

# LEHRBUCH DER PHYSIOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

WILHELM TRENDELENBURG + UND ERICH SCHÜTZ

## DIE HORMONE

VON

R. ABDERHALDEN

# DIE HORMONE

VON

DR. MED. RUDOLF ABDERHALDEN

DOZENT FÜR PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DER HORMONE, VITAMINE UND FERMENTE  
AN DER UNIVERSITÄT BASEL

MIT 46 ABBILDUNGEN IM TEXT



SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1952

ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG  
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.  
COPYRIGHT 1952 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN,  
GÖTTINGEN AND HEIDELBERG.  
PRINTED IN GERMANY

# LEHRBUCH DER PHYSIOLOGIE

IN ZUSAMMENHÄNGENDEN EINZELDARSTELLUNGEN

UNTER MITARBEIT EINER  
REIHE VON FACHMÄNNERN

HERAUSGEGEBEN VON

WILHELM TRENDELENBURG †

UND

ERICH SCHÜTZ

RUDOLF ABDERHALDEN

DIE HORMONE



SPRINGER-VERLAG

BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1952

MEINEM VATER  
EMIL ABDERHALDEN  
(1877—1950)  
ZUM GEDÄCHTNIS

## Vorwort.

Ein Buch über Hormone zu schreiben, ist heute weniger denn je eine dankbare Aufgabe. Hat doch die Forschung auf diesem Gebiet ein Tempo angenommen, daß oft genug gestern noch Gültiges heute bereits schon wieder überholt ist! Ohne Übertreibung darf wohl gesagt werden, daß zur Zeit auf bestimmten Gebieten der Endokrinologie innerhalb weniger Wochen oder Monate mehr Fortschritte erzielt werden, als dies früher in ebensoviel Jahren der Fall war. So mußte auch dieses Buch während seines Entstehens wiederholt umgearbeitet werden.

Der begrenzte Raum, der zur Verfügung stand, machte eine Beschränkung des Stoffes auf das Wesentlichste notwendig. So wird nur die Physiologie der Hormone geschildert, deren genaue Kenntnis ja die Voraussetzung zum Verständnis der endokrinen Störungen ist, und ohne die sich eine rationelle Hormontherapie nicht durchführen läßt. Auf die sonst übliche Wiedergabe der Anatomie, der vergleichenden Anatomie, der Entwicklungsgeschichte und der Geschichte der Erforschung der innersekretorischen Drüsen wurde verzichtet. Das Klinische konnte nur gestreift bzw. soweit berücksichtigt werden, als es zum Verständnis des Normalen erforderlich ist.

Beim Studium der endokrinologischen Literatur findet man immer wieder voneinander abweichende oder gar einander widersprechende Ansichten und experimentelle Befunde. Es kann nicht die Aufgabe eines Lehrbuches sein, den Leser mit all diesen divergierenden Ergebnissen und Meinungen bekanntzumachen. In diesem Buch werden — von wenigen Ausnahmen abgesehen — nur diejenigen Ansichten und Befunde berücksichtigt, die auf Grund eines kritischen Studiums der betreffenden Arbeiten (Zahl der Versuche und Versuchstiere, Anzahl der Kontrollen, Beweiskraft der Versuchsanordnung, Dosierung der Hormone usw.) der Wirklichkeit am nächsten kommen dürften.

Die Auswahl und Zusammenstellung der Literatur hat erhebliche Schwierigkeiten bereitet und war weitgehend eine Ermessensfrage. Wenn immer möglich, wurden neuere Arbeiten mit umfangreicheren Literaturangaben berücksichtigt, die ein tieferes Eindringen in die Materie gestatten. Das Überwiegen amerikanischer Veröffentlichungen zeigt, wie sehr sich in den letzten Jahren der Schwerpunkt der Forschung auf dem Gebiet der Endokrinologie von Europa nach den Vereinigten Staaten verlagert hat.

Basel, 8. Oktober 1951.

**Rudolf Abderhalden.**

## Inhaltsverzeichnis.

1. Das endokrine System .....	1
2. Definition und Einteilung der Hormone .....	3
3. Allgemeines über die Hormone und ihre Wirkungen .....	4
4. Antihormone .....	8
5. Die Steroidhormone .....	10
Nomenklatur S. 10 — Allgemeines S. 13	
a) Oestradiol .....	16
b) Progesteron .....	29
c) Testosteron .....	37
d) Corticosteroide .....	49
6. Die Tyrosinabkömmlinge .....	69
a) Thyroxin .....	69
b) Adrenalin .....	80
c) Noradrenalin .....	86
7. Die Proteohormone .....	91
a) Insulin .....	91
b) Parathormon .....	100
c) Die Hormone des Hypophysenvorderlappens .....	106
α) Somatotropin .....	107
β) Corticotropin .....	113
γ) Thyreotropin .....	119
δ) Prolactin .....	124
e) Follikelreifungshormon .....	127
ζ) Luteinisierungshormon .....	131
d) Die Hormone des Hypophysenhinterlappens .....	133
e) Pigmenthormon .....	139
f) Choriongonadotropin .....	145
g) Serumgonadotropin .....	150
8. Die Gewebshormone .....	152
Sekretin S. 152 — Acetylcholin S. 153 — Histamin S. 156 — Kallikrein S. 158 — Cholecystokinin S. 160 — Pankreocymcin S. 160 — Enterogastron S. 161 — Uro- gastron und Anthelon S. 162 — Villikinin S. 162 — Gastrin S. 163 — Entero- krinin S. 163	
Literaturverzeichnis .....	164
Sachverzeichnis .....	196

## 1. Das endokrine System.

Die Gesamtheit der innersekretorischen Drüsen wird als endokrines System oder Endocrinium bezeichnet. Zu ihm gehören Hypophyse, Schilddrüse, Epithelkörperchen, Inselorgan der Bauchspeicheldrüse, Nebennieren, Eierstöcke und Hoden. Thymus und Zirbeldrüse werden heute von der Mehrzahl der Autoren nicht mehr zu den Inkretdrüsen gerechnet.

Die einzelnen Drüsen stehen in engen funktionellen Beziehungen zueinander, wobei der Grad der gegenseitigen Abhängigkeit ein recht unterschiedlicher ist. Jede Störung der Tätigkeit einer Drüse zieht daher gewöhnlich Störungen in der Funktion anderer nach sich. Allen endokrinen Drüsen übergeordnet ist die Hypophyse, die mit Hilfe ihrer im Vorderlappen gebildeten „*tropen Hormone*“ (glandotrope oder adenotrope Hormone) die übrigen Drüsen steuert. Man hat die Hypophyse deshalb auch in poetischer Weise als den Dirigenten im endokrinen Konzert bezeichnet. Mit Hilfe des Thyreotropins reguliert sie die Tätigkeit der Schilddrüse, mittels des Corticotropins die Nebennierenrindenfunktion und mittels des Follikelreifungs- und Luteinisierungshormons sowie des Luteotropins die Keimdrüsen-tätigkeit. Das Vorhandensein von glandotropen Hormonen für die Regulierung der Funktion der Epithelkörperchen, des Nebennierenmarkes und des Inselorgans ist bisher nicht bewiesen. Es ist nun aber nicht so, daß die Hypophyse absoluter Alleinherrscher im endokrinen System ist. Die peripheren endokrinen Drüsen steuern nämlich umgekehrt in gewissem Sinne die Tätigkeit der Hypophyse. Es bestehen also wechselseitige Beziehungen, und zwar dergestalt, daß z. B. das Follikelreifungshormon des Hypophysenvorderlappens die Bildung von Follikelhormon in den Ovarien anregt, dieses dann aber seinerseits, wenn seine Menge im Blut eine gewisse Höhe erreicht hat, die Produktion von Follikelreifungshormon abbremst. Es besteht also mit andern Worten zwischen der Hypophyse und den von ihr abhängigen Drüsen eine Art Gleichgewichtszustand; man spricht von einem *hormonalen* oder *endokrinen Gleichgewicht*. Ungenügende Tätigkeit einer Drüse oder gar ihr völliger Ausfall führen zu einer Störung dieses Gleichgewichtes. Wird z. B. die Hypophyse entfernt, so kommt es zu einem Versiegen der Hormonproduktion im Ovar; die Ovarien atrophieren. Werden die Keimdrüsen entfernt, so werden weit größere Mengen an gonadotropem Hormon gebildet als normalerweise, da die Bremsung von seiten der Keimdrüsenhormone fortfällt. Man findet ein derartiges Verhalten nach der Kastration oder im Klimakterium. Aber auch die Zufuhr eines Hormons kann zu einer Störung des Gleichgewichtes führen. Injektion von Keimdrüsenhormonen führt zu einer Hemmung der Bildung von gonadotropen Hormonen; bei längerer Zufuhr kann es als Folge der ungenügenden Produktion an gonadotropen Hormonen sogar zu einer Atrophie der Keimdrüsen kommen.

In engster Verbindung mit dem endokrinen System, speziell der Hypophyse, steht der *Hypothalamus*, von dessen Kernen mehr als 100 000 Nervenfasern durch den Hypophysenstiel zum Hirnanhang ziehen. Im Hypothalamus liegen wichtige

Zentren für die Regulation des Wasser-, Mineralstoff-, Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels, Zentren zur Steuerung des Schlafes, der Körpertemperatur, der Nahrungsaufnahme, des Rhythmus der Organtätigkeit und gewisser basaler emotioneller Reaktionen. Hier befinden sich Zentren, die Einfluß auf die Menge der roten und weißen Blutkörperchen haben, Zentren, die das gesamte sympathische und parasympathische Nervensystem kontrollieren, ein übergeordnetes Sexualzentrum usw. Der Hypothalamus ist es in erster Linie, der die zahllosen im Körper ablaufenden Prozesse koordiniert und damit das physiologische Gleichgewicht aufrechterhält. Er ist die große Schaltstelle zwischen Großhirnrinde, vegetativem Nervensystem und endokrinem System. Über den Hypothalamus laufen die vom Großhirn kommenden Reize, die das endokrine System in weitgehender Weise beeinflussen können. Es sei an das Sistieren der Menses bei psychischen Belastungen (befürchtete Schwangerschaft, Milieuwechsel usw.), an das Auftreten von Hyperthyreosen nach starken Affekten und an die Anorexia nervosa erinnert. Auf der andern Seite können endokrine Störungen über den Hypothalamus psychische Veränderungen hervorrufen; diese sind für manche endokrine Krankheiten geradezu typisch. Besonders eng sind die Verbindungen zwischen endokrinem und vegetativem Nervensystem.

Innersekretorische Störungen gehen daher häufig mit Störungen im Bereich des sympathischen bzw. parasympathischen Nervensystems einher.

In letzter Zeit mehren sich die Anzeichen, daß nicht die Hypophyse, sondern der Hypothalamus die Führung im endokrinen System innehat (HUME: R. ABDERHALDEN u. a.). Die Hypophyse ist nur ausführendes Organ. Zwei Beispiele mögen dies belegen. 1. Zerstört man im Hypothalamus eine ganz bestimmte Stelle, so schüttet der Hypophysenvorderlappen bei Einwirkung irgendwelcher Schädigungen auf den Organismus nicht mehr, wie normalerweise, vermehrt Corticotropin aus. 2. Beim Kaninchen wird die Ovulation jeweils durch den Coitus ausgelöst. Die Ovulation kommt dadurch zustande, daß größere Mengen von Gonadotropinen aus der Hypophyse abgegeben werden.

Durchschneidet man vor dem Coitus oder kurz danach den Hypophysenstiel, so findet keine Ovulation und damit keine Befruchtung statt.

Von großer Bedeutung ist, daß die Steuerung der Hypophysentätigkeit durch die hypothalamischen Zentren offenbar nicht nur auf dem Nervenwege, sondern auch auf hormonalem Wege geschieht. Das heißt nichts anderes, als daß der Hypothalamus ein endokrines Organ ist. So hat HUME zeigen können, daß Injektion von Hypothalamusextrakten bei normalen Tieren und bei Tieren mit Hypothalamusläsionen eine Eosinopenie hervorruft, also jene Reaktion auslöst, die für die Abgabe von Corticotropin aus dem Hypophysenvorderlappen charakteristisch ist. In diesem Zusammenhang verdient auch eine noch der Bestätigung harrende Arbeit von GARCIA Erwähnung, dem es gelungen ist, aus dem Hypothalamus Extrakte mit schlafmachender und solche mit schlafhemmender Wirkung herzustellen.

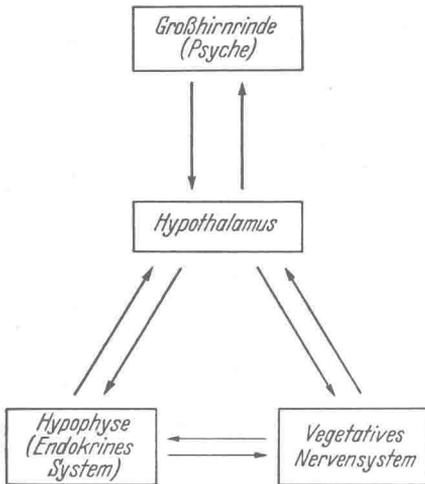


Abb. 1. Die Beziehungen zwischen Hypothalamus, endokrinem System, vegetativem System und Großhirn.

Die Kenntnis von der engen funktionellen Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus hat zu einer Revision so mancher früher als gesichert geltenden Ansicht geführt. Krankheiten, die bis vor kurzem als hypophysär bedingt angesehen wurden, müssen heute den Diencephalosen zugerechnet werden, so die *Dystrophia adiposo-genitalis* und die nichtthyreogene Fettsucht. Kombinierte Störungen beider Organsysteme sind relativ häufig (R. ABDERHALDEN).

## 2. Definition und Einteilung der Hormone.

Unter den Hormonen (von  $\delta\rho\mu\alpha\omega$  = erwecken oder erregen) oder Inkreten werden Stoffe verstanden, die für den normalen Ablauf des Stoffwechsels und bestimmter Funktionen unentbehrlich sind und die der Organismus in bestimmten Organen, den innersekretorischen Drüsen, herstellt. Die Hormone gelangen dann auf dem Blutweg zu jenen Stellen des Körpers, wo sie benötigt werden. Wird ein Hormon in ungenügender Menge (Hypofunktion einer Drüse) oder im Übermaß (Hyperfunktion einer Drüse) produziert, so treten bestimmte Störungen auf, die als innersekretorische Krankheiten bezeichnet werden.

Die Hormone werden nach ihrer chemischen Struktur in zwei Gruppen eingeteilt: 1. in solche, die Eiweißkörper sind und unter dem Begriff der *Proteohormone* zusammengefaßt werden, und 2. in solche, die keine Eiweißkörper darstellen und deren chemische Konstitution eine verhältnismäßig einfache ist. Zu diesen gehören die Inkrete der Schilddrüse, des Nebennierenmarkes, der Nebennierenrinde und der männlichen und weiblichen Keimdrüsen. Die Nebennierenrinden- und Keimdrüsenhormone sind chemisch Sterinabkömmlinge und werden daher gemeinsam als *Steroidhormone* bezeichnet. Zur Gruppe der Proteohormone gehören die Inkrete der Hypophyse, der Epithelkörperchen und des Inselorganes. Die Hormone des Nebennierenmarks und der Schilddrüse kann man unter der Bezeichnung *Tyrosinabkömmlinge* zusammenfassen, da sie der Organismus aus der aromatischen Aminosäure Tyrosin synthetisiert.

Neben diesen Hormonen, die in ganz bestimmten Drüsen und nur dort gebildet werden und die man daher auch als glanduläre Hormone bezeichnen kann, unterscheidet man die sogenannten *Gewebshormone* oder aglandulären Hormone. Ihre Bildung ist nicht an ein bestimmtes drüsiges Organ gebunden, sondern erfolgt in Gewebszellen, z. B. in jenen der Darmschleimhaut. Nicht selten sind mehrere Gewebe des Körpers zu ihrer Synthese befähigt. Die Gewebshormone entfalten ihre Wirkungen in der Regel entweder unmittelbar am Ort ihres Entstehens oder in seiner Umgebung. Infolge der Vielzahl ihrer Bildungsstätten und den engen topographischen Beziehungen zwischen Entstehungsort und Erfolgsorgan sind durch einen Mangel an diesen Wirkstoffen verursachte Ausfallserscheinungen bisher nicht beobachtet worden. Sie lassen sich auch experimentell nicht hervorrufen. Zu den Gewebshormonen gehören auch die sogenannten *Neurohormone*, Stoffe, die bei der Nervenerregung frei werden und nun ihrerseits erst den Reiz auf das Erfolgsorgan übertragen. Ein solches Neurohormon ist das bei der Reizung des Parasympathicus auftretende Acetylcholin.

Außer den glandulären und aglandulären Hormonen unterscheidet man noch die *Zellhormone* (Zytohormone), bei denen Bildungs- und Wirkungsstätte in derselben Zelle liegen. Zu ihnen rechnen die Regulatoren der Einzeller, die Wundhormone (Nekrohormone), die bei Verletzungen aus den Zellen austreten und die Regeneration fördern, sowie die Genhormone, die bei der Vererbung eine wichtige Rolle spielen.

### 3. Allgemeines über die Hormone und ihre Wirkungen.

Die Hormone sorgen gemeinsam mit dem autonomen Nervensystem für eine harmonische Zusammenarbeit der verschiedenen Organe und Gewebe des Körpers und den normalen Ablauf des gesamten Stoffwechsels. Die Bedeutung der humoralen Übertragung von Reizen erhellt u. a. daraus, daß man Stoffe von Hormoncharakter schon bei niederen Tieren, wie beispielsweise den Insekten, antrifft und daß sich das Vorhandensein derselben endokrinen Drüsen bei allen Wirbeltieren nachweisen läßt. Eine *Artspezifität* der von ihnen produzierten Hormone besteht nicht. Bei sämtlichen Wirbeltieren bilden Schilddrüse, Nebennieren, Keimdrüsen usw. Hormone von demselben chemischen Bau. Das Inkret aus der Schilddrüse eines Frosches oder eines Schafes ist vollkommen identisch mit dem entsprechenden Hormon der menschlichen Schilddrüse. Das Insulin aus dem Inselorgan eines Knochenfisches vermag die Zuckerkrankheit eines Menschen in derselben günstigen Weise zu beeinflussen wie aus dem Schweinepancreas gewonnenes Insulin usw. Eine Ausnahme machen nur gewisse Hormone des Hypophysenvorderlappens, bei denen man, wie z. B. beim Luteinisierungshormon, artspezifische Unterschiede in der chemischen Zusammensetzung und Molekülgröße gefunden hat.

Das Fehlen einer Artspezifität ist von großer praktischer Bedeutung. Hat doch diese Tatsache allein es ermöglicht, die gewaltigen, zur Isolierung der Hormone notwendigen Ausgangsmaterialien, die endokrinen Drüsen, zusammenzubringen und nur dadurch ist es möglich, die aus tierischen Organen gewonnenen Hormonpräparate beim Menschen anzuwenden. Voraussetzung dafür ist selbstverständlich, daß die Hormone bei allen Wirbeltieren dieselben Funktionen ausüben. Dies ist erwartungsgemäß der Fall. Nur bei wenigen hat man geringe Unterschiede in der Funktion gefunden, etwa beim Prolactin, das bei der Taube die Entwicklung der Kropfdrüse und die Bildung der Kropfmilch fördert, während es beim Säugetier für die Bildung und Aufrechterhaltung der Funktion des gelben Körpers sowie für die Laktation von Bedeutung ist.

Die Bildung der Hormone und ihre Wirkungen werden durch mannigfache Faktoren beeinflußt. Je größer der Bedarf an einem bestimmten Hormon ist, um so mehr wird davon produziert. So wird z. B. bei einer sehr kohlenhydratreichen Nahrung mehr Insulin synthetisiert als bei einer an Kohlenhydraten armen Kost, wie der Insulingehalt des Pancreas, sowie das Verhalten der Blutzuckerkurve nach Belastung mit Glukose oder nach Adrenalininjektion zeigt. Die erhöhte Beanspruchung einer Drüse macht sich häufig auch in ihrem morphologischen Bilde bemerkbar. Als Beispiel sei die Nebennierenrinde angeführt, die bei besonderen Anforderungen an den Organismus (Trauma, operative Eingriffe, Infektionen usw.) sofort mit einer durch das Corticotropin des Hypophysenvorderlappens verursachten vermehrten Hormonausschüttung reagiert. Es kommt zu einer histochemisch nachweisbaren Verarmung an Cholesterin und Ascorbinsäure in der Rinde. Besteht ein erhöhter Bedarf längere Zeit hindurch, so tritt eine Hypertrophie der Rindenschichten auf.

Nach Erfüllung ihrer Aufgabe werden die Hormone entweder durch Ab- bzw. Umbau ganz inaktiviert oder aber in biologisch weniger aktive Verbindungen übergeführt, die dann mit dem Harn oder der Galle bzw. den Faeces ausgeschieden werden. Diese Inaktivierungsprozesse, die enzymatischer Natur sind, spielen sich in der Hauptsache in der Leber ab. Werden die hier in Frage stehenden Ferment-systeme nicht in genügender Menge gebildet oder sind sie in ihrer Aktivität gehemmt (Unterernährung, Vitaminmangel, Leberkrankheiten), dann kreisen mehr aktive Hormone im Körper als dies normalerweise der Fall ist. Dieses Zuviel an

Hormonen kann zum Auftreten von Störungen führen. Dadurch, daß die einzelnen Fermentsysteme in unterschiedlichem Maße durch Schädigungen betroffen werden, können sehr komplizierte Krankheitsbilder entstehen. So hat man z. B. bei Kriegsgefangenen, speziell bei Europäern in Japan, bei längerer Unterernährung relativ häufig das Auftreten von Gynäkomastie beobachtet. Nach einiger Zeit verschwand diese wieder, um vorübergehend erneut aufzutreten, wenn die Kost normalisiert wurde. Was hat sich hierbei im Hormonhaushalt abgespielt? Da zuerst, wie experimentell bewiesen ist, bei Unterernährung jene Fermentsysteme in Mitleidenschaft gezogen werden, die die Oestrogene inaktivieren, kam es anfänglich zu einer Überschwemmung des Körpers mit Ovarialhormonen. Als Folge entwickelten sich Brüste, wie man sie beim Mann ja auch nach längerer Verabfolgung von Oestrogenen zur Behandlung des Prostatacarcinoms sieht. Allmählich verminderte sich auch die Menge der die Androgene inaktivierenden Enzyme, und es kam wieder zu einem Gleichgewicht zwischen Oestrogenen und Androgenen; die Gynäkomastie bildete sich zurück. Der hohe Sexualhormonspiegel im Blut bewirkte allmählich eine Hemmung der Produktion an gonatotropen Hormonen in der Hypophyse, was wiederum in einer verminderten Bildung von Keimdrüsenhormon resultierte. Es kam zum Auftreten von Erscheinungen des Hypogonadismus (Abnahme bzw. Verlust von Libido und Potenz, Rückbildung der Genitalien). Wurde wieder eine vollwertige Nahrung verabfolgt, spielten sich die geschilderten Vorgänge in umgekehrter Reihenfolge ab.

Die Hormone können nur dann ihre spezifischen Wirkungen entfalten, wenn sie einen Angriffspunkt haben. Fehlen die Keimdrüsen oder die Nebennieren, so bleibt die Injektion auch größter Mengen von Gonadotropinen bzw. Corticotropin wirkungslos. Die Angriffspunkte der Hormone, die nicht durch Vermittlung einer anderen Drüse wirken, liegen an ganz bestimmten Punkten innerhalb bestimmter Zellen. Man hat hier von „*endokrinen Rezeptoren*“ gesprochen (BOURNE). Fehlen diese, so ist das zugehörige Hormon nicht imstande, eine Wirkung auszuüben. Nach dieser Hypothese kann eine Störung, die klinisch das Bild einer Drüsenunterfunktion bietet, einmal darauf beruhen, daß das betreffende Hormon tatsächlich nicht oder nur in ungenügender Menge gebildet wird, oder aber darauf, daß das Hormon zwar gebildet wird, die zugehörigen Rezeptoren aber fehlen. Das Fehlen von endokrinen Rezeptoren wird nach ALBRIGHT (1942) als Seabright-Bantam-Syndrom<sup>1</sup> bezeichnet. Ein Beispiel dieses Syndroms beim Menschen ist der sogenannte Pseudohypoparathyreoidismus. Es handelt sich hierbei um ein zuerst von ALBRIGHT beschriebenes Krankheitsbild, das klinisch und blutchemisch alle Symptome des Hypoparathyreoidismus aufweist, das aber auf Parathormon nicht und auf A. T. 10 nur relativ schwer anspricht. Auch Versager in der übrigen Hormontherapie können durch das Fehlen oder das Gestörtsein der endokrinen Rezeptoren in den Erfolgsorganen bedingt sein.

Was den *Wirkungsmechanismus* der Hormone anbetrifft, ist dieser zur Zeit noch weitgehend unbekannt. Die Annahme, daß sie wie die Vitamine als Bausteine von Fermenten fungieren, scheint zum mindesten zweifelhaft. Nach den bisher vorliegenden experimentellen Befunden hat man viel eher den Eindruck, daß die Hormone die enzymatischen Prozesse steuern. Mangel an bestimmten Hormonen hat häufig eine Änderung der Aktivität von Fermenten zur Folge, die am intermediären Stoffwechsel beteiligt sind. So sinkt z. B. die Katalase-Aktivität der Rattenleber nach Entfernung der Nebennieren stark ab (BEGG und REYNOLDS). VESTLING und KNOEPFELMÄCHER sahen nach Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten eine Abnahme der Menge an Milchsäuredehydrogenase in der Leber der

<sup>1</sup> Dieser Name wurde gewählt, weil die Hähne der Seabright-Zwerghühnerrasse trotz intakter Hoden Hennenfedern besitzen.

Ratte. Diese Beobachtung unterstützt die Ansicht, daß bei der Hyperthyreose eine Störung der Leberglykogenese vorhanden ist. Von den übrigen zahlreichen Arbeiten, die sich mit den Beziehungen zwischen Fermenten und Hormonen befassen, seien hier nur noch die von CAGAN, GRAY und JENSEN sowie KOCHAKIAN und BARTLETT angeführt. Die erstgenannten Autoren beschäftigten sich mit dem Verhalten der Aminosäureoxydase in der Leber und der Niere. Hypophysectomie bewirkte eine Vermehrung, Thyreoidektomie eine Abnahme dieses Ferments in der Leber. In der Niere führte die Schilddrüsenentfernung zu einer Zunahme der Aminosäureoxydase. Nebennierenextrakte beschleunigten die Fermentwirkung. Die Steigerung der Aktivität der Aminosäureoxydase, die man durch Injektion von Caseinhydrolysaten hervorrufen kann, fehlte bei hypophysen- und nebennierenlosen Tieren. KOCHAKIAN und BARTLETT stellten nach wiederholten Injektionen von Nebennierenextrakten oder 11-Dehydrocorticosteron eine Erhöhung des Gehalts an alkalischer Phosphatase in der Leber fastender Ratten fest, während Thyroxin umgekehrt eine Abnahme der Fermentmenge bewirkte. Adrenalin hatte keinen Einfluß auf die Phosphatase. Die Menge an saurer Phosphatase und an Arginase wurde durch die drei Hormone weder in der Leber noch in der Niere beeinflußt.

Für die Richtigkeit der Anschauung, daß die Hormone enzymatische Prozesse steuern, spricht auch die Beobachtung, daß es Fälle gibt, in denen einzelne Hormone dann keine Wirkung ausüben, wenn bestimmte Vitamine in der Nahrung fehlen oder wenn ihre Wirkung durch gleichzeitige Zufuhr des zugehörigen Antivitamins aufgehoben wird. Man könnte hier von einem Fehlen der endokrinen Rezeptoren sprechen. Erhalten z. B. infantile Affen eine folsäurefreie Kost, so führt eine Behandlung mit Oestradiolbenzoat weder zu einer Verhornung der Vaginalschleimhaut noch zu einer Entwicklung der äußeren Genitalien oder zu einem Wachstum der Sexualhaut. Zwischen dem Ausmaß des Vitaminmangels und dem Grad der Hormonwirkung bestehen dabei quantitative Beziehungen (HERTZ; KLINE und DORFMAN). In Versuchen mit Hühnern und Ratten haben HERTZ und TULLNER gezeigt, daß Verabfolgung von Folsäureantagonisten (4-Aminopteroylglutaminsäure, 4-Aminopteroylasparaginsäure usw.) die Oestrogenwirkung auf den Genitaltrakt ebenfalls weitgehend verhindert. Wird 10 Kücken an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 1 mg Oestrogen verabfolgt, so beträgt das Eileitergewicht 24 Stunden nach der letzten Injektion im Durchschnitt 54 mg. Bei Tieren, denen täglich 0,8 bzw. 3 mg Aminopteroylasparaginsäure zugeführt wird, beläuft sich das Eileitergewicht nach der Hormonzufuhr nur auf 33 bzw. 22 mg.

Die Arbeiten über den Wirkungsmechanismus der Hormone werden durch den Umstand sehr erschwert, daß ihre Wirkung offenbar an die strukturelle Integrität der Zellen gebunden ist. Immerhin scheint es hier Ausnahmen zu geben, haben doch die beiden CORI und ihre Mitarbeiter zeigen können, daß Extrakte aus dem Hypophysenvorderlappen das Ferment Hexokinase in seiner Aktivität hemmen und daß diese Hemmungswirkung durch Insulin wiederaufgehoben werden kann.

Die *Wirkungsstärke* und *Wirkungsdauer* eines von außen zugeführten Hormons ist weitgehend von der Art seiner Zufuhr abhängig. Die perorale Verabreichung ist im allgemeinen wenig wirksam. Die Proteohormone werden durch die proteolytischen Fermente des Magens und Darmes zerstört, die Hormone der Keimdrüsen und der Nebenniere von der Leber unmittelbar nach der Resorption aus dem Darmtrakt in mehr oder weniger großem Umfang inaktiviert. Es ist allerdings gelungen, biologisch aktive Derivate der Sexualhormone herzustellen, wie z. B. das Anhydro-oxy-progesteron und das Äthinyloestradiol, die von den Fermenten der Leber nicht angegriffen werden und daher peroral voll wirksam sind.

Bei der parenteralen Zufuhr eines in Lösung befindlichen Hormons ist die Natur dieses Lösungsmittels und sein Volumen von Bedeutung für die Wirkung im Organismus. In ölicher Lösung wirken die Hormone infolge der langsameren Resorption stärker und länger als wenn sie in einem alkoholisch-wäßrigen Medium injiziert werden. Die zur Verwendung gelangenden Öle werden wiederum nicht alle gleich schnell resorbiert. Auch bestehen Unterschiede in der Schnelligkeit der Resorption bei verschiedenen Tierarten. Diese Erscheinung ist die Ursache dafür, daß z. B. beim Vergleich ölicher Lösungen die Ratteneinheit des Oestrone 36mal, beim Vergleich alkoholisch-wäßriger Lösungen dagegen nur 10mal größer ist als die Mäuseinheit. In 0,5 ccm Lösungsmittel gelöstes Prolactin ist 4mal wirksamer als die gleiche Hormonmenge in 0,05 ccm.

Weiter ist von großer Bedeutung für die Wirkungsintensität eines Hormons die Häufigkeit, mit der es verabreicht wird. Eine bestimmte Hormonmenge ist bei Unterteilung auf mehrere Einzeldosen weit wirksamer als wenn sie auf einmal injiziert wird. Bei einmaliger Verabfolgung vollkommen unwirksame Dosen können nach Verteilung auf mehrere Injektionen deutliche Wirkungen entfalten; dies gilt besonders für alkoholisch-wäßrige Lösungen. Die Wirksamkeit ist aber nicht nur von der Zahl der Unterteilungen abhängig, sondern auch von der Größe des Intervalls zwischen den einzelnen Injektionen.

Eine besondere Form der Zufuhr ist die transcutane und die perlinguale, welche letztere besonders bei der Therapie mit Steroidhormonen eine Rolle spielt. Bei der transcutanen Form der Verabreichung wird das betreffende Hormon in alkoholischer Lösung in die Haut eingerieben, während bei der perlingualen eine das Hormon enthaltende Tablette im Munde zergehen gelassen wird. Es hat sich herausgestellt, daß bestimmte Hormonderivate bei dieser Art der Verabfolgung den natürlichen an Wirksamkeit überlegen sind; so ist z. B. Methyltestosteron perlingual wirksamer als Testosteron. Schließlich seien noch zwei besondere Applikationsformen der Steroidhormone angeführt: die Implantation von Hormon-tabletten unter die Haut oder in ein Organ hinein und die intramuskuläre Injektion von Hormonkristallen. Beide Verfahren werden heute in der Therapie bei solchen Fällen angewandt, bei denen eine länger anhaltende Wirkung erwünscht ist. Wir kommen bei der Besprechung der Steroidhormone noch näher hierauf zurück.

Die Wirkung der Hormone ist wie die zahlreicher Medikamente und Gifte in gewissen Grenzen von der *Zusammensetzung der Nahrung abhängig*, wie vor allem die Untersuchungen von E. ABDERHALDEN und WERTHEIMER gezeigt haben. Es ist daher möglich, durch Umstellungen in der Kostform Hormonwirkungen zu modifizieren. So wirkt Adrenalin bei Kaninchen, in deren Futter die Anionen überwiegen, in geringeren Dosen als bei solchen Tieren, in deren Nahrung die Kationen das Übergewicht haben. Eiweißreich ernährte Ratten sind gegenüber Thyroxin bedeutend empfindlicher als Ratten, die ein kohlenhydratreiches, eiweißarmes Futter erhalten. Dieser Befund erklärt übrigens die schon lange bekannte Tatsache, daß der Zustand von Basedow-Kranken durch eine fleischreiche Kost verschlechtert wird. Bei Unterfunktion der Epithelkörperchen läßt sich der Bedarf an Parathormon durch eine calciumreiche Kost beträchtlich vermindern. Der Ausfall der Nebennierenrindenfunktion kann durch bedeutend geringere Dosen von Rindenhormonen kompensiert werden, wenn viel Kochsalz verabreicht wird.

Neben diesen Nahrungsfaktoren ist auch der jeweilige *Tonuszustand des vegetativen Nervensystems* von Bedeutung für die Art der Hormonwirkung; ferner spielen *konstitutionelle Faktoren* offensichtlich eine Rolle (MALL; WINKLER; FROWEIN und HARRER). Es sei hier nur die Beobachtung angeführt, daß Schilddrüsenpräparate bei Pyknikern den Blutzucker in der Regel erhöhen, bei Leptosomen dagegen senken, und daß auch die vegetativen Reaktionen auf Adrenalinzufuhr

konstitutionstypische Unterschiede aufweisen. Schließlich sei noch erwähnt, daß die Reaktionsweise des Organismus gegenüber Hormonen auch durch das Alter und das Geschlecht bestimmt wird.

#### 4. Antihormone.

Unter *Antihormonen* versteht man Stoffe, die im Organismus nach mehrwöchiger, meist aber erst nach mehrmonatiger Behandlung mit Proteohormonen auftreten, und die Wirkung des zugeführten Hormons herabsetzen oder ganz aufheben.

Das Nachlassen der Wirkung der injizierten Proteohormone beruht nicht darauf, daß die Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane nachläßt. So wird z. B. eine Schilddrüse, die frisch auf ein gegenüber Thyreotropin refraktär gewordenen Tier überpflanzt wurde, durch Verabfolgung dieses Hormons nicht beeinflusst. Ovarien, die auf Choriongonadotropin nicht mehr ansprechen, reagieren noch auf die Zufuhr von hypophysären Gonadotropinen.

Die durch längere Hormonzufuhr erzeugte Resistenz gegen das betreffende Hormon läßt sich mit dem Blut auf unbehandelte Tiere übertragen. Damit ist bewiesen, daß es bei lang dauernder Verabfolgung eines Hormons zum Auftreten von Stoffen kommt, die jene Hormone „neutralisieren“, die ihre Bildung bewirkt haben. COLLIP hat für diese Stoffe die wenig glückliche Bezeichnung Antihormone geprägt. Bei dieser Körperklasse handelt es sich entweder um Verbindungen, die den Immunkörpern (Antikörper) nahestehen, mit diesen aber nicht identisch sind, oder um Abwehrproteinasen, die durch fermentative Zerstörung des Eiweißmoleküls des Hormons seine Inaktivierung herbeiführen (R. ABDERHALDEN; GNANN und SPIEGELHOFF).

Je reiner ein Proteohormon ist, um so geringer ist die Menge der entstehenden Antikörper und um so schwieriger ist es oft, solche hervorzurufen. Mit kristallisierten Hormonen des Hypophysenvorderlappens lassen sich anscheinend überhaupt keine Antihormone mehr erzeugen. Dieser Befund spricht dafür, daß für die Bildung dieser Körper gewisse unspezifische Verunreinigungen der Hormone von ausschlaggebender Bedeutung sind. Eine Anzahl anderer Beobachtungen erhärtet diese Ansicht. Tiere, die auf ein mit der Flaviansäuremethode gewonnenes Thyreotropin nicht mehr ansprechen, reagieren noch auf Thyreotropin, das mit der Natriumsulfatmethode aus der Hypophyse derselben Tierart gewonnen wurde (WERNER). Eine Artspezifität der Antigonadotropine besteht nicht, obgleich im Aufbau der hypophysären Gonadotropine der verschiedenen Tierarten gewisse Unterschiede bestehen. Gegen Rindergonadotropine gebildete Antihormone vermögen auch gegen die gonadotropen Hormone des Pferdes und des Schafes zu schützen. Vereinigt man eine kastrierte Ratte mit einer hypophysektomierten durch Parabiose, so stimulieren die gonadotropen Hormone des Kastraten die Ovarien der hypophysenlosen Ratte, ohne daß es selbst bei einer Versuchsdauer von einem Jahr und mehr zum Auftreten von Antigonadotropinen kommt (DU SHANE und Mitarbeiter; s. Abb. 2). Schließlich sei noch erwähnt, daß während der Schwangerschaft trotz des sehr hohen Gehaltes des Blutes an gonadotropen Wirkstoffen keine Antigonadotropine in Erscheinung treten.

Der Entstehungsort der Antihormone ist unbekannt. Jene Drüsen, deren Hormone sie „neutralisieren“, sind für ihre Bildung nicht notwendig. Dagegen scheint das reticuloendotheliale System von Bedeutung zu sein; ist es blockiert, so ist das Entstehen von Antihormonen erschwert. Nach Absetzen der Hormonzufuhr sind die Antihormone schon bald nicht mehr im Blut nachweisbar. Eine Mitbeteiligung

der Antihormone an der Steuerung hormonaler Vorgänge unter normalen Verhältnissen konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Sie ist auch sehr unwahrscheinlich.

Chemisch sind die Antihormone Proteine oder diesen nahestehende Verbindungen. Sie sind in der Globulinfraction des Plasmas enthalten; ob sie an die  $\beta$ - oder  $\gamma$ -Globulinfraction gebunden sind, hängt offenbar von der Art der angewandten Fällungsmethode ab. Pepsin und Trypsin zerstören die Antihormone, ebenso Kochen. Wie das Kombinationsprodukt Antigen-Antikörper läßt sich auch der Komplex Proteohormon — Antihormon durch vorsichtige Behandlung mit verdünnten Säuren oder Alkalien wieder in die beiden Komponenten zerlegen.

Die Auswertung der Antigona-dotropine geschieht an Ratten, Kaninchen und Affen. Als *Antiprolan-Einheit* (Prolan-Anti-Unit = P. A. U.) wird die Menge Antigona-dotropin bezeichnet, die die Wirkung von einer Ratten-Einheit Follikelreifungs- bzw. Luteinisierungshormon aufhebt. ZONDEK hat Antigona-dotropin-Präparate gewonnen, die pro Milligramm 10 Antiprolan-Einheiten enthielten. Für die Standardisierung von Antithyreotropinpräparaten bedient man sich derselben Methoden wie bei der Bestimmung des Thyreotropins. Auf dem Höhepunkt der Antithyreotropinbildung vermögen 2 ccm Kaninchenserum die Menge Thyreotropin zu inaktivieren, die erforderlich ist, um das Schilddrüsengewicht infantiler Meerschweinchen zu verdoppeln.

Außer den Antigona-dotropinen und dem Antithyreotropin lassen sich Antihormone auch gegenüber allen anderen Hormonen des Hypophysenvorderlappens sowie gegenüber dem Choriongonadotropin erzeugen. Man kennt also ein Antiprolactin oder Antiluteotropin, ein Antisomatotropin, ein Anticorticotropin, Antichoriongonadotropin usw. Mit Nachdruck sei betont, daß es Antihormone gegen Hormone, die nicht zu den Proteohormonen gehören, nicht gibt.

Die Antihormone können dadurch, daß sie endogene Hormone ausschalten, schwere Schädigungen verursachen. So kommt es nach Erzeugung bzw. Zufuhr von Antigona-dotropinen zu Cyclusstörungen und schließlich zu einer Atrophie der Ovarien mit Auftreten von Kastrationszellen im Vorderlappen der Hypophyse (COLLIP, SELYE und WILLIAMSON; MEYER und Mitarbeiter; FINERTEY und Mitarbeiter).

In der medizinischen Praxis besitzen die Antihormone bisher keine größere Bedeutung, vor allem wohl deshalb, weil die Behandlungsdauer meist zu kurz ist, um zum Auftreten derartiger Stoffe zu führen. Immerhin muß bemerkt werden, daß die Zahl der Veröffentlichungen, die über eine Antigona-dotropinbildung beim Menschen berichten, im Zunehmen begriffen ist (ØSTERGAARD und HAMBURGER). Die Immunität gegenüber dem Parathormon, die man bei längerer Verabfolgung beobachtet, ist nicht durch die Bildung von Antihormonen bedingt, sondern steht

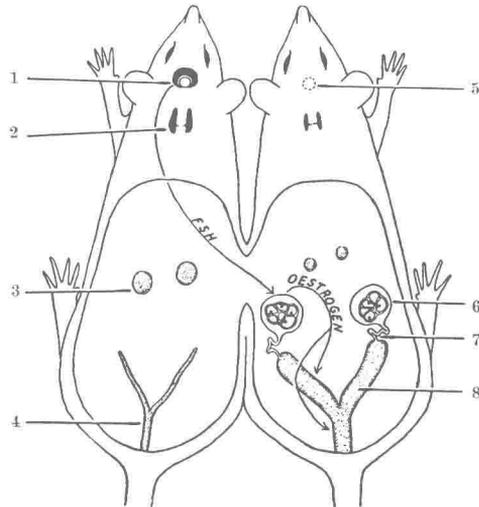


Abb. 2. Schema zweier Ratten, die paratibisch vereinigt sind. Eine hypophysenlose weibliche Ratte ist mit einem kastrierten Rattenweibchen verbunden. 1 = Hypophyse, 2 = Schilddrüse, 3 = Nebennieren, 4 = Vagina, 5 = leere Stella turcica, 6 = Ovar, 7 = Eileiter, 8 = Uterus. (Nach TURNER.)

offenbar mit dem Entstehen einer Gewebssimmunität im Zusammenhang. Ob die in manchen Fällen nach jahrelanger Behandlung mit Insulin auftretende Insulinresistenz auf einer Antihormonbildung beruht, ist zweifelhaft.

## 5. Die Steroidhormone.

Die Hormone der weiblichen und männlichen Keimdrüsen sowie die der Nebennierenrinde weisen chemisch sehr enge Beziehungen zueinander auf. Sie besitzen alle dasselbe Grundgerüst, nämlich den Sterinring und werden daher unter der Bezeichnung Steroidhormone zusammengefaßt. Zu den eigentlichen vom Hoden und Eierstock gebildeten Hormonen kommen eine große Anzahl von Steroiden und auch andersartig gebauten Verbindungen, die Hormonwirkung aufweisen. Sie kommen zum Teil in der Natur vor, zum Teil sind sie nur synthetisch gewonnen worden. Man hat diese Verbindungen nach der Art ihrer Wirkung unter den Begriffen Androgene, Oestrogene und Gestagene zusammengefaßt.

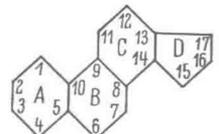
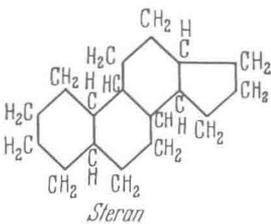
Alle Stoffe, die die Wirkungen des Hodenhormons aufweisen und auch dieses selbst, werden als *Androgene* oder androgene Stoffe bzw. Verbindungen bezeichnet. Alle Stoffe, die die Wirkungen des Follikelhormons besitzen und auch dieses selbst, werden als *Oestrogene* oder oestrogene Stoffe bzw. Verbindungen bezeichnet. Alle Stoffe, die die Wirkungen des Gelbkörperhormons aufweisen und auch dieses selbst, werden als *Gestagene* bezeichnet. Die Androgene, Oestrogene und Gestagene werden nach einem Vorschlag von MIESCHER unter dem Begriff der *Sexogene* zusammengefaßt. Die von den Zellen der Nebennierenrinde gebildeten Hormone bezeichnet man als *Rindenhormone* oder *Corticosteroide* oder auch kurz als Corticoide.

Die chemische Bezeichnungsweise der Steroidhormone und ihrer Abkömmlinge ist für den Nichtfachmann verwirrend und weitgehend unverständlich. Da sie jedoch ein vollständiges Bild über den Bau der einzelnen Steroide gibt, ist ihre Kenntnis von großer Wichtigkeit auch für den Mediziner. Wir müssen daher zunächst auf die allgemeine Nomenklatur dieser Gruppe von Verbindungen kurz eingehen.

**Nomenklatur.** Das Grundgerüst aller Steroidhormone ist der gesättigte Kohlenwasserstoff Cyclopentano-perhydro-phenantren, auch Steran genannt. Er besteht aus drei hydrierten Benzolringen (A, B, C) und einem Cyclopentan-Ring (D). Durch Ersatz einzelner H-Atome durch Hydroxyl-, Keto- und Alkylgruppen, sowie durch Auftreten von Doppelbindungen kann man sich die verschiedenen Steroidhormone entstanden denken.

Um die Lage der einzelnen Gruppen und Doppelbindungen im Ringskelett genau angeben zu können, sind dessen 17 Kohlenstoff-Atome numeriert. Der besseren Übersichtlichkeit halber werden die C- und H-Atome des Ringes in der Regel nicht mitgeschrieben, sondern es werden nur die Doppelbindungen und die Substituenten vermerkt. Die nebenstehende Abbildung gibt das Steran in der üblichen Schreibweise wieder. Die C-Atome von Substituenten und Seitenketten werden mit 18, 19, 20 usw. fortlaufend von links nach rechts numeriert.

Die gesättigten Kohlenwasserstoffe lauten auf die Endung „-an“. Tritt eine Doppelbindung ein, so wird die Endung in „-en“ umgeformt. Sind zwei, drei oder mehr Doppelbindungen vorhanden, spricht man von „-dien“,



Das „Sterinskelett“