natürlich die therapeutische Anwendung sehr erleichtert.

In ärztlichen Kreisen ist aber noch vielfach die Auffassung verbreitet, daß Thyroxin und die ganze getrocknete Schilddrüse keine identischen Pharmaka seien, die sich gegenseitig ohne weiteres vertreten und ersetzen können. Hierbei ist noch zu berücksichtigen, daß auch Harrington mit seinem verbesserten Verfahren im besten Falle nur 15% des gesamten in der Schilddrüse enthaltenen organisch gebundenen Jods als Thyroxin erfaßt. Finden sich die übrigen 85% des Schilddrüsenjods auch als Thyroxin vor, das bei den bisher noch unzulänglichen Isolierungsmethoden in Verlust gerät, oder entstammen sie anderen jodhaltigen Körpern? Von diesen anderen jodhaltigen Substanzen wäre dann erstens zu beweisen, ob auch sie eine spezifische innersekretorische Funktion entfalten oder nicht, und zweitens, ob diese mit dem Thyroxin identisch ist oder nicht. Schließlich sei die auch schon vertretene Ansicht erwähnt, daß neben dem organisch gebundenen Jod auch nicht jodhaltige, hormonartig wirkende Körper in der Schilddrüse vorhanden seien, die bei der therapeutischen Anwendung berücksichtigt werden müßten. Wie man sieht, gibt es auch bei dieser Drüse noch eine Fülle ungelöster Fragen.

3. Die Bauchspeicheldrüse.

An der Entdeckungsgeschichte des innersekretorisch wirksamen Bestandteils der Bauchspeicheldrüse, des Insulins, läßt sich besonders sinnfällig die wiederholt betonte Annahme beweisen, daß nur an der Hand eines geeigneten Testobjektes die chemisch-physiologische Forschung in der Lage ist, Hormone in reiner oder wenigstens für die Praxis brauchbarer Form zu gewinnen. Wir erwähnten bereits, daß schon im Jahre 1889 den deutschen Klinikern v. Mering und Minkowski der Nachweis gelang, daß nach Herausnahme der Bauchspeicheldrüse beim Tier ein echter Diabetes entsteht. Warum hat es nun über ein Menschenalter gedauert, ehe es den beiden jungen Kanadiern Banting und Best glückte, diesen wirksamen Stoff zu fassen und ihn unter dem Namen Insulin der ganzen Welt als ein für schwer Zuckerkrankte unentbehrliches und somit lebensrettendes Heilmittel zu schenken? Meiner Ansicht nach in erster Linie deswegen, weil sie zuerst erkannten, daß wirksame Auszüge des Pankreas den Blutzucker normaler Tiere, wenn sie 24 Stunden gehungert haben, in charakteristischer Weise erniedrigen, wobei häufig Krämpfe auftreten. Diese Krämpfe waren auch schon von einigen der vielen Forscher, die sich früher um dieses Problem bemühten, gesehen worden. Man hielt sie aber damals für unspezifische Nebenerscheinungen der noch stark unreinigten Präparate.

Obgleich seit der Entdeckung des Insulins erst sechs Jahre verfloßen sind, ist die Zahl der darauf bezüglichen Arbeiten auf etwa 3000 gestiegen, was von vornherein einen auch nur flüchtigen Ueberblick hier ausschließt. Zwei Fragen seien daher herausgegriffen: Erstens eine physiologische: In welcher Weise wirkt das Insulin im Körper? Und zweitens eine chemische: Welche Konstitution hat das Insulinmolekül?

Um die Frage nach der physiologischen Wirkung des Insulins beantworten zu können, müssen wir uns ganz kurz die einzelnen Phasen des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels, wie sie durch die Forschungen der letzten 20 Jahre klargelegt worden sind, vor Augen führen. Die beiden wichtigsten Stätten des Körpers, an denen Umwandlungen von Kohlenhydraten stattfinden, sind Leber und Muskulatur. Der Leber kommt die Aufgabe zu, den Traubenzucker des Blutes, der aus den mit der Nahrung aufgenommenen und nötigenfalls im Darm aufgespaltenen Kohlenhydraten stammt, bei Überangebot zu Glykogen zu stapeln, und es im Bedarfsfall wieder als Zucker den Muskeln des Körpers zur Verfügung zu stellen. In der Muskulatur liegen die Hauptstätten des Zuckerverbrauchs, der in zwei Phasen verläuft. Zunächst wird der Zucker, wobei wir es dahingestellt sein lassen, ob es sich hierbei um den gewöhnlichen Traubenzucker oder um eine andere Form dieses Kohlenhydrats handelt — anoxydativ in zwei Moleküle Milchsäure gespalten, ein Vorgang, der in einer noch nicht bis in alle Einzelheiten aufgeklärten Weise mit der Kontraktion des Muskels verknüpft ist. Hieran schließt sich die zweite, oxydative Phase. Unter Aufnahme von Sauerstoff, wird die gebildete Milchsäure, vielleicht ausschließlich, vielleicht auch in Verbindung mit anderen Nährstoffen, zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Hierbei wird aber nur ein kleiner Teil, etwa ein Viertel, der anoxydativ gebildeten Milchsäure oxydiert. Der größere Teil wird in Glykogen zurückverwandelt. Man sieht, wie dem Glykogen sowohl in der Leber wie in der Muskulatur eine wichtige Rolle beim Aufbau und Abbau der Kohlenhydrate zukommt. Auf nähere Einzelheiten dieser seit etwa 20 Jahren von Hopkins, Embden, Meyerhof, um nur die erfolgreichsten auf diesem Gebiete tätigen Forscher zu nennen, aufgeklärten Vorgänge kann ich hier nicht eingehen. Erwähnt sei noch, daß der Phosphorsäure hierbei eine wichtige Rolle zukommt, da wahrscheinlich das aus dem Muskelglykogen entstandene, mit dem gewöhnlichen Traubenzucker nicht identische Kohlenhydrat vor seiner Aufspaltung in Milchsäure intermediär an Phosphorsäure in Form des Lactacidogens gebunden wird.

An dieser oxydativen Phase des Kohlenhydratabbaus, der Verbrennung der Milchsäure, die eng verbunden ist mit ihrer teilweisen Resynthese zu Glykogen, greift nun das Insulin fördernd ein. Es konnte von verschiedenen Forschern gleichzeitig und unabhängig von einander gezeigt werden, daß im Muskel das Insulin sowohl die Atmung als auch den Aufbau von Glykogen begünstigt. Ebenso fördert es die Glykogenbildung in der Leber. Das ist nach den verschiedensten Methoden, teils am ganzen Tier, teils an einem System überlebender Organe, einwandfrei festgestellt worden.

Gänzlich unbekannt und durch keine sicher begründete Vorstellung unserem Verständnis nähergerückt sind allerdings die Vorgänge, die der antiketogenen Wirkung des Insulins zugrunde liegen. Bekanntlich ist beim schweren Diabetiker nicht nur der Stoffwechsel der Kohlenhydrate, sondern auch der Fettstoffwechsel gestört. Es treten die sogenannten Acetonkörper auf, die Ursache des häufig zum Tode führenden Coma diabeticum sind. Ob auch hier das Insulin, das gerade im Coma am glänzendsten wirkt, unmittelbar eingreift, oder ob es nur durch Verbesserung der Kohlenhydratverwertung indirekt auch die Fettverbrennung wieder in normale Bahnen lenkt, das ist noch völlig unentschieden, trotz der vielen hierüber veröffentlichten Arbeiten.

Ebenso ist auch die zweite Frage, die wir kurz streifen wollten, wie weit die chemische Erforschung des Insulins vorangekommen ist, keineswegs mit sicheren Ergebnissen zu beantworten. Bis jetzt liegen ausführliche Arbeiten hierüber fast nur aus dem Laboratorium von Abel vor, dem es glückte, aus an sich schon weitgehend gereinigten Insulinpräparaten einen kristallinen Körper zu isolieren, der die Formel $C_{44}H_{80}O_{17}N_{11}S + 3H_2O$ besitzen und in einem Milligramm 40 internationale Einheiten enthalten soll. Wie man sieht, kommt in dieser Insulinformel ein Schwefelatom vor. Dieser Schwefel war für Abel der Ausgangspunkt der ganzen Untersuchung. Er glaubte feststellen zu können, daß leicht abspaltbarer Schwefel als ein charakteristischer Bestandteil des Insulins mit seiner Wirkung proportional und in untrennbarer Weise verknüpft sei.

Wenn die Abelsche Formel richtig ist, hätten wir es mit einer hochmolekularen, den Eiweißkörpern nahestehenden Substanz zu tun, die zwar kristallisiert, aber noch alle Eiweißreaktionen gibt²⁾. Neuerdings ist auf Grund weiterer Untersuchungen und vorwiegend theoretischer Überlegungen, die mir aber nicht ganz stichhaltig erscheinen, behauptet worden, daß es sich um ein dem Cystin analog gebautes Disulfid handle. Die von Abel aufgestellte Bruttoformel müßte demnach verdoppelt werden. Die Darstellung des Insulins nach der Abelschen Vorschrift, konnte von einigen Autoren bestätigt werden, von anderen nicht.

Es gibt also auch auf dem Insulingebiet, das praktisch in gewissem Sinne als abgeschlossen gelten kann, noch eine Fülle ungelöster Aufgaben, die möglicherweise auch wieder den praktischen und technischen Arbeiten mit dieser Substanz neue Wege weisen könnten.

4. Die Hypophyse.

Für den exakten Chemiker, der gewohnt ist, mit reinen, möglichst kristallisierten Körpern zu arbeiten, wird es nun immer unbefriedigender. Die Hypophyse, ein nicht ganz kirschgroßes, unterhalb des Gehirns in die Schädelbasis eingebettetes Organ, besteht nach der allgemein herrschenden Ansicht aus zwei von einander funktionell völlig unabhängigen Drüsen, dem Vorderlappen und dem Hinterlappen.

Aus dem Hinterlappen, um mit dem bekannteren und vorläufig noch wichtigeren Teil zu beginnen, gewinnt man das Hypophysin, eine therapeutisch hochwirksame, besonders in der Geburtshilfe vielfach verwandte Substanz. Zu seiner qualitativen und quantitativen Bestimmung steht uns ein sehr gutes physiologisches Testobjekt zur Verfügung, nämlich die überlebende Gebärmutter von jungfräulichen Nagetieren. Meistens nimmt man hierzu Meerschweinchen. Es dient also gerade das Organ, das Angriffspunkt des therapeutisch verabreichten Hinterlappenhormons ist, auch zur Auswertung der technisch hergestellten Hormonpräparate. Daneben wurde gelegentlich versucht, auch andere Wirkungen, die das Hypophysin in erster Linie auf den Blutdruck und den Wasserstoffwechsel entfaltet, zur exakten Einstellung der aus dem Hinterlappen gewonnenen Auszüge heranzuziehen. Ein praktisch brauchbares Verfahren ist hierbei bisher nicht herausgekommen. Außerdem ist es immer noch strittig, ob die drei physiologischen Hauptwirkun-

²⁾ Hierfür spricht auch die kürzlich aus dem Abelschen Laboratorium mitgeteilte Tatsache, daß durch Säurehydrolyse aus dem kristallisierten Insulin eine Reihe von Aminosäuren, wie Cystin, Tyrosin, Arginin, Histidin und Leucin rein dargestellt werden konnten.

gen des Hinterlappens, die Beeinflussung des Uterus, die Veränderungen des Blutdrucks und die Einwirkungen auf den Wasserstoffwechsel, einer einheitlichen Substanz zugeschrieben werden können, oder ob es sich um verschiedene Körper handelt. Von diesen müßte auch noch entschieden werden, welche das spezifische Hormon des Hinterlappens darstellt, und welche als mehr oder weniger zufällige Verunreinigungen anzusehen sind.

Hiermit haben wir die Frage nach der chemischen Natur des oder der aus dem Hypophysenhinterlappen stammenden Hormone angeschnitten. Wie man schon aus den vorangehenden Bemerkungen schließen kann, ist sie noch keineswegs geklärt. Abel, der auf dem Gebiete der Hormonchemie so erfolgreich tätige Forscher, gibt an, mit einem nicht sehr einfachen Verfahren ein kristallinisches, einheitliches Tartrat aus der Hypophyse isoliert zu haben, das alle charakteristischen Wirkungen in sich vereinige. Im Gegensatz hierzu ist vor einigen Monaten aus einem amerikanischen Laboratorium ausführlich berichtet worden, wie durch verschiedene Fällungsmethoden aus dem Hinterlappen zwei Substanzen weitgehend von einander isoliert werden können. Es müßte demnach neben dem auf den Uterus wirkenden Hormon eine besondere blutdrucksteigernde Substanz vorhanden sein, der auch die bereits erwähnten diuretischen Wirkungen zugeschrieben werden müßten. Die Zukunft wird zu entscheiden haben, ob die unitarische oder die dualistische Auffassung des Hypophysenhinterlappenhormons zu Recht besteht.

Trotzdem hiernach der Hauptteil der chemischen Arbeiten noch zu leisten ist, besteht beim Hinterlappen wenigstens die Möglichkeit, das therapeutisch wirksame Prinzip in exakt dosierbaren Lösungen, frei von unangenehmen Nebenwirkungen in den Handel zu bringen. Beim Hypophysenvorderlappen ist man hier noch nicht so weit. Zwar glaubte kurz nach dem Kriege der Amerikaner Robertson den Nachweis für eine charakteristische Wachstumssteigerung erbracht zu haben, die bei jungen Mäusen nach Darreichung wirksamer, aus dem Vorderlappen stammender Zubereitungen in Erscheinung tritt. Er hat sein Produkt analysiert und ihm den Namen Tethelin gegeben. Nachprüfer konnten aber seine Ergebnisse nicht bestätigen, und so ist es in den letzten Jahren in der Angelegenheit Tethelin wieder recht still geworden. Trotzdem steht natürlich der Hypophysenvorderlappen mit dem Wachstum in engem Zusammenhang, wie aus zahlreichen klinischen Beobachtungen bei Menschen, deren Hypophyse erkrankt ist, sowie aus Tierversuchen einwandfrei hervorgeht. Da aber Wachstum und Entwicklung von Mensch und Tier auch noch von sehr vielen anderen Faktoren — ich erinnere in erster Linie an den Vitamingehalt der Nahrung — abhängig ist, so dürften Wachstumskurven allein wohl kaum als ein brauchbares Testobjekt für die chemische Erforschung des Hypophysenvorderlappenhormons in Betracht kommen.

In letzter Zeit ist auf andere Weise versucht worden, hier Abhilfe zu schaffen. Man weiß, ebenfalls wieder aus klinischen Beobachtungen sowie aus Tierversuchen, daß neben dem allgemeinen Wachstum vor allem die Sexualentwicklung von der Hypophyse in entscheidender Weise beeinflußt wird. Nun besitzt man aber für das oder jedenfalls für ein weibliches Sexualhormon ein für das chemische Weiterarbeiten brauchbares Testobjekt, nämlich die Veränderungen des Scheidenausstriches bei weiblichen Nagetieren, die wir

noch genauer besprechen werden. Zondek und Aschheim haben versucht, diese Nachweismethode auf jugendliche Tiere zu übertragen und somit ein Testobjekt für den Hypophysenvorderlappen zu schaffen. Der Nachweis dieser Veränderungen ist aber gerade bei den ganz jungen Tieren nicht einfach und bietet für die chemische Erforschung des Vorderlappenhormons eine Reihe von technischen Schwierigkeiten, die einem schnellen Vorankommen auf diesem Gebiete zunächst noch im Wege stehen. Im übernächsten Abschnitt werden wir die Frage noch einmal kurz berühren.

5. Die Nebenschilddrüse.

Vorher sei die Besprechung einer kleinen Drüse eingeschaltet, deren Erforschung in den letzten Jahren, ebenfalls von amerikanischer Seite, dank der Auffindung eines brauchbaren Testes, wesentlich gefördert werden konnte. Es handelt sich um die kleinen, neben der Schilddrüse liegenden und daher als Nebenschilddrüsen bezeichneten Organe. Erst in den neunziger Jahren wurde entdeckt, daß ihnen eine besondere, von der inneren Sekretion der Schilddrüsen zu trennende Funktion zukommt. Ihr Ausfall führt zu Krämpfen, die sich mit dem Krankheitsbild der Tetanie decken. Diese Krankheit tritt auch spontan auf, wahrscheinlich dann, wenn die auch als Epithelkörperchen bezeichneten Nebenschilddrüsen erkrankt sind. Unmittelbare Ursache für die Krämpfe und die Krampfbereitschaft der Muskulatur bei der Tetanie sind nach neuerer Auffassung Veränderungen im Ionengleichgewicht der Körperflüssigkeiten, wobei dem Calcium die entscheidende Rolle zukommt. Hierauf baute Collip sein Testobjekt für den Nachweis des Hormons auf. Entfernt man bei Hunden die Nebenschilddrüsen, so sinkt der Calciumspiegel des Blutes. Er steigt nach der Injektion wirksamer Extrakte wieder auf seinen normalen Wert. Gibt man zu große Mengen, so tritt eine Erhöhung über den normalen Stand, eine Hypercalcaemie auf, die schwere Störungen beim Versuchstier herbeiführt.

Auf diese Weise ist es gelungen, aus den Nebenschilddrüsen das den Calciumgehalt des Blutes regulierende Hormon, zwar nicht in reiner, aber doch in einer praktisch verwertbaren Form abzuscheiden. Es scheint, ähnlich dem Insulin, den Eiweißkörpern nahe zu stehen. Mehr läßt sich über seine chemische Natur noch nicht sagen. Die Schwierigkeit, das Ausgangsmaterial in größerer Menge zu beschaffen, hinderte bis jetzt noch eine Herstellung im großen Maßstab. Bei der Enge des Indikationsgebietes ist allerdings auch das Bedürfnis nach diesem Präparate nicht sehr groß. Immerhin ist es nicht ausgeschlossen, daß man in Zukunft noch neue medizinische Anwendungsmöglichkeiten für dieses Hormon findet, wenn es erst einmal in reichlicherer Menge zur Verfügung steht.

6. Die Sexualhormone.

Mit der bei dem Hypophysenvorderlappen bereits kurz erwähnten Abhängigkeit der sexuellen Entwicklung von hormonalen Einflüssen betreten wir ein Gebiet, auf dem eine strenge Kritik ganz besonders notwendig erscheint. Denn immer wieder werden, leider auch in den Tageszeitungen, in sensationeller Weise neue Entdeckungen, Verjüngungen und ähnliche Erfolge in der Erforschung der Sexualhormone verkündet, die mit ernster Wissenschaft nichts mehr zu tun haben. Fragen wir uns also wieder ganz nüchtern, wie steht es bei den Sexualhormonen hinsichtlich Testobjekt, Physiologie und Chemie?

Bei dem männlichen Sexualhormon fällt hier die Antwort recht dürftig aus. Obwohl die experimentelle Entfernung der männlichen Geschlechtsorgane, die Kastration, ein seit Jahrtausenden bei Menschen und Tieren geübter Eingriff ist, und seine indirekten Einwirkungen auf den ganzen Körper als absichtlich herbeigeführte Ausfallserscheinungen genau bekannt sind, ist es noch nicht gelungen, ein Testobjekt zu finden, das es ermöglicht hätte, die chemische Bearbeitung dieses Hormons mit Aussicht auf Erfolg in Angriff zu nehmen. Man kennt die Leistungen des männlichen Sexualhormons daher nur indirekt, gewissermaßen im Spiegelbild, und nimmt an, daß es voraussichtlich alle Kastrationsfolgen beheben kann. Ob es daneben noch andere physiologische Wirkungen entfalten kann, wissen wir nicht. Ebenso sind uns seine chemischen Eigenschaften völlig unbekannt.

Etwas günstiger steht es mit dem weiblichen Sexualhormon. Hier wurde vor einigen Jahren von den Amerikanern Allen und Doisy zusammen mit zahlreichen Mitarbeitern ein sehr brauchbares Testobjekt geschaffen. Sie stützten sich bei ihren Arbeiten auf ältere Beobachtungen charakteristischer Veränderungen, die sich in der Scheide von Nagetieren parallel dem Brunstlauf abspielen, und die man bei der mikroskopischen Untersuchung des Vaginalausstriches am lebenden Tier fortlaufend kontrollieren kann. Kastriert man eine weibliche Ratte oder weibliche Maus, so hören diese cyclischen Veränderungen auf. Sie kehren aber zurück, wenn man den Tieren hormonhaltige Lösungen injiziert, die aus den Eierstöcken oder den Mutterkuchen der verschiedensten Tiere gewonnen werden können.

Zunächst war man der Ansicht, daß die Stoffe, die in der eben geschilderten Weise die Brunst bei kastrierten Tieren auslösen, lipoidlöslicher Natur seien. Von verschiedenen Seiten konnte dann aber der Nachweis erbracht werden, daß die gesuchte Substanz, welche wir kurz das Brunsthormon nennen wollen, auch in wässriger Lösung dargestellt werden kann. Genauer über seine chemische Natur ist noch nicht bekannt. Es scheint nur, im Gegensatz zu verschiedenen anderen Hormonen, außerordentlich widerstandsfähig gegen Säuren, Laugen und hohe Temperaturen zu sein. Dies ist auch wieder ein Beweis dafür, wie verschieden die Hormone in chemischer Hinsicht sind, und daß es ein Unding ist, bestimmte Verfahren angeben zu wollen, die unterschiedslos bei der Isolierung aller Hormone anwendbar seien, wie das auch schon behauptet worden ist.

Mit der Aufstellung eines Testobjektes für das Brunsthormon und seiner Darstellung in wässriger Lösung ist die Frage nach der hormonalen Regelung und Beeinflussung der weiblichen Sexualfunktionen keineswegs restlos geklärt. Auch hier ist es unmöglich, das für die Praxis des Arztes, und zwar nicht nur des Frauenarztes, so wichtige Gebiet genauer darzustellen. Nur ein Punkt sei herausgegriffen; es steht nämlich noch nicht fest, ob der Stoff, welcher bei Nagetieren die Brunst auslöst, auch bei höheren Tieren und beim Menschen die alleinige Substanz ist, welche den normalen Ablauf der Genitalfunktionen bedingt. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, daß vor allem in den Eierstöcken noch andere Körper gebildet werden, die vielleicht gerade in entgegengesetzter Weise wirken wie das Brunsthormon, also als Hemmungskörper. Auch hier harrt noch ein weites, wenig bekanntes Gebiet gründlicher wissenschaftlicher Bearbeitung.

7. Thymusdrüse und andere unbekannte Hormone.

Bei den innersekretorischen Drüsen, die bisher noch nicht besprochen worden sind, können wir uns kurz fassen. Man weiß von ihnen wenig, und dieses wenige ist unsicher. Beim Menschen und den höheren Tieren findet sich in der Jugend ein hinter dem Brustbein gelegenes Organ, das mit dem Einsetzen der Geschlechtsreife langsam verschwindet, die Thymusdrüse. Ihre weitere Bedeutung für den Gesamtorganismus ist strittig, ihre sonstigen physiologischen Funktionen sind unbekannt. Ein Testobjekt für ein etwaiges Thymushormon gibt es nicht, über seine chemischen Eigenschaften läßt sich daher nichts aussagen.

Das gleiche gilt von der Zirbeldrüse, dem Corpus pineale, das an der Oberseite des Gehirns, gewissermaßen als Antipode der bereits besprochenen Hypophyse, gelagert ist. Auch hier kann man nur auf Grund verschiedener klinischer Beobachtungen annehmen, daß dieses Organ mit der sexuellen Entwicklung in einem gewissen Zusammenhang steht, dessen nähere Einzelheiten ebenso unbekannt sind wie alle übrigen Funktionen der Zirbeldrüse.

Ob noch andere Organe, die man auch gelegentlich als innersekretorische Drüsen bezeichnet hat, wie z. B. die Milz oder das Herz oder die Darmschleimhaut, tatsächlich Hormone in dem bisher gebrauchten Sinne bilden, darüber kann man sehr verschiedener Meinung sein. Wenn erst einmal aus diesen Organen reine Körper isoliert vorliegen, die eine spezifische Wirkung haben, dann ist es immer noch Zeit, zu entscheiden, ob man sie als Hormone bezeichnen will oder als etwas anderes.

Zum Schluß sei auf eine Tabelle verwiesen, in der in schematischer Weise die mitgeteilten Gedankengänge noch einmal verzeichnet sind. Wie man sieht, gibt es auf ihr einige Fragezeichen und zahlreiche Fehlanzeigen.

Drüse	Testobjekt		Therapeutische Anwendung	Chemische Darstellung
	Chemisches	Physiologisches		
Nebenniere	Mark	Vorhanden	Möglich	Kristallinischer Körper.Synthetisch
	Rinde	Fehlt	Unmöglich	Fehlt
Schilddrüse	Vorhanden	Vorhanden	Möglich	Kristallinischer Körper.Synthetisch
Nebenschilddrüse	Fehlt	Vorhanden	Möglich	Unreine Lösungen
Bauchspeicheldrüse	Fraglich	Vorhanden	Möglich	Kristallinischer Körper (?)
Hypophyse	Vorderlappen	Fehlt	Möglich(?)	Fehlt
	Hinterlappen	Fehlt	Möglich	Kristallinischer Körper (?)
Keimdrüsen	Männliche	Fehlt	Unmöglich	Fehlt
	Weibliche	Fehlt	Möglich	Unreine Lösungen
Thymusdrüse	Fehlt	Fehlt	Unmöglich	Fehlt
Zirbeldrüse	Fehlt	Fehlt	Unmöglich	Fehlt

Es wird angestrebter Forscherarbeit bedürfen, wenn einmal an ihre Stelle sichere Angaben über reine Substanzen treten sollen.