

DIE CHEMIE

(Angew. Chemie, neue Folge)

56. Jahrgang, Nr. 45/46, Seiten 305—316, 13. November 1943

Das Schicksal der Hormone im Organismus*)

Von Doz. Dr. E. WERLE,

Wissenschaftliches Laboratorium der Chirurgischen Universitäts-Klinik, München

I. Allgemeiner Überblick.

Die Hormone sind hochwirksame Stoffe des tierischen Organismus, die von innersekretorischen Drüsen als deren spezifische Leistung gebildet und direkt an das Blut abgegeben werden, um die Funktion von Organen, auch die der Hormon produzierenden selbst, zu regeln und aufeinander abzustimmen. In neuerer Zeit hat man auch Stoffe als Hormone bezeichnet, die zwar nicht — wie es die klassische auf Starling¹⁾ zurückgehende Hormon-Definition verlangt — von einer innersekretorischen Drüse gebildet werden, aber funktionell den Hormonen nahe stehen. In Anlehnung an G. Koller²⁾ hat daher A. Jores³⁾ kürzlich eine erweiterte Hormon-Definition gegeben. Hormone sind danach alle im Organismus selbst gebildeten Stoffe, die in spezifischer Weise im Inneren⁴⁾ des Organismus regulativ und nicht als Nährsubstanz wirken (Endohormone). Nach Koller²⁾ kann man die folgenden Hormon-Gruppen unterscheiden:

Bezeichnung der Hormon-Gruppen	Bildungsort	Wirkungsort	Art und Weg des Hormon-Transports	Beispiele
I. Zell-Hormone	Bildungs- und Wirkungsort meist in einer Zelle		hauptsächlich Diffusion	Realisatoren der Gene (Gen-Hormone); Regulatoren der Einzeller
II. Aglanduläre Gewebs-Hormone	Zellen, die nicht drüsiger Natur zu sein brauchen	liegt vom Bildungsort mehr oder weniger weit entfernt	Diffusion oder strömende Körperflüssigkeiten	Herz-Hormone, Neuro-Hormone, Histamin, Cholin u. a. m.
III. Glanduläre Gewebs-Hormone (= Drüsen-Hormone)	Drüsen mit innerer Sekretion	liegt vom Bildungsort mehr oder weniger weit entfernt	Transport durch strömende Körperflüssigkeiten	Die „klassischen Hormone“, wie Adrenalin, Gonaden-Hormone u. a. m.

Wir werden uns hier nur mit dem Schicksal der Drüsen-Hormone befassen.

Empfängt eine innersekretorische Drüse auf humoralem oder nervösem Weg einen Sekretionsreiz, so erfolgt Ausschüttung des von ihr produzierten Hormons, Zuleitung zum Wirkungsort, Ablauf der für das Hormon spezifischen Regulationsreaktion und endlich Eliminierung des Hormons⁵⁾. Die chemischen Veränderungen, welche die Hormone bei diesen Vorgängen erleiden, beginnen vielfach schon mit ihrer Ausschüttung, bei der mehr oder weniger feste Bindungen an Kolloide des Drüsengewebes gelöst werden, also „Desmo-“ in „Lyo-Hormone“ übergehen.

Man hat erstmals bei Fermenten zwischen Lyo- und Desmo-Formen⁶⁾ unterschieden auf Grund der Tatsache, daß bei der Extraktion eines Gewebes vielfach nur ein Bruchteil der in ihm enthaltenen Enzym-Menge leicht in Lösung geht, ein wesentlicher Anteil aber erst nach seiner teilweisen Autolyse löslich wird. Der lösliche Ferment-Anteil, die Lyo-Form, ist z. B. bei den Verdauungs-Enzymen des Pankreas als die sekretionsbereite, die protoplasmatisch verankerte, die Desmo-Form, als die Stapelform anzusehen. Letztere wird durch stufenweises Lösen der Bindungen an unlösliche Kolloide der Drüsengewebe in die sekretionsbereite Form übergeführt, wobei die spezifische aktive Gruppe des Ferments jeweils unversehrt bleibt^{6,7,8)}.

* Nach einem Vortrag auf der Biochemischen Vortragsveranstaltung des VDCh. Berlin, 21.—22. Mai 1943.
1) Lancet **88**, 339, 428, 501, 579 [1905].
2) Hormone, Berlin 1941.
3) Es gibt auch Wirkstoffe, die den Organismus, der sie erzeugt hat, verlassen, um als chemische Sendboten physiologische Reaktionen an einem zweiten Organismus auszulösen. Wirkstoffe dieser Art werden als Ekto-Hormone bezeichnet. Siehe dazu Kuhn, diese Ztschr. **53**, 1 [1940]; Butenandt, Ber. dtsh. chem. Ges. **75** A, 183 [1942].
4) R. Willstätter u. Rohdewald, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **229**, 241 [1934]; **206**, 38 [1932].
5) E. Bamann u. Salter, Ergeb. Enzymforsch. **7**, 28 [1938].
6) Bamann in: Die Methoden der Fermentforschung, Leipzig 1940, S. 1410.
7) Duspiva: Hdbch. der Enzymologie, Leipzig 1940, S. 11.

Am Beispiel des Insulins seien diese Verhältnisse erläutert: Nach Lautenschläger⁹⁾ und Lindner¹⁰⁾ läßt sich durch eine besonders schonende Aufarbeitung aus frischen Bauchspeichel-Drüsen ein genuines Insulin, das sog. Nativ-Insulin, isolieren, aus welchem durch Hydrolyse kristallisierbares Insulin erhalten wird. Dieses Nativ-Insulin besteht aus einem Komplex, in dem das gewöhnliche Insulin an eine niedermolekulare basische, offenbar aus einem Eiweiß hervorgegangene Komponente gebunden ist. Es ist zu vermuten, daß das Insulin in dieser Form in die Blutbahn abgegeben wird. Diese Form geht also wiederum hervor aus einer höher-molekularen, von der ein Protein bis auf den kleinen basischen Rest abgespalten wurde. Diese Urform des Insulins ist bei neutraler Reaktion wasserunlöslich. Man erhält nämlich — entgegen der Erwartung — bei der Extraktion besonders schlachtfrischer Pankreasdrüsen oder Drüsen von Kälberköpfen nur verschwindend geringe Insulin-Mengen, obwohl diese Drüsen sicher kein aktiviertes, in ulzerstörendes Trypsin enthalten. Die Überführung des „Desmo-Insulins“ in das „Lyo-Insulin“, wie man diese Formen des Hormons bezeichnen könnte, ist also durchaus mit der Überführung etwa von Desmo-Lipase in Lyo-Lipase des Pankreas vergleichbar. Auch beim Insulin bleibt bei der Verkleinerung des Symplexes die chemische Einheit, an welche die spez. Wirkung des Hormons geknüpft ist, unverändert, wenn auch — worauf noch zurückzukommen sein wird — die Wirkungen der unterscheidbaren Insulin-Formen graduell verschieden sind. Im ganzen sind wir über die Bindungsverhältnisse der Hormone in den Drüsen noch wenig unterrichtet, und die bisher bekannten Tatsachen beziehen sich im wesentlichen auf eiweißartige, sog. „Proteo-Hormone“¹¹⁾.

Neben den Lyo- und Desmo-Enzymen hat man noch eine dritte Gruppe als Endo-Enzyme^{6,7)} bezeichnet. Sie sind zwar löslich, aber erst nach (z. B. mechanischer) Zerstörung der sie einschließenden Zellmembranen, bei der die Enzym-Moleköl selbst nicht angegriffen wird^{6,7)}. Daß Hormone auch auf diese Weise gespeichert werden, ist durchaus wahrscheinlich, aber auch noch nicht eingehender untersucht. Sicher gibt es auch, wenigstens bei den Proteo-Hormonen, inaktive Vorstufen, wie etwa das Pepsinogen und das Trypsinogen bei den Fermenten, die beim Empfang eines Sekretionsreizes durch die Drüse in die aktive Form übergehen¹²⁾.

Zu den Erfolgsorganen werden die Hormone fast ausschließlich durch das Blut geleitet. Es ist verwunderlich, daß die winzigen von einer Drüse ausgeschütteten Hormon-Mengen auf diesem Wege den Ort ihrer Bestimmung erreichen und nicht vorher an den riesenhaften Grenzflächen der Gewebe sich verlieren. Nach Bennhold¹³⁾ kreist aber das im Blut vorhandene Transportgut vielfach nicht frei, sondern, was für körpereigene und für körperfremde Stoffe nachgewiesen wurde, an Plasma-Eiweiß gebunden. Bilirubin, welches an die Albu-minen befestigt ist, wird in der Leber durch die Berührung mit Gallensäuren aus dieser Bindung abgehängt und eiweiß-frei an die Galle abgegeben¹³⁾. So ist ein gezielter Transport des im Blute kreisenden Bilirubins möglich. Diese Vehikel-funktion des Blutes ist für eine Anzahl von Vitaminen wahrscheinlich^{13,14)}. Ob sie sich auch auf Hormone bezieht, ist noch kaum untersucht. Diese Bindungen würden nicht nur einen gezielten Transport ermöglichen, sie könnten auch Hor-

9) Med. u. Chem. **4**, 21 [1942].

10) Ebenda **4**, 248 [1942].

11) Ammon-Dirschel: Fermente, Hormone, Vitamine, Leipzig 1938.

12) Es sei darauf hingewiesen, daß auch bei den sog. Geweb-Hormonen verschiedene Formen ein und derselben Wirksubstanz vorkommen können, z. B. beim Überträger-stoff der Nervenerregung, dem Acetylcholin, gibt es eine aktive lösliche und eine inaktive unlösliche Form (Loewi u. Mitarb., Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **239**, 430 [1937]. Zusammenfassende Darstellung: Guggenheim: Die biog. Amine, Basel 1940; Werle: Cholin-Esterase, Fermentforsch. **17**, 230 [1943], beim kreislauf-aktiven Kalikrein eine lösliche inaktive Form neben einer löslichen aktiven. Die letztere geht aus der ersten durch fermentative Abspaltung einer inaktivierenden Gruppe hervor (Werle, Biochem. Z. **290**, 129 [1937]; **304**, 387 [1940]).

13) Med. Welt **14**, 11 [1940]. Die Vehikel-funktion des Blutes, in Bennhold, Kylin, Rusznayak: Die Eiweißkörper des Blutplasmas, Dresden 1938.

14) Linnwech, Klin. Wschr. **18**, 801 [1939].

mone vor oxydativer Zerstörung schützen. Würde eine derartige Transporteinrichtung bestehen, so müßte den Erfolgsorganen der Hormone eine spezifische Fähigkeit zum „Abklinken“ dieser Bindungen zukommen. Auch eine Aufnahme durch die Formelemente des Blutes ist in Betracht zu ziehen. Es ist der Transport der Hormone durch das Blut kein Gesetz. So werden die Hypophysenhinterlappen-Hormone wahrscheinlich in das Nervengewebe („Neurokrinie“) abgegeben⁹). Nach Grumbrecht u. Löser¹⁵) gelangt das Follikel-Hormon beim Menschen mit dem Ei durch die Tube — beim Nagetier durch die Ovarialkapsel und die Tube — direkt zum Uterus. Unter Umgehung des Blutweges wirkt das Follikel-Hormon im Uterus unmittelbar auf die Bauelemente des Organs ein und regt die Wachstumsvorgänge an. Im Experiment und bei der klinischen Anwendung treten daher auch bei Injektion in den Uterus Hyperplasie der Muskulatur und Proliferation der Schleimhaut schon bei Dosen ein, die, parenteral zugeführt, noch völlig unverbraucht sind.

Die Hormone rechnet man mit den Fermenten und Vitaminen zu den Biokatalysatoren. Sie werden im Organismus weder als Bausteine für irgendwelche Gewebsstrukturen noch durch ihre Verbrennung zur Energielieferung verbraucht. Wären sie echte Katalysatoren, so müßten sie aus den von ihnen im Erfolgsorgan katalysierten Reaktionen unverändert hervorgehen. Ob dies zutrifft, können wir solange nicht entscheiden, als diese Reaktionen unbekannt sind. Beim Nebennierenrinden-Hormon, dem Desoxycorticosteron, gibt es folgende sehr gewichtige Hinweise dafür, daß es die Funktion eines Katalysators für Phosphorylierungsvorgänge hat:

1. Alle Ausfallserscheinungen, die nach dem Wegfall des Hormons sich einstellen, wie rasche Muskelermüdbarkeit, Hemmung der Resorption von Fett und Kohlenhydraten aus dem Darm, Störung der Lactoflavin-Phosphorylierung, werden durch Zufuhr des Hormons behoben. Alle diese Ausfallserscheinungen lassen sich nach Verzar¹⁶) unter dem einheitlichen Gesichtspunkt einer Störung von Phosphorylierungen betrachten. 2. Nach Kutscher¹⁷) führt die Nebennierenentfernung zu einem sehr starken Abfall des Phosphatase-Gehaltes der Niere und des Darmes, der durch Desoxycorticosteron-Zufuhr zur Norm zurückgeführt werden kann^{18a}). Zu der Rolle eines Katalysators für Phosphorylierungen sind nach Reichstein¹⁸) das Desoxycorticosteron und andere stark wirksame Produkte der Nebennierenrinde deshalb befähigt, weil sie die Ketol-Gruppierung besitzen, die nach Langenbecks¹⁹) Versuchen über Esterase-Modelle durch eine ausgeprägte Fähigkeit zur Bildung leicht verseifbarer Ester ausgezeichnet ist. Dem Nebennierenrinden-Hormon würde damit im Prinzip eine Funktion zukommen, wie sie einige Vitamine in Verbindung mit spezifischen Proteinen z. B. bei den fermentativen Dehydrierungen haben, die übrigens selbst mit Phosphorylierungen verknüpft²⁰) sind, eine Funktion, die nicht an die Zellstruktur oder das lebende Protoplasma gebunden ist. Damit würden sich die Grenzen zwischen Fermenten, Vitaminen und Hormonen weiter verwischen. v. Euler²¹) schloß schon vor nahezu 10 Jahren aus den chemischen Eigenschaften des gonadotropen Hormons, daß es sich um ein Ferment handele, eine Ansicht, die um so gerechtfertigter erscheint, als nach heutiger Kenntnis das Hormon wie ein Ferment aus einem Protein und einer prosthetischen Gruppe zusammengesetzt ist. Ob alle Hormone echte Katalysatoren sind, d. h. ob sie aus den von ihnen katalysierten Reaktionen unverbraucht hervorgehen, wird die Forschung ergeben müssen.

Die Hormone können also wohl nach Art der Fermente in bestimmte chemische Reaktionen eingreifen, sie können aber auch die Aktivität von Fermenten beeinflussen. So ist anzunehmen, daß Adrenalin und Insulin direkt in das fermentative Geschehen des Kohlenhydrat-Stoffwechsels eingreifen (vgl. dazu²²). Ihre Wirkungsmechanismen dürften aber doch so verschiedenartig sein wie die Gesamtwirkungen, die äußerlich in Erscheinung treten. Immer aber werden sie wie jedes physio-

¹⁶) Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **192**, 202 [1939].

¹⁷) Vitamin u. Hormone **1**, 85 [1941]; Die Funktion der Nebennierenrinde, Basel 1941.

¹⁸) Kutscher u. Wüst, Naturwiss. **29**, 319 [1941]; Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **273**, 235 [1942].

¹⁹) Cozymasegehalt und -aktivität der Gewebe sinken nach Nebennierenentfernung nicht ab, obwohl die Wirkgruppe der Cozymase phosphoryliert ist. (Ochou u. Rossiter, J. Physiol. **97**, 1P [1939/40]; Runnström, Sperber u. Barany, Nature **145**, 106 [1940].)

²⁰) Reichstein u. Steiger, Helv. chim. Acta **21**, 1197 [1938].

²¹) Ber. dtsch. chem. Ges. **69**, 514 [1936]; **71**, 1465 [1938].

²²) Zusammenfassende Darstellung: Lyneu, Naturwiss. **30**, 398 [1942].

v. Euler u. Zondek, Skand. Arch. Physiol. **68**, 232 [1934].

²³) v. Euler, Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 159 [1938]; Willstätter u. Rohdewald, Enzymologia **1**, 213 [1936]; Göbelle, Klin. Wschr. **19**, 710 [1940]. O. Riesser, Helv. Med. Acta **9**, 720 [1942].

logische Problem in letzter Linie auf ein chemisches Problem zurückzuführen sein (Starling²³)).

Wenn Hormone in dieser Weise wirksam sind, so wird ihr stofflicher Verbrauch im Zusammenhang mit ihrer spezifischen Leistung ebenso groß sein wie etwa der an Vitaminen. Wie rasch der Vorrat aufgebraucht ist, also die jeweils wirksame Hormon-Menge erneuert werden muß, sehen wir eindrucksvoll an den bald nach der Exstirpation einer inkretorischen Drüse zutagetretenden Ausfallserscheinungen.

Die Ausschüttung der Hormone ist mengenmäßig und zeitlich den jeweiligen Zwecken genau angepaßt²⁴). Es wird von einer Drüse gerade so viel Hormon abgegeben, daß eine bestimmte Mindestkonzentration im kreisenden Blute sich einstellt, die zur Auslösung der Wirkung notwendig ist. Damit nun bei fortbestehendem Sekretionsreiz die Hormon-Konzentration nicht unerwünscht hoch wird, d. h., damit die von den Hormonen katalysierten Reaktionen nicht unerwünschte Intensität oder Ausdehnung annehmen, oder damit bei Hormonen, deren Wirkung zeitlich mehr oder weniger scharf begrenzt sein soll, die Wirkung nicht über das gesetzte Ziel anhält, wird ein Teil der jeweils ausgeschütteten Hormon-Mengen, da sie bei ihren spezifischen Wirkungen wenig oder gar nicht verbraucht werden, „entgiftet“.

Wir sind gewohnt, die Hormone als Stoffe anzusehen, die für den Organismus sehr kostbar sind, mit denen er sehr sparsam umgeht, und es mag befremden, daß er anscheinend doch nicht streng haushälterisch mit ihnen verfährt. Im normalen Geschehen dürften aber die Hormon-Mengen, die durch „Entgiftung“ verlorengehen, sehr gering sein. Der Organismus hat nämlich eine Reihe stoffsparender Möglichkeiten, um die im Blute kreisenden Hormon-Mengen auf seine Bedürfnisse genau abzustimmen. Es ist aber trotzdem nicht zweifelhaft, daß der Organismus mit seinen Hormonen gelegentlich auch einmal verschwenderisch umgeht, wie etwa in der Schwangerschaft, in deren Verlauf große Hormon-Mengen anscheinend ungenutzt mit dem Harn ausgeschieden werden. Der Organismus verwendet ein und dieselbe chemische Grundstruktur, z. B. die der Steroid-Hormone, mit erstaunlich geringfügigen Änderungen zu den verschiedensten hormonalen Zwecken. Dieses bewunderungswürdige „Ökonomieprinzip im Stoffwechsel höherer Ordnung“ (Butenandt^{25, 31}), dem wir übrigens auch bei den primären Geschlechts-Hormonen der Pflanze, den Gamonen und Termonen (Kuhn²⁶) begegnen, bezieht sich also wohl nicht so streng auf den mengenmäßigen Verbrauch als vielmehr auf die Herstellung der Zahl chemischer Substanztypen. Das Ökonomieprinzip macht sich aber auch im Bereich des Hormon-Um- oder -Abbaues wieder bemerkbar insofern, als auch Abbauprodukte von Hormonen, welche die ursprüngliche hormonale Wirkung nicht mehr besitzen, noch besondere Funktionen haben können. So können aus dem die Blutverteilung beeinflussenden Adrenalin Stoffe entstehen, die den Sauerstoff-Verbrauch der Gewebe steigern²⁷⁻²⁹) oder die regelnd in das Zellwachstum eingreifen^{30, 31}).

Zur Entgiftung der Hormone bedient sich der Organismus der Fermente, durch welche sie in Produkte übergeführt werden, die hormonal wenig oder vollkommen unwirksam sind. Einige Hormone werden „harnfähig“ gemacht, d. h. sie werden so verändert, daß sie durch die Niere in den Harn ausgeschieden werden können. Derartige Produkte sind aus dem Harn vielfach leichter in reiner Form zu gewinnen als die zugehörigen unveränderten Hormone aus den Drüsen, was für die Erforschung der chemischen Struktur der Hormone wie für ihre Bereitstellung für die Therapie bekanntlich von größter Bedeutung war und z. T. noch ist³²).

Die chemischen Veränderungen, welchen die Hormone unterliegen, sind je nach ihrem Bau grundverschieden. Hormone, die den Eiweißen nahestehen, werden

²³) Cit. durch Heubner, Verh. Ges. dtsc. Naturforscher Ärzte, Naturwiss. **23**, 114 [1935].

²⁴) Nach Grumbrecht u. Löser werden die cyclischen Vorgänge im Ovarium (der Ratte) nicht durch cyclische Änderungen im Hormon-Gehalt der Hypophyse verursacht, sondern das Ovar bestimmt seinen Cyclus durch Änderung seiner Ansprechbarkeit auf die von der Hypophyse gleichmäßig abgegebenen gonadotropen Wirkstoffe. Es kann so eine zeitliche Änderung der Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane eine zeitlich begrenzte Hormon-Ausschüttung vortäuschen.

²⁵) Pfeiffer, Ind. **8**, 43 [1941].

²⁶) Diese Ztschr. **53**, 1 [1940].

²⁷) Edlbacher u. Kraus, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **178**, 239 [1928].

²⁸) Kisch, Biochem. Z. **236**, 381 [1931]; Münchener med. Wschr. **78**, 1254 [1931]. Kisch, Oppenheimer, Hdbch. d. Biochemie des Menschen u. d. Tieres, Erg.-Werk I, 1, 563 [1933].

²⁹) Richter u. Green, Biochem. J. **31**, 596 [1937].

³⁰) Lettré u. Ahrbrück, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **271**, 200 [1941]; Lettré, Naturwiss. **30**, 34 [1942].

³¹) Die Befruchtungs- und Determinierungsstoffe der Algen gehen durch schrittweisen Abbau aus einer Vorstufe, dem Proto-Crocin, hervor²⁸.

³²) K. Miescher, Ciba-Ztschr., Sonder-Nummer, S. 120. Basel 1942.

hydrolytisch in ihre Bausteine zerlegt³⁸⁾, so das den Zucker-Stoffwechsel regulierende Insulin. Einige Hormone, z. B. das Prolan der Placenta, gelangen auch unverändert in den Harn, andere, z. B. die Steroid-Hormone, zu denen die Sexual-Hormone und die lebensnotwendigen Hormone der Nebennierenrinde gehören, werden durch geringfügige Oxydation oder Reduktion in unwirksame Produkte übergeführt, die dann, z. T. gepaart mit Säuren, im Harn erscheinen. Das Jod des abgebauten Schilddrüsen-Hormons gelangt zum größten Teil in die Galle

Die Desaminierung führt jeweils zum Verlust der spezifischen Wirkung. Dies gilt auch bei den Gewebs-Hormonen, z. B. bei Histamin³⁹⁾ und Adenylysäure^{34, 35)}. Besonderes Interesse verdient die Eliminierung durch Paarung mit Glucuron-, Aminoessig- und Schwefelsäure. Nach Schüller³⁶⁾ beruht die Entgiftung durch Paarung auf Änderung der Lipoid-Löslichkeit. Die zur Paarung vom Organismus herangezogenen Säuren sind in Wasser sehr gut, jedoch in Lipoid-Lösungsmitteln wenig löslich. Die meisten Stoffe aber, die an diese Säuren gekettet werden, sind gut lipoid-löslich. In Form ihrer Paarungsprodukte aber sind sie in Lipoiden wenig oder gar nicht löslich. Aus diesem Grunde vermögen Paarungsprodukte in bestimmte Zellgebiete nicht mehr einzudringen und deshalb auch ihre physiologische oder auch ihre Giftwirkung nicht mehr zu entfalten. Sie gelangen zwar beim Ausscheiden von Zelle zu Zelle, jedoch nicht mehr an solche Oberflächen, die für ihre funktionelle Wirkung von Bedeutung sind. Nach A. J. Quick³⁷⁾ kann die Paarung auch zur Umwandlung schwächer in starke Säuren führen, wodurch sie harmfähig werden.

Insgesamt handelt es sich bei den Eliminierungsreaktionen der Hormone um typische Entgiftungsreaktionen, die der Organismus auch zur Unschädlichmachung gewöhnlicher Stoffwechselprodukte, von Giften oder Arzneimitteln heranzieht. Die Orte, an denen diese Entgiftungsreaktionen stattfinden, sind von Fall zu Fall verschieden. Wie für körperfremde Stoffe, so ist auch für die Entgiftung der Hormone das wichtigste Organ die Leber. Darnach sind Niere und Darmwand wohl in erster Linie zu nennen. Möglicherweise ist beim Adrenalin wie beim Gewebs-Hormon Acetylcholin (vgl. Fußnote 33)) der Entgiftungsort gleichzeitig auch der Ort der spezifischen Wirkung.

Eine gänzlich anders geartete Entgiftungsmöglichkeit beruht auf der Bildung von Anti-Hormonen (*Collip*³⁸⁾). Wird der tierische Organismus längere Zeit fortlaufend mit großen Hormon-Dosen behandelt, so werden Anti-Hormone gebildet, die mit den Hormonen nach Art der Antigen-Antikörperreaktionen der Immunbiologie zu biologisch unwirksamen Symplexen zusammentreten. Es ist noch unklar, ob es sich in allen Fällen um selbständige Stoffe oder um reaktive Veränderungen in der Plasmastruktur des fortlaufend mit Hormon behandelten Organismus handelt³⁹⁾. Die Anti-Hormonbildung spielt, wie ersichtlich, physiologischerweise keine Rolle, sie ist beim Menschen noch nicht mit Sicherheit nachgewiesen (*Marx*^{38, 40)}.

Es soll kurz auch die Frage der „Entgleisung“ des Hormon-Stoffwechsels gestreift werden. Cook (1936)⁴¹⁾ hat wegen der strukturellen Verwandtschaft des Methylcholanthrens zu den Sterinen, Gallensäuren und Steroiden die Vermutung ausgesprochen, daß auf Grund eines fehlgeleiteten Sterin-Stoffwechsels krebserzeugende Stoffe entstehen könnten. Bisher

³⁸⁾ Unter den Gewebs-Hormonen wird das pharmakologisch hochwirksame Acetylcholin (vgl. Fußnote 12) durch die Cholinesterase hydrolytisch zerlegt in die praktisch unwirksamen Bestandteile Cholin und Essigsäure. Überall da, wo an Nervenendigungen Acetylcholin funktionell freigesetzt und wirksam wird, findet sich auch das entgiftinge Ferment, welches die Überträgersubstanz in wenigen tausendstel Sekunden unwirksam macht. Durch das Ferment wird die Wirkung des Trägerstoffes zeitlich und räumlich begrenzt. Dies ist notwendig, weil der Übertragungsmechanismus in kürzester Zeit wieder ansprechbar sein muß und weil verhindert werden muß, daß Acetylcholin in andere Gewebegebiete diffundiert und dort unerwünschte Wirkungen auslöst. Überträgersubstanz und zerlegendes Ferment bilden also eine funktionelle Einheit. (Zusammenfassende Darstellung vgl. Fußnote 12). Eine derartige Einrichtung sollte auch beim Adrenalin wirksam sein, das eine dem Acetylcholin gleichgeartete Überträgerfunktion im Bereich des sympathischen Nervensystems hat. Sie ist aber bis jetzt noch nicht aufgefunden worden (vgl. S. 309).

³⁹⁾ Zusammenfassende Darstellung: Werle, Fermentforsch. **17**, 128 [1943]; diese Ztschr. **56**, 141 [1943]; Conway u. Cooke, Biochem. J. **33**, 479 [1939].

⁴⁰⁾ Zusammenfassende Darstellung: Herbrand u. Jaeger: Das Adenylysäuresystem, Berlin 1943; Werle, Klin. Wschr. **17**, 649 [1938].

⁴¹⁾ Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **100**, 265 [1925].

⁴²⁾ Ann. internal Med. **9**, 150 [1935]; **8**, 10, [1934]; Joel, Antihormone, Schweiz. Med. Wschr. **71**, 1011 [1941]; Thomson, The Antihormone, Physiologic. Rev. **21**, 588 [1941].

⁴³⁾ Marx, Klin. Wschr. **22**, 309 [1943].

⁴⁴⁾ Insulin bleibt trotz jahrelanger, täglich mehrmaliger Zufuhr gleich wirksam. (Dabei können sich allerdings spezifische Antikörper gegen die in den Insulinen noch enthaltenen Fremdeiweißkörper bilden.)

⁴⁵⁾ Zusammenfassende Darstellungen: Cook, Ergebni. Vitamin- u. Hormonforsch. **2**, 213 [1939]; Butenandt in: Chemic und Krebs, Verlag Chemie, Berlin 1940; diese Ztschr. **53**, 345 [1940].

sind aber keine Tatsachen, welche diese Vermutung stützen könnten, bekanntgeworden (*Butenandt*⁴²⁾).

Es gibt eine Reihe von Krankheiten, die als Folgen einer Unter- oder auch Überfunktion innersekretorischer Drüsen angesehen werden. Einige von ihnen könnten aber auch verursacht sein durch einen verringerten spezifischen Hormon-Verbrauch oder eine verringerte Entgiftung oder umgekehrt. Auch eine veränderte (erhöhte oder herabgesetzte) Ansprechbarkeit für Hormone ist in Betracht zu ziehen. Selbst bei einem scheinbar so eindeutig liegenden Krankheitsbild wie dem Basedow sind alle Annahmen von Speicherung, Stauung, Ausschwemmung von Inkreten noch nach wie vor hypothetischer Natur (*Marx*³⁹⁾).

Unser Wissen vom Schicksal der Hormone im Organismus gründet sich zumeist auf Untersuchungen, bei denen die Hormone in unphysiologisch hohen Dosen auf unphysiologischen Wegen, z. B. durch intramuskuläre Injektion, in den Organismus gelangten. Dieser erwehrt sich der mehr oder weniger plötzlichen Überschwemmung mit Wirkstoffen durch verstärkte Entgiftung, wobei er auch Mittel zur Anwendung bringen kann, die von ihm normalerweise nicht herangezogen werden⁴³⁾. Man darf daher die so gewonnenen Ergebnisse nicht immer ohne weiteres auf physiologische Verhältnisse übertragen. Für die Praxis aber hat man diesen Erfahrungen Rechnung getragen durch Schaffung von Hormon-Präparaten, die der Organismus nur sehr langsam ins Blut aufnimmt, z. B. Protamin-Zink-Insulin⁴⁴⁾, und die veresterten Sexual-Hormone. Erwähnt sei auch die Methode der Implantation von Hormon-Kristallen⁴⁵⁾. Gerade letztere hat gezeigt, mit welch außerordentlich geringen Hormon-Mengen der Organismus auskommt, wenn ihre vorzeitige Entgiftung durch langsames, aber stetiges, den physiologischen Verhältnissen angepaßtes Einströmen in die Blutbahn vermieden wird.

II. Schicksal der einzelnen Hormone.

Wir wenden uns nun der Besprechung der Reaktionen zu, die sich an den einzelnen Hormonen im Organismus abspielen. Es sollen zunächst die Hormone behandelt werden, die den Aminosäuren nahestehen, dann diejenigen, die mit Eiweißen verwandt sind, und schließlich die Steroid-Hormone⁴⁶⁾. Wenig untersuchte oder in ihrer Existenz noch umstrittene Hormone bleiben unberücksichtigt.

Adrenalin. Über die Zustandsformen des Adrenals in der Nebenniere (NN) liegt zwar eine Reihe von Untersuchungen vor, doch ergeben sie noch kein klares Bild⁴⁷⁻⁵⁵⁾. Outevsky⁵⁵⁾ unterscheidet zwischen freiem, latenter und gebundenem Adrenalin. Er bezeichnet die beiden letzteren Formen als Desmo-Adrenaline. Sie sollen an Proteine gebunden sein und durch deren Denaturierung, z. B. durch Kochen, freigesetzt werden. Wird eine Lösung von krist. Adrenalin zu gemahlenem Drüsenumaterial zugesetzt, so geht es in diese Protein-Bindung über und ist dann nicht mehr dialysabel. Nach Konschegg⁵⁶⁾ ist das Adrenalin in der NN nicht an Proteine, sondern an Lipide gebunden. Die Bindung wird durch Kochen mit Essigsäure langsam, mit Salzsäure rasch gelöst. In dieser Bindung ist die Wirkung des Adrenals nach Konschegg in Übereinstimmung mit Befunden von Westphal⁵⁷⁾ nicht etwa aufgehoben, sondern erhöht. Derartige Adrenalin-Lipid-Symplexe können mit emulgiertem Cholesterin oder Lecithin bereitet werden. Eine von Ott⁵⁸⁾ bei der Aufarbeitung von NN-Mark erhaltenen reduzierende Substanz spaltete in Versuchen von Öppinger u. Vetter⁵⁹⁾ bei der Hydrolyse mit Salzsäure Adrenalin ab. Die Substanz ist aber in der NN nicht vorgebildet, sondern entsteht erst bei der Aufarbeitung aus Adrenalin⁵⁹⁾.

⁴²⁾ Diese Ztschr. **56**, 221 [1943].

⁴³⁾ Strack, Ber. Verh. sächs. Akad. Wiss. Leipzig, math.-physische Kl. **89**, 113 [1937].

⁴⁴⁾ Hagedorn, Verh. d. Ges. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankhh. **14**, 201 [1939].

⁴⁵⁾ Überblick: W. Giesen, Klin. Wschr. **22**, 516 [1943]; Loeser u. Marx: Hormontherapie, Leipzig 1942; Marx: Hilfsch. inn. Med. **6**, 1, Berlin 1942.

⁴⁶⁾ Zu diesem Einteilungsprinzip siehe Butenandt, Ber. Dtsch. Chem. Ges. **75**, Tl. A, 147 [1942].

⁴⁷⁾ Abelous u. Argaud, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **103**, 129 [1919].

⁴⁸⁾ Kendall, J. biol. Chemistry **97**, IV Proc. [1932].

⁴⁹⁾ Rusznyak, Dtsch. med. Wschr. **5**, 573 [1932].

⁵⁰⁾ Annau, Huszak, Swirbely u. Szent-Györgyi, J. Physiology **76**, 181 [1932].

⁵¹⁾ v. Euler, ebenda **78**, 462 [1933].

⁵²⁾ Larrain, Roberts u. Kunde, Amer. J. Physiol. **115**, 662 [1936].

⁵³⁾ Konschegg, Wiener klin. Wschr. **33**, 269 [1940].

⁵⁴⁾ Ossinskaja, Med. exp. [russ.] **1940**, Nr. 3, 20.

⁵⁵⁾ Acta med. URSS **2**, 577 [1939].

⁵⁶⁾ Wiener klin. Wschr. **5**, 269 [1940].

⁵⁷⁾ J. klin. Med. **113**, 323 [1930].

⁵⁸⁾ Ott, Krämer u. Faust, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **243**, 119 [1936].

⁵⁹⁾ Med. u. Chem. **4**, 343 [1942].

Die Untersucher stimmen fast alle darin überein, daß das Adrenalin in der NN größtenteils gebunden vorliegt. In welcher Form es von der NN abgegeben wird, ist unbekannt. Nach Lehmann u. Michaelis⁶⁰) kreist im Blut neben wenig aktivem viel inaktivem Adrenalin. Es ist nicht bekannt, wie sich beide Formen chemisch unterscheiden. Es wird vermutet, daß ein Aktivierungsmechanismus im Blut oder auch erst im Erfolgsorgan Adrenalin freisetzt. Nach Konschegg⁶¹) enthält das normale Blut lipoid-gebundenes, inaktives Adrenalin, das durch Hydrolyse freigesetzt wird. Bei renalem Hochdruck soll dieses gebundene Adrenalin im Blut vermehrt sein⁶²).

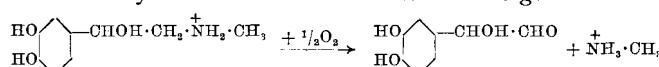
Das leicht autoxydable Hormon ist im Blut durch Stoffe wie Glutathion, Cystein und Ascorbinsäure vor der Oxydation geschützt⁶³). Auch Flavone (Vitamin P), gereinigter Citronenextrakt sowie Quercitrin hemmen die Autoxydation des Adrenalins, und Lavoley u. Neumann⁶⁴) selen darin eine physiologische Bedeutung dieser Stoffe. Die Autoxydation wird ferner durch Lipide des Gehirns, Thymus und der Leber, der Nebennieren, nicht aber durch Lipide des Blutes gehemmt⁶⁵). Beschleunigt wird die Autoxydation des Adrenalins durch Acetaldehyd und Intermediärprodukte des Kohlenhydrat-Stoffwechsels, die in Acetaldehyd übergehen können, z. B. durch Bernsteinsäure⁶⁶). Diese Oxydation ist nach Wense⁶⁷) bedingt durch Peroxyde, die in Acetaldehyd- und Bernsteinsäure-Lösungen enthalten sind. Sie wird durch Ascorbinsäure gehemmt, mit der Adrenalin sich verbinden kann. Ob diese Reaktionen bei der biologischen Entgiftung des Adrenalins mitwirken, ist fraglich. Adrenalin wird durch das R.E.S. inaktiviert, nicht aber durch die Wände der Arterien⁶⁸).

Obwohl das Adrenalin im Blut vor Autoxydation geschützt ist, nimmt seine Aktivität im Blut verschiedener Tierarten langsam ab. Dabei handelt es sich in der Hauptsache nicht um eine oxidative Zerstörung, sondern um eine Aufnahme des Hormons in die roten Blutkörperchen⁶⁹). Aus diesen kann, worauf Bross u. Kubikowsky⁶⁸) erstmals hinwiesen, das Adrenalin auch nach Tagen noch durch Hämolysen bis zu 80% wieder in Freiheit gesetzt werden. Physiologischerweise ist die Adrenalin-Konzentration in den roten Blutkörperchen stets höher als im Plasma⁶⁸). Möglicherweise wird das Adrenalin von den Blutkörperchen an das Gewebe der Erfolgsorgane abgegeben, wie etwa der Sauerstoff des Oxyhämoglobins am Ort niedrigen Sauerstoff-Drucks abgegeben wird. Die Blutkörperchen würden also Vehikelfunktion im Sinne Bennholds haben. Adrenalin wird aber auch durch Plasma, langsam z. B. durch Katzenblutplasma⁶⁷), am raschesten durch Schweineblutplasma, abgebaut.

Im Blute Krebskranker soll Adrenalin zu schwarzen Pigmenten oxydiert werden⁶⁹), ebenso durch Nebennierenmelanom und Aussüsse aus melanotischen Geschwülsten. Das Adrenalin ist aber für den Pigment-Haushalt ohne Bedeutung⁷⁰). Insbesondere kann die Braunfärbung der Haut des Addisonkranken nicht auf einer Oxydation des Adrenalins beruhen⁷⁰). Immerhin spielt nach Bennet u. Hausberger⁷¹) das bei Sympathicusreizung freiwerdende Sympathin⁷²), welches mit Adrenalin identisch ist, eine wesentliche Rolle bei der Pigment-Bildung der Iris, denn man kann das Sympathin durch Einträufeln von Adrenalin in den Konjunktivalsack des sympathikomierten Auges ersetzen.

Es gibt aber eine Reihe von Geweben, von denen das Adrenalin rasch zerstört wird. Diese Zerstörung erfolgt nur in Gegenwart von Sauerstoff und ist fermentativ bedingt. Das Ferment ist unempfindlich gegen Blausäure, Kohlenoxyd und SH-Verbindungen. Dagegen wird es gehemmt durch Octylalkohol, Urethan und Cocain⁷³). Es handelt sich um die Monaminoxydase⁷³⁻⁷⁶), die auch als Tyramin- oder Adrenalin-oxydase bezeichnet wurde. Sie gehört zu den Aero-dehydrasen⁷⁷), das sind dehydrierende Fermente mit betonter

oder ausschließlicher Acceptorspezifität zu molekularem Sauerstoff. Die Monaminoxydase greift allgemein Monamine mit endständiger Amino-Gruppe an. Die Amino-Gruppe kann mono- und bisubstituiert sein, doch werden monosubstituierte Amine wie das Adrenalin nur sehr langsam angegriffen. Die Adrenalin-Oxydation wird von Richter wie folgt formuliert:



Die Monaminoxydase führt also Adrenalin durch oxidative Desaminierung in Dioxyphenyl-glykolaldehyd und Methylamin über. Der Glykolaldehyd soll nach Manning zu Protocatechusäure weiteroxydiert werden, die im Harn nachweisbar sein soll⁷⁸), was aber von Richter⁷⁹) bestritten wird. Mit der Abspaltung der Methylamino-Gruppe geht die pharmakologische, also auch die hormonale Wirkung des Adrenalins verloren^{73, 78}).

Die Monaminoxydase kommt bei den Säugetieren insbes. in Leber, Niere und Darmwand vor, in geringer Aktivität auch in der Lunge, im Gehirn und Uterus. Milz und Skelettmuskel enthalten sie nicht. Die Aktivität ist in der Leber jeweils am höchsten und steigt in der Reihe Meerschweinchen, Mensch, Ratte, Katze, Hund, Maus an. Beim Menschen mit renalem Hochdruck war der Adrenalin-Abbau auffallend gering. Beim nephrogenen Hochdruck war er normal⁸⁰). Die Autoren glauben diesen Befund differentialdiagnostisch verwerten zu können⁸⁰). Die adrenalin-zerstörende Wirkung der Leberextrakte wird durch geringe Insulin-Mengen bedeutend erhöht⁸¹). Ist die Leber aus dem Kreislauf ausgeschaltet (durch Ecksche Fistel), so ist die Adrenalin-Wirkung stark verlängert⁸¹). Lungengewebe baut Adrenalin nicht ab⁸²). Der arbeitende Muskel, dessen Gefäße durch Adrenalin nicht verengt werden, inaktiviert Adrenalin weniger rasch als der ruhende⁸³). Der Grund hierfür ist nicht sicher bekannt, wahrscheinlich ist die größere Blutströmungsgeschwindigkeit hier von Bedeutung.

Die Frage, ob ein messbarer Anteil des Adrenalins, welches in der Blutbahn kreist, durch Monaminoxydase oder durch Cytochromeoxydase abgebaut wird, haben Philpot u. Cantow⁸⁴) untersucht. Sie beobachteten, daß der Abbau von Adrenalin durch Lebersuspension durch Methylenblau stark, durch Blausäure sehr wenig gehemmt wurde. Beim Herzmuskel lagen die Verhältnisse umgekehrt. Hier hemmte Methylenblau wenig, Blausäure vollkommen. Da Methylenblau ein Hemmungskörper der Monaminoxydase und Blausäure der Cytochromeoxydase ist, so folgt, daß *in vitro* die Leber das Adrenalin durch Monaminoxydase, das Herz aber durch Cytochromeoxydase abbaut. Beide Fermente sind also auch *in vivo* wirksam. Um die gleiche Blutdruckwirkung zu erzielen, muß in die Milzvene, die ihr Blut zur Leber bringt, 4mal soviel Adrenalin injiziert werden als in die Schläfenbeinvene, während für das gleichfalls blutdrucksteigernde Vasopressin der Unterschied gleich null ist. Es ist also nicht die Verdünnung der Wirksubstanz durch das Blut für die verschiedene Wirkungsgröße entscheidend, sondern ihre Inaktivierung. Wird das Versuchstier mit Methylenblau vorbehandelt, so vermindert sich der Wirkungsunterschied zwischen der Injektion in die Schläfenbein- und Milzvene. Die Wirkung des Adrenalins am isolierten Herzen wird durch Methylenblau verstärkt. Aus diesen Versuchen folgt, daß sowohl in der Leber als auch im Herzen die Zerstörung des Adrenalins in erster Linie durch die Monaminoxydase erfolgt⁸⁴).

Die bei i.v. Infusion in Katzen pro min zerstörte Adrenalin-Menge ist nach Ansari^{84a}) der $\sqrt{\text{cor c}}$ proportional. Wäre das zerstörende Ferment die Aminoxidase, so wäre die Aktivität *in vivo* bedeutend größer als *in vitro*^{84a}).

Nach Blaschko, Richter u. Schloßmann⁷⁸) gibt es keinen Grund, der gegen die Wirksamkeit des Fermentes gegenüber Adrenalin im intakten Organismus spräche, zumal die monaminoxydase-reichsten Organe, nämlich Leber, Niere und Darmwand, jene Organe darstellen, die nach Trendelenburgs Durchströmungsversuchen für das Verschwinden des Adrenalins aus der Zirkulation verantwortlich sind⁸⁵). Auch Gaddum⁸⁶) kommt zu dem Schluß, daß die Monaminoxydase *in vivo* Adrenalin oxydiert. Später stellte jedoch Richter⁸⁷) fest, daß die Monaminoxydase-Aktivität der Leber zu gering ist, um größere Adrenalin-Mengen entgiften zu können. Adrenalin wird nach peroraler Verabreichung höchstwahrscheinlich gepaart mit Schwefelsäure zu 50—70% im Harn ausgeschieden⁷⁸). Das gepaarte Adrenalin ist biologisch unwirksam

⁶⁰) Arbeits-Physiologie **12**, 52, 265, 298 [1942].

⁶¹) Abderhalden, Fermentforsch. **15**, 24 [1936]; Welch, Amer. J. Physiol. **108**, 360 [1934]; Heard u. Welch, Biochemic. **J.** **29**, 998 [1935].

⁶²) C. R. hebld. Séances Acad. Sci. **212**, 251 [1941].

⁶³) Kiraly, Wiss. Arb. Stef. Tisza, Sonderbd. S. 385, Debrecen 1942.

⁶⁴) Marquardt, Klin. Wschr. **17**, 1445 [1938]; **18**, 252, 287 [1939]; Z. ges. exp. Med. **108**, 788 [1941]; Malajaya Baptista, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Assocées **118**, 1118 [1935]; **120**, 42 [1935].

⁶⁵) Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **260**, 100 [1939].

⁶⁶) Malajaya Baptista, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmakol. **117**, 151 [1941].

⁶⁷) Bain, Gaunt u. Suffolk, J. Physiology **91**, 233 [1937].

⁶⁸) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **178**, 212 [1935].

⁶⁹) Csáki, Z. ges. exp. Med. **29**, 273 [1922].

⁷⁰) Robert u. Zeller, Schweiz. med. Wschr. **29**, 1605 [1941].

⁷¹) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **188**, 40 [1938].

⁷²) Z. M. Bacq, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **37**, 82 [1935]; Loewi, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **237**, 504 [1936].

⁷³) Blaschko, Richter u. Schloßmann, J. Physiology **90**, 1 [1937].

⁷⁴) Philpot, Biochemic. J. **31**, 856 [1937].

⁷⁵) Kohn, ebenda **31**, 1693 [1937].

⁷⁶) Richter, ebenda **31**, 2022 [1937]; Bhayat, Blaschko u. Richter, ebenda **33**, 1338 [1939].

Zusammenfassungen: W. Franke: Methoden d. Fermentforschung, Leipzig 1941, S. 2414; Werle, diese Ztschr. **56**, 141 [1943].

⁷⁷) W. Franke in Nord-Weidenhagen: Hdbch. d. Enzymologie, Leipzig 1940, Bd. II.

⁷⁸) Manning u. Weinstein, Science [New York] **136**, 19 [1937].

⁷⁹) J. Physiology **98**, 25 [1940].

⁸⁰) Bain u. Dickinson, ebenda **93**, 54 P [1938].

⁸¹) Lundberg, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmakol. **44**, 469 [1928].

⁸²) Batrak, Bull. Biol. Méd. exp. URSS **7**, 426 [1939].

⁸³) Rein, Verh. dtsc. Ges. Kreislauftforsch. **1**, 27 [1937].

⁸⁴) J. Pharmacol. exp. Therapeut. **71**, 95 [1941].

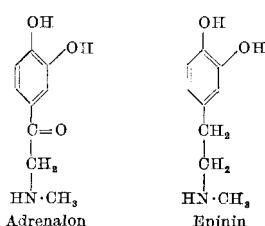
^{84a}) Quart. J. exp. Physiol. **31**, 161 [1942].

⁸⁵) Die Hormone, Berlin 1929, Bd. 1, S. 247.

⁸⁶) Gaddum u. Kriatkowski, J. Physiology **94**, 87 [1938].

⁸⁷) Richter u. Tingey, ebenda **97**, 275 [1939].

und wird durch Erhitzen des Harns mit Säure freigesetzt. In der Tat ist Adrenalin, per os verabreicht, sehr wenig wirksam^{85).}



Bei i. p. Verabreichung werden so nahe Verwandte des Adrenalins wie Adrenalon und Epinin im Harn nicht als Schwefelsäure-ester ausgeschieden, sondern in Form von Phenolsäuren⁸⁶⁾ in Übereinstimmung mit dem Befund von Manning⁷⁸⁾. (Bei peroraler Verabreichung wird nach Richter Epinin jedoch nicht

als Protocatechusäure ausgeschieden⁷⁹⁾.) Das Adrenalin wird physiologischerweise also wohl in der Hauptsache durch die Monaminoxidase, bei unphysiologischen Mengen durch eine Sulfosynthese, die auch die Entgiftung der Phenoole besorgt, entgiftet.

Die Oxydation im Kern führt zu gefärbten Produkten, von Kisch²⁸⁾ als „Omega“ bezeichnet, von denen das Adrenochrom, das durch Richter⁸⁰⁾ kristallisiert wurde, am besten untersucht ist.

Die Oxydation führt über Adrenalinchinon zu Adrenochrom, welches durch Polymerisation ein schwarzes Pigment übergeht (s. Schema 1). Das Adrenochrom ist ein rotgefärbtes, in Wasser leicht lösliches Produkt, das in Säugetiergeweben unter dem Einfluß des kupfer-haltigen Enzyms Polyphenoloxidase oder eisen-haltiger Katalysatoren vom Typ des Cytochroms entsteht. Es kann zusammen mit Co-Dehydrase I bei der fermentativen Dehydrierung der Milch- und Äpfelsäure als Wasserstoff-Überträger wirken, wobei es in Leukoadrenochrom (1-Methyl-2,3-dihydro-3,5,6-trioxy-indol) übergeht. Es übernimmt den Wasserstoff von der Co-Dehydrase I. Die Adrenalin-Mengen, welche von der Nebenniere ans Blut abgegeben werden, sollen genügen, um diese zur Oxydationskatalyse erforderlichen Adrenochrom-Konzentrationen herbeizuführen. Das Adrenochrom ist wahrscheinlich für die Steigerung des Sauerstoff-Verbrauchs von Geweben verantwortlich, welche kleine Adrenalin-Mengen verursachen⁸¹⁾. Man kann darin einen Hinweis dafür erblicken, daß ein Teil des Adrenalins auch physiologischerweise im Organismus in Adrenochrom übergeht.

Die nähere Untersuchung dieses Oxydationsvorganges durch Blaschko u. Schloßmann⁹⁰⁾ hat ergeben: Die Cytochromoxydase vom Pferde- oder Schweinherz bewirkt rasch Aufnahme von 2 Atomen Sauerstoff unter Rotfärbung (besonders rasch auch bei Verwendung von Polyphenoloxidase aus Pilzen oder Kartoffeln). Darauf werden langsam bis zu 6 Sauerstoff-Atome aufgenommen, wobei Braunkärbung und zuletzt Trübung eintritt. Der erste Schritt (Aufnahme von 2 Atomen Sauerstoff) führt zur Bildung von Adrenochrom, die Weiteroxydation erfolgt ohne enzymatische Beeinflussung nur durch die Wirkung des Sauerstoffs. Die Prüfung der Lösungen auf Blutdruckwirkung an der Katze sowie am Kaninchendarm ergab eine Aufhebung der Wirksamkeit mit dem ersten Teil der Oxydation (Aufnahme von 2 Atomen Sauerstoff).

Auch Peroxydase führt Adrenalin wahrscheinlich in Adrenochrom über⁹⁰⁾.

Zwischen Adrenochrom und Pigment sollen nach Heimann u. Bacq noch weitere faßbare Oxydationsstufen des Adrenalins liegen, von denen die eine, das Adrenoxin⁹¹⁾, verantwortlich sein soll für die sympathicus-hemmende Wirkung, die Adrenalin an gewissen Organen, z. B. am Uterus, ausübt. Ihre Weiteroxydation soll schließlich zu einem biologisch inaktiven Stoff führen.

Adrenoxin hat folgende Eigenschaften: Es ist instabil, leicht zerstörbar durch Wärme, dialysabel, alkohol- und wasserlöslich, unlöslich in Äther, wenig löslich in Chloroform und Aceton. Seine pharmakologischen Wirkungen sind denen des Adrenalin's entgegengesetzt. Es wirkt gefäßweiternd, herz- und darmhemmend sowie pupillenverengernd. Es kann auch aus Oxytyramin entstehen, soll aber nach Bacq u. Heimann⁹²⁾ nicht identisch mit dem von Holtz⁹⁴⁾ beschriebenen, aus Oxytyramin entstehenden Aldehyd sein. Das adrenoxin-bildende Ferment ist nach Bacq^{93, 94, 95)} nicht mit der Poly-

phenoloxidase identisch. Es ist wärmeempfindlicher als diese; 3–5 min langes Erhitzen auf 45° zerstört es. Das adrenoxin-bildende Ferment wird durch 10⁻⁸–10⁻⁹ molares Resorcin völlig gehemmt. Phenolase aus Champignon erst bei 10⁻² molaren Lösung. Das Ferment wird durch Progesteron (14⁻⁸ molar) vollkommen gehemmt. Kartoffel-Phenolase wird erst durch 10⁻⁶ molare Progesteron-Lösung und Champignon-Phenolase gar nicht gehemmt. Durch das adrenoxin-bildende Ferment sollen auch andere Verbindungen wie Thyramin und Sympathol sowie Dioxyphenylalanin in sympathicus-hemmende Stoffe umgewandelt werden.

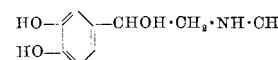
Bei ihren Untersuchungen über die biologische Adrenalin-Oxydation unter pharmakologischer Kontrolle fanden Blaschko u. Schloßmann⁹⁰⁾ keinen Hinweis für die Bildung einer Substanz mit den Eigenschaften des Adrenoxins. Nach Heimann u. Bacq soll deshalb den Nachuntersuchern der Nachweis des Adrenalins mißglückt sein, weil sie mit zu hohen Adrenalin-Konzentrationen arbeiteten. Oberhalb einer Adrenalin-Konzentration von 10⁻⁴ molar soll kein Adrenalin gebildet werden⁹²⁾.

Nach Lettré⁹⁰⁾ ist oxydiertes Adrenalin normalen Zellen gegenüber ein Mitosegift. Wird die Adrenalin-Lösung wieder reduziert, so verhält sie sich gegenüber normalen Zellen indifferent. Gegenüber Krebszellen ist Adrenalin weder in oxydiertem noch in unverändertem Zustand mitosehemmend, weil die Krebszelle infolge ihres größeren Reichtums an Sulphydryl statt Disulfid-Gruppen oxydiertes Adrenalin reduziert, mithin unschädlich macht. Diese Feststellung steht in Parallele zu dem Befund von Kisch^{95, 98)}, wonach Adrenalin die Atmung von Tumorgewebe nicht beeinflußt. Sicher spielt hier auch die Tatsache eine Rolle, daß Tumorgewebe arm an Cytochrom ist⁹⁶⁾ (v. Euler). Lettré nimmt an, daß Adrenalin neben ähnlichen noch zu suchenden Stoffen als körpereigenes Mitosegift im Wachstumsvorgang eine entscheidende Rolle spielt.

Bei der Reizung sympathischer Fasern wird an den Nervenenden eine Substanz freigesetzt, welche die Nervenregung auf das Erfolgsorgan überträgt und in chemischer Hinsicht (Empfindlichkeit gegen Sauerstoff, Absorptionspektrum im Ultravioletten) sowie in pharmakologischer Beziehung qualitativ und quantitativ mit Adrenalin identisch ist (Verengerung der Ohrgefäß, Wirkung auf das Herz, Hemmung des Darms, Aufhebung dieser Wirkung durch Ergotoxin, Farbprüfung nach Shaw^{97, 98)}).

Adrenalin tritt hier in der Eigenschaft eines aglandulären Gewebs-Hormones als Überträgersubstanz der sympathischen Nervenregung auf, wie das Acetylcholin, der Überträger der para-

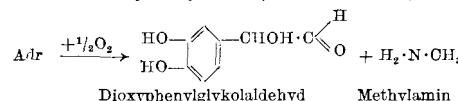
Schema 1. Schicksal des Adrenalins im tierischen Organismus.



Adrenalin aus Nebennierenmark oder sympathischen Nerven.

(Im Blut vor Oxydation geschützt durch Ascorbinsäure und Glutathion.)

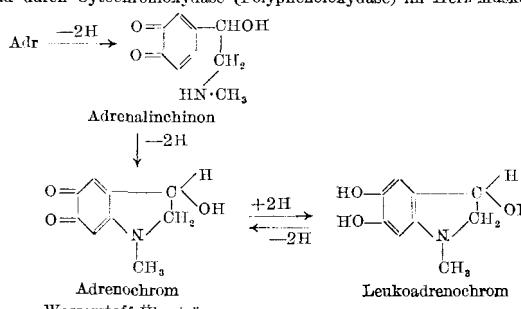
a) Abbau durch Monaminoxidase (in Leber, Darm und Niere).



Weiterer Abbau zu Protocatechusäure, die im Harn erscheint (?).

b) In der Niere gepaart mit Schwefelsäure durch Sulfosynthese; im Harn als gepaarte Schwefelsäure ausgeschieden.

c) Abbau durch Cytochromoxydase (Polyphenoloxidase) im Herz-Muskel



Adrenochrom + adrenoxin-bildendes Ferment → Adrenoxin

(sympathicus-hemmend, gefäßweiternd)

Adrenochrom + 1/2 O2 → dunkl. Pigment

⁸⁵⁾ Florkin u. Bacq, Arch. int. Physiol. **53**, 247 [1943].

⁸⁶⁾ Green u. Richter, Biochem. J. **31**, 596 [1937].

⁸⁷⁾ Zusammenfassende Darstellung Guggenheim: Die biogenen Amine, Basel 1940, S. 448.

⁸⁸⁾ J. Physiology **98**, 130 [1940].

⁸⁹⁾ C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **127**, 341, 345, 828 [1938].

⁹⁰⁾ Arch. int. Physiol. **50**, 115, 153 [1940].

⁹¹⁾ Bacq, ebenda **50**, 141 [1940]. Siehe auch Florkin u. Mitarb., C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **132**, 47 [1939]; Uggeri, Biochim. Terap. speriment. **28**, 3 [1939]; Ungar u. Parrot, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **131**, 62 [1939].

⁹²⁾ Holtz, Heise u. Lüdke, Naunyn-Schmeidbergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **191**, 87 [1938].

⁹³⁾ Vgl. Aussprache zum Vortrag Lettré, Biochem. Vortragsveranst. des VDCh, Berlin 1943, Ref. diese Zeitschr. **56**, 195 [1948].

⁹⁴⁾ Bioch. Krebsprobleme, Dtsch. med. Wschr. **4**, 1712 [1938].

⁹⁵⁾ Cannon u. Bacq, Amer. J. Physiol. **96**, 392 [1931].

⁹⁶⁾ Gaddum u. Kwiatkowski, J. Physiology **96**, 385 [1939].

sympathischen Nervenerregung. Über die Entgiftung des an sympathischen Nervenendigungen frei werdenden Adrenalins oder Sympathins ist nichts bekannt. Wir kennen zwar eine Reihe von Reaktionen, die sich am Adrenalin im Organismus abspielen können, haben aber noch keine befriedigende Vorstellung davon, auf welche Weise das Adrenalin rasch aus den Geweben verschwindet, die es erregt⁹⁸). Ein Zusammenspiel zwischen Erreger und inaktivierendem Ferment, wie es für das System Acetylcholin—Cholinesterase besteht und funktionell notwendig ist, ist also für das Sympathin (= Adrenalin) nicht bekannt.

Das Sympathin des Nerven soll nach *Bacq*^{99,72}) aus dem Adrenoxin durch Reduktion hervorgehen, dieses wiederum aus dem im Blute kreisenden Adrenalin. Demnach wäre die Oxydation des Adrenalins reversibel.

Die Abbauwege des Adrenalins sind im Schema 1 zusammengefaßt.

Über das Schicksal des **Schildrüsen-Hormons** sind wir weniger gut unterrichtet. Es besteht nach *Harington*¹⁰⁰) aus Thyreoglobulin, Thyroxin und Dijodthyrosin. Thyroxin und genuines Hormon unterscheiden sich auch in ihrer biologischen Wirkung. Letzteres verursacht eine Erhöhung des Sauerstoff-Verbrauchs von Ratten- und Meerschweinchenleber, während ersteres ihn unbeeinflußt läßt¹⁰¹). In der Drüse ist das Hormon im Kolloid in einer inaktiven Form gespeichert und wird aus ihr von der aktiven Drüse in Freiheit gesetzt¹⁰¹). Nur in der Drüse des Säuglings und des Fötens soll nach *Wilmans*¹⁰²) auch freies Thyroxin in lockerer Peptid-Bindung vorkommen. Beide Formen sollen im Blute kreisen, und nur die freie Form soll nach Schildrüsenentfernung abnehmen¹⁰²). Nach *Stellar* u. *Olken*¹⁰³) kann aber das Thyreoglobulin auch mit empfindlichsten Immunreaktionen normalerweise oder nach Injektion einer Dosis von thyreotropen Hormonen, die eine Steigerung des Grundumsatzes auslöst, im Blut nicht nachgewiesen werden, auch nicht in den von der Schildrüse abführenden Gefäßen, doch haben *Anselmino* u. *Hoffmann*¹⁰⁴) das Hormon im Blute von Schwangeren biologisch nachgewiesen (Erhöhung des Grundumsatzes bei Ratten).

Bei oraler Verabreichung von Schildrüsensubstanz wird nur ein geringer Teil des Hormons, am besten vom Duodenum, unverändert resorbiert, weil das Thyreoglobulin durch proteolytische Enzyme abgebaut wird. Wird das Hormon intravenös injiziert, so verschwindet es nach wenigen Stunden aus dem Blut. Der Jod-Spiegel ist dann wieder normal. Die Wirkung des Hormons auf den Stoffwechsel wird aber unabhängig von der Art der Verabreichung erst nach Stunden oder Tagen bemerkbar und hält lange an (bei Myxödematosen bis zu 50 Tagen). Doch gibt es auch Wirkungen (z. B. auf die Zahl der roten Blutkörperchen des kreisenden Blutes), die bald (schon 30 min nach der Injektion) in Erscheinung treten. Das Hormon wird also offenbar zuerst gespeichert und dann nur langsam abgegeben¹⁰⁵). Die Schildrüse speichert zwar zugeführtes Jod, aber nicht Thyroxin. In Versuchen mit radioaktivem Jod¹⁰⁶) ging ein größerer Anteil des Jods in Dijodthyrosin (7—17%), ein kleiner Anteil (1,5—3%) in Thyroxin über. Das Verhältnis beider Substanzen war annähernd konstant. Haut und Muskel, beim Menschen auch das Zwischenhirn, vermögen das Hormon zurückzuhalten. Die Hauptmenge des verabreichten Hormons wird aber rasch abgebaut, besonders in Leber, Niere und Haut¹⁰⁷), und das Jod innerhalb einiger Tage teils als Ion, teils noch in organischer Bindung hauptsächlich in die Galle, zum geringeren Teil in den Harn abgegeben. (Beim Myxödematosen können die Verhältnisse auch umgekehrt liegen.) Auch das Jod des Dijodthyrosins gelangt zu einem erheblichen Teil in die Galle, nicht aber verabreichtes Kaliumjodid. Patienten mit Schildrüsenüberfunktion scheiden das 3—4fache an Jod von Schildrüsengesunden im Harn aus¹⁰⁸). Nach *Blum* wird das Jod des Thyreoglobulins durch Leberbrei, nicht aber Brei von anderen Organen in anorganische Form übergeführt¹⁰⁵). Welches Ferment hier wirksam ist, ist unbekannt. Das in Harn und Galle ausgeschiedene organisch gebundene Jod ist kein unverändertes Schildrüsen-Hormon. Nur bei Verabreichung sehr hoher Thyroxin-Dosen gelingt es, mit dem Harn oder der Galle des Versuchstieres eine Metamorphose

des Axolots zu erzielen. Dies ist jedoch kein Beweis dafür, daß aktives Schildrüsen-Hormon in den Harn gelangt, da auch Abbauprodukte des Thyroxins in großen Dosen die Metamorphose hervorrufen können¹⁰⁷).

Faßt man das Schildrüsen-Hormon als jodierte Aminosäure auf (*Abelin*¹⁰⁷), so wird verständlich, daß es wie alle anderen Aminosäuren im Tierkörper sehr leicht abgebaut wird. Nach *Abelin*¹⁰⁷) ist in keinem Fall der Nachweis aktiven Schildrüsen-Hormons in den Organen von hyperthyreodisierten Tieren mit einwandfreien biologischen Methoden gelückt. Die Versuche, bei denen hohe, meist toxische Dosen des Hormons verabreicht wurden, lassen keinen Rückschluß auf das Schicksal des Hormons unter physiologischen Verhältnissen zu.

Abelin konnte nach Zufuhr physiologischer Hormonmengen chemisch — nicht aber biologisch — die Vermehrung einer jod-haltigen thyroxin-ähnlichen Fraktion in der Leber und besonders in der Haut nachweisen. Die Muskulatur speicherte nur geringe Mengen dieser Fraktion. Im Vergleich zu den dargereichten sind aber die vom Organismus zurückgehaltenen Thyroxin-Mengen gering. Sie lassen sich auf biologischem Wege nicht mit Sicherheit nachweisen. So vermochten das Blut, die Galle, die alkalischen Auszüge aus Gehirn, Niere, Milz und Leber von hyperthyreodisierten Tieren bei Verfütterung an normale Ratten entweder keine oder eine nur sehr geringe und vorübergehende Grundumsatzsteigerung hervorzurufen. Der Organismus ist anscheinend bestrebt, einer (unphysiologischen) Anhäufung von Thyroxin, wie von anderen Hormonen, mit allen Kräften entgegenzuwirken.

Bemerkenswert ist, daß Thyroxin von Raupen rasch inaktiviert wird. Nach der Injektion von Thyroxin in Raupen löst die Verfütterung der getöteten Raupen an Axolotln keine Metamorphose aus¹⁰⁸).

Werden Kaulquappen in Thyroxin-Lösungen bei niedriger Temperatur (1°) gehalten, so nehmen sie zwar das Hormon auf, es wird aber nicht abgebaut und erst wirksam, wenn die Tiere bei höheren Temperaturen gehalten werden¹⁰⁹).

Unter den **Proteo-Hormonen** ist das **Insulin** der bestuntersuchte Vertreter. Wie einleitend erwähnt, ist das Insulin im Pankreas in einer unlöslichen Vorstufe enthalten^{9,10}). Bei der Aufarbeitung der Bauchspeicheldrüsen verlaufen fermentativ verursachte Abbauprozesse, die zu einem Insulin führen, welches besonders nach Zusatz von Zink-Salzen zur Kristallisation gebracht werden kann. Dieses „Kunstprodukt“, welches zwar die physiologische Wirkung des Insulins besitzt, im Organismus als solches aber nicht vorkommt, unterscheidet sich in verschiedenen Punkten von der Zwischenstufe „Nativ-Insulin“, welche von ihren Entdeckern als die Form angesehen wird, in der das Hormon in das Blut gelangt. Das Nativ-Insulin hat gegenüber dem kristallisierten Insulin einen höheren Stickstoff-Gehalt, bedingt durch den höheren Gehalt an den basischen Bausteinen Arginin und Lysin, während der Gehalt an Cystin und Tyrosin erheblich niedriger ist als beim „Kristall-Insulin“. Der isoelektrische Punkt des Kristall-Insulins liegt bei p_{H} 5,2, der des Nativ-Insulins bei 7,2. Durch vorsichtige fermentative Spaltung gelangt man vom Nativ-Insulin, welches sich bei der Kataphorese einheitlich erweist, zum Kristall-Insulin. Nach Verabreichung von kristallisiertem Insulin wird der tiefste Punkt der Blutzuckerkurve rascher erreicht als bei Nativ-Insulin. Die Wirkung des ersten ist wesentlich flüchtiger als die des letzteren. Daraus ist zu schließen, daß das kristallisierte Insulin vor seiner regulierenden Beeinflussung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels rascher und zu einem größeren Anteil inaktiviert wird als das Nativ-Insulin^{9,10}).

Schon seit seiner Entdeckung weiß man, daß Insulin sehr empfindlich ist gegen Trypsin (Antitrypsin verhindert die Zersetzung), auch Kapsin und Pepsin zerstören das Hormon rasch¹¹⁰). Bei der fermentativen Spaltung des Hormons ist die biologische Inaktivierung lange beendet, ehe alle lösbarren Peptid-Bindungen hydrolysiert sind. Offenbar wird eine bestimmte, funktionell wichtige Peptid-Anordnung zuerst gelöst¹¹²). Kinase-freies Trypsin, Dipeptidase, Protaminase, Carb- und Aminopolypeptidase greifen Insulin nicht an. Die Angaben mehrerer Autoren, wonach die Inaktivierung des Insulins durch Pepsin und Trypsin reversibel sei, bestätigt sich nicht¹¹⁰). Es wurde auch kein physiologisch aktives Spalt-

⁹⁹) *Bacq*, Int. Physiol. Kongreß 1938, Kongreßber. I, S. 11.

¹⁰⁰) Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 2, 103 [1939].

¹⁰¹) *Canzanelli* u. *Rapport*, Endocrinology 21, 779 [1937].

¹⁰²) Z. ges. exp. Med. 112, 1 [1943].

¹⁰³) Endocrinology 27, 614 [1940].

¹⁰⁴) Arch. Gynäkol. 159, 84 [1935].

¹⁰⁵) Lit. s. in *Trendelenburg*: Resorption u. Schicksal des Schildrüsenhormons, Die Hormone II, Bd., S. 71ff.

¹⁰⁶) *Perlman*, *Morton* u. *Chaikoff*, J. biol. Chemistry 139, 449 [1941].

¹⁰⁷) *Abelin* u. *Wehren*, Arch. int. Pharmacodynam. Thérap. 64, 156 [1940].

¹⁰⁸) *Fleischmann*, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 221, 591 [1929].

¹⁰⁹) *Binswanger*, Endocrinologie 16, 385 [1936].

¹¹⁰) Lit. siehe *Houssay* u. *Deulofeu*, Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. 2, 297 [1939]; ferner bei *Jensen*: Insulin, its chemistry and physiology, New York 1938.

¹¹¹) *Naunyn-Schmeidbergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol.* 180, 469 [1936].

¹¹²) *Freudenberg*, *Dirscherl*, *Eichel* u. *Weiß*, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 202, 159 [1931].

produkt aufgefunden. Magensaft zerstört Insulin rasch, Pankreasssaft langsam, Darmsaft gar nicht. Das Hormon wird also bei oraler Verabreichung zur Hauptsache wohl im Magen zerstört. Interessanterweise vermag eine Trypsin-Injektion die Wirkung des Insulins auf Tage aufzuheben und verursacht Hyperglykämie. Vielleicht ist die verringerte Insulin-Wirkung bei Sepsis und Toxämie auf die Proteinase-Wirkung der Bakterien zurückzuführen¹¹⁰. Nur eiweiß-spaltende Bakterien inaktivieren Insulin. *Lasch u. Schönbrunner*¹¹¹) gelang es, durch Zugabe von sauren Farbstoffen, Trypanblau und Kongo-rot, das Insulin vor der Inaktivierung durch Pepsin, durch basische Farbstoffe, wie Malachitgrün und Rodamin, gegen Trypsin völlig zu schützen. Unter gleichzeitiger Verabreichung geringer Saponin-Menge zur Förderung der Resorption gelang so eine Insulin-Wirkung per os. Durch Kochen mit Salzsäure inaktiviertes Insulin soll durch kurzes Behandeln mit Alkalien reaktiviert werden können. Das inaktive, mit Säure behandelte Insulin soll an Mäusen in größeren Dosen per os wirksam sein¹¹³.

Über den Verbleib intravenös injizierten Insulins gehen die Angaben auseinander. Der eine Autor findet, daß es rasch, der andere, daß es langsam aus dem Blut verschwindet, was wohl auf die Verschiedenheit der verwendeten Versuchstiere zurückzuführen ist. Nur bei hohen Dosen gelangen geringe Mengen Insulin in den Harn. Normalerweise ist der Harn frei von Insulin, genauer gesagt, er enthält weniger als 0,5 IE in 100 ccm^{3,114}.

Insulin wird durch Blut von Mensch¹¹⁵ und Tier¹¹⁶) inaktiviert. Die insulin-zerstörende Kraft des Menschenblutes nimmt mit dem Alter deutlich zu. Sie ist bei pH 8 am stärksten und wird durch Erwärmung auf 70° aufgehoben¹¹⁵). Sie ist an die roten Blutkörperchen, jedoch nicht an deren vitale Funktion gebunden^{117,118}). Frische Leukocyten und Thrombocyten sowie Plasma inaktivieren nicht oder doch nur sehr wenig, obwohl sie weit mehr proteolytische Enzyme enthalten als die Erythrocyten. Man kann daher die Insulin-Zerstörung durch Erythrocyten nicht einfach ihrem Gehalt an proteolytischen Enzymen zuschreiben. Das Trypsin des Blutes ist bekanntlich durch einen Inaktivator blockiert. Thrombocytenextrakt aus aceton-getrockneten Thrombocyten bauen Insulin ab, im Gegensatz zu frischen Thrombocyten, obwohl diese Casein und Plasmaprotein stark hydrolysieren¹¹⁹).

Die Frage, ob Diabetikerblut mehr Insulin zerstört als Blut von Gesunden, wird verschieden beantwortet¹²⁰⁻¹²²), wahrscheinlich baut das Diabetikerblut Insulin etwas stärker ab als Blut von Gesunden¹²²), was aber in keiner Weise ausreicht, die Störung des Kohlenhydrat-Stoffwechsels beim Diabetiker zu erklären. Vielleicht ist diese geringe Erhöhung der insulin-zerstörenden Kraft nur eine Folge der Insulin-Behandlung. *Kohl* sah nämlich eine Zunahme der insulin-zerstörenden Kraft des Blutes mit der Dauer der Insulin-Schocktherapie bei Schizophrenen¹²³). Insgesamt ist die Eliminierung des Insulins durch Blut von untergeordneter Bedeutung. Weitaus die größten Insulin-Mengen werden wohl von der Leber, der Niere und der Milz inaktiviert.

Deshalb ist Insulin, welches direkt in die Portalvene eingeführt wird, weit weniger wirksam als intramuskulär injiziertes Insulin. Umgekehrt verschwindet nach Ausschalten der Leber aus dem Kreislauf durch Ecksche Fistel das Insulin langsamer aus dem Blut¹²⁴). Insulin ist daher auch subcutan gegeben intensiver und länger wirksam als bei intravenöser Injektion, wenn auch nach letzterer die blutzuckersenkende Wirkung rascher einsetzt. Der Abbau des Insulins durch Leber und andere Organe erfolgt auch in vitro. Nach *Schmidt*¹²⁵) inaktivierten bei pH 7,5 in 3 h bei 37° je g frisches Muskelgewebe 10 IE kaum merklich, frische Milz fast vollkommen, 1 g Niere inaktivierte 25 IE, Leber etwa 50 IE, während Lunge und Gehirn Insulin nicht angriffen. Der Abbau erfolgte fermentativ, er unterblieb nach Erwärmung der Gewebe auf 60° oder Einstellen der Ansätze auf pH 2.

Die Leber reguliert also physiologischerweise das Eintreten des Insulins in den weiteren Kreislauf.

¹¹³⁾ Wilson, Sappington u. Salter, Endocrinology **23**, 535 [1938].

¹¹⁴⁾ Cutting, Biochem. J. **36**, 376 [1942].

¹¹⁵⁾ Kohl, Seelbach u. Janning, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **187**, 212 [1937].

¹¹⁶⁾ Neumann-Kleinpaul u. Thiele, Arch. Tierheilk. **77**, 86 [1941].

¹¹⁷⁾ Fischer, Dtsch. Z. Verdauungs- u. Stoffwechselkrankh. **5**, 132 [1941].

¹¹⁸⁾ Rosenthal, Friedheim u. Nagel, Klin. Wschr. **13**, 1221 [1934].

¹¹⁹⁾ Iyengar u. Scott, Trans. Roy. Soc. Canada, Sect. V, Biol. Sci. **3**, 34, 45 [1940].

¹²⁰⁾ Hetenyi u. Kiss, Ber. ges. Physiol. exp. Pharmakol. **114**, 680 [1939].

¹²¹⁾ Decharmeix, Acta biol. Beige **1**, 305 [1941].

¹²²⁾ Kohl, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **194**, 452 [1940].

¹²³⁾ Kohl, Klin. Wehr. **20**, 71 [1941].

¹²⁴⁾ Repnion u. Ledepo-Dutailly, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **98**, 871 [1927]; **97**, 25 [1927].

¹²⁵⁾ Klin. Wschr. **9**, 1021 [1930].

Die Aktivität des Insulins ist an das Vorhandensein von —S-Gruppen geknüpft. Ihre Reduktion zu SH-Gruppen vernichtet die blutzuckersenkende Wirkung. Da diese Reduktion durch körpereigene Thiol-Verbindungen, wie Cystein und Glutathion, erfolgen kann, wäre eine Inaktivierung des Hormons im Organismus durch diese Stoffe denkbar auch ohne Hydrolyse der Moleköl¹⁻⁵⁸). (Vgl. dazu ¹²⁶.) Auch eine Blockierung der funktional wichtigen Amino-Gruppen der Moleköl ist in Betracht zu ziehen.

Auf den Weg des Insulins im Organismus hat der Vitamin-B-Komplex einen besonderen Einfluß. Pankreaslose, mit Insulin gut eingestellte Hunde zeigen eine schwere Störung ihres Kohlenhydrat-Stoffwechsels, wenn sie mehrere Wochen vitamin-B-frei ernährt werden: Trotz außerordentlich hoher Insulin-Dosen steigt der Blut- und Harnzucker. Wahrscheinlich spielt die eintretende Leberschädigung (Leberverfettung) bei diesem Unwirksamwerden des Insulins eine Rolle¹²⁷).

Wie das Insulin, so ist auch das den Kalk-Haushalt beeinflussende **Nebenschilddrüsen-Hormon**¹²⁸) ein Eiweiß-Körper, der aber nicht kristallisiert erhalten werden konnte. Gewebs-Enzyme, auch die der Drüse selbst, zerstören das Hormon rasch. Bezüglich seines Verhaltens gegenüber Verdauungs- und Gewebs-Enzymen dürfte das beim Insulin Gesagte gelten. Für eine rasche Eliminierung spricht die flüchtige Wirkung des Hormons.

Besser untersucht sind einige Proteo-Hormone des Hypophysenvorderlappens¹²⁹) (HVL), von denen allerdings auch nur eines, nämlich das **Lactations-Hormon**¹²⁹), kristallisiert werden konnte. Das Hormon (über seine Bedeutung siehe Marx¹³²) kann durch wäßrige Extraktion nur sehr unvollständig der Drüse entzogen werden. Alle Verfahren zur Gewinnung des Lactations-Hormones stimmen darin überein, daß eine saure oder alkalische Hydrolyse des HVL notwendig ist, um das Hormon aus dem nativen Eiweiß frei zu machen¹³¹). Auch hier dürfte der Sekretion des Hormons eine Verkleinerung des Symplexes, in dem es verankert ist, voraufgehen. Die Moleköl bleibt jedoch so groß, daß sie Collodiummembran nicht durchdringt¹²⁹). Wie die übrigen Proteo-Hormone des HVL, z. B. das Wachstums-Hormon, wird auch das Lactations-Hormon durch proteolytische Enzyme abgebaut, z. B. durch Pepsin und Trypsin. Es ist daher per os unwirksam. Seine hohe Empfindlichkeit gegenüber Gewebs-Enzymen ergibt sich aus der Tatsache, daß im Taubentest bei Verkürzung des Resorptionsweges zum Erfolgsorgan durch intracutane Verabreichung in die über dem Taubenkropf gelegene Haut seine Wirkung 100—1000mal stärker ist als bei intramuskulärer Verabreichung. Durch Blut scheint das Hormon nicht verändert zu werden, da es aus Schwangerenblut und -harn gewonnen werden kann¹²⁹). Das Hormon ist auch aus einigen Organen, insbesondere der Leber und der Placenta, angereichert worden. Ob das Lactations-Hormon dieser Organe mit dem des Vorderlappens identisch ist, d. h. ob es von der Leber und Placenta nur gespeichert wird, wissen wir nicht¹²⁹).

Bei den **gonadotropen Hormonen**¹³⁰) hat man folgende Faktoren zu unterscheiden¹³³:

1. Einen aus dem HVL isolierbaren follicelstimulierenden und einen luteinisierenden Faktor. Diese beiden Hormone werden von Evans u. Mitarb. als Sekretions-Hormone bezeichnet, deren zellgebundene Vorstufen unter besonderen Bedingungen isolierbar sind, aber dann nur eine stimulierende Wirkung auf die interstitiellen Zellen besitzen¹³⁴). Einige Rattenstämme scheinen die Fähigkeit zu besitzen, diese Vorstufe in aktive Hormone umzuwandeln. Die Vorstufe enthält 4,45% Hexose, u. zw. Mannose (wahrscheinlich) und Glucosamin in äquimolaren Mengen¹³⁴).

2. Die menschliche Placenta produziert eine Substanz, die beim hypophysektomierten Rattenweibchen nur die Zwischenzellen stimuliert, die keinen Einfluß auf das Follikelwachstum

¹²⁵⁾ Nach Marquardt (Z. exp. Med. **112**, 306 [1942]) führt Insulin das Adrenalin in Adrenochrom über. Dabei ist Insulin Wasserstoff-Acceptor.

¹²⁶⁾ Kather, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **185**, 323 [1937].

¹²⁷⁾ Martin, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **248**, 242 [1937].

¹²⁸⁾ F. Holtz: Nebenschilddrüsenhormone, Hdbch. d. exp. Pharm. Erg.-Bd. **3**, 151, 19 [1937].

¹²⁹⁾ Voß, Das Lactationshormon, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **44**, 96 [1941].

¹³⁰⁾ Anselmino u. Hoffmann: Die Wirkstoffe des Hypophysenvorderlappens. Hdbch. der exp. Pharmakologie Erg.-Werk. Bd. 9. Berlin 1941.

¹³¹⁾ W. Ludwig, diese Ztschr. **51**, 487 [1938].

¹³²⁾ Probleme der inneren Sekretion, Klin. Wschr. **22**, 309, 329 [1943].

¹³³⁾ Vgl. Biochem. Vortragsveranst. des VDCh, Berlin, Aussprache Hohlfeld, diese Ztschr. **56**, 200 [1943].

¹³⁴⁾ Fraenkel-Courrat, Choh Hao Li, Simpson u. Evans, Endocrinology **27**, 793 [1940]; Choh Hao Li, Simpson u. Evans, ebenda **27**, 803 [1940].

hat, noch auch luteinisierend wirkt. Dieser Wirkstoff gelangt in den Schwangerenharn. Er wird als Choriongonadotropin und irreführend als Prolan bezeichnet. Nach Guyonot u. Ruffoni¹³⁵) gibt es gewichtige Argumente für eine Zerlegbarkeit des Harn-Prolans in 2 Komponenten mit qualitativ verschiedener hormonaler Wirkung.

Zwischen dem Hypophysenvorderlappen-Hormon und dem Prolan steht in seinen physiologischen Eigenschaften das Prolan des Blutes der trächtigen Stute. Es ist in der Hauptsache ein choriogener Stoff, dürfte z. T. auch aus der Hypophyse der trächtigen Stute stammen. Während nämlich die Hypophyse der schwangeren Frau kein gonadotropes Hormon enthält, ist das Hormon in der Hypophyse der trächtigen Stute eher vermehrt als vermindert. Es hat hauptsächlich zwischenzell- und follicelstimulierende Wirkung. Eine ausführliche Gegenüberstellung der physiologischen Wirkungen der einzelnen gonadotropen Hormone gibt Ehrhart¹³⁶).

Am weitestgehenden scheint das Gonadotropin angereichert zu sein, das sich in Präparaten von Gurin¹³⁷) bei der Elektrophorese und in der Ultra-Zentrifuge als einheitlich erwies. Das Hormon ist nach Fischer und anderen¹³⁷⁻¹³⁹ ein Mucoïd, welches Glucosamin enthält. Eine Zuckerkomponente wurde sowohl beim Hypophysen- als auch beim Placenta-Hormon gefunden¹³⁹). Ob sich die einzelnen Faktoren nur im Träger-Protein unterscheiden oder auch in der prosthetischen Gruppe, läßt sich zurzeit nicht entscheiden.

Ein verschiedenes Verhalten der gonadotropen Faktoren des HVL gegenüber Verdauungs-Enzymen und gegenüber Ptyalin wurde als Beweis für die tatsächliche chemische Unterscheidbarkeit der Faktoren angesehen (vgl. dazu jedoch Westphal¹⁴⁰).

Durch Blut wird das gonadotrope Hormon des HVL und der Placenta wenig oder gar nicht angegriffen^{1, 141}). Das geht schon einerseits daraus hervor, daß das Hormon bei Männern und Frauen im Harn nachweisbar ist, und andererseits in der Schwangerschaft in sehr großen Mengen ausgeschieden wird. Wird einem Versuchstier gonadotropes Hormon aus HVL oder Placenta in Form von Schwangerenblut oder Harn-Prolan verabreicht, so wird das Hormon, nachdem es seine Wirkung entfaltet hat, biologisch unverändert im Harn ausgeschieden. Es ist also das Vorderlappen-Hormon wie das Prolan harnfähig¹³⁶.

Das Hormon des Stutenserums wird nicht in den Harn ausgeschieden, auch nicht bei Injektion in ein Versuchstier. Da dieses Hormon bei einmaliger Verabreichung in mehreren Tagen dieselbe Wirkung ausübt, wie die gleiche Menge bei unterteilter Dosierung, kann dies nicht an einem raschen Abbau liegen. Der Grund, warum das gonadotrope Hormon des Stutenserums nicht in den Harn gelangt, ist also noch unbekannt. Für eine relative Beständigkeit des gonadotropen Hormons der Hypophyse spricht auch folgendes: Lebt ein hypophysenloses Tier mit einem kastrierten Tier in Parabiose, so tritt bei ihm Frühreife ein, weil das von der Kastratenhypophyse vernehrte¹⁴¹) gebildete und ausgeschüttete gonadotrope Hormon in den Kreislauf des Empfängertieres und zu den Keimdrüsen gelangt^{141, 142}). Auch gegenüber Gewebs-Enzymen ist das gonadotrope Hormon unempfindlich. Wird es in die Milz oder Leber injiziert, so wird seine Wirkung nicht abgeschwächt. Es wird also physiologischerweise auch von diesen Organen nicht angegriffen. Auch Leber- oder Muskelbrei¹⁴²) zerstören gonadotropes Hormon nicht¹⁴³). Daß das Hormon von seinem Erfolgsorgan, nämlich dem Ovar, nicht angegriffen wird, geht aus folgendem Versuch hervor: Selye¹⁴⁴) entfernte bei hypophysektomierten Ratten halbseitig die Ovarien und injizierte dann von Tier zu Tier steigende Dosen beider Komponenten des Hormons, beginnend mit je einer Einheit bis zu 10 E. Wären die Hormone von ihrem Erfolgsorgan funktionell verbraucht worden, so hätten die Gewichte der Ovarien nach dreitägiger Behandlung bei den halbseitig ovariektomierten Tieren

¹³⁵) C. R. Séances Soc. Physique Hist. natur. Genève **58**, 171 [1941].

¹³⁶) Wiener klin. Wschr. **56**, 81 [1943].

¹³⁷) J. biol. Chemistry **128**, 525 [1939]; **133**, 407, 471 [1940].

¹³⁸) Fischer u. Ertel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **202**, 83 [1931].

¹³⁹) Hartmann u. Benz, Nature **142**, 115 [1938]. Fleischer, Schrenk u. Meyer, ebenda **142**, 835 [1938].

¹⁴⁰) Ergebn. Physiol. biol. Chem. exp. Pharmakol. **43**, 426 [1940].

¹⁴¹a) Nach Rodewald ist Serum Krebskranker stärker antigonadotrop wirksam als das von Gesunden (Dtsch. med. Wschr. **62**, 726 [1936]; **65**, 290 [1939]). Vgl. dazu jedoch Schöneck u. Merten, Z. Krebsforsch. **52**, 37 [1941].

¹⁴¹b) Lausen, Holden u. Severinghaus, Endocrinology **25**, 47 [1939].

¹⁴²) Meyer u. Herz, Amer. J. Physiol. **120**, 232 [1937].

^{142a)} Sebillin, Endocrinology **26**, 696 [1940].

¹⁴³) Zondek, ebenda **2**, 12 [1940].

¹⁴⁴) Proc. Soc. exp. Biol. Med. **43**, 404 [1940].

höher sein müssen als die halben Gewichte der Ovarien bei den Tieren mit intaktem Ovar. Sie waren aber gleich groß. Demnach wirkt also das gonadotrope Hormon wie ein echter Katalysator. Wird das Hormon aber einer Suspension von Ovarialgewebe zugesetzt, so verschwindet es teilweise.

Injiziertes thyreotropes Hormon erscheint nur bei thyreopriven Tieren im Harn. Einer Suspension von Schilddrüsengewebe zugesetzt, wird das thyreotrope Hormon inaktiviert. Muskelgewebe ist bei gleicher Versuchsordnung wenig wirksam. Das thyreotrope Hormon wird also offenbar von der Schilddrüse abgefängt und funktionell verbraucht^{143b)}. Blut und Organe von Tieren enthalten in geringer Konzentration eine Substanz, welche die Wirkung des thyreotropen Hormons aufhebt. Diese thyreotrope Schutzsubstanz ist besonders im Blute Krebskranker nachweisbar. (Lit. s. 14-a.)

Die Hormone des Hypophysenhinterlappens^{146, 148} (HHL), das uteruserregende Oxytocin und das gefäßverengernde, darmregende und antidiuretisch wirkende Vasopressin, sind nach Abel im Hinterlappen in einer einzigen Moleköl vereinigt^{146, 148}). Diese zerfällt z. B. beim Behandeln mit Essigsäure leicht in die aktiven Komponenten. Die Existenz dieser „unitarischen Substanz“, die später gelegnet wurde¹⁴⁵), weil es mit schonenden Methoden, z. B. durch Adsorption, gelang, die Wirkstoffe voneinander zu trennen, wird neuerdings wieder wahrscheinlich; van Dyke¹⁴⁹) und Rosenfeld¹⁵⁰) gewannen durch Extraktion bei saurer Reaktion und Einhaltung niederer Temperatur eine sämtliche Hormone des HHL, auch das Melanophoren-Hormon, enthaltende Fraktion, die sich im Schwerfeld der Ultrazentrifuge, im Elektrophoreseapparat und nach der Löslichkeitscharakteristik als einheitlich erwies. Unter der Annahme, daß die Substanz eine freie Amino-Gruppe hat, kommt ihr das Molekulargewicht 30000 zu. Jedenfalls sind die Hormone des HHL, wie wir sie nach ihrer Anreicherung in Händen haben, chemisch nicht identisch mit den in der Drüse ursprünglich vorliegenden. So geht aus einer angeschnittenen Hypophyse, je nachdem man sie in neutrale oder saure Salzlösung bringt, hochmolekulares oder niedermolekulares Oxytocin in Lösung¹⁵¹).

Das Melanophoren-Hormon¹⁴⁷) kommt in der Hypophyse in zwei verschiedenen Formen vor, einer aktiven, die durch Ringer-Lösung extrahierbar ist, und einer inaktiven, die nur mit Natronlauge extrahiert werden kann^{152, 153}) und dabei gleichzeitig in eine Form übergeht, deren Wirkung länger anhält als die der Lyo-Form^{154, 155}). Die Desmo-Form ist in der Hypophyse von Carcinomträgern sehr stark vermehrt. Durch Behandeln mit Natronlauge kann auch die Lyo-Form in die aktiver Form irreversibel übergehen. Ferner kann das Hormon reversibel in eine höhermolekulare nicht ultrafiltrierbare Form übergehen¹⁴⁷). Die Vorstufe läßt sich von der aktivierte Form auch durch ihr Adsorptionsverhalten unterscheiden¹⁵⁶) und soll dem Oxytocin entsprechen. In welchem Zustand das Melanophoren-Hormon ins Blut abgegeben wird, wissen wir nicht. Es ist unwahrscheinlich, daß die Hormone des HHL in der unitarischen Form ins Blut abgegeben werden. Es werden wohl nach Bedarf aus der Moleköl die einzelnen Stücke herausgelöst.

Im Blut werden die einzelnen Komponenten, also Oxytocin, Vasopressin und Melanophoren-Hormon, von drei verschiedenen Fermenten inaktiviert¹⁴⁸). Das Oxytocin wird durch Blutplasma von Menschen und Tieren beiderlei Geschlechts in seiner Wirkung nicht beeinträchtigt. Nach Fekete¹⁵⁸) wird es aber durch Schwangerenblut inaktiviert.

Werle, Hevelke u. Buthmann¹⁵⁷) haben das Verhalten des Oxytocins im Blut der Schwangeren näher untersucht und gefunden: Das oxytocin-inaktivierende Prinzip wird im Blute von Schwarz geren

^{141a)} Hinsberg: Das Geschwulstproblem. Dresden u. Leipzig 1942.

¹⁴²) Stehle¹⁴⁴) kommt auf Grund einer kritischen Betrachtung der Arbeiten Abels zu dem Schluß, daß Abel keine Präparate besessen haben kann, die in einer einzigen Moleköl die Wirkung des Oxytocins und Vasopressins oder des Oxytocins, Vasopressins und Melanophoren-Hormone enthielten.

¹⁴³) Schaumann, Zusammenfassungen: Hdch. d. exp. Pharm. Erg. Bd. 3, S. 61, 1937.

¹⁴⁴) Oldham, Callaway u. Geiling, Egeb. Physiol. biol. Chem. exp. Pharmakol. **44**, 550 [1941].

¹⁴⁵) Stehle, Ergänz. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 133 [1938].

¹⁴⁶) van Dyke, Bacon, Chow, Greep u. Rothen, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **74**, 190 [1942].

¹⁴⁷) Rosenfeld, Bull. Johns Hopkins Hosp. **66**, 398 [1940].

¹⁴⁸) Werle, Hevelke u. Buthmann, Biochem. Z. **309**, 270 [1941]; Werle u. Eijkemann, Arch. Gynäkol. **171**, 286 [1941]; Brown u. Scheiner, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **119**, 1379 [1935].

¹⁴⁹) Rodewald, Z. Krebsforsch. **48**, 161, 165 [1938].

¹⁵⁰) Rodewald, s. Fußn. 144a, S. 181; ferner Hinsberg, diese Ztschr. **53**, 356 [1940].

¹⁵¹) Jores, Z. ges. exp. Med. **87**, 206 [1933].

¹⁵²) Landgrebe u. Waring, Quart. J. exp. Physiol. **31**, 31 [1941].

¹⁵³) Ergebn. Physiol. biol. Chem. exp. Pharmakol. **44**, 584 [1941].

¹⁵⁴) Biochem. Z. **300**, 270 [1941]; Werle u. Eijkemann, Arch. Gyn. **171**, 286 [1941].

¹⁵⁵) Endokrinologie **10**, 16 [1932].

vom 2. Monat der Schwangerschaft an nachweisbar. Vom 3.—8. Monat hält sich seine Aktivität auf einer mittleren Höhe, um gegen Ende der Schwangerschaft noch einmal zuzunehmen. Seine größte Wirkung hat es unter der Geburt. Etwa 1 Monat nach der Geburt ist es nicht mehr nachweisbar. Es ist nur im mütterlichen, nicht auch im fötalen Kreislauf vorhanden; auch im Colostrum ist es nachweisbar. Das inaktivierende Prinzip ist ein Ferment, das wir als Oxytocinase bezeichnen haben. Es hat ein ausgesprochenes Wirkungsmaximum im pH-Bereich von 6,5 bis 7,5. Zu beiden Seiten dieses Optimums fällt die Aktivität steil ab. Bei steriler Aufbewahrung des Serums ist es monatelang haltbar. Durch Cystein und Glutathion wird es stark aktiviert. Nach Trocknen von Schwangerenserum mit Aceton und Äther ist das Ferment wirkungslos. Seine Aktivität wird durch Zusatz von Glutathion oder Cystein wieder hervorgerufen. Auch Serum von Männern und nicht schwangeren Frauen wird durch diese Zusätze zum Oxytoxin-Abbau befähigt. Eine Vorstufe des Ferments kann in der Frauenmilch und im Tierblut durch Aktivierung mit Glutathion oder Cystein nachgewiesen werden. Im Tierblut ist das Ferment auch während der Trächtigkeit nicht aktiv. Es ist im Urin von Schwangeren nicht regelmäßig nachweisbar.

Die Bedeutung des oxytocin-inaktivierenden Fermentes für den Schwangerenorganismus ist unklar. Die Arzneiheit der Oxytocinase im Blut im Verlauf der Schwangerschaft erscheint insofern zweckmäßig, als durch sie der Uterus vor der Wirkung des HHL geschützt ist. Wenig verständlich aber ist es, daß die Aktivität des Fermentes gerade unter der Geburt am größten ist, unter der doch das Oxytoxin seine spezifische Wirkung entfalten soll. In dieser Tatsache könnte man einen Hinweis dafür erblicken, daß Oxytoxin an der Geburtsauslösung nicht beteiligt ist, wofür auch sprechen würde, daß es bisher unmöglich ist, Oxytoxin im Blut der Kreisenden mit Sicherheit nachzuweisen¹⁴⁷⁾.

Oxytoxin verschwindet nach der Injektion aus dem Blut der Tiere und des Menschen rasch¹⁴⁸⁾. Bei hohen Dosen werden bis zu 25% der Substanz im Harn ausgeschieden¹⁴⁹⁾. Die weit- aus größere Menge wird also im Organismus zerstört. Man hat eine Inaktivierung des Hormons durch Extrakte aus verschiedenen Organen beobachtet, insbesondere aus Leber, ferner aus Niere und Dünndarm¹⁵⁰⁾, aber auch Uterus und Placenta zerstören das Hormon¹⁵¹⁾. Da die Hormone des HHL per os unwirksam sind und sie ihrer Natur nach wahrscheinlich Polypeptide darstellen und durch Präparate der bekannten Verdauungs-Enzyme abgebaut werden, hat man angenommen, daß die inaktivierenden Fermente mit diesen identisch seien. Nach Gulland u. Macrae¹⁵¹⁾ kann aber das oxytocin-inaktivierende Ferment mit keinem der bekannten proteolytischen Enzyme identisch sein, da z. B. Trypsin-Präparate verschiedener Herkunft, aber gleicher proteolytischer Aktivität eine sehr verschiedene inaktivierende Wirkung gegenüber Oxytoxin aufwiesen. Es handelt sich also bei der Oxytocinase um ein bisher nicht identifiziertes Ferment, welches sein Wirkungs- optimum bei pH 7,4 hat.

Die unitarische Substanz von van Dyke wurde allerdings durch krist. Pepsin, Trypsin und Chymotrypsin verdaut. Die biologische Inaktivierung ging der Lösung der Peptid Bindungen etwa parallel. Pepsin inaktivierte zu 25% und verdauten zu etwa 36%. Trypsin und Chymotrypsin inaktivierten vollkommen und verdauten zu 95%. Ob bei dieser Verdauung die Lösung der ersten Peptid-Bindungen zur Freisetzung der 3 Hormon-Komponenten führt, ist nicht untersucht worden.

Das **Vasopressin** wird, wie Schockaert u. Lambillon¹⁵²⁾ an Hand der Messung der blutdrucksteigernden, Heller u. Urban¹⁵³⁾ an Hand der antidiuretischen Wirkung festgestellt haben, durch Blut inaktiviert.

Für das Verhalten des vasopressin-abbauenden Fermentes im Blut fanden Werle u. Kalvelage¹⁵⁴⁾ die gleichen Verhältnisse wie für die Oxytocinase mit dem Unterschied, daß die „Vasopressinase“ auch im Blut von nichtschwangeren Frauen und von Männern nachweisbar ist. Für das antidiuretische Prinzip hat Heller¹⁵³⁾ daneben eine reversible inaktivierende Bindung an ein thermolabiles Kolloid des Blutes und der Leber nachgewiesen, aus der das Hormon durch Kochen aktiv zurückhalten werden kann. Jones u. Schlappe¹⁵⁵⁾ konnten jedoch keine reversible Inaktivierung feststellen.

Das **Melanophoren-Hormon**, dessen physiologische Bedeutung für den Menschen noch unklar ist (vgl. dazu¹⁵⁶⁾), wird von normalem Schwangeren- und Kreisendenblut sehr wenig,

stärker durch Blut von Wöchnerinnen abgebaut^{156, 157)}, ferner vom Blut der Frau zur Zeit des Follikelsprunges sowie vom Blut Krebskranker. Die abbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes ist sehr gering, da sich das in der Schwangerschaft vermehrte ausgeschüttete Melanophoren-Hormon im Blute der Schwangeren (nach Küstner allerdings nur im Blut der Kreisenden) nachweisen läßt (im Gegensatz zu Oxytoxin und Vasopressin, die sich auch im Kreisendenblut nicht mit Sicherheit haben nachweisen lassen), es ferner im Harn von Schwangeren erscheint. Auf letzterer Tatsache versuchten Konsuloff u. Sawko¹⁵⁸⁾ eine Schnelldiagnose der Schwangerschaft zu begründen (vgl. auch¹⁴⁷⁾ S. 577).

Das vasopressin-abbauende Ferment und das oxytocin-inaktivierende müssen, trotz weitgehender Ähnlichkeit in ihrem Verhalten, verschieden sein, da ersteres im Normalblut gar nicht, letzteres stets aktiv vorhanden ist¹⁵⁷⁾.

Das die antidiuretische Komponente zerstörende Prinzip ist nach Dietel auch verschieden von dem, welches die blutdrucksteigernde Komponente des Hypophysenhinterlappens zerstört, weil die inaktivierende Fähigkeit für beide Stoffe in den einzelnen Seren nicht parallel geht, weil sie verschiedenes Adsorptionsverhalten aufweisen und verschieden thermolabil sind¹⁵⁷⁾. Wenig aktives Normalserum läßt sich durch Zusatz von geringen Mengen von Schwangerenserum augenblicklich so aktivieren, daß eine Menge von antidiuretischen Prinzip unwirksam wird, welche das Schwangerenserum allein nicht hätte inaktivieren können¹⁵⁷⁾.

Die das Melanophoren-Hormon inaktivierenden Prinzipien des Blutes von Schwangeren und von Krebskranken sind nach Rodewald¹⁵²⁾ verschieden. Während nämlich die Bindung des Hormons im Blute von Schwangeren durch ein thermolabiles Prinzip erfolgt (30 min Erwärmung auf 50° zerstört es vollkommen), ist das von Rodewald im Krebsblut festgestellte thermostabil. Leider scheint der Versuch Rodewalds¹⁵²⁾, diese Beobachtung zu einer Krebsdiagnose zu verwerten, nicht zum Ziele zu führen. Nach Last u. Gailing¹⁵⁹⁾ läßt sich nur in 16% der Krebsfälle eine Inaktivierung des Melanophoren-Hormons durch Krebsserum feststellen, bei Verwendung von Wasser anstatt Krebsserum trat in 12 Fällen „Inaktivierung“ ein. Bei Verwendung höherer Dosen von Melanophoren-Hormon, wie sie Rodewald anwandte, war keine Inaktivierung eingetreten. Die Bindung des Melanophoren-Hormons durch das Schwangerenblut ist nach Dietel¹⁵⁷⁾ eine reversible Adsorption an einen Eiweiß-Körper und nicht eine Zerstörung durch ein Ferment. In Übereinstimmung mit Küstner u. Biehle¹⁶⁰⁾ fanden Werle u. Goilaw¹⁷⁰⁾ eine irreversible Zerstörung des Hormons, die durch ein Ferment bewirkt ist.

Wie das Oxytoxin, so werden auch Vasopressin und Melanophoren-Hormon durch Extrakte aus Leber, Niere und Darm sehr stark inaktiviert¹⁵⁴⁾. Auch die Fermente des frischen HHL selbst zerstören das Hormon rasch¹⁷¹⁾, Pankreaspräparate, aber nicht Pepsin, zerstören das Hormon¹⁴⁷⁾.

Die 3 HHL-Hormone werden bei subcutaner Verabreichung wirksam: Es werden Darm-, Uterus-, antidiuretische und Gefäß-Wirkung beobachtet, wenn auch keine Blutdrucksteigerung. Von der Nasenschleimhaut aus wird das antidiuretische Hormon resorbiert (therapeutisch von Bedeutung). Oral ist eine Wirkung auf den Darm und Uterus, nach Anlegung einer Eckfistel sogar auch auf den Blutdruck feststellbar. Dies spricht für den Abbau des Vasopressins in der Leber. Nach Knaus muß zur Erzielung der gleichen Wirkungen intrarteriell die 60fache Menge Vasopressin oder Oxytoxin genommen werden gegenüber einer i. v. Injektion, woraus Knaus auf eine Zerstörung der Hormone in den Gewebskapillaren schließt, wobei Vasopressin rascher zerstört werden soll als Oxytoxin. Allerdings könnte hier auch ein verzögter Abstrom in den Kreislauf die Ursache sein¹⁴⁶⁾.

Alle drei Komponenten verschwinden nach intravenöser Injektion rasch aus dem Blut. Sämtliche Stoffe sind nach i. v.-Injektion im Harn nachgewiesen worden, also Oxytoxin, Vasopressin (= antidiuretisches Prinzip) sowie das Melanophoren-Hormon^{156, 173)}.

¹⁵⁸⁾ Küstner u. Biehle, Arch. Gynäkol. **131**, 274 [1927]; **133**, 331 [1928].

¹⁵⁷⁾ Dietel, Klin. Wschr. **13**, 554 [1934]; **12**, 1683 [1933]; Naunyn-Schmeidebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. **170**, 407 [1930].

¹⁵⁸⁾ Konsuloff, Klin. Wschr. **13**, 490, 776 [1934]; Sawko, Z. Gynäkol. **67**, 474 [1943].

¹⁵⁹⁾ Amer. J. Cancer **38**, 380 [1940].

¹⁶⁰⁾ Noch unveröffentlicht.

¹⁶¹⁾ Spaul, Brit. J. exp. Biol. **5**, 166 [1927].

¹⁶²⁾ Zondek u. Subman, Nature [London] **1939** II, 596. Brunelli, Arch. int. Pharmacodynam. Thér. **49**, 262 295 [1935].

¹⁶³⁾ Heller, Nature [London] **151**, 502 [1943].

Die hormonalen Wirkungen der unitarischen Substanz von van Dyke gehen durch Reduktion ihrer S—S-Bindungen, die Cystin-Moleküle angehören, bei Anwendung von Thioglykolsäure fast vollständig, bei Cystein weniger vollständig, verloren. Auch hier käme eine hydrierende Inaktivierung im Organismus in Betracht.

Die **Steroid-Hormone**. Über eine besondere Verankerung der Steroid-Hormone in den sie produzierenden Drüsenzellen ist nichts bekannt.

α -Östradiol. Das Hormon scheint im Blut an Kolloide gebunden zu werden, da es nach Zusatz zu Pferdeserum seine Ultrafiltrierbarkeit verliert. α -Östradiol wird durch Blut nicht verändert¹⁷⁴⁾, auch nicht im Herz-Lungen-Präparat, wohl aber im Herz-Lungen-Leber-Präparat¹⁷⁵⁾. In vivo und *in vitro* wird das Föllikel-Hormon durch die Leber und die Niere, nicht aber durch andere Gewebe abgebaut, u. zw. durch ein blausäure-empfindliches Ferment, welches vielleicht mit der Monophenoloxydase identisch ist und das Hormon in physiologisch unwirksame, noch unbekannte Produkte überführt¹⁷⁶⁾. Das R.E.S. ist an der Inaktivierung nicht beteiligt, da seine Blockierung durch kolloidales Kupfer die Zerstörungsfähigkeit der Leber nicht beeinflußt. Der Abbau erfolgt auch in zellfreiem Leberextrakt. Im Gegensatz dazu wird das synthetische, östrogene Produkt Diäthylstilbostrol nur in geringem Umfang inaktiviert. In vivo durch Tetrachlorkohlenstoff geschädigte Leber hat nur eine geringe Abbaufähigkeit für Östron¹⁷⁷⁾. Wägt man bei infantilen Ratten auf der Höhe der Leberschädigung am 3. Tag die Uteri, so sind die Gewichte mehr als doppelt so hoch wie die von nichtbehandelten Tieren, während die Ovariengewichte abnehmen. Wurden die Ratten vor der Vergiftung kastriert, so erfolgte keine Vergrößerung der Uteri. Diesen Befund erklärt Talbot¹⁷⁸⁾ folgendermaßen: Die Ovarien der infantilen Tiere bilden physiologischerweise geringe Föllikel-Hormon-Mengen, die normalerweise von der Leber abgefangen werden. Ist nun die Abbaufähigkeit der Leber für Föllikel-Hormon stark geschwächt, so erreicht das Hormon im Blut und in den Geweben des Uterus eine Konzentration, bei der es seine spezifische Wirkung entfalten kann.

Die Östron-Inaktivierung durch die Leber wird stark vermindert bei Mangel an Vit.-B-Komplex. Wurden in die Milz geschlechtsreifer, kastrierter Rattenweibchen etwa 5 mg schwere Östron-Tabletten eingesetzt, so blieben die Tiere anöstrisch, weil das in das Milzvenenblut einströmende Hormon beim Durchtritt durch die Leber vollkommen inaktiviert wird. Nach Verabreichung der Mangelkost trat Östrus auf¹⁷⁹⁾.

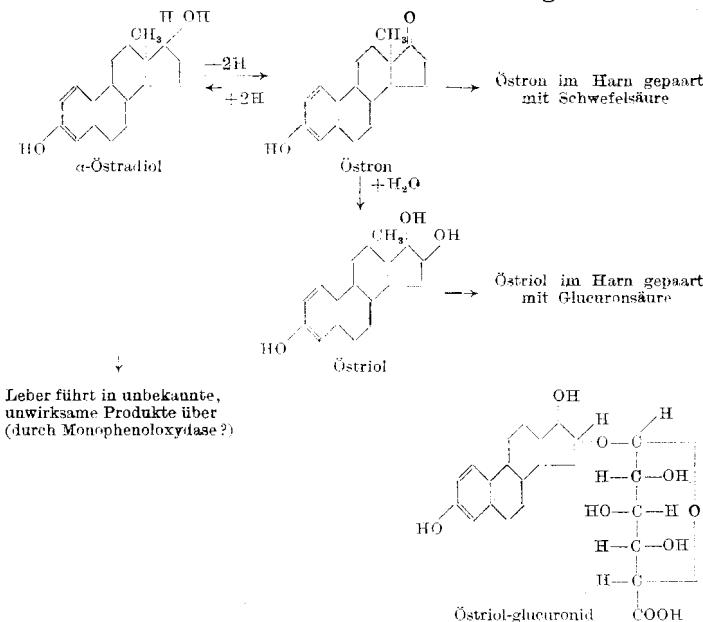
Isolierte Froschleber beeinflußte Föllikel-Hormon nicht¹⁸⁰⁾. Eine Zerstörung des Östrons, Östradiols und ihrer Benzoate durch den Rattenorganismus wurde von Dingemanse u. Laqueur¹⁸¹⁾ beobachtet. Von 25000 RE wurden innerhalb von 4 Tagen nach der Injektion 0,6% im Harn und 3% in den Faeces wiedergefunden. Wurden die Tiere nach 48 h auf östrogene Substanz aufgearbeitet, so fanden sich von den genannten freien Verbindungen nur noch 20, von den langsamer resorbierten Benzoaten bis zu 60% wieder.

Das Östradiol wird im Harn als Östron ausgeschieden^{182—185)}. Die Dehydrierung des α -Östradiols zu Östron erfolgt weder in seiner Produktionsstätte noch im Erfolgsorgan, denn sie tritt auch bei hyster- und ovariekтомierten Tieren ein^{182, 183)}. Dagegen soll die Bildung von Östriol an einem funktionstüchtigen Uterus gebunden sein^{186, 183)}.

Aus Untersuchungen über das Verhältnis von ketonhaltigem zu keton-freiem Anteil in der östrogenen Fraktion des Harns von ovar-hyster-ektomierten Affen nach Verabreichung von Östron und Östradiol geht hervor, daß der Übergang von Östradiol zu Östron reversibel ist¹⁸⁷⁾. Nach

Miwa hydriert die im Organismus fast überall vorkommende Succinodehydrase in Gegenwart von Bernsteinsäure Östron zu Östradiol¹⁸⁸⁾. Im Harn erscheinen Östron und Östriol nicht frei, sondern mit Schwefel- bzw. Glucuronsäure gepaart in physiologisch fast unwirksamer Form, während die freien Substanzen noch 20 bzw. 1% der Wirkung des α -Östradiols besitzen¹⁸⁹⁾.

Schema 2. Schicksal des Östradiols im Organismus.



Eine quantitative Untersuchung über das Schicksal des Östradiols im Organismus der Frau stammt von Heard u. Hofmann¹⁸⁵⁾. Sie injizierten einer Patientin innerhalb von 8 Tagen 250 mg reines α -Östradiol und untersuchten den Urin während der Behandlung und noch 10 Tage danach. Dabei wurden nur etwa 4% des Hormons unverändert und 6% als Östron wiedergefunden. Weder Östriol noch β -Östradiol wurden erhalten. Die sehr gründliche Untersuchung des Urins ergab keine weiteren Substanzen, die vom α -Östradiol abstammen konnten. Isoliert wurden die Sterine des normalen Urins, nämlich Androsteron, Dehydroisoandrosteron, Ätiololon-3(α)-ol-17-on, Pregn-11- α -, 20(α)-diol, und Cholesterin, zusammen mit sehr kleinen Mengen von 3 noch nicht identifizierten Substanzen. Da nur verschwindend geringe Mengen in den Harn entleert oder im Körper gespeichert werden¹⁸¹⁾, ist das Schicksal der verbleibenden 90% des Hormons noch unbekannt. Am wahrscheinlichsten ist die erwähnte oxydative Inaktivierung des Östradiols durch die Leber.

Bei Hunden konnten Dingemanse u. Tyslowitz¹⁸⁹⁾ bei täglicher Verabreichung von 5 mg Östradiolbenzoat 6,5—16%, bei hysterektomierten Tieren 12,5—20% der gegebenen Menge im Urin biologisch nachweisen. Die in den Organen aufgefundenen Mengen waren gering. Sie waren relativ am höchsten in der Leber. Pincus u. Perlman isolierten aus dem Harn junger Männer, denen insges. 1,05 g Östronacetat verabreicht worden war, 2,6 mg Östriol, die als Triacetat charakterisiert wurden. Das gefundene Östriol ist nach den Untersuchern aus dem injizierten Östronacetat hervorgegangen und nicht aus endogenen Östrogenen entstanden, da der Östriol- und Gesamt-Östron-Gehalt im Männerharn gering ist.

Auch über das Schicksal des **Progesterons**¹⁹⁰⁾ sind interessante Tatsachen bekannt. Dieses Hormon, welches den Aufbau der Uterusschleimhaut im Ablauf des Menstruationszyklus reguliert und welches für die Erhaltung einer Schwangerschaft verantwortlich ist, wird hydriert und im Harn in physiologisch unwirksamer Form, nämlich als Pregnandiol¹⁹¹⁾, gebunden an Glucuronsäure, als Natrium-Verbindung ausgeschieden^{192, 193)}. Im Gelbkörper wird es nicht gespeichert, da er nur sehr wenig Hormon enthält. Die Ausscheidung des

¹⁷⁴⁾ Nach Silberstein, Moluar u. Engel soll Föllikel-Hormon durch Blut langsam inaktiviert werden. Es soll dabei so verändert werden, daß es unlöslich in Alkohol-Aceton wird. Klin. Wschr. **12**, 1694 [1933].

¹⁷⁵⁾ Meranze u. Johnston, Proc. soc. exp. Biol. Med. **46**, 276 [1941]; Heller, Endocrinology **26**, 619 [1940]. Zusammenfassungen: Schmidt-Thome, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **39**, 200 [1937]; Störmer u. Westphal, ebenda **35**, 318 [1933]; Marrian, Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 419 [1938].

¹⁷⁶⁾ Zondek u. Skłow, Science [New York] **194**, 835 [1937]; Westerfeld, Biochemie. J. **34**, 51 [1940]; Biskind, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **43**, 259 [1940].

¹⁷⁷⁾ Pincus u. Webster Martin, Endokrinologie **27**, 888 [1940].

¹⁷⁸⁾ Endocrinology **25**, 601 [1939].

¹⁷⁹⁾ Biskind u. Biskind, Science [New York] **54**, 462 [1941].

¹⁸⁰⁾ Navratil u. Engel, Biochem. Z. **292**, 434 [1937].

¹⁸¹⁾ Amer. J. Obstetr. Gynecol. **33**, 1000 [1937].

¹⁸²⁾ Westerfeld u. Doisy, Ann. intern. Med. **11**, 267 [1937].

¹⁸³⁾ Pincus, Cold Spring Harbor Sympos. quantitat. Biol. **5**, 144 [1937].

¹⁸⁴⁾ Fish u. Dorfman, Science [New York] **91**, 338 [1940]; J. biol. Chemistry **140**, 183 [1941].

¹⁸⁵⁾ Heard u. Hofmann, J. biol. Chemistry **141**, 329 [1941].

¹⁸⁶⁾ Pincus u. Zahl, J. gen. Physiol. **20**, 879 [1937].

¹⁸⁷⁾ Westerfeld u. Doisy, Ann. intern. Med. **11**, 267 [1937].

¹⁸⁸⁾ Miwa, Ito u. Hayazu, Klin. Wschr. **19**, 954 [1940].

¹⁸⁹⁾ Endocrinology **28**, 450 [1941].

¹⁹⁰⁾ J. biol. Chemistry **144**, 569 [1942]. Zusammenfassende Darstellung: Westphal, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **37**, 273 [1935].

¹⁹¹⁾ Marrian, Biochem. J. **23**, 1090 [1929]; Butenandt, Ber. dtsch. chem. Ges. **63**, 659 [1930]; **64**, 2529 [1931].

¹⁹²⁾ O'Deale u. Marrian, Biochemic. J. **30**, 1533 [1936]; Venning u. Browne, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **34**, 792 [1936].

¹⁹³⁾ Venning u. Browne, Amer. J. Physiol. **123**, 209 [1938]. Zusammenfassende Darstellung: U. Westphal, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **37**, 273 [1935].

Pregnandiols geht streng parallel mit der Bildung des Hormons im Corpus-luteum. Die Ausscheidung beginnt in der Corpus-luteum-Phase und hört mit der Rückbildung des Gelbkörpers auf. In der ersten Phase bis zum Follikelsprung wird es nicht ausgeschieden. Auch die in der Schwangerschaft festgestellten Ausscheidungsverhältnisse festigen die Auffassung, daß Progesteron als Pregnadiol ausgeschieden wird. Bis zum 2. und 3. Monat werden täglich etwa 10 mg in den Harn abgegeben. Von da an, also nach Übernahme der Hormon-Produktion durch die Placenta, steigt die ausgeschiedene Menge und erreicht gegen Ende der Schwangerschaft bis zu 60 und 100 mg täglich. Progesteron selbst wird nicht ausgeschieden¹⁹⁴⁾. Die Umwandlung erfolgt außer im menschlichen Organismus beim geschlechtsreifen Stier, der trächtigen Kuh und der trächtigen Stute, ferner beim Kaninchen¹⁹¹⁾. Bei Affen, Katzen und Meerschweinchen ließ sich weder normalerweise noch bei Trächtigkeit noch nach Injektion von Progesteron Pregnadiol im Harn nachweisen (Lit. siehe ¹⁹⁵⁾). Der Ort der Umwandlung ist wahrscheinlich nicht der Uterus, auch nicht das Ovar, denn auch bei Männern, ferner bei Kaninchenböcken und weiblichen Tieren, denen der Uterus und das Ovar entfernt worden war, sowie bei hysterektomierten Frauen tritt die Umwandlung injizierten Progesterons ein^{195,196)}. Bei Männern, es handelte sich um Addisonpatienten, wurden bis zu 65% des injizierten Progesterons als Pregnadiol im Harn wiedergefunden, bei Kaninchen nur 7–10%. Die Bestimmung des Pregnadiol-glucuronids als Ausscheidungsform des Corpus-luteum-Hormons ist nicht nur von theoretischer, sondern auch von praktischer Bedeutung. Sie ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Erkennung einer Reihe von Krankheiten und Anomalien der Frau¹⁹⁰⁾. Die Tatsache, daß bei beginnender Schwangerschaft die Pregnadiol-Ausscheidung bestehen bleibt, während im normalen Cyclus nach abgelaufener Sekretionsphase kein Pregnadiol im Harn zu finden ist, könnte auch als Hilfsmittel bei der Schwangerschaftsdiagnose verwendet werden. Doch steigen die Pregnadiol-Werte im Harn erst von der Mitte der Gravidität an stark an. Die Frage der Progesteron-Hydrierung bei der Frau scheint noch nicht ganz geklärt. Es gibt Hinweise dafür, daß dem Endometrium doch ein gewisser Einfluß auf die Umwandlung zukommt¹⁹⁵⁾. Bemerkenswert ist, daß die Fähigkeit, injiziertes Progesteron in Pregnadiol umzuwandeln, sich nach Westphal¹⁹⁵⁾ erst allmählich einstellt.

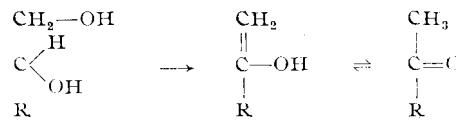
Außer dem Pregnadiol gibt es noch eine Reihe anderer Substanzen, die aus dem Progesteron entstanden sein könnten. Wahrscheinlich beruht die Differenz, die zwischen injiziertem Progesteron und aufgefundenem Pregnadiol besteht, auf der Umwandlung in derartige Produkte¹⁹⁵⁾.

Gewisse Unterschiede in den Ergebnissen der einzelnen Autoren sind wohl auf Unvollkommenheiten der bis dahin angewandten Pregnadiol-Bestimmungsmethoden zurückzuführen, die inzwischen aber verbessert worden sind¹⁹⁷⁾.

Die Verhältnisse werden weiter kompliziert durch die von Westphal¹⁹⁸⁾ und Hamblen²⁰⁰⁾ beobachtete Tatsache, daß auch Desoxycorticosteron, das Nebennierenrinden (NNR)-Hormon, welches als einzige Substanz unter den bisher aus NNR kristallisierten Stoffen sämtliche Ausfallserscheinungen einer Rindenexstirpation beheben kann, durch den Organismus gleichfalls in Pregnadiol umgewandelt wird. Physiologischerweise wird aber anscheinend nur wenig Desoxycorticosteron in Pregnadiol übergeführt, da es im Harn von Männern nicht nachweisbar ist und bei der Frau in der Menopause fehlt¹⁹⁴⁾.

Über den Weg der Umwandlung von Desoxycorticosteron in Pregnadiol hat Westphal¹⁹⁹⁾ interessante Vorstellungen entwickelt. Er dürfte analog der Umwandlung von Brenztraubensäure zu Milchsäure über phosphorylierte Zwischenstufen verlaufen. Wie beim Übergang von Desoxycorticosteron in Pregnadiol, so wird auch beim Übergang der Phosphoglycerinsäure zur Phosphobrenztraubensäure die Gruppierung $\text{C}=\text{O}$ zur $\text{C}-\text{H}$ -Gruppierung reduziert. Die reagierenden Gruppen bei der Umwandlung des Desoxycorticosterons in Pregnadiol sind dieselben, wenn man nach Westphal annimmt, daß die Carbonyl-Gruppe am C₂₀ zunächst zu einer Oxy-Gruppe reduziert wird. Nach Westphal ist anzunehmen, daß der Übergang

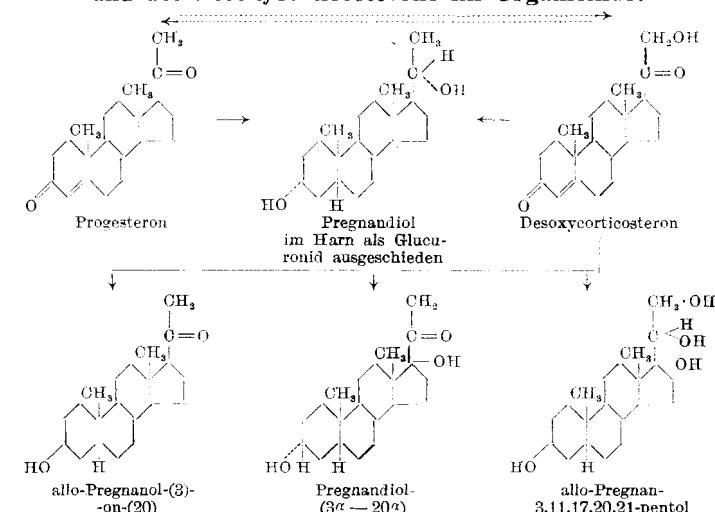
der so gebildeten Glykol-Seitenkette in die Acetyl-Gruppierung des Progesterons ebenfalls unter Mitwirkung der Phosphorsäure verläuft:



Das Auftreten phosphorylierter Zwischenstufen ist nach Westphal um so wahrscheinlicher, als dem NNR-Hormon eine Funktion als Katalysator von Phosphorylierungsvorgängen zugeschrieben wird (siehe S. 306).

Der Übergang der CH_2-OH -Gruppe in die CH_3 -Gruppe erfolgt sehr leicht, da es für die Ausbeute an Pregnadiol gleichgültig ist, ob man vom Desoxycorticosteron oder vom Progesteron ausgeht. Westphal¹⁹⁹⁾ hält es für möglich, daß die an Tier und Mensch beobachtete Corpus-luteum-Wirkung des Desoxycorticosterons, die nach Hohlweg²⁰¹⁾ ein Zehntel der des Progesterons beträgt, durch einen Übergang in Progesteron zustande kommt. O. Neumann²⁰²⁾ hat aber bei intrauteriner Verabreichung kleiner Mengen von Desoxycorticosteronacetat (3 mg) bei infantilen, mit Progynon vorbehandelten Kaninchen eine progesteronale Umwandlung der Uterusschleimhaut beobachtet. Demnach besitzt das Desoxycorticosteron wohl selbst Progesteron-Wirkung (vgl. ¹⁹³⁾). Umgekehrt hat auch das Progesteron Cortin-Wirkung (Lit. siehe S. 195 u. 199). Hündinnen mit funktionierendem Gelbkörper bleiben nämlich nach NNR-Exstirpation am Leben, ebenso NN-lose Ratten und Katzen nach Zufuhr von Progesteron. Die Gleichung dürfte daher wie angedeutet umkehrbar sein¹⁹⁹⁾.

Schema 3. Schicksal des Progesterons und des Desoxycorticosterons im Organismus.



Neben dem Desoxycorticosteron sind aus der NNR eine Reihe anderer Substanzen mit Cortin-Wirkung, manche sogar mit stärkerer, als sie dem Desoxycorticosteron eigen ist, kristallisiert worden, so das auch im Corpus-luteum vorkommende Allopregnadiol, ferner Progesteron und 17-Oxyprogesteron sowie ein gesättigtes Pentol. Nach Verzar zwingt nichts zur Annahme, daß für die Behebung der einzelnen, nach Rindenexstirpation eintretenden Ausfallserscheinungen verschiedene Hormone nötig sind. Es könnten nach Verzar aus dem Desoxycorticosteron als Muttersubstanz die genannten Substanzen hervorgehen.

Wir wissen nicht, ob das von der NNR abgegebene Hormon das Desoxycorticosteron ist oder bereits ein Umwandlungsprodukt.

Wie das weibliche Keimdrüsen-Hormon, so wird auch das männliche, das **Testosteron**, das von der Drüse nur wenig gespeichert wird²⁰³⁾, auf seinem Weg von der Produktionsstätte in den Harn angegriffen. Die Frage, ob vom Hoden Testosteron und Androsteron abgegeben wird, ist wahrscheinlich zu verneinen. (Das in Durchströmungsversuchen von Danby²⁰⁴⁾ von isolierten Stierhoden an das Blut abgegebene Hormon verhielt sich im Vesiculardrüsentest wie Testosteron. Auch beim Menschen stellt Testosteron wohl das bisher unbekannte

¹⁹⁴⁾ Zusammenfassende Darstellung: Westphal, Naturwiss. **28**, 465 [1940].

¹⁹⁵⁾ U. Westphal, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **273**, 1 [1942].

¹⁹⁶⁾ Buxton u. Westphal, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **41**, 284 [1939].

¹⁹⁷⁾ Reichstein, Chemie des Cortins und seiner Begleitstoffe, Ergebn. Vitamin- u. Hormonforsch. **1**, 334 [1938].

¹⁹⁸⁾ Nancy, Bucher u. Geschickter, Endocrinology **27**, 727 [1940].

¹⁹⁹⁾ Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **273**, 13 [1942].

²⁰⁰⁾ Guyler, Ashley u. Hamblen, Endocrinology **27**, 177 [1940].

²⁰¹⁾ Zbl. Gynäkol. **63**, 1143 [1939].

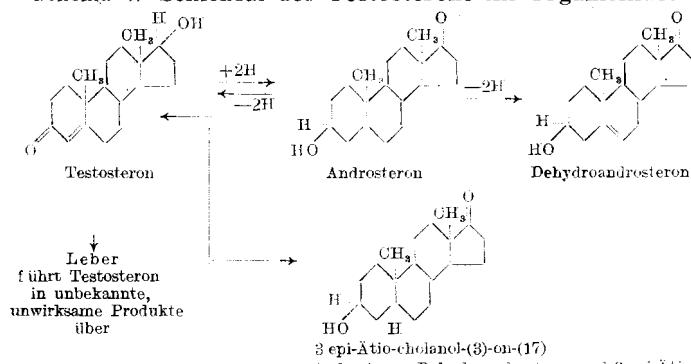
²⁰²⁾ Ebenda **67**, 646 [1943]; siehe weiter: Kohl, Paris, Benoit u. Gros, C. R. Séances Soc. Biol. Filiales Associées **136**, 525, 527, 575, 533 [1942].

²⁰³⁾ Zusammenfassende Darstellung: Tscherning, Ergebn. Physiol., biol. Chem. exp. Pharmakol. **35**, 301 [1933]; **38**, 796 [1936].

²⁰⁴⁾ Danby, Endocrinology **27**, 236 [1940].

menschliche Hoden-Hormon dar. Nach intramuskulärer und peroraler Verabreichung von Testosteron aus Stierhoden bei Männern mit verminderter Sexualhormon-Produktion wurde nämlich von *Dorfmann*²⁰⁵⁾ und *Callow*²⁰⁶⁾ vermehrte Ausscheidung von Androsteron im Harn beobachtet. Neben Androsteron isolierte *Callow*²⁰⁶⁾ 3-epi-Ätiocholan-ol-(3)-on-(17), das sich von Androsteron scharf trennen ließ und auch aus Testosteron hervorgegangen sein muß. Nach *Marrison* u. *Rosen*²⁰⁷⁾ ist die Androsteron-Ausscheidung nach Testosteronpropionat erhöht bei gleichzeitiger Schilddrüsen-Hormon-Gabe,

Schema 4. Schicksal des Testosterons im Organismus.



nicht aber bei kastrierten Tieren. Isoliert durchströmte Leber, nicht aber deren Brei, inaktiviert nach *Danby*²⁰⁴⁾ zugesetztes Testosteron. Auch *in vivo* werden die männlichen Sexualhormone in der Leber inaktiviert. Dies geht aus folgendem hervor: Muß nach Hodentransplantierung das aus ihnen abströmende Blut zuerst die Leber passieren, so bleiben die Hormone unwirksam. Ebenso haben bei kastrierten Tieren Testosteronpropionat-Kristalle, in die Milz eingepflanzt, keine Wir-

²⁰⁵⁾ *Dorfman, Cuk u. Hamilton*, J. biol. Chemistry 130, 285 [1939].
²⁰⁶⁾ *Biochemie. J.* 33, 559 [1939].
²⁰⁷⁾ Proc. Soc. exp. Biol. Med. 41, 644 [1939].

kung auf Samenblase und Prostata des Tieres^{208), 209)}. Auf eine rasche Zerstörung des Hormons muß man auch aus Parabioseversuchen von *Fels*²¹⁰⁾ schließen. Er stellte fest, daß männliches Hormon von einem intakten Tier nicht auf ein mit ihm in Parabiose lebendes kastriertes Tier übergeht. Bei intravenöser Injektion in das gesunde Tier wirken sich erst sehr hohe Dosen Testosteron und östrogenes Hormon am Empfänger-Tier aus. Offenbar werden die Hormone, ehe sie den Kreislauf des Empfängertieres erreichen, von der Leber abgefangen und zerstört.

Dingemanse konnte nach täglicher Verabreichung von 5—10 mg Testosteronpropionat bei Hunden weder im Blut, im Urin, den Faeces, noch den Organen androgene Stoffe (geprüft am Kapaunenkamm) nachweisen, obwohl das aus dem Testosteron entstehende Androsteron noch 1/7 der Wirkung des Testosterons besitzt.

Die Vorstufen der männlichen und weiblichen Sexualhormone werden wahrscheinlich von der NNR synthetisiert. Sie gelangen auf dem Blutweg zu den Keimdrüsen, in welchen sie in die hochwirksamen Hormone umgewandelt werden²¹¹⁾.

Schlüßbemerkung.

Die fermentativen Veränderungen, welche die Hormone nach ihrer Ausschüttung erfahren, sind nur ein Glied in der Kette von Möglichkeiten, die dem Organismus zur Regelung der Hormon-Konzentration im Blut und in den Geweben gegeben sind. Wir übersehen sie bei weitem noch nicht vollständig, nicht zuletzt auch deshalb, weil wir noch keine chemischen Methoden haben, die Inkrete im Blut und in den Geweben eindeutig und quantitativ zu erfassen. Wir vermögen aber schon jetzt zu erkennen, welch großer Gewinn für die theoretische Erkenntnis und für die Heilkunde aus dem Studium des Schicksals der Hormone im Organismus erwächst.

Eingeg. 15. September 1943. [A. 41]

²⁰⁸⁾ *Bruill u. Greene*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 44, 278 [1940].

²⁰⁹⁾ *Biskind*, ebenda 43, 259 [1940].

²¹⁰⁾ Amer. Fac. Med. 25, 600, 610 [1940].

²¹¹⁾ R. *Abderhalden*: Vitamine, Hormone, Fermente. Berlin-Wien 1943.

VDCh Bezirksverband Gau Niederdonau Kreisfachgruppe Brünn

Samstag, 27. November 1943, im Hörsaal des Institutes für physikal. Chemie der Dtsch. Techn. Hochschule Brünn, Reicheltgasse 2.
10.00 Uhr: Dir. Dr. **Ramstetter**, Westeregeln: *Kriegsaufgaben des Vereins Deutscher Chemiker*.
10.45 Uhr: Prof. Dr. **Masing**, Göttingen: *Grundsätzliche Probleme der Korrosion der Metalle in Elektrolyten*.
12.00 Uhr: Prof. Dr. **M. Niessner**, Wien: *Schnellverfahren zur Unterscheidung von Leichtmetalllegierungen*.
15.00 Uhr: Dr. phil. habil. **H. Fischer**, Leiter der Forschungslaboratorien der Siemens & Halske AG., Werneuerwerk Elektrochemie, Siemensstadt: *Stand der Forschung auf dem Gebiete der Oberflächenbehandlung von Metallen*.
16.45 Prof. Dr. **E. Schmid**, Frankfurt a. M.: *Erleichterung der spanlosen Formung durch Oberflächenschichten, insbesondere durch Phosphat-Schichten*.

PERSONAL- UND HOCHSCHULNACHRICHTEN

Gefallen: Dr. rer. nat. H. Brunswig, Hamburg, Mitglied des VDCh seit 1924, am 19. März 1942 im Osten im 40. Lebensjahr. — Dr. H. Giebert, Assistent am Chem. Inst. der Universität Bonn, Mitglied des VDCh seit 1937, als Leutnant in einem Art.-Regt. und Inh. des E. K. 1. und 2. Kl., der Ostmedaille, des Verdunnen- und Sturmabzeichens am 27. August im Osten im Alter von 31 Jahren.

Kriegsauszeichnungen: Oberleutnant W. Morsch¹⁾, Wiss. Mitarbeiter am Physikal.-Chem. Institut der Universität München, wurde zum Rittmeister befördert. — Major Dr. K. A. Schrempp²⁾, Oberchemierat und Abteilungsvorstand am Chem. Untersuchungsamt der Stadt Stuttgart, erhielt das Deutsche Kreuz in Gold.

Ehrungen: Prof. Dr. phil. Dr.-Ing. e. h. Dr. rer. nat. h. c. P. Duden, Neuhaus bei Schliersee, erhielt anlässlich seines 75. Geburtstages am 30. Oktober³⁾ die Goethe-Medaille für Kunst und Wissenschaft in Würdigung seiner Verdienste um die chemische Technik. — Prof. Dr. phil. Dr.-Ing. e. h. P. Pfeiffer, Bonn, Direktor des Chem. Instituts der Universität, wurde anlässlich der 125-Jahr-Feier der Universität die Würde eines Dr. med. h. c. verliehen.

Geburtstage: Der langjährige Hauptgeschäftsführer des VDCh, Dr. F. Scharf, der am Ende dieses Jahres auf eine 35jährige Tätigkeit im Dienste unserer Berufsorganisation zurückblickt, feiert am 15. November seinen 65. Geburtstag.

¹⁾ Siehe auch *Chem. Technik* 18, 224 [1943].

²⁾ Vgl. diese Ztschr. 54, 76, 404, 452 [1941]; 56, 263 [1943].

³⁾ Siehe ebenda 56, 304 [1943].

Ernannt: Dr. F. Alten, Honorar-Prof. der Univ. Königsberg, Direktor der Chem. Versuchsstation des Deutschen Kalisyndikats, Berlin, wurde beauftragt, in der Landwirtschaftsfakultät der Universität Berlin den Lehrstuhl Prof. Dr. Gieseckes (Pflanzenernährungslehre und Bodenbiologie) zu vertreten, der, wie bereits gemeldet, zum Präsidenten des Deutschen Wissenschaftlichen Instituts Stockholm ernannt worden ist⁴⁾. — Dr. phil. nat. habil. R. Hüttel, Chem. Inst. d. Universität München, zum Dozenten für Chemie. — Doz. Dr.-Ing. habil. F. Knele, T. H. München, zum Konservator am Inst. für Chem. Technologie.

Berufen: Dr. E. Thilo, ao. Prof. an der Universität Berlin, zum o. Prof. für Anorganische Chemie und Direktor des anorganisch-chemischen Instituts der Universität Graz. Prof. Thilo ist als Major d. R. bis auf weiteres von der Wehrmacht entlassen. — Prof. Dr. K. Ziegler, Ordinarius an der Universität Halle und Direktor des Chemischen Instituts, hat einen Ruf als Direktor des KWI für Kohlenforschung Mülheim (Ruhr), als Nachfolger von Geh. Reg.-Rat Prof. Dr. F. Fischer⁵⁾ erhalten.

Von amtlichen Verpflichtungen entbunden: Prof. Dr. M. von Laue, Ordinarius für theoretische Physik an der Universität Berlin, auf seinen Antrag.

Gestorben: Dr.-Ing. K. Bauer, Frankfurt a. M., Mitglied des VDCh seit 1934, am 23. Oktober im Alter von 56 Jahren. — Dr. H. Biltz, emer. o. Prof. der Chemie und früherer Direktor des Chem. Instituts der Universität Breslau, seit seiner 1911 erfolgten Berufung nach Breslau Vorstandsmitglied des VDCh-Bez.-Verb. Gau Niederschlesien, am 29. Oktober im Alter von 78 Jahren. — Dr. A. Dorrer, Stuttgart, ehem. Betriebsleiter der I. G. Farbenindustrie A.-G. Ludwigshafen, Werke: Badische Anilin- und Soda-fabrik, Mitglied des VDCh, am 16. September im 76. Lebensjahr. — Dr.-Ing. h. c. A. Hochstetter, Brünn, Betriebsführer der chemischen Werke Hochstetter & Schickardt A.-G., vor kurzem im 81. Lebensjahr. — Dr. h. c. G. Kränlein, Direktor der I. G. Farbenindustrie A.-G. Höchst, Vorsitzender der VDCh-Arbeitsgruppe für Chemie der Kunststoffe, Leiter des Gauamtes für Technik und Wehrkreisbeauftragter im Gau Hessen-Nassau, am 5. November im Alter von fast 62 Jahren.

⁴⁾ Siehe S. 263.

⁵⁾ Siehe S. 292.

Redaktion: Dr. W. Foerst.

Redaktion: Berlin W 35, Potsdamer Straße 111. Fernsprecher: Sammelnummer 219501, Nachruf 211606. — Verlag und Anzeigenverwaltung: Verlag Chemie, G. m. b. H., Berlin W 35, Woerthsstraße 37. Fernsprecher: Sammelnummer 219736. Postscheckkonto: Verlag Chemie, Berlin 1575.

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung der Redaktion.