

Neue Forschungen auf dem Gebiete der Hormone.

Von Dr.-Ing. FRITZ WADEHN, Danzig.

(Eingeg. 11. März 1931.)

Seit dem letzten Bericht in dieser Zeitschrift¹⁾ ist wieder ein sehr großes Tatsachenmaterial über Hormonforschung veröffentlicht worden. Trotz der vielfältigen neuen Erkenntnisse ist es immer noch nicht möglich, das Hormongebiet systematisch nach chemischen oder biologischen Gesichtspunkten zu gliedern, so daß bei einer Umschau auch heute nichts anderes übrig bleibt, als die Hormone nach ihren Produktionsstätten zusammenzustellen und in dieser Reihenfolge zu besprechen.

Nebenniere.

Das Hormon des Nebennierenmarks: Adrenalin. Man hat Zweifel geäußert, ob diesem von den Nebennieren in sehr geringer Menge in den Blutkreislauf abgegebenen Stoff wirklich eine wichtige Aufgabe zur Erhaltung des Blutdrucks und bei der Regulierung des Kohlehydratstoffwechsels zukommt, und ob daher das Adrenalin die Hormonbezeichnung mit Recht trägt. Im strömenden Blut konnte Adrenalin auch nach neuerlichen, sorgfältig durchgeführten Versuchen nicht nachgewiesen werden²⁾. Dragstedt³⁾ zeigte aber, daß bei nicht narkotisierten Hunden bereits 0,08 cm³ einer Adrenalinlösung 1:1 Million im Verlauf einer Minute intravenös injiziert bei empfindlichen Tieren einen meßbaren Anstieg des Blutdrucks hervorruft. Nach Stewart und Rogoff beträgt die durchschnittliche Adrenalinproduktion 0,00022 mg pro Kilogramm Körpergewicht in der Minute, so daß eine Steigerung der Adrenalinsekretion um 50 bis 100% einen entschiedenen Einfluß auf den Blutdruck haben muß. — Die Versuche über die Rolle des Adrenalins im Kohlehydrathaushalt haben eine restlose Klärung über die Angriffsart des Adrenalins trotz zahlreicher Bemühungen nicht erbringen können. Gesichert dürften die von Cori und Cori⁴⁾ entwickelten Vorstellungen sein, daß das Adrenalin den Glucoseverbrauch im Muskel hemmt. Die Mobilisierung einer mäßigen Glykogenmenge durch Adrenalin in der Leber führt so zu der nach Injektion dieses Hormons stets zu beobachtenden Blutzuckersteigerung.

Das Hormon der Nebennierenrinde. Die Exstirpation beider Nebennieren führt bei den meisten Tierarten innerhalb kurzer Zeit zum Tode. Injektion von Adrenalin ändert am Verlauf der Ausfallserscheinungen nichts. Es muß also die Ausschaltung eines anderen von den Nebennieren, und zwar von der Nebennierenrinde abgegebenen Stoffes den Tod herbeiführen. Die Ausfallserscheinungen sind gekennzeichnet durch Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Erbrechen, Lockerung der Zähne und Haare, Erschöpfung, Krämpfe. Die chemisch-physiologische Analyse stellt Senkung des Grundumsatzes, Temperaturabfall, Ansteigen des Blutcholesterinspiegels und Nierenverfettung fest. Bei der

Autopsie werden Blutungen in die Schleimhaut von Magen und Darm beobachtet. Hartmann und Mitarbeiter⁵⁾ konnten als erste aus Nebennierenrinde durch Extraktion mit angesäuertem Wasser einen Auszug herstellen, durch dessen Injektion die Ausfallserscheinungen bei epinephrektomierten Katzen gemildert und die Lebensdauer der Tiere verlängert wurde. Den Wirkstoff in wesentlich höherem Reinheitsgrad gewannen Swingle und Pfiffner⁶⁾. Das Verfahren dieser Autoren sei kurz geschildert, weil nach eben dieser Methode das Brunsthormon aus der Plazenta, das Cornersche Hormon aus den Gelbkörpern und das männliche Sexualhormon aus Hodensubstanz zu extrahieren und zu reinigen sind: Die gemahlenen Nebennierenrinden werden mit Alkohol ausgezogen. Die alkoholische Lösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt und die bleibende Lösung mit Benzol extrahiert. Der Rückstand vom Benzol wird mit Aceton gefällt. Die Acetonlösung enthält das Hormon; sie wird eingeeengt, der Extrakt mit 70%igem Alkohol aufgenommen und die alkoholische Lösung mit Petroläther ausgeschüttelt. Mit den Aufschwemmungen vom Petrolätherückstand waren bei epinephrektomierten Tieren sämtliche Ausfallserscheinungen zu beheben. Die Tiere blieben bei dauernder Zuführung des Hormons beliebig lange Zeit am Leben, nahmen an Gewicht zu, konnten sich paaren und Junge aufziehen. — Der von Hartmann als Cortin bezeichnete Wirkstoff der Nebennierenrinde wird durch Erwärmen auf 80° zerstört; er ist per os gegeben, nicht wirksam.

Reiß⁷⁾ analysierte die Ursache des eigentümlichen Kräfteverfalls nach beiderseitiger Nebennierenextirpation näher. Die Injektion des Rindenhormons senkt bei normalen Tieren den Blutcholesterinspiegel, und zwar anscheinend dadurch, daß aus dem Blut Cholesterin vermehrt in die Gewebe wandert. Das Hormon wirkt also cholesterinfixierend. Die Ausschaltung der Nebennieren dürfte also eine Störung in der Versorgung der Organe mit diesem für den normalen Ablauf der Oxydation wichtigen Lipoid bedeuten, und die schwere, sofort nach der Epinephrektomie einsetzende Störung des Allgemeinbefindens hierin eine Erklärung finden.

Durch die Arbeiten der Genannten und einiger anderer Autoren hat die Erforschung des Nebennierenrindenhormons eine feste Grundlage erhalten. Allerdings harren noch bedeutungsvolle Probleme der Aufklärung. Die Nebennierenrinde steht in bestimmten, aber noch ungeklärten Beziehungen zum Sexualleben. Aus der Pathologie sind Fälle bekannt, in der bei der Frau eine schnelle Maskulinisierung eintritt. Diese häufig tief eingreifenden Veränderungen waren auf Tumoren der Nebennierenrinde zurückzuführen. Durch Entfernung dieser Geschwülste erfolgte regelmäßig Rückbildung der unnatürlichen Erscheinungen.

¹⁾ F. Laquer, Ztschr. angew. Chem. 41, 1028 [1928].²⁾ Müller, Endokrinologie 7, 401 [1930].³⁾ Dragstedt, Amer. Journ. med. Sciences 91, 1065 [1928].⁴⁾ C. F. Cori und G. F. Cori, Journ. biol. Chemistry 79, 309, 321, 343 [1928]; 93, 373 [1930].⁵⁾ F. A. Hartmann, Brownell, W. E. Hartmann und Deau, Am. Journ. Physiol. 86, 353 [1928].⁶⁾ Swingle und Pfiffner, Science 71, 321 [1930].⁷⁾ Reiß, Endokrinologie 7, 1 [1930].

Kurz seien die vielleicht bedeutungsvollen Befunde von Arloing und Josserand⁸⁾ erwähnt. Der Nebennierenextrakt von Kaninchen, denen Mäusetumoren implantiert worden waren, hemmte das Krebswachstum bei Mäusen in einer großen Anzahl von Fällen.

Bauchspeicheldrüse.

Insulin. Die neu aufgefundenene Kristallisierungsmethode von Harington und Scott⁹⁾ beruht auf der eigentümlichen Fähigkeit bestimmter Saponinarten, die Fällungszone des Insulins zu verschieben und zu verschärfen. Beim Versetzen einer 1% Saponin enthaltenden essigsäuren Insulinlösung mit verdünntem Ammoniak fallen bei $p_H = 4,6$ nur schwach aktive Ballaststoffe aus. Es erfolgt bei weiteren Ammoniakzugaben anfänglich keine Fällung, bis bei $p_H = 5,6$ das Insulin in Form einer opaleszierenden, in Form von Mikrokristallen sich absetzenden Trübung ausfällt. Die Kristalle enthalten 25 biologische Einheiten im Milligramm, also nur wenig mehr als die besten Handelspräparate.

Die im Abelschen Institut von Du Vigneaud, Jensen und Wintersteiner¹⁰⁾ und die von Freudenberg und Dirscherl¹¹⁾ durchgeführten Versuche zur Konstitutionsermittlung waren von einem gewissen Erfolg begleitet. Die Behandlung mit $n/_{30}$ -Alkali spaltet aus Insulin kleine Mengen von Ammoniak oder von einem Amin ab; dieser Abspaltung des Ammoniaks geht ein Absinken der Aktivität und eine Änderung des optischen Drehungsvermögens parallel. Mit der Vernichtung der Aktivität hört die Ammoniakabspaltung, die insgesamt 0,2% des gesamten kristallisierten Insulins beträgt, auf. Aus der gebildeten Ammoniakmenge ist ein Molekulargewicht von etwa 8000 herzuleiten. Allerdings dürfte die nicht isolierbare aktive prosthetische Gruppe nur einen Bruchteil des großen Moleküls betragen: die durch Formaldehyd ganz oder zu Dreiviertel inaktivierten Insulinpräparate haben innerhalb der Bestimmungsgenauigkeit (0,2%) denselben Formaldehydgehalt. — Acetylinsulin, das durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid auf in Pyridin gelöstes Insulin gewonnen werden kann, ist fast ganz, Formaldehydinsulin völlig unwirksam. Beide lassen sich durch Behandlung mit verdünntem Alkali bzw. verdünnter Säure zum Teil regenerieren. Bindung und Abspaltung des Formaldehyds vollziehen sich in derselben Weise wie bei Amino- und Imino-(Peptid-)Gruppen. Aufnahme und Abspaltung von Acetyl vollziehen sich wie bei Imino- oder Oxygruppen, nicht wie bei gewöhnlichen Aminogruppen. Durch die Annahme des Vorhandenseins einer Iminogruppe lassen sich die Ergebnisse mit Formaldehyd und Acetyl widerspruchsfrei erklären (Freudenberg und Dirscherl). — Insulinkristalle geben lediglich solche Röntgeninterferenzen, wie sie an gewöhnlichen amorphen Substanzen beobachtet werden. Insulin verhält sich also wie andere kristallisierte Eiweißkörper. Aus der Messung der Extinktion des Insulins im Ultraviolett und dem Vergleich der erhaltenen Kurve mit der Extinktionskurve eines Gemisches von 1 Mol. Cystin und 1 Mol. Tyrosin ergibt sich, daß der Gehalt des Insulins an Cystin + Tyrosin nicht größer als 25 bis 30% sein

kann, was mit der Analyse Du Vigneauds, die im kristallisierten Insulin 12% Tyrosin und 8 bis 12% Cystin nachwies, übereinstimmt. — Eine charakteristische Adsorptionsbande im nahen Ultraviolett ließ sich nicht nachweisen. — Durch Einwirkung reduzierender Mittel wird Insulin leicht inaktiviert. Es findet parallel hierzu eine Drehungsänderung statt, die von der durch Alkali herbeigeführten verschieden ist. Die aktive Gruppe innerhalb des Insulins ist nach den Forschungen Freudenbergs charakterisiert durch eine säurefeste, aber alkaliempfindliche Iminogruppe, durch ein oder mehrere asymmetrische C-Atome und durch leichte Hydrierbarkeit. — Durch Einwirkung von Alkohol in Gegenwart von Mineralsäuren auf Insulin tritt eine Inaktivierung ein, die durch Behandlung des inaktivierten Präparates mit verdünntem Alkali aufgehoben werden kann; es handelt sich um eine Veresterung des Insulins mit dem betreffenden Alkohol und der Aufspaltung des Esters durch Alkali¹²⁾.

Mit der Einwirkung des Insulins auf den Stoffwechsel, insbesondere den Kohlehydratstoffwechsel, haben sich sehr viele Arbeiten beschäftigt, deren Ausdeutung auf erhebliche Schwierigkeiten stößt, und auf die daher hier nicht näher eingegangen werden kann. Kompliziert sind die Ergebnisse dadurch, daß in den zu derartigen Versuchen bisher fast ausschließlich verwendeten Insulinpräparaten des Handels, wie kürzlich entdeckt wurde, den Blutzucker teils antagonistisch, teils synergistisch zum Insulin beeinflussende Substanzen vorhanden sind. So trennten Santenose und Mitarbeiter¹³⁾ aus den käuflichen Insulinpräparaten einen von ihnen Vagotonin genannten, über den Vagusnerv den Blutzucker senkenden Wirkstoff ab. Insulin soll nach Santenose Leberglykogen mobilisieren, Vagotonin Leberglykogen fixieren.

Kallikrein. Die Arbeiten von Frey und Kraut¹⁴⁾ haben erwiesen, daß der Bauchspeicheldrüse für die innere Sekretion eine Bedeutung zukommt, die mit der Produktion des Insulins nicht erschöpft ist. — Die intravenöse Injektion von einigen Kubikzentimetern Harn ruft beim Hunde Blutdrucksenkung, Vergrößerung der Pulsamplitude und Beschleunigung der Herztätigkeit hervor, Erscheinungen, die 10 bis 20 min anhalten. Die Produktionsstätte dieses im Harn enthaltenen Wirkstoffes, des Kallikreins, ist die Bauchspeicheldrüse, wie der Absturz des Hormongehalts im Harn nach Entfernung des Pankreas erweist.

Das Hormon ist aus dem Harn mit Uranylacetat fällbar und aus dem entstehenden Niederschlag mit Ammoniumphosphat zu eluieren. Eine weitere Reinigung gelingt durch aufeinanderfolgende Adsorption an feinverteilte Benzoesäure, an Kaolin und Tierkohle. — Im Blut war Kallikrein anfänglich schlecht nachzuweisen, bis es sich herausstellte, daß die Hauptmenge des im Blute kreisenden Kallikreins an einen Inaktivator gebunden ist, von dem es durch einfache chemische Maßnahmen, z. B. durch vorsichtiges Ansäuern des Blutes, befreit werden kann. — Zwischen Insulin und Kallikrein bestehen insofern Beziehungen, als der erhöhte Blutzucker pankreasloser Hunde durch Injektion von Kallikrein gesenkt werden kann, und andererseits Insulin-

⁸⁾ Arloing und Josserand, Bull. Acad. de med. Paris 103, 211 [1930].

⁹⁾ Harington und Scott, Biochemical Journ. 23, 384 [1929].

¹⁰⁾ Du Vigneaud, Jensen und Wintersteiner, Journ. Pharmacol. exp. Therapeutics 36, 115.

¹¹⁾ Freudenberg und Dirscherl, Ztschr. physiol. Chem. 175, 1; 180, 217 [1929]. — Freudenberg, Dirscherl und Eger, ebenda 187, 89 [1930].

¹²⁾ Carr, Culhane, Fuller und Underhill, Biochemical Journ. 23, 1010 [1929].

¹³⁾ Santenose, Verdier und Vidacovitch, Compt. rend. Soc. Biologie 104, 773 [1930].

¹⁴⁾ Frey und Kraut, Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 133, 1. — Frey, Kraut und Werle, Ztschr. physiol. Chem. 189, 97; 192, 1 [1930]. Vgl. Ztschr. angew. Chem. 43, 1120 [1930].

injektion die Kallikreinausscheidung im Harn steigert. Diese Erscheinungen sind Auswirkungen komplizierter Zusammenhänge, denn auf den Blutzucker des normalen Tieres hat Kallikrein keine Wirkung.

Schilddrüse.

Thyroxin. Die chemische Seite der Erforschung dieses Schilddrüsenhormons ist durch die Isolierung des Thyroxins durch Kendall und durch Harington und seine Synthese durch Harington zu einem gewissen Abschluß gelangt. Klinisch und chemisch sind synthetische und natürliche Thyroxine völlig miteinander identisch (Moller¹⁵⁾). Für die Therapie hat die Isolierung des Thyroxins nicht die zu erwartende Bedeutung gehabt. Per os ist Thyroxin nicht gleichmäßig, und häufig gar nicht wirksam. Der tierische Organismus besitzt gegenüber dem nativen Schilddrüsenhormon, wie es in der getrockneten Schilddrüse noch vorhanden ist, eine Anpassungsfähigkeit, die er Thyroxin gegenüber nicht hat¹⁶⁾. Es dürfte aus den bisherigen Untersuchungen so viel zu entnehmen sein, daß die Schilddrüse das Thyroxin nicht als solches in den Kreislauf abgibt, sondern daß das Thyroxin als eine Gruppe betrachtet werden muß, die aus einem größeren, ursprünglich von der Schilddrüse bereiteten Molekül chemisch abgesprengt ist. — In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, daß Harington und Salter¹⁷⁾ bei der fermentativen Aufspaltung von Thyreoglobulin neben l-Thyroxin ein jodhaltiges Polypeptid isolierten, das die bekannte perorale Wirksamkeit getrockneter Schilddrüsen besitzt.

Ob die von Fuchs, Santenaise und Mitarbeitern¹⁸⁾ über die Gewinnung eines die Gehirnerregbarkeit und die Chronaxie, d. h. die Geschwindigkeit der Reizfortpflanzung innerhalb der Nervenbahn, beeinflussenden Auszugs als erste Nachricht über ein mit Thyroxin nicht identisches Schilddrüsenhormon gewertet werden kann, steht noch dahin.

Nebenschilddrüse.

Parathormon^{19a)}. Über eine verbesserte Darstellungsweise des von Collip Parathormon genannten Hormons der Nebenschilddrüse hat Tweedy¹⁹⁾ kürzlich berichtet. Das aktive Prinzip ist löslich in Phenol und unlöslich in den üblichen organischen Lösungsmitteln. Es ist verhältnismäßig temperaturbeständig und verträgt in Phenollösung stundenlanges Erhitzen auf 70°.

Über Beziehungen der beiden biokatalysatorisch wirkenden Stoffklassen Hormone und Vitamine ist viel theoretisiert worden (Vogt²⁰⁾). Mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit sind biologische Zusammenhänge zwischen Parathormon und Vitamin D und zwischen Brunsthormon und dem Antisterilitätsvitamin E deutlich zu machen. Die hypercalcämische Wirkung des Vitamins D ist zum Teil abhängig von der Funktion der Nebenschilddrüse. Zur Steigerung des Blutkalks sind bei parathyreoidektomierten Tieren höhere Dosen Vitamin D notwendig als bei normalen Tieren. Andererseits verhindert die Zuführung von Parathormon zwar

nicht den Ausbruch der experimentellen Rachitis, mäßigt aber den Verlauf dieser Mangelkrankheit²¹⁾. —

Die erste Folge einer Parathormoninjektion ist eine sehr bedeutende Steigerung der Phosphatausscheidung im Harn; zugleich sinkt der PO₄-Gehalt des Blutes. Um das entstehende Defizit im Blut auszugleichen, wird aus den Knochen Calciumphosphat mobilisiert, der Phosphatwert im Blut wird normal, der Calciumgehalt steigt über die Norm. Die Injektion von Parathormon nach Knochenbruch kann daher die Heilung verzögern²²⁾. Interessant in diesem Zusammenhange ist die Beobachtung, daß nach mehrtägiger Injektion von Parathormon das Spaltungsvermögen des Blutes gegenüber Natrium-Glycerophosphat um das Mehrfache zunimmt²³⁾. — Mit diesem kurz geschilderten Eingreifen des Nebenschilddrüsenhormons in die Phosphatbilanz des Körpers ist seine Aufgabe für den Mineralstoffwechsel noch keineswegs genügend gekennzeichnet. Bei künstlicher Erhöhung des Calciumgehalts im Serum, z. B. bei D-Hypervitaminose (Bischoff²⁴⁾) oder Injektion von Calciumgluconat (Bomskov²⁵⁾) wirkt Parathormon senkend — also entgegengesetzt seinem Verhalten bei normalem Ca-Spiegel — auf den Calciumgehalt des Serums. Es reguliert also die Höhe des Ca-Spiegels im Blut.

Thymus.

Die Vermutungen über die physiologische Bedeutung der Thymusdrüse haben in der letzten Zeit eine experimentelle Stützung erfahren. Schneider und Nitschke²⁶⁾ konnten aus Thymus und auch aus Milz Auszüge gewinnen, die den Mineralhaushalt und den Grundstoffwechsel charakteristisch beeinflussen. — Asher²⁷⁾ hat in Gemeinschaft mit mehreren Mitarbeitern aus dem Thymus einen wässrigen Auszug bereitet, der das Wachstum junger, unzureichend ernährter Ratten beschleunigte. — Die hormonale Natur dieser Wirkstoffe erscheint freilich noch nicht gesichert.

Herz.

Ob es sich bei dem von Haberlandt in zahlreichen Publikationen beschriebenen Agens um das oder auch nur um ein vom Herzen zur Regulierung des Herzschlages erzeugtes Hormon handelt, ist noch nicht zweifelsfrei erwiesen^{28a)}. Die von Haberlandt²⁸⁾ beschriebenen Herzauszüge haben am Tier pulsauslösende, pulsbeschleunigende, pulsverstärkende und rhythmisierende Wirkung. Die außerordentlich geringen stofflichen Mengen, die zur Auslösung derartiger Erscheinungen notwendig sind — noch in einer Verdünnung 1:10 Millionen ist der Herzextrakt am hypodynamen Froschherzen kenntlich zu machen — sprechen für die hormonale Natur des Stoffes. Die therapeutische Wirksamkeit des als Hormocardiol klinisch bereits zugänglichen Präparates wird besonders bei Angina pectoris als gut bezeichnet. Rothmann²⁹⁾ hat kürzlich im Hormocardiol und in anderen ähnlich bereiteten herzwirk-

²¹⁾ Bischoff, Ztschr. ges. exp. Medizin 68, 772 [1929].

²²⁾ Fine und Brown, New England Journ. of Med. 198, 932 [1928].

²³⁾ Page und Reside, Biochem. Ztschr. 226, 273 [1930].

²⁴⁾ Bischoff, Ztschr. physiol. Chem. 188, 247 [1930].

²⁵⁾ Bomskov, Klin. Wchschr. 9, 2065 [1930].

²⁶⁾ Schneider und Nitschke, ebenda 9, 1480 [1930].

²⁷⁾ Asher und Ratti, Biochem. Ztschr. 223, 100 [1930].

— Asher und Nowinski, Klin. Wchschr. 9, 986 [1930].

^{28a)} Vgl. Rigler, Ztschr. angew. Chem. 41, 1328 [1928].

²⁸⁾ Haberlandt, XVIII. Mitt. Pflügers Arch. 225, 384 [1930].

²⁹⁾ Rothmann, Klin. Wchschr. 10, Heft 2 [1931].

¹⁵⁾ Moller, Gram und Schou, Acta med. Scandinavica 74, 85 [1930].

¹⁶⁾ Abelin, Biochem. Ztschr. 228, 233 [1930].

¹⁷⁾ Harington und Salter, Biochemical Journ. 24, 456.

¹⁸⁾ Fuchs, Santenaise, Varé u. Vidacovitch, Compt. rend. Soc. Biologie 103, 603 [1930].

^{19a)} Vgl. Reiss, Ztschr. angew. Chem. 41, 1126 [1928].

¹⁹⁾ Tweedy, Journ. biol. Chemistry 88, 649 [1930].

²⁰⁾ E. Vogt, Arch. f. Gynäkol. 137, 207 [1929].

samen Präparaten das Vorhandensein von Adenosinphosphorsäure nachgewiesen und ist geneigt, diese Substanz als Urheberin für den günstigen therapeutischen Effekt dieser Präparate zu bezeichnen.

Ovar.

Brunsthormon (Theelin³⁰⁾). Über die chemische Erforschung des Brunsthormons wird Butenandt in dieser Zeitschrift berichten. In der Bezeichnungsweise für das durch den Oestruskomplex charakterisierte weibliche Sexualhormon herrscht bislang bedauerliche Verwirrung. Doisy schlägt jetzt den Namen Theelin vor und Butenandt³¹⁾ hat diese Bezeichnung ebenfalls empfohlen. Da das Wort „Theelin“ für Fabrikpräparate nicht gebraucht wird und nicht gebraucht werden soll, erscheint es zweckmäßig, es in Zukunft für das brunsterregende Hormon ausschließlich zu verwenden.

Corpus-luteum-Hormone. Es wurde bereits seit langem vermutet, daß der nach erfolgter Eisprung aus dem geplatzten Follikel rasch bildende Gelbkörper innerhalb des weiblichen Sexualgeschehens eine bedeutungsvolle Aufgabe zu erfüllen habe (Fränkel). Werden z. B. einem schwangeren Tier unter Schonung der Ovarien die Gelbkörper entfernt, so kommt es mit Sicherheit zum Abort. Durch Injektion mit Theelin ist ein Schutz der Schwangerschaft nicht zu erreichen³²⁾.

In den letzten Jahren ist dann so Verschiedenartiges über aus dem Corpus luteum gewinnbare hormonale Stoffe verschiedener Wirkrichtung bekannt geworden, daß mit Wahrscheinlichkeit nicht mit einem, sondern mit dem Vorhandensein einer Mehrzahl derartiger Stoffe zu rechnen ist. Die hormonalen Vorbedingungen für den normalen Ablauf der weiblichen Geschlechtsfunktionen scheinen danach äußerst kompliziert zu sein, und unsere Kenntnisse trotz des bisher Erreichten erst am Beginn der Erschließung dieses Problems zu stehen.

Man kann drei Arbeitsrichtungen in den Versuchen zur Erfassung spezifischer Substanzen aus dem Corpus luteum unterscheiden. Die eine Richtung geht von der Vorstellung aus, daß dem Corpus luteum brunsthemmende Eigenschaften zu eigen seien, und bemüht sich, Stoffe zu isolieren, die den Oestrus der Ratte unterdrücken. In dieser Richtung bewegen sich die Arbeiten von Gley³³⁾, Parkes³⁴⁾, Macht und Stickels³⁵⁾. Eigentümlicherweise sind die chemischen Methoden, nach denen die verschiedenen Bearbeiter brunsthindernde Stoffe aus dem Corpus luteum zu ziehen vermochten und die Eigenschaften der aktiven Stoffe, soweit sie sich aus den Reaktionen mit Rohextrakten erkennen lassen, voneinander so erheblich unterschieden, daß eine nähere Besprechung der von diesen Autoren erhaltenen Ergebnisse oder ihre Verknüpfung mit den von anderen Arbeitsrichtungen erhaltenen Resultaten verfrüht erscheint. — Hisaw und Mitarbeiter³⁶⁾ haben

zwei sich verschieden verhaltende aktive Prinzipien aus dem Gelbkörper zu gewinnen und voneinander zu trennen vermocht: das Corpus luteum A, dessen Injektion beim Kaninchen bestimmte Muskelbänder des Beckens in eine Erschlaffung versetzt, wie sie zur Ausstoßung der Frucht bei der Geburt notwendig ist, und das Corpus luteum B, das mit dem gleich zu besprechenden Progestin Corners in wichtigen biologischen Merkmalen übereinstimmt. — Experimentell am sichersten begründet erscheinen die Ergebnisse des Cornerschen und Allanschen Arbeitskreises. Corner³⁷⁾ ging von der Beobachtung aus, daß durch Theelin wohl eine Entwicklung der Uterusmuskulatur bei weiblichen Kastraten oder beim infantilen Tier in einem Umfang zu erzielen ist, der den physiologischen Zustand übertreffen kann, daß aber jene Umwandlung der Uterus Schleimhaut, wie sie bei manchen Tieren und bei der Frau auf dem Höhepunkt des Zyklus zur Einbettung des befruchteten Eies eintritt, nicht zu erreichen ist. Diese Umwandlung und der Schutz der Schwangerschaft wird durch das von Corner entdeckte Progestin herbeigeführt. Zur vollen zur Einbettung des Eies befähigenden Umwandlung des Uterus ist also die aufeinanderfolgende Tätigkeit der beiden Hormone Theelin und Progestin notwendig. — Das Progestin wird aus den Gelbkörpern nach Methoden dargestellt, die denen der Extrakt-darstellung des Theelins aus Plazenta ganz analog sind, und die bei der Beschreibung des Cortins näher geschildert wurden. Das Progestin ist relativ hitzebeständig und auch in anderen Eigenschaften, soweit sie sich aus Reaktionen mit den vergleichsweise noch sehr unreinen Zubereitungen des Progestins erschließen lassen, dem Theelin ähnlich. Gegen Alkali ist das Corpus-luteum-Hormon im Gegensatz zum Theelin sehr empfindlich. Die Ergebnisse Corners sind in letzter Zeit von Clausberg³⁸⁾ voll bestätigt worden^{39a)}.

Hoden.

Männliches Sexualhormon^{39b)}. In die Berichtszeit fallen die ersten durch das Tierexperiment gut belegten Angaben über eine die männliche Sexualsphäre direkt beeinflussende Wirksubstanz. Diese, ein neues Gebiet erschließenden Arbeiten, sind sehr wesentlich von Moore³⁹⁾ und seinen Mitarbeitern durchgeführt worden. Noch vor Moore hatten Loewe und Voß⁴⁰⁾ eindeutige Erfolge bei der Behebung der Kastrationsfolgen am männlichen Nager, gaben diese Ergebnisse aber erst später allgemein bekannt.

Als geeignete Testobjekte des männlichen Hormons haben sich die Samenblasen der kleinen Nager und der Kamm des Hahnes^{40a)} erwiesen. Nach Kastration setzt sehr schnell eine Schrumpfung dieser Organe ein. Durch Injektion sexualhormonhaltiger Extrakte ist diese Atrophie ganz oder teilweise zu verhindern oder aufzuheben. Allerdings liefern diese Tests nur annähernd genaue Angaben über die Menge des zugeführten Sexualhormons. Zwar haben Loewe und Voß⁴¹⁾ auf Grund mikroskopisch verfolgbare zytologischer Veränderungen in der Samen-

³⁰⁾ Über Sexualhormone siehe auch Wadehn, Ztschr. angew. Chem. 41, 352 [1928].

³¹⁾ Butenandt, Abhandlungen d. Gesellsch. d. Wissenschaften zu Göttingen, Mathem.-Physikal. Klasse: III. Folge, Heft 2. Vgl. Ztschr. angew. Chem. 43, 95, 565 [1930].

³²⁾ Fränkel und Fels, Ztschr. ges. exp. Medizin 68, 172.

³³⁾ Gley, Compt. rend. Soc. Biologie 98, 656, 834 (Chem. Ztbl. 1928, I, 2953 u. 2625).

³⁴⁾ Parkes, Journ. Physiol. 64, 233, 388 [1927]; Proceed. Roy. Soc., London, B 104, 171 [1929].

³⁵⁾ Macht, Stickels und Seckinger, Amer. Journ. Physiol. 88, 25 [1929].

³⁶⁾ Hisaw, Fevold und Meyer, Physiological Zoology 3, 135 [1930].

³⁷⁾ Corner, Amer. Journ. Physiol. 86, 74 [1928]. Corner und Allan, ebenda 88, 321 [1929].

³⁸⁾ Clausberg, Ztbl. f. Gynäkologie 1930, Nr. 1.

^{39a)} Junkmann, vgl. Ztschr. angew. Chem. 44, 162 [1931].

^{39b)} Vgl. Schöllner, diese Ztschr. 44, 279 [1931] u. 43, 1073 [1930].

³⁹⁾ Moore und Gallagher, Amer. Journ. Physiol. 89, 387 [1929]. Moore und McGee, ebenda 87, 436 [1928].

⁴⁰⁾ Loewe und Voß, Akad. Anz. v. 24. 10. 1929. Schreiben an die Akademie der Wissenschaften in Wien v. 24. 1. 1927.

^{40a)} Vgl. Ztschr. angew. Chem. 43, 1076 [1930].

⁴¹⁾ Loewe und Voß, Klin. Wchsch. 9, 481 [1930].

blase einen zytologischen Regenerationstest aufgebaut, der in seiner neuesten Gestalt bereits 48 Stunden nach der Injektion An- oder Abwesenheit des Hormons anzeigt und eine quantitative Auswertung ermöglichen soll. Dieser Test, wie der von den gleichen Autoren aufgefundene Mitogenesetest⁴²⁾ (Auftreten von zahlreichen mitotischen Teilungsfiguren in den Zellen der atrophischen Samenblase nach Zuführen von Sexualhormon), erfordert ein für diese Spezialuntersuchungen ausgerüstetes Laboratorium. Martins⁴³⁾ hat sich daher mit der einfachen Längen- und Breitenmessung der Samenblasen begnügt. Die Schwankungen in der Größe oder auch im Gewicht der unveränderten oder atrophischen Samenblasen der einzelnen Tiere sind aber so erhebliche, daß ein derartiges Verfahren nur unsichere Aussagen gestattet. Besser ist es, das Gewicht des einen Stranges der geschrumpften Samenblasen beim Versuchstiere selbst vor der Injektionsserie zu ermitteln und mit ihm das Gewicht des anderen Stranges nach beendeter Behandlung zu vergleichen⁴⁴⁾.

Männliches Sexualhormon wurde aufgefunden im Tierhoden, im Harn und Blut männlicher Tiere, in den Nebenhoden und eigenartigerweise auch in den männlichen Blüten der Weide⁴⁵⁾. Dieser letztere Befund scheint darauf hinzuweisen, daß das männliche Sexualhormon ähnlich weit verbreitet ist wie das Brunsthormon. — Die Gewinnung der wirksamen Extrakte aus Hoden, welche das ergiebigste Material darstellen, erfolgt ebenso wie die des Theelins aus Plazenta und beruht auf dem Ausziehen der Hoden mit Alkohol und dem Umlösen des Alkoholrückstandes aus verschiedenen organischen Lösungsmitteln (Moore). Das männliche Sexualhormon ist beständig gegen Alkali, Säure und Erhitzen. Es ist leicht löslich in organischen Lösungsmitteln und wird durch Oxydationsmittel rasch zerstört. Es wird zum Unterschied vom Theelin durch Pepsin und Trypsin inaktiviert. Ob dieser Wirksamkeitsverlust die tatsächliche Zerstörung des Hormonmoleküls bedeutet, ist allerdings noch fraglich, nach Funk⁴⁶⁾ ist nämlich das Sexualhormon oral wirksam. Dodd⁴⁷⁾ konnte das Hormon aus hochgereinigten Extrakten abdestillieren, es ging unter 0,1 mm Druck bei 140–160° über.

Die vorläufig aus den hormonhaltigen Ausgangsmaterialien erreichbaren Ausbeuten sind recht gering. Mit Extrakt aus 200–1000 g frischer Hodensubstanz hat Freud in Laqueurs Institut⁴⁸⁾ an Mäusen keinen meßbaren Effekt erzielen können; allerdings sprechen diese Tiere schwerer an als Ratten. Für die Schaffung eines für die Therapie verwendbaren Extraktes eröffnen sich daher im Augenblick noch keine günstigen Aussichten.

Andere von Moore und seinen Mitarbeitern ausgearbeitete, zur Durchführung viel Zeit erfordernde, Teste: der Motilitätstest (Erhaltung der Beweglichkeit der Spermatozoen im Nebenhoden kastrierter Meerschweinchen) und der Ejakulationstest an kastrierten Meerschweinchen seien nur insofern erwähnt, als auch sie nach Injektion der an den anderen Testen ausgewerteten Präparate einen positiven Befund ergaben, so daß bislang alle nach der Kastration auftretenden Ausfalls-

erscheinungen durch ein und dasselbe Hormon rückgängig gemacht werden können.

Hypophyse.

Hypophysenhinterlappenhormone. Aus dem Hinterlappen der Hypophyse ist schon seit geraumer Zeit mit Hilfe einfacher chemischer Methoden ein Auszug gewonnen worden, der in der Geburtshilfe dank seiner wehenerregenden Eigenschaft sich allgemeiner Anwendung erfreut. Diese Hypophysin- oder Pituitrin-Präparate haben außer diesem kontraktionssteigernden Effekt auf die glatte Muskulatur eine erhebliche blutdrucksteigernde, antidiuretische und melanophore Wirkung. Ob die Blutzuckersenkung, die Verschiebung im PO₄-Gehalt des Serums und die gelegentliche Steigerung des Stoffwechsels nach Injektion dieser Hinterlappenpräparate primär bedingt oder ob diese Erscheinungen lediglich als Folge der veränderten Blutkreislaufverhältnisse zu betrachten sind, ist noch ungeklärt. Die vielgestaltige Beeinflussung des Organismus durch Pituitrin hat die Kliniker lebhaft interessiert und eine ganz ungewöhnlich große Anzahl von Arbeiten hervorgebracht. Für die Therapie bedeutsam ist die von Kamm, Aldrich und Mitarbeitern⁴⁹⁾ durchgeführte Abtrennung des wehenerregenden Prinzips von dem blutdrucksteigernden. Zwei aus Patentschriften⁵⁰⁾ bekanntgewordene Verfahren beruhen darauf, daß der blutdrucksenkende Anteil aus angesäuertem methylalkoholischer oder aus eisessigsaurer Lösung durch Äther leichter auszufallen ist als die auf den Uterus wirkende Substanz.

Hypophysenvorderlappenhormone. Die beherrschende Stellung des Hypophysenvorderlappens auf dem Gebiet der inneren Sekretion ist in den letzten Jahren immer mehr erkannt worden. Sicher ist seine Bedeutung für das Wachstum des ganzen Körpers und für die Reifung der Sexualdrüsen beider Geschlechter, sehr wahrscheinlich ist sie für die Funktion der Schilddrüse und für die Lactationsauslösung nach der Geburt.

Wachstumshormon. Schon im Jahre 1925 konnte Evans an Ratten feststellen, daß die intraperitoneale Injektion eines Vorderlappenextraktes Riesenwuchs hervorrief. Die mit Wachstumshormon behandelten Tiere entwickelten sich schneller und wurden zum Teil dreimal so schwer als die normalen Tiere. Ein erheblicher Teil des Mehrgewichts bestand aus Fett. Doch war zweifelsfrei auch ein starkes Wachstum der lebenden Substanz über das physiologische Maß hinaus erfolgt. Die sexuelle Entwicklung wurde durch diese Injektionen gehemmt, der Brunstzyklus fast völlig unterdrückt. Nach Ansicht von Evans hemmt das Wachstumshormon die fördernde Wirkung des Vorderlappensexualhormons auf die Gonaden⁵¹⁾. — Als Produktionsstätten des Wachstums- und des Sexualhormons hat Evans verschiedenartige Zellgruppen nachgewiesen, und zwar wird das Wachstumshormon von den sogenannten eosinophilen, das Sexualhormon von den basophilen Zellen des Vorderlappens erzeugt.

Evans gewann den wirksamen Extrakt durch Ausziehen frischer Hypophysenvorderlappensubstanz mit $\frac{1}{10}$ Natronlauge, Abtrennen des Ungelösten und Neutralisieren des Auszugs. — Das Hormon läßt sich mit Ammoniumsulfat aussalzen (Putnam und Teel⁵²⁾).

⁴⁹⁾ Kamm, Aldrich, Grote, Rowe u. Bugbee, Journ. Amer. chem. Soc. 50, 573; Chem. Ztrbl. 1928, I, 1884.

⁵⁰⁾ Parke Davis, Austr. Pat. 17 505/1928; I. G. Farben, Engl. Pat. 334 898/1929.

⁵¹⁾ Evans und Simpson, Journ. of the Americ. Med. Association 91, 1337 [1928].

⁵²⁾ Putnam, Teel und Benedict, Amer. Journ. Physiol. 84, 157 [1928].

⁴²⁾ Voß und Loewe, Dtsch. med. Wchschr. 56, 1256 [1930].

⁴³⁾ Martins, Endokrinologie 7, 180 [1930].

⁴⁴⁾ Glimm und Wadehn, im Druck.

⁴⁵⁾ Loewe, Voß, Lange und Spöhr, Endokrinologie 1, 39 [1928].

⁴⁶⁾ Funk, Harrow und Lejwa, Amer. Journ. Physiol. 92, 440 [1930].

⁴⁷⁾ Dodds, Greenwood, Allen und Gallimore, Biochemical Journ. 24, 103 [1930].

⁴⁸⁾ Freud, de Jongh, Laqueur und Münch, Klin. Wchschr. 9, 772 [1930].

und kann durch Ansäuern auf pH 4,75 von einem großen Teil der unter diesen Bedingungen ausfallenden Verunreinigungen abgetrennt werden⁵³⁾. Das Hormon dürfte eiweißähnlicher Natur sein; es wird durch Kochen inaktiviert, ebenso durch Ausfällen mit Alkohol; die Zugabe von Cresol oder Phenol zu der hormonhaltigen Lösung zerstört die Aktivität innerhalb kurzer Zeit. Als Test für das von van Dyke als Phyon bezeichnete Hormon dienen durch Hypophysenextirpation zum Wachstumsstillstand gebrachte Ratten, die bereits nach drei Tagen nach Zuführung des Phyons mit einer Gewichtssteigerung antworten können.

Nach Injektion des Wachstumshormons sinkt der Nichteiweißstickstoff im Blute; die Ausscheidung von N, Ca, PO₄ im Harn nimmt ab, wahrscheinlich deshalb, weil diese Stoffe für den gesteigerten Knochen- und Organ- aufbau gebraucht werden. Der häufig vermehrte Fettansatz der Tiere findet eine gewisse Erklärung in der Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels, der nach der Injektion von Wachstumshormon um etwa 13% einzutreten pflegt⁵⁴⁾. Diese Beeinflussung des Fettstoffwechsels ist aber nicht durchaus an die Wachstumskomponente des Evans-Hormons gebunden. Glimm und Wadehn⁵⁵⁾ konnten Auszüge aus Vorderlappensubstanz herstellen, die eine ausgezeichnete Wirkung auf das Körperwachstum ausübten, ohne daß es dabei zu einer Verfettung der Versuchstiere gekommen wäre. Die Versuchstiere waren im Gegenteil fettärmer als die Kontrollen.

Vorderlappensexualhormon. Über das von Smith, von Zondek^{56a)} und Aschheim durch Transplantationsversuche nachgewiesene unspezifische Sexualhormon im Vorderlappen wurde hier bereits vor drei Jahren kurz berichtet.

Die Wirkung des Vorderlappensexualhormons ist eine indirekte, d. h. sie hat die Anwesenheit der Gonaden zur Voraussetzung; sie ist unspezifisch, d. h. sie beschleunigt bei beiden Geschlechtern die Entwicklung der Keimdrüsen und veranlaßt sie zur Sekretion der spezifischen Sexualhormone und damit zur Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale. Auf kastrierte Tiere ist daher das Hormon ohne Einfluß.

Unter der Einwirkung des Vorderlappensexualhormons Prolan sind im Ovar zwei aufeinanderfolgende Vorgänge zu verfolgen: die Reifung der Follikel und die Umwandlung der Wand der geplatzten Follikel in Gelbkörper. Wie Zondek⁵⁶⁾ fand, sind diese beiden Reaktionsarten zwei verschiedenen, in den Vorderlappensexualhormonpräparaten vorhandenen, heute kaum oder noch gar nicht zu trennenden, Hormonen zuzuschreiben, von denen das eine, mit Prolan A bezeichnete, die Follikelreifung, das andere — Prolan B — die Umwandlung in die Gelbkörper besorgt. Das Vorhandensein von Prolan B im Schwangerenharn ist für die noch zu besprechende Schwangerschaftsreaktion nach Aschheim wesentlich. Das Prolan A tritt außerhalb der Schwangerschaft bei Aufhören der Sexualfunktion (Kastration und Klimakterium) im Harn auf, anscheinend weil zu dieser Zeit die produzierte Theelinmenge nicht mehr zur Bremsung der Hypophysenfunktion auslangt.

Mit der Auflösung des Prolans in zwei wirkungsver-schiedene, aber stets bei beiden Geschlechtern Wirk-

samkeit entfaltende Komponenten ist das Problem des Vorderlappensexualhormons noch nicht erschöpft. Die neuen Ergebnisse Brouha's⁵⁷⁾ haben diese Angelegenheit eher noch weiter kompliziert. Nur die bei neutraler oder saurer Reaktion hergestellten Auszüge aus dem Vorderlappen oder aus Schwangerenharn besaßen die Fähigkeit, die Gonaden beider Geschlechter zu stimulieren; alkalisch bereitete Extrakte oder Extrakte neutraler oder saurer Herstellung, die nachträglich alkali-siert worden waren, ließen jede Beeinflussung der männlichen Sexualentwicklung vermissen, waren aber bei Weibchen in der bekannten Weise wirksam. Es ist daher noch festzustellen, ob die verschiedene Wirkung der auf verschiedene Weise gewonnenen Auszüge auf der Gegen-wart zweier Hormone beruht, von denen das eine, auf die männliche Sexualsphäre wirkende, im alkalischen Medium zerstört wird, oder ob durch den chemischen Eingriff das ursprünglich die Sexualsphäre beider Ge-schlechter entwickelnde Hormon so verändert wird, daß ihm nur der Angriff auf das Ovar erhalten bleibt (Brouha).

Die Darstellung des Prolans aus Harn erfolgt meist nach den Angaben von Zondek und von Biedl⁵⁸⁾ durch Ausfällung des Hormons aus eingedampftem Harn mit Alkohol oder Aceton. Das Hormon hat durchaus andere chemische Eigenschaften als die spezifischen Sexual-hormone. Es ist ein ziemlich empfindlicher Körper, der durch Kochen und durch starke Alkalien oder Säuren zerstört wird. Er scheint nach Angaben von Reiß und Haurowitz⁵⁹⁾ den Peptiden nahezustehen.

Aschheim konnte auf der Anwesenheit des Pro-lan B im Harn schon der ersten Schwangerschaftstage seine biologische Schwangerschaftsreaktion gründen. Die Aschheim'sche Methode arbeitet mit 98% Sicher-heit. Es ist mit Hilfe dieses Testes möglich, die Schwan-gerschaft zu einem Zeitpunkt zu diagnostizieren, in dem bislang jede Untersuchungsmethode versagte. Es genügt jetzt, zur Prüfung auf Schwangerschaft sechs infantile sechs bis acht Wochen alte weibliche Mäuse mit 1,5 cm³ des zu prüfenden Harns in sechs Portionen innerhalb von zwei Tagen zu injizieren. 100 h nach Beginn der In-jektionsserie werden die Ovarien makroskopisch und im Zweifelsfall mikroskopisch untersucht. Stammt der Harn von einer Schwangeren, so ist das Ovar typisch ver-ändert; es ist tief rot und übertrifft dasjenige der gleich-altrigen Geschwister um das Mehrfache. Seine Ober-fläche ist überragt von kleinen gelben Pünktchen, den Gelbkörpern; mitunter sind dunkle Punkte, Blutpunkte, sichtbar, die durch Blutungen in den sich unphysiologisch schnell entwickelnden Follikel entstanden sind.

Auch bei infantilen männlichen Mäusen ist durch Injektion ausreichender Mengen Prolan eine vorzeitige Geschlechtsentwicklung zu erzwingen. Der männliche Sexualapparat — Penis, Vesiculardrüsen und Prostata — entwickelt sich innerhalb 14 Tagen mit überraschender Geschwindigkeit. Die Hoden so behandelte infantiler Männchen sind äußerlich wenig verändert. Mikroskopisch betrachtet sind aber Anzeichen der beginnenden Reifung des samenbildenden Gewebes deutlich erkennbar, und zwar ist diese Erscheinung, wie neuerdings erkannt wurde, dem Prolan A zuzuschreiben. Meist pflegen aller-dings die überstürzten Reifungsvorgänge von degenera-tiven Prozessen begleitet zu sein⁶⁰⁾.

⁵³⁾ Van Dyke und Wallen-Lawrence, Bull. Sciences pharmacol. 40, 413 [1930].

⁵⁴⁾ Teel und Cushing, Endocrinology 14, 157 [1930]. Teel, Science 69, 405.

⁵⁵⁾ Glimm und Wadehn, im Druck.

^{56a)} Vgl. Ztschr. angew. Chem. 41, 1100 [1928].

⁵⁶⁾ Zondek, Klin. Wchschr. 9, 245, 393 [1930].

⁵⁷⁾ Brouha, Arch. Int. Physiol. 33, 1 [1930].

⁵⁸⁾ Biedl, Endokrinologie 2, 241 [1928].

⁵⁹⁾ Reiß und Haurowitz, Ztschr. ges. exp. Medizin 68, 371 [1929].

⁶⁰⁾ Borst und Gostimirović, Münch. med. Wchschr. 78, 19 [1931].

Die therapeutischen Versuche mit Prolan-Präparaten hatten als wesentlichste Indikation die Herbeiführung der Menstruation zum Ziel, und in der Tat trat sehr häufig bald nach Beginn der Injektionsserie eine Blutung ein. Die nähere Untersuchung dieses Vorgangs zeigte aber, daß diese Blutung erfolgt war, ohne daß der Uterus die menstruelle Umwandlung — Lockerung der Schleimhaut usw. — durchgemacht zu haben brauchte. Hartmann⁶¹⁾ beschreibt kürzlich die Herstellung eines Extraktes aus dem Vorderlappen der Hypophyse,

⁶¹⁾ Hartmann, Firor und Geiling, Amer. Journ. Physiol. 95, 662 [1930].

dessen Injektion bei der Äffin sehr schnell eine Blutung herbeiführt, ohne daß das Ovar oder der Uterus sichtbar verändert werden. Es handelt sich nach Hartmann um ein besonders spezifisches Hormon, das Blutungshormon des Hypophysenvorderlappens.

Das von Grüter und Stricker⁶²⁾ beschriebene, die Lactation nach der Geburt fördernde Hormon ist nach Corner⁶³⁾ so empfindlich, daß bereits die Ausschüttelung der aktiven Lösung mit Äther genügt, um die Wirksamkeit zu vernichten. [A. 37.]

⁶²⁾ Grüter und Stricker, Klin. Wchschr. 8, 2322 [1929].

⁶³⁾ Corner, Amer. Journ. Physiol. 95, 43 [1930].

Die Bedeutung des Alterns für Transformatoren- und Schalteröle.

Von Dr. F. EVERS,

Forschungslaboratorium des Siemens-Konzerns, Berlin-Siemensstadt.

Vorgetragen am 8. Dezember vor dem Bezirksverein Groß-Berlin und Mark im Hofmannhaus.

(Eingeg. 4. März 1931.)

Die Summe der chemischen Veränderungen, die bei Isolierölen im Laufe der Zeit auftreten, nennt man die Alterung. Es handelt sich hierbei sicher um eine Einwirkung des Sauerstoffs, denn Frank¹⁾ hat nachgewiesen, daß Öle bei Abwesenheit von Sauerstoff keine Veränderungen erleiden. Aus den primären Anlagerungsprodukten des Sauerstoffs an das Öl werden im Laufe der Zeit wirkliche Säuren. Über den Chemismus der Reaktion wissen wir bereits einiges, denn Wienhaus²⁾ hat die Oxydation hydroaromatischer Kohlenwasserstoffe nach Willstätter und Sonnenfeld untersucht und bestätigt, daß die doppelte Bindung in solchen Kohlenwasserstoffen bei der Oxydation erhalten bleibt. So entsteht z. B. aus Cyclohexen das Δ^1 -Cyclohexenol. Daneben wird unter Ringveränderung der Cyclopentenaldehyd gebildet. In den Isolierölen liegt nun sehr wahrscheinlich ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen vor, in dem die Hydroaromaten vorwiegen. Man wird sich also die Oxydation der Öle so vorstellen können, daß zunächst Moloxyde (nach Engler) entstehen. Diese zerfallen sofort unter dem Einfluß von Katalysatoren wieder unter Bildung ungesättigter Alkohole, Aldehyde und Ketone, aus denen sich dann Säuren bilden.

Viel Arbeit ist nun schon darauf verwandt worden, die Zusammensetzung der Kohlenwasserstoff-Gemische in den Isolierölen aufzuklären, bisher ohne viel Erfolg (z. B. Mabery, Schaarschmidt und andere).

Für die weiteren Forschungen wäre es nun sehr fördernd, wenn man die Isolieröle als einheitliche chemische Verbindungen betrachten könnte. Kyropoulos³⁾ hat gefunden, daß das mittlere Molekulargewicht eines Öles in verhältnismäßig einfachen Beziehungen zu seinem Brechungsindex steht. Das Charakteristische dieser Beziehung ist, daß die Werte für alle Kohlenwasserstoffe einer homologen Reihe auf einer gekrümmten Kurve liegen. Man kann also Öle unbekannter Zusammensetzung daraufhin prüfen, zu welcher Reihe von Kohlenwasserstoffen sie gehören, indem man Molekulargewicht und Brechungsindex bestimmt. Es tritt hier zum ersten Male die Tatsache auf, daß ein Gemisch von Kohlenwasserstoffen sich so verhält, als ob nur der Kohlenwasserstoff des mittleren Mol-

gewichtes vorhanden wäre. In den meisten Fällen, in denen man es mit Isolierölen zu tun hat, wird es sich um destillierte und raffinierte Öle handeln. Jeder Reinigungsprozeß wirkt nun selektiv auf das ursprüngliche Gemisch ein. Durch die Praxis der Raffination wird erreicht, daß sich die im Handel käuflichen Isolieröle in ihrer Zusammensetzung ziemlich weitgehend gleichen. Wir haben es meist mit einem Gemisch von Naphthenen zu tun, denen nur geringe Anteile aromatischer und paraffinischer Natur beigemischt sind. Im Laufe meiner Untersuchungen in den letzten Jahren fand ich nun, daß sich die Isolieröle auch in bezug auf ihre Sauerstoffaufnahme so verhalten, als ob der gesättigte Kohlenwasserstoff vorläge, der dem mittleren Molekulargewicht des Ölgemisches entspricht. Hat z. B. ein Isolieröl das mittlere Molgewicht $292 = C_{21}H_{40}$, so kann man sich vorstellen, daß die Gleichung $2C_{21}H_{40} + 3O_2 = 2C_{21}H_{38}CO_2H + 2H_2O$ möglich ist. Es ist nach dem Verhalten reiner Kohlenwasserstoffe fast mit Sicherheit anzunehmen, daß die Oxydation der Öle zunächst bis zu Monocarbonsäuren führt. Da die Gleichung die Menge der Säure ergibt, die aus einem Mol Öl entsteht, so könnte man, wie es scheint, angeben, wieviel Sauerstoff wir maximal gebrauchen, um alles Öl in Säure überzuführen, d. h. das Öl „maximal altern“. Die Alterung eines Öles ist aber leider kein so einfacher Vorgang. Die Veränderungen bleiben nicht bei der Säurestufe stehen, sondern man erhält auch schlammartige braune bis braunschwarze Massen. Wie so ein verschlammter Transformator aussieht, zeigt eine Abbildung⁴⁾ aus dem Scheringschen Buche. Wir besitzen zwar heute viele Öle, die solche Schlammprodukte nicht mehr absondern, aber man ist doch nicht sicher, ob man immer solche Öle in seinem Transformator hat. Nach Stäger⁵⁾ ist die Säurebildung in einem Öl der primäre Prozeß. Stäger hat die Bildung der Säure in Ölen bei Gegenwart verschiedener Katalysatoren untersucht. Charakteristisch ist der anfangs fast gradlinige Verlauf dieser Kurven. Gleichzeitig hat Stäger auch den in Normalbenzin unlöslichen Schlamm gemessen. Nach 500 h, wenn die Menge der Säure schon kräftig zugenommen hat, wird die Schlammbildung gerade erst bemerkbar. In weiteren 500 h nimmt die Schlammmenge

¹⁾ F. Frank, Studien über Isolieröle, 2. Heft der Studiengesellschaft für Höchstspannungsanlagen, Berlin 1930.

²⁾ Wienhaus, Ztschr. angew. Chem. 41, 617 [1928].

³⁾ S. Kyropoulos, Ztschr. physikal. Chem., Aht. A, 144, 22 [1929].

⁴⁾ Aus H. Schering, Die Isolierstoffe der Elektrotechnik, S. 353, Berlin 1924.

⁵⁾ Stäger, Ztschr. angew. Chem. 38, 478 [1925]. Deutscher Verband für Materialprüfungen der Technik, Nr. 77: Studien über Transformatorenöle, S. 10.