

# Hormone

Hermann Giersberg

 Springer

# Verständliche Wissenschaft

Zweiunddreißigster Band

Hormone

Von

Hermann Giersberg



---

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1943

# Hormone

Von

Dr. Hermann Giersberg

o. ö. Professor der Zoologie an der Universität  
Frankfurt a. M.

Zweite, verbesserte Auflage

6. bis 10. Tausend

Mit 40 Abbildungen



---

Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH 1943

**Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung  
in fremde Sprachen, vorbehalten.  
Copyright 1936 and 1943 by Springer-Verlag Berlin Heidelberg  
Ursprünglich erschienen bei Springer-Verlag OHG. in Berlin 1943  
Softcover reprint of the hardcover 1st edition 1943**

**ISBN 978-3-662-41776-8**

**ISBN 978-3-662-41924-3 (eBook)**

**DOI 10.1007/978-3-662-41924-3**

# Inhaltsverzeichnis.

	Seite
<b>I. Einleitung</b> .....	1
Autonomes oder Eingeweidenervensystem S. 1. — Sekretin S. 2. — Humorale Regulation S. 3. — Fermente und Katalysatoren S. 6.	
<b>II. Allgemeines</b> .....	8
Geschichte S. 8. — Anzahl S. 9. — Methodik S. 10. — Ana- tomie und Entwicklung S. 12.	
<b>III. Schilddrüse</b> .....	14
Myxödem und Basedow S. 17. — Tierversuch S. 21. — Hormon der Schilddrüse S. 23. — Kropf S. 25. — Regulation. Rhythmus S. 28.	
<b>IV. Epithelkörperchen</b> .....	31
Nebenschilddrüse S. 31. — Epithelkörperchen und Vitamin D S. 34.	
<b>V. Nebenniere</b> .....	35
Nebennierenmark S. 36. — Nebennierenrinde S. 40.	
<b>VI. Bauchspeicheldrüse</b> .....	44
Pankreas S. 44. — Zuckerstoffwechsel S. 44.	
<b>VII. Zuckerkrankheit</b> .....	47
Symptome S. 47. — Einspritzen von Insulin S. 48.	
<b>VIII. Zirbel und Thymus</b> .....	52
Zirbel oder Epiphyse S. 52. — Thymus S. 53.	
<b>IX. Keimdrüse</b> .....	55
Kastration S. 56. — Keimdrüsenverpflanzung, Transplantation S. 61. — Intersexualität S. 64. — Vererbung des Geschlechts S. 66. — Verjüngung S. 68. — Die Bildung der Keimdrüsen S. 70. — Die Keimdrüsenhormone. Stofflicher Aufbau der Keim- drüsenhormone. 1. Männliches Sexualhormon: Testosteron S. 74. — 2. Follikelhormon S. 77. — 3. Gelbkörperhormon: Progesteron S. 80. — Bildung und biologische Bedeutung. 1. Männliches Sexualhormon S. 81. — 2. Bildung und bio- logische Bedeutung der weiblichen Sexualhormone S. 82.	
<b>X. Beziehung von Keimdrüse und Hypophyse</b> .....	85
<b>XI. Rhythmus des Keimdrüsen geschehens</b> .....	89
Fortpflanzung und Schwangerschaft. Brunst- und Menstruations- zyklen S. 89. — Schwangerschaft S. 92. — Milchabsonderung, Laktation S. 95. — Wechseljahre, Klimakterium S. 96. — Kör- perliche und seelische Beeinflussung S. 98. — Klinische An- wendung S. 99.	
<b>XII. Hypophyse</b> .....	100
Hypophysenvorderlappen, Wachstumshormon oder thymotropes Hormon S. 101. — Schilddrüsenwirksames Hormon des Hypo- physenvorderlappens S. 104. — Adrenotropes und pankrea-	

	Seite
tropes Hormon S. 106. — Rindenwirksames Hormon (Kortikotropes Hormon) S. 108. — Zusammenfassende Betrachtung S. 109. — Krankheiten S. 110. — Hypophysenhinterlappen S. 110. — Zwischenlappen S. 112.	
<b>XIII. Farbwechsel</b> .....	114
Zwischenlappenhormon der Hypophyse S. 114. — Adrenalin S. 116. — Regulation des Hypophysenzwischenhirnsystem S. 120.	
<b>XIV. Hormonartige Stoffe</b> .....	123
Verdauungssystem S. 123.	
<b>XV. Hormone und Vitamine</b> .....	125
<b>XVI. Wirbellosehormone</b> .....	127
Farbwechselhormon bei Wirbellosen S. 127. — Keimdrüsen S. 129. — Kastration S. 129. — Hormone bei Würmern S. 133. — Bonellia S. 134. — Insekten S. 136. — Häutungs- und Verpuppungshormone S. 136.	
<b>XVII. Pflanzen</b> .....	140
Polarität S. 141. — Auxin S. 142. — Phototropismus und Auxin S. 146. — Andere Pflanzenhormone S. 149.	
<b>XVIII. Reizstoffe bei der Entwicklung</b> .....	151
Physiologie der Befruchtung. Gamone und Termone S. 151. — Genabhängige Wirkstoffe S. 153. — Reizstoffe der Entwicklung S. 154.	
<b>XIX. Etwas über das Wesen der Hormone</b> .....	160
Reizwirkung S. 161. — Stoffwechszwischenprodukte als Reizstoffe S. 162. — Die Beziehungen zum Eingeweidenervensystem S. 163. — Hormone und Seelenleben S. 166. — Hormone und Rasse S. 168.	

Die Abbildungen sind, soweit sie nicht Originale sind, folgenden Werken entnommen:

- v. Buddenbrock, Grundriß der vergleich. Physiologie. 1928, Abb. 30.  
 Claus-Grobbe-Kühn, Lehrbuch der Zoologie. 10. Aufl. 1932, Abb. 19, 26, 39.  
 Dürken, Lehrbuch der exper. Zoologie. 1928, Abb. 14, 16, 17.  
 Ergebnisse der Biologie. Bd. III. 1928, Abb. 13.  
 Gerhardt, Biologie (Verständl. Wissenschaft Bd. 22). 1934, Abb. 33b.  
 Hesse, Abstammungslehre und Darwinismus. 1935, Abb. 10 a, b.  
 Hesse-Doflein, Tierbau und Tierleben I. 1935, Abb. 33 a.  
 Höber, Lehrb. d. Physiol. d. Menschen. 7. Aufl. 1934, Abb. 5—8, 15, 21, 27, 29.  
 Petersen, Histologie u. mikroskop. Anatomie. 1935, Abb. 18, 20.  
 Seitz, Wachstum, Geschlecht und Fortpflanzung. 1939, Abb. 25.  
 Trendelenburg u. Kreyer, Die Hormone. Bd. I/II. 1929, 1934, Abb. 4 a, b, 11, 12, 28.  
 Zondek, Hormone des Ovariums. 2. Aufl. 1935, Abb. 22, 23, 24.  
 Berichte der deutschen botanischen Gesellschaft. 1935, Abb. 34.  
 Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. 1935, Abb. 35.  
 Verhandlungen der deutschen zoologischen Gesellschaft. 1935, Abb. 40.  
 Biological Reviews. Bd. IV: Arbeit Koller, Abb. 32.  
 Die Naturwissenschaften. Jg. 1933, Abb. 37.

## I. Einleitung.

Wenn ich mit der Hand an den heißen Ofen komme, werde ich sie unter Schmerzempfindungen äußerst schnell zurückziehen, und das ist gut so für mich, denn dadurch werde ich vor weiteren Verbrennungen bewahrt. Man kann auch sagen, daß diese Handlung sinnvoll für meinen Körper, also biologisch richtig ist. Solche Handlungen einfacher Art können aber auch ohne jegliche mir bewußte Empfindung vor sich gehen. Jedermann ist bekannt, daß die Weite der Pupillen des Auges abhängig ist von der Lichtfülle, die das Auge trifft; in der Dämmerung öffnen sich die Pupillen, und am hellen Tageslicht ziehen sie sich zusammen, aber niemand empfindet etwas dabei, die Einstellung der Pupillenmuskeln geschieht auf den Lichtreiz hin, ohne daß sie uns zum Bewußtsein kommt und ohne daß wir mit unserem Willen irgendeinen Einfluß darauf nehmen könnten. Trotzdem ist sie genau so biologisch richtig wie nur irgendeine von uns genau bedachte Handlung, ja sie wird wohl meist biologisch richtiger sein, da sie mit großer Genauigkeit die Lichtfülle regelt, die der Augennetzhaut zuträglich ist. Wir nennen solche Vorgänge, solche Antworten einfacher Art auf bestimmte Reize der Außenwelt hin, Reflexbewegungen, und es ist sicher, daß sie in den meisten Fällen nützliche und sinnvolle Antworten auf die Außenreize darstellen. Das Nervensystem kann also offenbar dem Körper sinnvolle Weisungen geben, ohne daß in jedem Falle wir erst unseren Willen einschalten müßten, ja sogar ohne, daß uns überhaupt immer eine Empfindung des Vorganges bewußt werden müßte.

### Autonomes oder Eingeweidenervensystem.

Ja es gibt sogar einen großen Teil unseres Nervensystems, der ganz darauf eingestellt ist, vollkommen unabhängig vom

Willen und unabhängig von Empfindungen rein für sich, „autonom“, die entsprechende sinnvolle Antwort auf Reize zu vollziehen. Es sind das die Nerven, die unsere inneren Körperorgane versorgen. Herz, Niere, Leber, Darm, Blutgefäße erfüllen ihre Aufgabe und erfüllen sie gut, solange wir gesund sind, unter der Leitung dieser Eingeweidenerven, ohne daß wir uns dieser Arbeit bewußt würden und ohne daß wir die Möglichkeit hätten, mit unserem Willen auf diese Arbeit einzuwirken. Nur einzelne Menschen, wie die indischen Fakire, vermögen durch jahrelange Übung teilweise bewußten Einfluß auf ihr „autonomes“ Nervensystem und ihre inneren Körperorgane zu nehmen. Aber das sind Ausnahmen. Sonst arbeitet dieses System unbewußt für uns, aber zu unserem Heil, es regelt die Vorgänge in unserem Innern, es sorgt für Zusammenarbeit der Teile, für Regulation und Aufbau, für Ernährung, Atmung, Abscheidung unbrauchbarer Teile in unserem Körper, Vorgänge, die unumgänglich sind für die Erhaltung des Lebens.

Diese Erscheinungen der Regulation und des Auf- und Abbaus, der Beherrschung der körperlichen Vorgänge, die letzten Endes unfaßbar sind und an die Rätsel des Lebens selber reichen, mögen letztlich vorstellbar sein als eine Aufgabe eines Teils unseres Nervensystems, das wir doch, und mit Recht, als Beherrscher unseres Körpers aufzufassen gewohnt sind.

### Sekretin.

Wie steht es aber in folgendem Fall? Wenn die vorverdauete Speise aus dem Magen in den Dünndarm kommen soll, dann sorgt zunächst das Eingeweidenervensystem durch raschen Verschuß des Muskelringes am Ausgang des Magens zum Dünndarm dafür, daß jedesmal nur wenig des sauren Speisebreis in den Dünndarm kommt, da ein Übermaß von Magensäure dort schädlich wirken würde. Die Magensäure, die mit übergetreten ist, sorgt selber durch Reizung der Nerven am Muskelring dafür, daß dieser sich rasch wieder schließt. Die Säure bedingt aber noch ein Zweites. Sie beeinflusst die Zellen der Dünndarmschleimhaut, so daß sie



einen Stoff ins Blut abgeben, den man „Sekretin“ nennt. Das Sekretin wird im Blut zur Bauchspeicheldrüse getragen und wirkt dort als Reiz für die Tätigkeit dieser Verdauungsdrüse, für die Abscheidung (Sekretion) der verdauenden Fermente. Das heißt also doch so viel, daß durch die Bildung eines Reizstoffes, der im Säftestrom des Körpers verfrachtet wird, die Abscheidung derjenigen Fermente angeregt wird, die zur Weiterverdauung des in den Dünndarm übergetretenen Speisebreis nötig sind. Auch das ist also eine Regulation, eine Zusammenfassung der Arbeit der Einzelorgane des Körpers mit dem Sinn, daß hier der Verdauungsvorgang seinen geregelten Gang nimmt; aber diese Regulation wird hier nicht durch das Nervensystem, sondern auf dem Wege der Ausscheidung eines Reizstoffes in den Säftestrom des Körpers bewirkt.

### Humorale Regulation.

Wir haben hier offenbar eine zweite Möglichkeit für den Organismus, eine innere Reizübertragung durchzuführen und dadurch ähnlich wie durch das Nervensystem eine Zusammenarbeit der Einzeltorgänge des Stoffwechsels zu erzielen: eine Regulation und Beherrschung der Einzelercheinungen in dem Sinne der Erhaltung des lebenden Organismus, die man humorale (Humor = Saft) Regulation nennen könnte. „Humorale Regulation“ wäre also Reizübertragung durch Reizstoffe im Flüssigkeitsstrom — Blut oder Lymphe — des Körpers, die an bestimmte Erfolgsorgane auf diese Weise verfrachtet werden und dort ihre spezifische und letzten Endes lebenserhaltende Wirkung ausüben. Von hier bis zu den Hormonen und dem Begriff der hormonalen Regulation ist nur noch ein Schritt. Der Name Hormon bedeutet an sich auch nichts anderes als Reizstoff, Erregungsstoff oder Botenstoff (aus dem griechischen horman = anregen, Bote sein), aber wir nennen nicht jeden Reizstoff, der im Körper seine regulatorische Wirkung ausübt. Hormon, wenn auch hier die Grenzen nicht immer sehr scharf sind. So ist z. B. die im Körper durch Verbrennung des Sauerstoffs bei der Atmung entstandene Kohlensäure sicher ein Reizstoff mit einer lebens-

wichtigen Aufgabe, denn nur die im Blut entstehende Kohlensäure bedingt durch Reizung des Atemzentrums im Nachhirn den Zwang zur Atmung, daß wir atmen müssen, auch wenn wir schlafen; aber die Kohlensäure unterscheidet sich doch von den eigentlichen Reizstoffen dadurch, daß sie nicht zu diesem Zweck eigentlich gebildet wird; sie ist ja ein beim Stoffwechsel entstehendes und aus dem Körper zu entfernendes Endprodukt, das nur vor seiner Entfernung aus dem Körper von diesem noch zu einer lebenswichtigen Aufgabe ausgenutzt wird. Man wird also bei den eigentlichen Reizstoffen, zu denen die Hormone gehören, die Bildung zu einem bestimmten Zweck festhalten müssen. Bei den Hormonen kommt zudem noch ein Begriff der Anatomie hinzu zum mindesten für die „klassischen Hormone“. Man spricht hier auch ebenso oft von innerer Sekretion oder der Abscheidung innersekretorischer Drüsen. Bildungsort und Art der Abscheidung sind wesentlich für den Begriff der inneren Sekretion oder der Hormone. Man könnte sagen: Hormone sind in *inneren Drüsen* des Körpers gebildete, in Blut oder Lymphe abgegebene und durch sie verbreitete Reiz- oder Wirkstoffe, die schon in ganz geringen Mengen ihre regulatorischen Wirkungen auf *Tätigkeit* und *Aufbau* des Körpers auszulösen vermögen.

Daß daneben auch hormonartige Stoffe mit grundsätzlich gleicher Wirkung in andern Geweben des Körpers gebildet werden können, werden wir später sehen.

Die meisten der *innersekretorischen Drüsen* besitzen keinen Ausführungsgang. Wir dürfen wohl annehmen, daß sie ihn verloren haben, weil sie ihn bei ihrer besonderen Tätigkeit nicht mehr nötig hatten. Bau und Aufgabe einer „normalen“ Drüse sind ja etwas anders. Das sind Einstülpungen meist röhren- oder bläschenförmiger Natur der Haut oder des Darmrohres, die nun die Aufgabe haben, aus dem Blut Stoffe zu nehmen, zu verarbeiten und als besondere Drüsenstoffe abzugeben oder auch im einfachsten Falle Stoffe aus dem Blut zu sammeln und auszuschcheiden. Dabei können sie die verschiedenste Arbeit und Tätigkeit leisten. So dienen sie zum Einfetten der Haare und der Haut oder als Schweißdrüsen der Aufrechterhaltung der Körperwärme; die Drüsen, die am Darm-

kanal sitzen, aber dienen als Verdauungsdrüsen der Verarbeitung und Verdauung der Nahrung und besorgen damit eine der lebenswichtigsten Aufgaben überhaupt. Ihre Drüsensekrete aber geben sie durch einen Ausführungsgang, den offen gebliebenen Einstülpungsgang, mit mehr oder weniger Flüssigkeit vermischt in den Darmkanal ab. Denken wir an die Speicheldrüsen; sie geben Salze, Schleim und beim Menschen und manchen Tieren Kohlehydrate (also Zucker) verdauende Fermente und Wasser ab. Die Speicheldrüsen erzeugen sogar sehr viel wäßrige Flüssigkeit zu dem Zweck, die Nahrung leichter hinabgleiten zu lassen, aber auch die anderen Verdau-

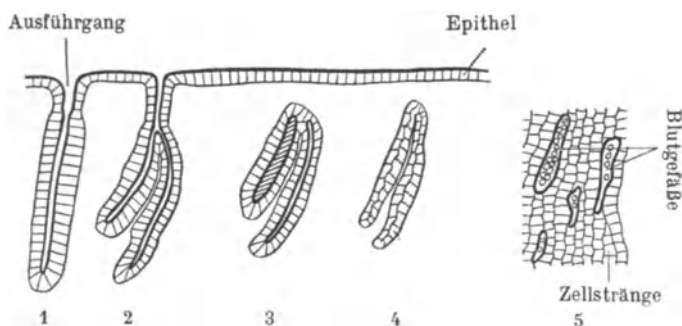


Abb. 1. Von links: 1 einfache, 2 verzweigte tubulöse Drüse, 3 Zellschläuche + Lumen  $\pm$  Kolloid erfüllt, kein Ausführungsgang mehr, Beispiel Schilddrüse, 4 Zellstränge, 5 Netzwerk aus Zellsträngen mit Blutgefäßkapillaren = meiste innersekretorische Drüsen.

ungsdrüsen sondern eine wäßrige fermenthaltige Verdauungsflüssigkeit ab. Das Wasser dient dabei wohl in erster Linie zum Ausspülen der Drüsenstoffe aus den Drüsen, also zum *Transport* der eigentlichen Sekrete.

Wenn nun eine Drüse ihre Stoffe direkt an das Blut abgibt, dann braucht sie weder einen Ausführungsgang noch ein Transportmittel. Das Blut trägt ja von sich aus die Rohstoffe an die Drüsenzellen, und diese können jetzt das verarbeitete Material als Drüsenstoff direkt wieder an die Blutbahn abgeben. Damit können die Ausführungsgänge veröden und wegfallen; das zunächst in die Hohlräume der Bläschen und

Röhrchen ausgeschiedene Sekret kann sich als „Kolloid“ (leimartiger Stoff) verdicken und in einzelnen Bläschen erhalten bleiben, aus denen es dann ins Blut zurücktritt. Die Röhrchen- und Bläschenwände können zusammentreten und schließlich ihre Ordnung verlieren, so daß endlich mehr oder minder ungeordnete, aber stark mit Blutgefäßen umspinnene Zellmassen übrigbleiben, ohne daß die Arbeitsleistung dieser innersekretorischen Drüsen einen Schaden erleidet. Manches innersekretorische Organ, wie die Schilddrüse, besitzt noch mit eingedicktem Drüsensekret, dem Kolloid, erfüllte Hohlräume. Bei der Nebennierenrinde kann man noch die Drüsenstränge erkennen, aber bei anderen, wie der Nebenschilddrüse oder dem Nebennierenmark, ist von der ursprünglichen Anordnung der Drüsenzellen kaum oder nichts mehr zu erkennen. Man spricht daher auch von den innersekretorischen Drüsen als von den Drüsen ohne Ausführungsgang.

Ist also einmal die *Art der Ausscheidung* der innersekretorischen Drüsenstoffe direkt ins Blut oder Lymphe charakteristisch, so ist noch ein Zweites allen Hormonen gemeinsam, nämlich daß sie als Reizstoffe oder Botenstoffe schon in *außerordentlich geringen Mengen* ihre Wirkung ausüben. So übt z. B. der Wirkstoff des Nebennierenmarks, das Adrenalin, im Blut noch bei einer Verdünnung von 1:400 Millionen einen deutlichen Einfluß aus, und auch andere Hormone, wie das Schilddrüsenhormon und bestimmte Hypophysenstoffe, sind noch in einer Menge von 1–2  $\gamma$ , also 1–2 tausendstel Milligramm von Wirkung. Was besagt das? Nun eines, was wir schon wissen: daß diese Stoffe nie als Nahrungsstoffe vermöge ihres Nähr- und Nutzwertes für den menschlichen oder tierischen Körper in Frage kommen können, sondern nur als Reizstoffe, d. h. also als Stoffe, die irgendeinen Vorgang „auslösen“ oder „beschleunigen“ oder auch „hemmen“.

### Fermente und Katalysatoren.

Damit stehen die Hormone freilich nicht allein. Die Drüsenstoffe der Verdauungsdrüsen, die man *Fermente oder Enzyme* nennt, wirken ja bei dem Abbau der Nahrungsstoffe im Darmkanal, also bei der Verdauung der Stärke zu Trau-

benzucker oder des Fleisches zu aufsaugbaren Abbaustoffen, den „Aminosäuren“, schließlich auch in ähnlicher Weise; sie beschleunigen die Zersetzungs-, Abbau- oder auch Aufbauvorgänge, die an sich unendlich langsam verlaufen, so, daß sie überhaupt erst in Erscheinung treten. Auch sie sind in geringen Mengen wirksam und gehen selbst nicht in das Endprodukt der Verdauung ein. Und endlich gibt es auch in der anorganischen Chemie Stoffe, die man hier in Vergleich setzen kann und muß. Es sind das die sogenannten „Katalysatoren“; Stoffe wie fein verteiltes Platin oder auch zahlreiche andere können bei Zusatz in geringen Mengen die Verbindung oder Zersetzung anderer chemischer Stoffe „beschleunigen“. Sie wirken also bei den chemischen Reaktionen und Umsetzungen anderer Stoffe mit, machen sie erst in vielen Fällen sichtbar, ohne daß sie in das fertige Endprodukt mit eingehen. Man könnte sie mit dem Öl vergleichen, das eine Rutschbahn so schlüpfrig macht, daß die Gegenstände, die darauf sind, ins Gleiten kommen.

Daß die Hormone freilich den Fermenten oder gar den anorganischen Katalysatoren in ihrer Wirkung nicht gleichzusetzen sind, darauf werden wir noch zurückkommen, wenn wir uns erst eingehender mit den Aufgaben des innersekretorischen Systems befaßt haben.

Wir haben zusammenfassend zum Unterschied von den Fermenten einmal die Abscheidung der Hormone ins Blut hervorzuheben, ferner die Tatsache zu betonen, daß sie neben dem Nervensystem und in Verbindung und Wechselspiel mit diesem einen Mechanismus darstellen, welcher die Beziehungen der einzelnen Körperorgane zueinander regelt, ihre harmonisch abgestimmte Zusammenarbeit fördert und letzten Endes damit die Einheit des Organismus erst herstellt. Die hormonale Regulation ist neben der nervösen ein zweites Hilfsmittel der Natur zur Herstellung dessen, was wir Leben, Lebewesen, Organismus nennen. Die Natur hat deren freilich noch andere. Doch davon später.

## II. Allgemeines.

### Geschichte.

Die Kenntnis der Hormone und der innersekretorischen Drüsen ist nicht alt. Die Tatsache des Vorhandenseins von Drüsen ohne Ausführungsgang hat der Wissenschaft lange Kopfzerbrechen gemacht, und man hat mit solchen Organen wie Hirnanhang (Hypophyse), Schilddrüse, Nebenniere, die schon im 16. Jahrhundert bekannt waren, nichts Rechtes anzufangen gewußt. Und doch muß eine Ahnung von dem Wirken geheimnisvoller Stoffe im menschlichen Körper ein uraltes Erbeil der Menschen sein. Man glaubte, durch das Verzehren der Organe getöteter Feinde oder wehrhafter Tiere deren Mut und Stärke auf sich übertragen zu können. Und es ist recht eigenartig, wenn man hier auf die besondere Rolle des Blutes stößt, dessen Genuß eigenartige, oft übernatürliche Kräfte verleiht. In dem Liede der Edda von Sigurd Fafnirs-töter erhält Sigurd durch Kosten des Drachenblutes Kenntnis der Vogelsprache und entgeht durch die Warnung der Vögel dem Anschlag Mimes. Das Blut ist ja nun, wie wir wissen, der Träger der Hormone, und da manche Hormone auch mit der Nahrung aufgenommen werden können, ohne ihre Kraft zu verlieren, wäre es nicht unmöglich, daß hier dunkle Erfahrungen mitsprechen. Die mittelalterliche Medizin aber vertrat bewußt den Standpunkt, daß bei Erkrankungen bestimmter Organe ein Ausfall notwendiger Stoffe eintritt, der nur geheilt werden kann durch Verzehren gleichartiger gesunder Organe. „Herz heilt Herz, Milz heilt Milz, und Lunge heilt Lunge“, sagt Paracelsus, und schon die alten Römer haben durch Einnehmen von Keimdrüsensubstanz vorzeitiger Schwäche vorzubeugen gesucht.

Aber erst 1849 hat ein deutscher Forscher Berthold den ersten eindeutigen Versuch auf dem Gebiet der inneren Sekretion ausgeführt. Er nahm Hähnen die Keimdrüse heraus, pflanzte sie dann an anderer Stelle wieder ein und konnte so verhindern, daß die sonst üblichen Folgen einer Kastration nach der Herausnahme der Keimdrüsen auftraten. Die an falscher Stelle, z. B. am Rücken, wieder eingepflanzten Keim-

drüsen hatten auch noch nach der Operation ohne Verbindung mit dem Nervensystem ihren regulierenden Einfluß auf den Organismus beibehalten. So ist Berthold eigentlich viel mehr der Vater der innersekretorischen Forschung als Brown-Sequard, der im Jahre 1889 der Pariser Akademie der Wissenschaften berichtete, daß er durch Einspritzen von Tierhodenextrakten eine körperliche und geistige Verjüngung bei sich selbst erzielt habe. Denn während die Bertholdschen Versuche eindeutig waren und jeder Nachprüfung standhielten, scheint es heute mehr so, als ob die von Brown-Sequard zweifellos empfundene Verjüngung mehr die Folge einer gelungenen Autosuggestion als die Wirkung der von ihm verwandten Drüsenextrakte gewesen sei. Aber Brown-Sequard hatte das Glück, seine Entdeckung zu einer Zeit verkündet zu haben, die für die Probleme der inneren Sekretion reif war, und so mag immerhin der 31. Mai 1889 als Geburtsstunde der innersekretorischen Forschung gelten. In der Folgezeit haben sich die Arbeiten über die innere Sekretion vor allem beim Menschen gehäuft, und man kann sagen, daß es wenig Gebiete der Biologie gibt, in denen heute eifriger und erfolgreicher gearbeitet würde als gerade auf dem Gebiete der inneren Sekretion.

Das hat nicht nur den Grund, daß auf einmal ein neues Arbeitsgebiet weitesten Ausmaßes gegeben war. Man sah auch, welche ungeheuren Wirkungen auf Körper und Geist des Menschen von der inneren Sekretion ausgingen; man erkannte ihre Bedeutung für die Heilkunde, und man war wohl auch von einem geheimnisvollen Reiz erfaßt, der von diesem Gebiet ausging. Denn es ist auch heute noch erschütternd und letzten Endes unfaßbar und unerklärlich wie je, zu sehen, daß von unsagbar kleinsten Mengen eines Drüsenstoffes es abhängen kann, ob ein Menschenkind gesund aufwächst oder zum Idioten, zur Mißgeburt, zum Zwerg oder zum Riesen werden kann.

#### Anzahl.

Wenn wir uns fragen, welche innersekretorischen Drüsen beim Menschen wirksam sind, so können wir als sicher hor-

monbildende Drüsen Keimdrüsen, Hirnanhangsdrüse (Hypophyse), Nebenniere, Schilddrüse, Nebenschilddrüse oder Epithelkörperchen und die Bauchspeicheldrüse sowie den Thymus anführen; sehr wahrscheinlich ist eine hormonale Funktion der Zirbel, und schließlich sind hormonale Wirkungen festgestellt von Herz, Darmkanal, Leber, Niere, Nervensystem und Milz. Doch ist es manchmal Anschauungssache, wieweit man die von einem Organ ausgeschiedenen Reizstoffe noch zu den Hormonen rechnen will.

Alle diese Drüsen sondern ihre Säfte nur in geringen Mengen ab. Von manchen kreisen im Körper eines Menschen etwa 10 mg am Tage und im Jahre etwa 200—300 mg, und dennoch sind nicht nur Körperwachstum, Körperaufbau und Funktion von ihnen abhängig, sondern auch geistige Eigenschaften wie Temperament, Charakter und Leistungsfähigkeit. Das gilt nicht nur von den Menschen, auf die sich naturgemäß das Interesse der innersekretorischen Forschung besonders gerichtet hat, sondern auch für die Tiere, ja wir kennen selbst bei Pflanzen Stoffe, die man in Beziehung zu den tierischen und menschlichen Hormonen setzen kann. Auch sie kennenzulernen ist wichtig, wie denn überhaupt eine einheitliche Auffassung der belebten Natur nur durch Vergleich ihrer niedersten bis höchsten Vertreter und Geschöpfe gewonnen werden kann.

### Methodik.

Aber die vergleichende Betrachtung der verschiedenen Lebewesen hat auch einen ungemein *praktischen* Wert. Mensch und Wirbeltier haben im großen ganzen die gleichen innersekretorischen Drüsen. Gewinnen wir nun die Überzeugung, daß die gleichen Hormone im Menschen wie im Wirbeltier kreisen und daß sie hier wie dort die gleichen Aufgaben zu erfüllen haben und die gleiche Wirksamkeit entfalten, dann können wir am Tier die Rolle der Hormone studieren und an ihnen jene Versuche machen, die wir am Menschen selbst nicht vornehmen können, die aber nötig sind zur wissenschaftlichen Erkenntnis der Hormone und zu ihrer praktischen Anwendung im Dienste der Medizin, zum Wohle der leidenden



und erkrankten Menschheit. Wenn es nun auch nicht so ist, daß jedes Hormon bei jedem Vertreter der Wirbeltierreihe immer die gleichen Wirkungen ausüben müßte, so hat es sich doch gottlob gezeigt, daß in großen Zügen ihre Wirksamkeit eine einheitliche ist und daß die Hormone des einen Tieres auch bei einer fremden Tierart oder beim Menschen ihre spezifischen Wirkungen entfalten. Die Hormone sind nicht „artspezifisch“, wie man gesagt hat, sie sind nicht auf die Art beschränkt, sondern die gleichen Stoffe haben wenigstens im großen ganzen die gleichen Aufgaben bei den verschiedensten Vertretern der Wirbeltiere, und auch der Rückschluß vom Tierversuch auf den Menschen ist möglich. Im einzelnen werden wir freilich immer wieder kleine Unterschiede finden, denn die Lebewesen sind nun einmal keine nach Schema F gebauten und verfertigten Maschinen.

Was können wir grundsätzlich beim Tierversuch zur Untersuchung der Hormone unternehmen? Wir haben da verschiedene Möglichkeiten. Einmal können wir durch Wegnahme der innersekretorischen Drüse die dann folgenden Ausfalls- und Krankheitserscheinungen studieren, sodann können wir durch Verpflanzung von Hormondrüsen oder Drüsenteilen oder durch Einspritzen von Drüsenextrakten diesen Ausfall wieder wettzumachen suchen oder durch übermäßige Gaben eine Verstärkung der Hormonwirkungen erzielen. Die wichtigsten Versuche aber gipfeln jedenfalls in dem Bemühen, das wirksame Prinzip, die lebenswichtige Substanz, das „Hormon“, in reiner Form zu gewinnen, seine chemische Natur festzustellen und schließlich es nach Möglichkeit künstlich herstellen zu können.

Aufklärung der Wirksamkeit, Aufklärung der chemischen Natur, der „Konstitution“ eines Hormons, und schließlich seine künstliche „synthetische“ Darstellung zum Zweck der Herstellung ausreichender Mengen für die Heilkunde sind die letzten Ziele der Hormonforschung, Aufgaben, bei denen ersichtlich Vertreter verschiedener Wissensgebiete Hand in Hand arbeiten müssen. Für einige Hormone, wie das Hormon des Nebennierenmarks oder der Keimdrüse, ist dies Ziel schon weitgehend erreicht. Für die praktische Arbeit aber pflegt

eins ungeheuer wichtig zu sein, nämlich die Möglichkeit, die zu untersuchende Substanz, den Drüsenextrakt, auf seine biologische Wirksamkeit an Hand eines „Testes“, an Hand einer deutlich sichtbaren und eindeutigen biologischen Reaktion, prüfen zu können. Solche biologischen Reaktionen müssen quantitativ sein, d. h. sie müssen es gestatten, die Wirksamkeit eines Hormons zu „eichen“, und man nennt dann diejenige Hormonmenge, die gerade noch die betreffende Prüfreaktion auslöst, eine Hormon-„Einheit“. Besonders der Biochemiker, der an der Darstellung des wirksamen Stoffs aus einem Drüsenextrakt, in dem soundso viele Ballaststoffe vorhanden sind, arbeitet, bedarf der nötigen Kontrolle durch solche biologischen Prüfreaktionen. Wir werden von solchen „Testen“ noch zu reden haben. Unsere nächste Aufgabe aber ist jetzt, uns mit den einzelnen innersekretorischen Drüsen und ihrer Wirksamkeit vertraut zu machen.

### Anatomie und Entwicklung.

Bei der tierischen Entwicklung leiten sich die verschiedenen Organe und Gewebe des Körpers von drei hauptsächlichen Zellschichten, den sog. Keimblättern, ab; davon liefert das äußere Keimblatt die Haut und das Nervensystem, das mittlere Keimblatt Bindegewebe, Knochen und Muskeln, das innere Keimblatt den Darmkanal mit seinen Verdauungsdrüsen.

Ihrer Herkunft nach sind die innersekretorischen Drüsen der Wirbeltiere Ausstülpungen des Darmkanals, des Nervensystems oder Abkömmlinge der Leibeshöhlenwände, und zwar liegen die meisten in der Kopf- und Halsregion des Körpers. Davon entstammen *Schilddrüse*, *Epithelkörperchen* und *Thymus* oder Bries dem inneren Keimblatt, dem embryonalen „Kiemendarm“, also dem Darmteil, der bei den Fischen die Kiemen trägt. Sie finden sich bei den höheren Wirbeltieren und auch dem Menschen in der Gegend zwischen Kehlkopf und Herz (s. Abb. 3). Von den beiden Hormondrüsen des Kopfes ist die eine, die Zirbeldrüse, ein altes Sinnesorgan des Zwischenhirndaches; die andere, die Hirnanhangsdrüse oder *Hypophyse*, entsteht aus zwei Teilen, nämlich aus einer Ausstülpung des äußeren Keimblatts, des Mundhöhlendaches, die

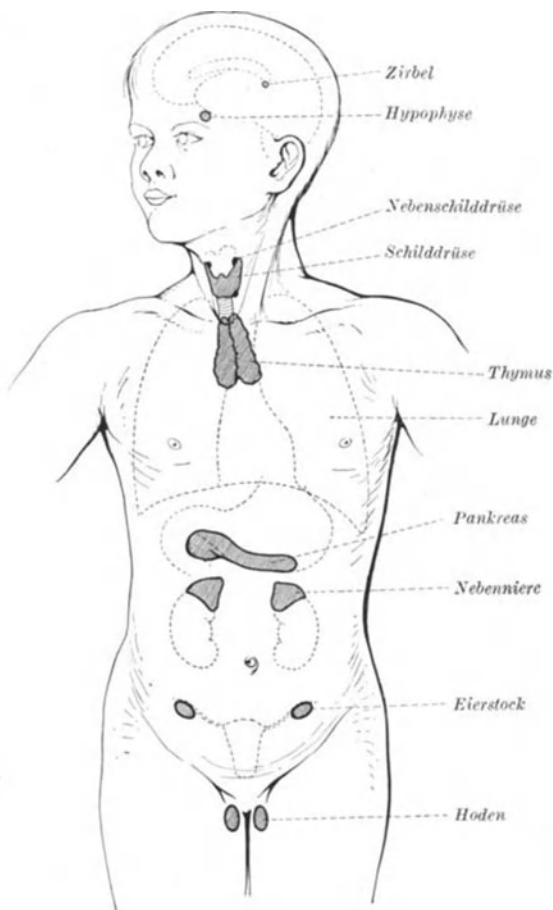


Abb. 2.

sich mit benachbarten Teilen des Zwischenhirnbodens zu einer außerordentlich wichtigen und seltsam zusammengesetzten Drüse auswächst. Dann folgen der Lage nach — etwas unterhalb des Magens — die *Bauchspeicheldrüse* oder Pankreas, die zugleich eine Verdauungsdrüse des Dünndarms ist, sowie die *Nebennieren*, die aus zwei ganz verschiedenen Teilen zusammengesetzt sind. Der eine Teil, die sog. Nebennierenrinde,

entwickelt sich aus der Leibeshöhlenwand, die zum mittleren Keimblatt gehört, der andere Teil, der ursprünglich selbständig, später als Nebennierenmark mit der Rinde zu einem Organ verschmilzt, leitet sich aus einem Teil des Nervensystems, und zwar des sog. Eingeweidenervensystems ab. Dann folgen schließlich die *Keimdrüsen*, die ebenfalls aus der Leibeshöhlenwand entstehen und bekanntlich neben ihrer Aufgabe, die Keimzellen zu bilden, wichtige innere Drüsensäfte ausscheiden (Abb. 2).

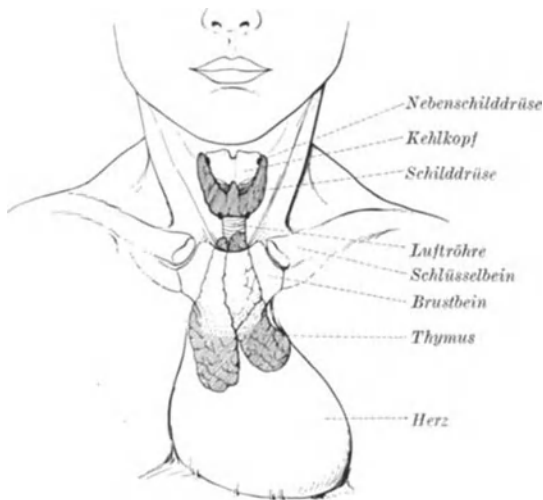


Abb. 3.

### III. Schilddrüse.

Vor dem Schildknorpel des Kehlkopfes liegt ein innersekretorisches Organ, das aus mannigfachen Gründen unser besonderes Interesse beansprucht; es ist die beim erwachsenen Menschen etwa 30 g schwere, außerordentlich blutreiche *Schilddrüse*. Sie ist vielleicht die älteste innersekretorische Drüse der Wirbeltiere überhaupt, da sie schon andeutungsweise bei den Meerestiergruppen der Manteltiere und des *Amphioxus* vorkommt, also bei Tieren, die man als ferne Verwandte vor den Anfang des Wirbeltierstamms stellt. Zu-

dem ist sie ein Organ, das von allen innersekretorischen Drüsen noch am meisten seinen ursprünglichen Drüsencharakter bewahrt hat; scheidet sie doch ihr Sekret noch in Drüsenhöhlräume, die Schilddrüsenbläschen oder Follikel, ab. Dieser Anklang an die gewöhnlichen Drüsen hat aber für uns den Vorzug, daß man bei ihr noch am ersten durch Untersuchung ihres geweblichen (histologischen) Aufbaus auf ihre Arbeit, ihren „funktionellen“ Zustand, schließen kann. Bestehen außerdem wie bei der Schilddrüse — besonders der Kaltblüter oder der Winterschläfer unter den Säugetieren — einmal deut-

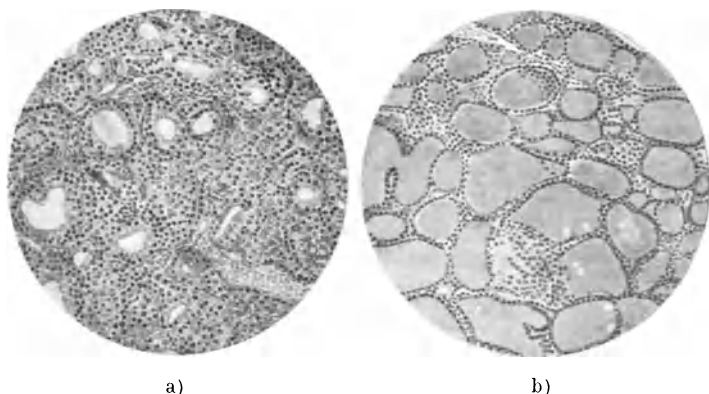


Abb. 4. Schilddrüse. a) Tätigkeitszustand; b) Ruhe (aus Trendelenburg).

liche jahreszeitliche Schwankungen ihrer Tätigkeit wie ihres geweblichen Aufbaus, so darf man hoffen, hier schon durch die mikroskopische Untersuchung des Drüsenzustands Rückschlüsse auf ihre Arbeitstätigkeit ziehen zu können. Es ist daher nicht verwunderlich, daß gerade bei der Schilddrüse die Anatomen und Gewebeforscher sich besondere Mühe gegeben haben, den Arbeitszustand dieses innersekretorischen Organs aus dem mikroskopischen Bild zu erschließen. Freilich darf man nicht vergessen, daß hier die Ausscheidung des Schilddrüsensekrets in die Drüsenbläschen etwas anderes bedeuten muß als die Ausscheidung gewöhnlicher Drüsen in den Drüsen gang, da ja hier die Absonderung des Schilddrüsenhormons in besondere Hohlräume einen Speichervorgang darstellt,

also nicht zur Zeit besonders stark gesteigerter Schilddrüsentätigkeit stattfinden wird; und so läßt sich in der Tat sehen, daß bei Kaulquappen oder Fröschen im Winter oder aber bei Winterschlaf haltenden Tieren wie Igel oder Hamster die Drüsenbläschen prall mit eingedicktem Drüsensekret erfüllt sind, während die Deck- oder Epithelzellen, welche die Bläschen umkleiden und die eigentlichen Drüsenzellen darstellen, als Zeichen ihrer Ruhe platt und niedrig sind. Kommt dann das Frühjahr, so verflüssigt sich das kolloidale Sekret der Bläschen, die Zellwände werden dicker, die Drüsenzellen vermehren sich, schwellen an und saugen jetzt den verflüssigten Drüsenstoff wieder aus den Bläschen heraus und übergeben ihn den Blutbahnen, die gerade bei dieser innersekretorischen Drüse in außerordentlich großer Zahl vorhanden sind. Zu Zeiten gesteigerter Inanspruchnahme aber kommt es oft gar nicht erst zu einer sichtbaren Ablagerung in den Drüsenbläschen, die also eine Art *Speicher* für das gebildete, aber nicht gleich gebrauchte Hormon darstellen. Solche rhythmischen Veränderungen der Schilddrüse kommen aber auch bei den höheren Tieren und beim Menschen vor; so spielen Temperatur, Jahreszeit, aber auch Alter, Art der Ernährung, Geschlechtszyklus (Menstruation und Schwangerschaft) eine deutliche Rolle.

Die Schilddrüse spricht auf alle Reize an, die irgendwie stärker in das Stoffwechselgeschehen eingreifen könnten und eingreifen; sie ist eine regulatorische Drüse, eine Drüse, die Ausgleich bringen soll. Sie soll die körperlichen Vorgänge, den „Stoffumsatz“ beherrschen, besonders aber denjenigen Teil des Stoffwechsels, der dem Organismus die nötigen Lebensenergien liefert. So wird z. B. der Reservezucker der Leber frei gemacht und als Traubenzucker, als kraftspendender Nahrungsstoff, ins Blut geworfen. Es sind die *Verbrennungsprozesse* im Innern des Körpers, die unter dem regelnden Einfluß der Schilddrüse stehen; ein Tröpfchen Schilddrüsenstoff zu wenig, und der Stoffwechselumsatz wird träge, die Lebensenergie läßt nach, Müdigkeit, Schlafsucht, Stumpfheit, Verringerung der Körpertemperatur, Herabsetzung aller Lebenstätigkeit sind die Folge; ein Tröpfchen zuviel, und das

Leben läuft wie eine überhitzte Maschine in rasender Tourenzahl und teilweise im Leerlauf beschleunigt ab. Unter diesem Gesichtspunkt der Anregung und Steigerung des Stoffwechsels der Organe und Körperzellen sind eigentlich alle Wirkungen der Schilddrüse zu betrachten.

### Myxödem und Basedow.

Es gibt zwei Erkrankungen der Schilddrüse beim Menschen, die wie Form und Abguß, wie Nega-



Abb. 5. Myxödem.  
(Nach Anderson aus Höber.)

tiv und Positiv der photographischen Aufnahme, die Wirkung der Schilddrüse zeigen; die eine ist das „Myxödem“, die andere die Basedowsche Krankheit; die eine beruht auf einem Mangel, die andere auf einem Zuviel an Schilddrüsenensaft.

Die Folge des Mangels ist das *Myxödem* oder die „Schleim-durchtränkung“ des Unterhautgewebes. Sie hat ihren Namen



Abb. 6. Kretin 130 cm  
(aus Höber.)

zunächst aus der eigentümlichen Veränderung der Haut, die trocken, blaß und kalt wird und zugleich gedunsen erscheint, da das Gewebe darunter wäßrig aufquillt. Die Haare werden struppig oder fallen aus. Die Körpertemperatur sinkt, das Herz schlägt langsamer, Apathie, Schlafsucht, Verlangsamung des Denkens und Schwachsinn treten auf; alles Schäden, die auf eine Herabsetzung des Stoffwechsels und damit auf eine Herabsetzung der Lebensprozesse durch den Mangel an Schilddrüsenhormon zurückzuführen sind. Je früher die Krankheit in der Jugend auftritt, um so schlimmer sind die Wirkungen; so wird das Wachstum, die körperliche wie geistige Entwicklung gehemmt und gestört, Zwergwuchs und schwere Idiotie können die Folge sein, vor allem wenn die Störung der Schilddrüsentätigkeit schon in der Embryonalzeit sich auswirken kann. Es entstehen dann Geschöpfe, die man nur noch als schaurige Karikaturen eines Menschen ansehen kann (Abb. 6). Es gibt wenig Bilder, die gleich eindringlich die Macht einer innersekretorischen Drüse aufzeigen. Ähnliche Folgen treten auf, wenn man bei einem Tier die Schilddrüse entfernt (Abb. 7) oder wenn man beim Menschen, wie es im Anfang der operativen Behandlung des „Basedow“ vorkam, zuviel des Schilddrüsen Gewebes herausnahm. Je nach dem Grade des Schilddrüsenausfalls ergeben sich dann Krankheitsbilder, die von leichter Schläfrigkeit bis zu der schwersten Idiotie sich erstrecken können. Man wird auch beim Tier in diesem Falle von einer „Geisteskrankheit“ reden müssen.

In allen wesentlichen Punkten das Gegenstück zum Myxödem bietet die in Deutschland von dem Merseburger Arzt C. A. von Basedow beschriebene Krankheit, bei der das Auftreten eines Kropfes mit Glotzaugen und Herzschnelle in charakteristischer Weise vergesellschaftet ist. Gab der Mangel an Schilddrüsenhormon beim Myxödem die Veranlassung zu einer Hemmung und Verlangsamung der Lebensvorgänge, so werden durch den Überschuß des Schilddrüsenstoffes beim „Basedow“ die Lebensprozesse unnatürlich gesteigert und in ihrem Ablauf verkürzt. Man hat eine lange Tabelle der gegensätzlichen Wirkung von Myxödem und Basedow aufgestellt, von denen ich wenigstens einiges anführen will. Myxödem:



Der Stoffwechsel sinkt, die Eßlust wird verringert, trotzdem nimmt das Körpergewicht zu, der Körper neigt zu Untertemperatur, die Knochen bleiben weich und hören auf zu wachsen, das Herz schlägt langsam, träge, Stumpfheit, Schlafsucht, Schwachsinn treten auf; beim Basedow aber werden der Stoffwechsel und die Eßlust bei Neigung zum Abmagern erhöht, die Körpertemperatur steigt, das Knochenwachstum

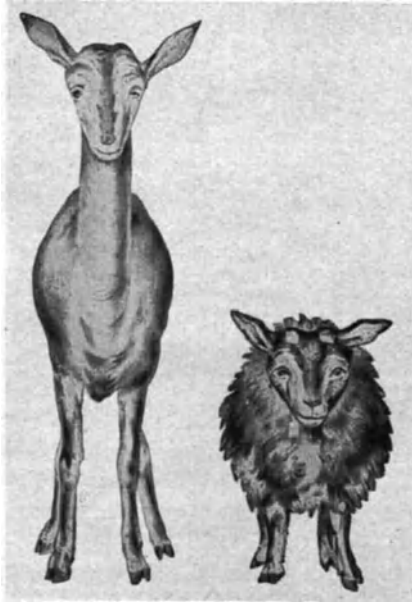


Abb. 7. Ziegen aus gleichem Wurf, der rechten wurde im Alter von 3 Wochen die Schilddrüse entfernt. (Nach v. Eiselsberg aus Höber.)

und die Verknöcherung werden beschleunigt, das Herz schlägt schnell, Herzbeschwerden, seelische Erregung, Schlaflosigkeit und allgemeine nervöse Übererregbarkeit sind die Folge. Man könnte noch eine ganze Reihe von solchen Gegensätzen anführen. Für uns, die wir keine medizinischen Studien treiben wollen, sind aber die seelischen Wirkungen wichtiger. Die Kranken sind aufgeregt, oft ängstlich und schreckhaft, leiden

an Herzbeschwerden, Schlaflosigkeit, Niedergeschlagenheit, Rastlosigkeit und Ideenflucht. Es kann zu ausgesprochenen Psychosen, Gesichts- und Gehörstäuschungen, zu Tobsuchtsanfällen und schließlich zum Tode kommen. Außerordentlich wichtig scheint, daß eine innige Wechselbeziehung von Schilddrüsentätigkeit und Nervensystem besteht, denn ähnlich wie das vermehrte Schilddrüsenhormon die Nervenerregbarkeit



Abb. 8. (Nach Falta aus Höber.)

steigert, so wirken wieder umgekehrt psychische Einflüsse wie Aufregung, Angstzustände sich in einer Vermehrung der Schilddrüsensekretion aus. So kann eine gegenseitige verhängnisvolle Steigerung der Krankheitsschäden eintreten. Schon äußerlich zeigt das Bild eines Basedowkranken mit seinen hervortretenden Glotzaugen in den meisten Fällen den Zustand seines überreizten Nervensystems (Abb. 8).

Alles in allem ist der Basedow das Gegenstück zum Myxödem, wenig Krankheitsbilder zeigen in ihren ganzen Sym-

ptomen einen so geschlossenen Gegensatz und zugleich eine solche Deutlichkeit der Abhängigkeit von der *Menge* des im Körper kreisenden Hormons. Man hat Schilddrüsenpräparate wegen ihrer Wirkung auf Stoffwechsel und Fettverbrennung zu Abmagerungs- und Entfettungskuren herangezogen, sie müssen aber außerordentlich vorsichtig und nur unter ärztlicher Aufsicht verwandt werden, damit nicht schwere Schädigungen des Herzens und des Nervensystems auftreten.

### Tierversuch.

Der Tierversuch zeigt die grundsätzlich gleiche Wirkung des Schilddrüsenhormons und kann das bisher Gesagte nur noch in einigen Punkten ergänzen. Berühmt geworden sind die Versuche, durch Verfütterung oder durch Zusatz von Schilddrüsenstoffen ins Aquarienwasser das Wachstum von Kaulquappen zu beeinflussen (Abb. 9). Die Tiere bleiben dabei klein, kleiner als die unbehandelten. Der Wassergehalt ihrer Gewebe sinkt, und ihre Umwandlung zum Frosch wird überstürzt. Zu einer Zeit, da die normalen Kontrolltiere große Kaulquappen geworden sind, die noch vor der Verwandlung stehen, sind aus den Schilddrüsentieren fliegengroße, zu rasch und dadurch oft unregelmäßig entwickelte kleine Frösche geworden. Also hier werden besonders die Entwicklungsvorgänge überstürzt und beschleunigt; im Gegensatz zu der Wasseransammlung beim Myxödem wird die Wasserabgabe der Gewebe herabgesetzt. Die Schilddrüse ist überhaupt eine Voraussetzung zu der Umwandlung der Kaulquappe zum Frosch. Schilddrüsenlose Kaulquappen kommen nicht zur Metamorphose, ja es gibt in Mexiko einen Molch, den vielfach bei uns in Aquarien gehaltenen Axolotl, der von Natur aus eine schwach entwickelte Schilddrüse hat und daher normalerweise nie aus seinem Larvenkleid herauskommt. Gibt man ihm Schilddrüsensubstanz zu fressen, so werden seine Kiemen zurückgebildet, die Augen treten weiter vor, der Ru-



Abb. 9. a) Normale, b) mit Schilddrüsenstoffen behandelte gleichaltrige Kaulquappe.

derschwanz verschwindet, und der Axolotl entwickelt sich zum Landmolch, wie das die andern Molche tun (Abb. 10a und b). Der Schilddrüsenensaft ist also nötig zur Metamorphose der



Abb. 10a.



Abb. 10b.

Abb. 10a und b. Axolotl: a geschlechtsreife Larvenform und b verwandelte Landform (aus Hesse).

Amphibien, zur Umwandlung der Larven ins fertige Tier, der Kaulquappen in den Frosch. Auch bei der Umwandlung der Aallarve zum Aal oder der jugendlichen Scholle, die noch wie

die andern Fische gebaut ist, zum auf der Seite liegenden Plattfisch scheint die Schilddrüse maßgeblich beteiligt zu sein.

Bei Eidechsen beschleunigt sie die Häutung, bei Vögeln die Mauser und bei Säugern den Haarwechsel. Es ist interessant, daß bei Schilddrüsenstörungen des Menschen Haarschwund und -ausfall eintreten. Gibt man Mäusen Schilddrüsenhormon, so werden die Haare gewechselt, bei Vögeln fallen die Federn aus und werden durch neue ersetzt, dabei kann es bei übermäßiger Darbietung zu einem übermäßigen Ausfall kommen, der nicht recht ersetzt werden kann. Offenbar wird dann der Vorgang des Haar- und Federwechsels und der Neubildung so überstürzt, daß er zu frühzeitig zum Stillstand kommt. Dann kann es zu solchen Bildern kommen (Abb. 11). Auch Form und Farbe der nachwachsenden Federn wird dann in Mitleidenschaft gezogen. Auch bei Wirbellosen, ja sogar bei den allerniedersten Tieren lassen sich durch Zusatz von Schilddrüsenhormon ins Aquarienwasser mitunter deutliche Wirkungen erzielen.



Abb. 11. Wirkung der Schilddrüsenzufuhr auf das Gefieder. (Nach Zawadowsky aus Trendelenburg.)

Es ist eigentlich immer das gleiche Bild bei Mensch und Tier, das Bild einer Beeinflussung der Verbrennungsprozesse im Körper, die bei Mangel an Hormonen verlangsamt, bei übergroßer Menge überstürzt verlaufen und damit auch wieder zu Schäden führen können.

Die Schilddrüse ist also ein Regler der Verbrennungsvorgänge im Organismus und damit der Lebensenergie, ein Regler des chemischen Geschehens im Stoffwechselgetriebe.

### Hormon der Schilddrüse.

Was ist nun der wirksame Stoff der Schilddrüse, das eigentliche Schilddrüsenhormon? Wenn man das wirksame



Das künstliche Thyroxin ist als zweites der bisher chemisch hergestellten Hormone gefunden worden. So konnte man also darangehen, nun mit diesem vom Chemiker aufgebauten Stoff die Ausfallserscheinungen, die durch Schilddrüsenmangel entstehen, zu heilen und zu ersetzen. Und es zeigte sich, daß man tatsächlich dazu in der Lage war. Trotzdem kann man daran zweifeln, ob das Thyroxin als solches in der Schilddrüse vorkommt. Einmal lassen sich aus Schilddrüsenextrakt noch andere jodhaltige Verbindungen gewinnen, wie vor allem das Dijodthyroxin, das aber im Gegensatz zum Schilddrüsenhormon Hemmungswirkung auf den Stoffwechsel zeigt, zum andern darf man annehmen, daß das Thyroxin in der Drüse selbst an Eiweiß gebunden vorliegt. So hat man aus der Drüse Thyroxineiweißverbindungen herstellen können, die die Wirkungen des Thyroxins doch noch bei weitem übertreffen. Man glaubt daher heute, daß das Thyroxin entweder eines von mehreren Schilddrüsenhormonen oder aber nur ein noch sehr wirksames Abbauprodukt ist aus einem noch zusammengesetzteren Stoff, den man dann als das eigentliche Schilddrüsenhormon bezeichnen müßte. Wie dem auch sei, jedenfalls stellt dieser künstlich hergestellte Stoff ein wirksames Prinzip der Schilddrüse dar, und es war schon eine wissenschaftliche Tat, hier zu einem Ziel vorgestoßen zu sein und es anscheinend erreicht zu haben, wie es der Hormonforschung stets vorschweben muß, zu dem Ziel, die Natur der geheimnisvollen Drüsenstoffe aufzusuchen und zu enträtseln.

### Kropf.

Daß die Schilddrüse sich bei überstarker Tätigkeit, bei der Basedowkrankheit, meist vergrößert, ist leicht verständlich; eigenartig ist aber zunächst, daß die stärksten Vergrößerungen der Schilddrüse gerade umgekehrt bei einer schlecht arbeitenden Schilddrüse zustande kommen. Während der Basedow- oder weiche Kropf eigentlich nie eine mäßige Größe überschreitet, kann es bei dem Bindegewebs- oder harten Kropf, bei dem das Drüsengewebe oft unterwertig wird und den Körperbedingungen nicht mehr gerecht wird, zu geradezu ungeheuerlichen Vergrößerungen und Auswüchsen kommen.

Solche Kropfvergrößerung, bei der der Bindegewebsanteil der Drüse zu wachsen beginnt und dadurch die Blutzufuhr des Organs hemmen kann, bei dem aber auch das Drüsengewebe sich vermehren kann, offensichtlich weil seine Leistungsfähigkeit gesunken ist, sind in manchen Gegenden ungemein häufig, während andere verschont bleiben. Es gibt Kropfgebiete, in denen die Krankheit „endemisch“, d. h. einheimisch ist. Im allgemeinen sind es die Bergländer, in Europa die Alpen, Karpaten, Pyrenäen, in Asien der Himalaja, in Amerika die Anden. Da es sich herausgestellt hat, daß in diesen typischen Kropfgegenden im Boden und im Trinkwasser ein deutlicher Jodmangel besteht und, wie wir wissen, das Schilddrüsenhormon stark jodhaltig ist, kann man die schon lange vermutete Beziehung zwischen Jodmangel und Kropf heute als sicher ansehen. Ganz ist die Sachlage damit freilich nicht geklärt. Einmal müssen erbliche Veranlagungen dazukommen, da auch in den kropfverseuchten Gegenden nicht alle Menschen erkranken, sodann aber gibt es auch ganz lokale Verschiedenheiten der Häufigkeit des Kropfbefalls, wie sog. Kropfhäuser, so daß man an eine Infektion mit noch unbekanntem Erregern oder an Strahlenwirkungen des Bodens gedacht hat. Schließlich hat auch die Ernährung einen gewissen Einfluß; so kann man merkwürdigerweise durch starke Kohlfütterung bei Kaninchen Kropf erzeugen, und auch das Kalzium in Trinkwasser und Nahrung vermag einen gewissen Einfluß auszuüben. Sicher ist die Entstehung des Kropfes keine auf nur einer einzigen Ursache beruhende Erscheinung, aber ebenso sicher ist wohl, daß dem Jodmangel die Hauptursache zuzuschreiben ist.

Interessant ist auch, daß in solchen Kropfgegenden nicht nur die Menschen vom Kropf befallen werden, sondern auch die Haustiere, ja man kann sogar bei Forellen und Hechten, also den Fischen dieser Gegenden, kropfige Entartungen der Schilddrüse feststellen. Nun braucht ja an sich ein Kropf noch keine gefährliche Angelegenheit zu sein. In der Schweiz ist er eine so gewöhnliche Erscheinung, daß er in vielen Gegenden kaum auffällt. Aber es ist ein großer Unterschied zwischen leichten, ungefährlichen Kropfvergrößerungen und



mehreren Pfund schweren Kropfsäcken, welche Atmung und Blutkreislauf stören, oder solchen Kröpfen, bei denen das Drüsengewebe normal arbeitet, so daß die Befallenen keine Beschwerden spüren, und solchen, die zum Zwergwuchs, zum Kretinismus führen, also den typischen Folgen starken Schilddrüsenhormonmangels. Bekanntlich sind in den Hochalpen Zwerge und Kretins nicht allzuselten. Es ist daher nur zu verständlich, daß man dem Jodmangel der Kropfgegenden durch Darbietung von Jod in der Nahrung abzuhelfen

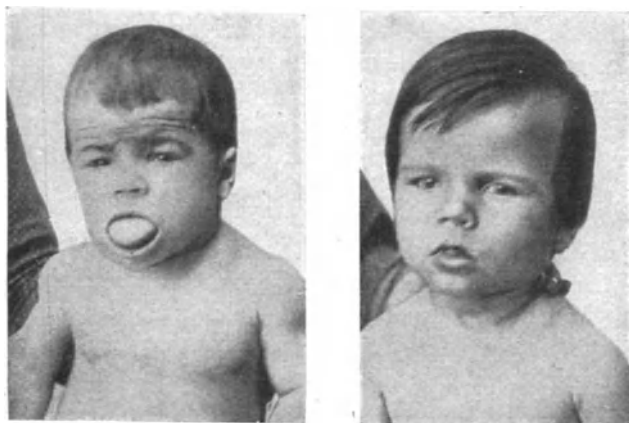


Abb. 12. Wirkung der Schilddrüsenbehandlung an einem 4jährigen Mädchen. Rechts nach 3monatiger Behandlung. (Nach Hofmeister aus Trendelenburg.)

versucht. Man kann das durch Versorgung mit Seefischen und Gemüse aus jodreichen Gegenden, vor allem der Meeresküsten, oder durch Darbietung von jodhaltigem Kochsalz, dem sog. „Vollsalz“, erreichen. Seitdem diese Behandlungsart eingesetzt hat, ist eine zweifellose Abnahme der Kropferkrankungen in den befallenen Gegenden festzustellen; freilich sollte Jodkochsalz nur in Kropfgegenden verwandt werden, da das Jod durchaus kein harmloses Mittel darstellt und die Gefahr *basedowartiger* Erkrankungen bei übermäßiger Darbietung besteht. Läßt sich so durch relativ einfache Vorbeugungsmittel in früher Jugend bei Beginn der Erkrankung

in den meisten Fällen eine Heilung erzielen, wird also hier durch Jodgebe die Schilddrüse wieder zu normaler Tätigkeit angeregt, so ist das bei zu weitgehender Schädigung der Schilddrüse nicht mehr möglich; das minderwertige Drüsengewebe vermag dann eben keine Hormone mehr zu erarbeiten, aber auch in diesem Falle oder im Falle zu schwacher Schilddrüsenentwicklung kann man durch Ernährung mit Schilddrüsensubstanz oder durch Einspritzen von Thyroxin neben vielen unheilbaren Fällen oft ganz überraschende Heilungen erzielen. Wenn auch solche Thyroxinbehandlung große Behutsamkeit erfordert, um Herzschädigungen zu vermeiden, so wird man sich doch kaum eine segensreichere ärztliche Behandlung vorstellen können, als wenn durch die Zufuhr von Schilddrüsenhormon aus einem idiotischen Zwerg ein normales, vollwertiges Menschenkind entsteht (Abb. 12).

### Regulation. Rhythmus.

Die Schilddrüse ist also ein Beherrscher des Stoffwechselgeschehens, besonders aber der Verbrennungserscheinungen. Damit besteht für sie die Aufgabe, sich nach den wechselnden Bedürfnissen des Körpers einzurichten. Z. B. darf im Hunger nicht zuviel verbraucht werden, die Schilddrüse spart dann mit der Ausschüttung ihres Hormons. Fütterung steigert ihre Tätigkeit, sogar die Art der Nahrungsstoffe ist dabei von Bedeutung. Auch die Wirkung der Außentemperatur auf die Schilddrüse ist außerordentlich charakteristisch; während beim Warmblüter, Vogel und Säugetier, in der Kälte die Verbrennung im Körper gesteigert werden muß, um die Körpertemperatur bei der gesteigerten Wärmeabgabe noch aufrechtzuerhalten, und die Schilddrüse daher jetzt stärker arbeitet, ist das beim Kaltblüter wie beim Winterschlaf haltenden Säuger gänzlich anders. Der Kaltblüter kann ja seine Temperatur nicht erheblich über die Temperatur der Außenwelt steigern. Seine Körpertemperatur sinkt mit der der Außenwelt, und damit werden die chemischen Umsetzungen in seinem Körper nach den Gesetzen der chemischen Reaktionsgeschwindigkeit überhaupt herabgesetzt. Die Körperleistung sinkt, und die Schilddrüse stapelt ihr Kolloid auf, ohne erst

den Versuch zu machen, dagegen zu arbeiten und den Stoffwechsel durch vermehrte Ausscheidung künstlich zu erhöhen. Freilich gibt es eine Zeit im Leben der Kaltblüter, in der trotz niedriger Temperatur die Schilddrüsentätigkeit gesteigert sein kann. Wenn die Grasfrösche im Frühjahr aus dem Winterschlaf erwachen, dann wird das im Winter angestaute Schilddrüsenkolloid verflüssigt, in großen Mengen ausgeschieden und dem Körper zur Verfügung gestellt. Aber das dient jetzt dazu, die bei der Laich- und Paarungszeit, die ja oft unmittelbar nach der Schnee- und Eisschmelze eintritt, nötigen Körperenergien zu liefern. Wie sehr der Jahreszeitenwechsel und der damit bedingte Lebensrhythmus der Tiere von der Tätigkeit der Schilddrüse abhängt, haben wir schon z. T. erwähnt. So ist der Winterschlaf mancher Säugetiere eine Folge davon, daß die Schilddrüse ihr Sekret zurückhält und nicht mehr ins Blut gelangen läßt. Die herbstliche Mauser der Vögel, der Haarwechsel der Säugetiere, die Anlage des Winterpelzes im Herbst und des Sommerpelzes im Frühjahr sind mit auf die vermehrte Tätigkeit der Schilddrüse zurückzuführen und vieles andere mehr. So scheinen auch Tageschwankungen vorzukommen, Sonnenbestrahlung einen Einfluß zu haben u. ä. Aber auch *innere Reize* sind wirksam. Es besteht eine innere Beziehung zwischen Schilddrüse und Keimdrüse, deren Wesen zwar noch nicht enträtselt ist, deren Dasein aber nicht geleugnet werden kann. Einmal scheint das Schilddrüsenhormon in geringen Mengen auf die Keimdrüsen anregend zu wirken, während sie in starken Mengen eine ausgesprochene Hemmungswirkung auf sie ausübt; im Tierversuch kann z. B. übermäßige Schilddrüsenzuführung zur Kastration führen. Aber auch umgekehrt gehen von der Veränderung des Keimdrüsenapparates geheimnisvolle Beeinflussungen der Schilddrüse vor sich. Bekanntlich soll schon die erste Vereinigung der Geschlechter zu einem leichten Anschwellen der Schilddrüse führen und damit zu einer leichten Anschwellung des Halses. Und während der Schwangerschaft schließlich ist die Tätigkeit der Schilddrüse deutlich heraufgesetzt. Bei den Nagetieren, z. B. den Ratten und Mäusen, die alle Monate eine Brunst durchmachen, durchläuft die Schild-

drüse ganz regelmäßige Veränderungen, die im gleichen Rhythmus verlaufen. Aber auch zu anderen innersekretorischen Drüsen wie Nebenniere, Hypophyse und Pankreas bestehen sichtlich Beziehungen. Beinahe selbstverständlich erscheint, daß auch das Alter seinen Einfluß auf die Schilddrüse ausübt, denn die Höhe des Stoffwechselumsatzes ändert sich zwischen Jugend und Alter. Beim Menschen soll in den mittleren Jahren das Gewicht und der Jodgehalt der Drüsen am stärksten ausgebildet sein.

So ist die Schilddrüse geeignet, auf die verschiedensten Reize anzusprechen und den verschiedensten Bedürfnissen des Körpers gerecht zu werden. Sie ist eine Beherrscherin des Stoffwechsels, aber sie ist damit keineswegs die oberste Befehlsstelle. Die meisten dieser Reize wirken gar nicht direkt auf die Schilddrüse ein, sondern sie werden vermittelt durch eine Beeinflussung übergeordneter Stellen. Wir kennen zwei solche Befehlsvermittler der Schilddrüse. Der eine ist offenbar das Nervensystem, und zwar das Eingeweidennervensystem, denn die Schilddrüse wird überaus reichlich mit Nerven versorgt. Darauf deutet die wechselnde Beeinflussung seelischer Erregungen auf die Schilddrüse und umgekehrt. Diese Nerven könnten entweder direkt das Drüsengewebe beeinflussen oder aber durch Veränderung der Blutversorgung ihre Wirkung ausüben. Aber darüber wissen wir eigentlich noch nicht viel. Viel deutlicher ist die Abhängigkeit der Schilddrüse von einer anderen innersekretorischen Drüse, der Hypophyse oder genauer von einem schilddrüsenwirksamen „thyreotropen“ Hormon des Hypophysenvorderlappens. Die Hypophyse regelt die Tätigkeit der Schilddrüse, indem sie ein schilddrüsenwirksames Hormon ausschickt, das durch das Blut an die Schilddrüse herangetragen wird. Auch auf die ausgeschnittene Schilddrüse oder sogar auf Gewebsschnitte auf dem Objektträger wirkt das thyreotrope Hormon der Hypophyse noch anregend. Wir sehen hier die eigentümliche Tatsache, daß das innersekretorische System Rangordnungen hat; die Befehlsgewalt der einen Drüse ist nicht gleich der anderen, und wir werden später sehen, daß gerade der Hypophyse hier eine ganz besondere Stellung zukommt. Aber auch die anderen

innersekretorischen Drüsen sind für die Tätigkeit der Schilddrüse nicht ohne Bedeutung. Wir müssen uns ja vorstellen, daß das gesamte innersekretorische System gewissermaßen eine Einheit vorstellt, ein Ganzes, innerhalb dessen der eine dies, der andere jenes zu vollbringen hat, in dem aber alle so miteinander verkettet sind, daß nur durch ihre Zusammenarbeit das kunstvolle Ganze entsteht und erhalten bleibt, in dem also alle mehr oder weniger voneinander abhängen. Wir wollen und können hier noch nicht auf diese überaus verwickelten Zusammenhänge im einzelnen eingehen.

#### IV. Epithelkörperchen.

##### Nebenschilddrüse.

Als man zuerst Tieren die Schilddrüse herausnahm, starben die Tiere sehr bald unter Krämpfen, und das gleiche geschah mitunter bei den ersten chirurgischen Behandlungen des Kropfes. Das kam aber nicht deshalb, weil man die Schilddrüse entfernt hatte, deren Ausfall, wie wir wissen, nur sehr langsam über Myxödem und Idiotie zum Tode führt, sondern weil man versehentlich mit der Schilddrüse 4 winzig kleine, nur Bruchteile eines Gramms wiegende Körperchen mit herausgenommen hatte, die sog. Epithelkörperchen oder Nebenschilddrüsen (siehe Abb. 3). Weil sie so klein und so versteckt an der Schilddrüse liegen, hat man lange nichts von ihnen gewußt, aber trotz ihrer Kleinheit sind die Epithelkörperchen überaus wichtig. Ja, ihr Wegfall führt unter Krampfanfällen viel rascher zum Tode als die Wegnahme der so viel größeren und schwereren Schilddrüse. Wodurch entstehen die so charakteristischen Krampfstände bei Herausnahme der Epithelkörperchen? Es müssen nicht immer die kompliziertesten Stoffe sein, die im Körper eine wesentliche Rolle spielen; die Mineralstoffe, die einfachsten Salze sind mitunter genau so nötig, und ihre Beherrschung und mengenmäßige Regelung kann unter Umständen genau so wichtig, ja wichtiger sein als die Herstellung eines hochkompliziert gebauten Eiweißkörpers, der als Zellbaustein dienen soll, oder

eines Hormons oder eines Ferments. Und so ist denn die Beherrschung des Kalkstoffwechsels, die richtige Verteilung des Kalziums in Blut und Gewebe, die lebenswichtige Aufgabe der Epithelkörperchen. Nimmt man sie heraus, so sinkt der Kalziumgehalt des Blutes in kurzer Zeit von 10 mg bis unter 7 mg in 100 ccm Blut. Dabei tritt zunächst ein Zittern, ein Anspannen der Muskelfasern auf, es entwickeln sich in kürzester Zeit schmerzhaft Krämpfe, die alle Muskelpartien ergreifen können, und das Tier geht unter den Erscheinungen der „Tetanie“, des Starrkrampfes, zugrunde. Erkrankten beim Menschen nicht alle Epithelkörperchen, dann sind die Krampferscheinungen nicht so stark und beschränken sich zunächst auf eine eigenartig verkrampfte Haltung der Finger, die sog. „Geburtshelferstellung“; es treten dann auf die Dauer Störungen im Kalkgehalt der Knochen und Zähne auf, die kalkarm, weich und brüchig werden; krankhafte Verengungen der Blutgefäße können auftreten und ähnliches mehr. Sind die Ausfälle noch geringer, z. B. bei Erkrankungen von 1—2 Nebenschilddrüsen, dann kann noch eine Neigung zu Krampfanfällen zurückbleiben, die besonders dann in Erscheinung tritt, wenn durch Erschöpfung, Fieber oder Schwangerschaft erhöhte Anforderungen an den Körper gestellt werden. Solche Neigung zu Krampfanfällen kommt ziemlich häufig bei Kindern im ersten Lebensjahre vor, oft in Verbindung mit Rachitis, um sich dann meist im späteren Leben zu verlieren.

Wodurch erklären sich diese Erscheinungen? Bei Ausfall des Nebenschilddrüsenhormons sinkt der Kalziumgehalt des Blutes, der Kalk wird in erhöhtem Maße ausgeschieden, Nerven und Muskeln verarmen an Kalk und geraten dadurch in einen Zustand der Übererregbarkeit. Das Kalzium, welches das Blut sonst zur Verfügung stellt, ist also ein *Beruhigungsmittel*, ein Hemmungsmittel für zu rasch und ungestüm vor sich gehende Reizvorgänge für Nerv und Muskelfaser. Schon mit dem Wechsel von Schlaf und Wachsein soll ein Wechsel des Kalkgehalts der Nerven und des Gehirns verbunden sein. Bei starkem Kalziummangel können sogar plötzliche Wutanfälle auftreten, ja eine Änderung von Temperament und

Charakter kann die Folge der überreizten Nerven sein. Neben dem Sinken des Kalkgehalts im Blut beim Nachlassen der Nebenschilddrüsenwirkung tritt eine Veränderung des Phosphors im Blut ein, im Blut entstehen giftige Stoffwechselprodukte; aber all diese Vorgänge scheinen doch mehr oder minder eine Folge der Veränderung und Störung des Kalkstoffwechsels zu sein, der im Mittelpunkt der Erscheinungen steht. Auch ein zu starkes Arbeiten der Nebenschilddrüse kommt vor, bei der zuviel des Nebenschilddrüsenhormons ins Blut abgegeben wird; dann steigt der Kalziumgehalt des Blutes mitunter so weit, daß *Gerinnung* auftreten kann, der Körper macht dann den Kalk der Knochen frei, die mürbe und weich werden, dafür können Gewebsverkalkungen auftreten; auch hier entsteht dann das Bild einer Störung und Verwirrung des Kalziumstoffwechsels.

*Regelung und Verteilung des Kalzium in Blut und Gewebe* dürfte die wesentliche Aufgabe der Nebenschilddrüsen sein.

Ein Hormon, das so deutlich bei Wegfall Absinken des Kalziumgehaltes des Blutes von 10 mg bis unter 7 mg zeigt, bietet in dieser Reaktion ein sehr günstiges Testverfahren. Dennoch ist es bisher nicht gelungen, das Nebenschilddrüsenhormon als chemisch reinen Körper darzustellen und seine Struktur aufzuklären, doch konnte Collip als erster das wirksame Prinzip im Drüsenextrakt gewinnen. Wird das sog. *Parathormon* eingespritzt, so steigt der Kalkgehalt des Blutes; es gelingt damit, die Nebenschilddrüsentätigkeit zu ersetzen, d. h. durch stete Einspritzungen nebenschilddrüsenlose Tiere gesund und am Leben zu erhalten. Damit ist natürlich medizinisch ein wichtiges Heilmittel gefunden, das bei Erkrankungen und Nebenschilddrüsenausfall ein viel günstigeres Bekämpfungsmittel darstellt als die Darbietung von Kalksalzen, die man früher zur Bekämpfung des Kalziummangels in den Körper einspritzen mußte, die aber doch nur zu kurzdauernden Heilerfolgen führten, da man der Grundursache des Leidens nicht begegnen konnte. Freilich gibt es noch andere Mittel, den Kalkgehalt des Blutes heraufzusetzen.

## Epithelkörperchen und Vitamin D.

Eine Kalkmangelkrankheit des jugendlichen Alters ist die Rachitis oder englische Krankheit der Kinder, die aber offenbar nicht, zumindest nicht allein von einer Mangelfunktion der Nebenschilddrüse abhängt. Es ist bekannt, daß *Sonnenbestrahlung* günstig wirkt, und zwar auf einem höchst merkwürdigen Wege. Durch Bestrahlung mit ultraviolettem Licht erhält man aus „Ergosterin“, einem pflanzlichen Lipoid (fettartigem Stoff), ein fettlösliches Vitamin D. Dieses Ergosterin ist in geringen Mengen in der Haut der Tiere und des Menschen enthalten, und durch die Sonnenbestrahlung oder durch Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne geht in der Haut die gleiche Umwandlung des Ergosterins in Vitamin D vor sich. Ja es genügt sogar die Bestrahlung ergosterinhaltiger Nahrungsmittel. Das Vitamin D aber fördert die Kalkbildung und hat Einwirkung auf das Gleichgewicht von Kalzium und Phosphor. (Neuerdings hat man bei der Ergosterinbestrahlung neben dem Vitamin D noch einen besonders auf den Kalkstoffwechsel wirksamen Stoff [AT 10, Stoltz] gewinnen können.) Das Vitamin D kann so weitgehend die Tätigkeit des Nebenschilddrüsenhormons unterstützen. Sonnenbäder sind also nicht nur ein vergnügliches oder angenehmes Verfahren, eine schön gebräunte Haut zu bekommen, sondern sie können durch die Vermittlung eines dadurch entstehenden Vitamins wesentliche Einflüsse auf den Körper gewinnen. Nun ist freilich die Wirksamkeit der Sonnenstrahlen im Winter in dieser Hinsicht sehr gering. Wenn man dann zur Heilung der Rachitis keine künstliche Höhensonne nehmen will, pfllegt man den Kindern den so beliebten Lebertran zu geben, und zwar mit dem gleichen Erfolg, weil Lebertran, vor allem des Dorschs und des Thunfisches, neben anderen Vitaminen in reichlichem Maße aufgespeichertes Vitamin D enthält, das aber etwas anderer Natur ist als das durch Bestrahlung des Ergosterins entstandene. (Jetzt bestrahlt man vor allem die Milch zur Vitaminisierung der Nahrung für Kleinkinder.) Wir haben hier einen Fall eines Zusammenwirkens zweier verschiedener Reizstoffe, eines Hormons und



eines Vitamins, die beide von wesentlicher, im einzelnen verschiedenartiger Wirkung auf den Kalkstoffwechsel der Zellen und Gewebe sind. Man könnte das ein Prinzip der doppelten Sicherung nennen, ein Ineinandergreifen von Hormonen und Vitaminen, wie wir es noch öfters zu verzeichnen haben.

Auch für den Terrarienliebhaber ist das Vitamin D wichtig, da durch Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne oder durch Fütterung mit dem Vitaminpräparat Vigantol ausländische Reptilien sehr viel leichter und besser gehalten werden können.

## V. Nebenniere.

Man kann eigentlich nicht sagen, daß die Schilddrüse und die Nebenschilddrüse trotz ihrer so engen örtlichen Beziehungen viel miteinander zu tun hätten, doch weil diese beiden Organe so eng zusammenliegen, daß man sie für eins halten könnte und gehalten hat, muß man sie schon zusammen behandeln. Wenn wir aber jetzt an Schilddrüse und Nebenschilddrüse ein im Körper an ganz anderer Stelle liegendes Organ, die Nebenniere, anschließen wollen, so hat das einen biologischen Grund, nämlich den, daß die Hormone der Schilddrüse und das des Nebennierenmarks sich in mancherlei Weise ergänzen und in ihrer Wirkung ineinanderspielen. Die Nebenniere gehört beim Menschen zu den innersekretorischen Drüsen, deren völliger Ausfall zum raschen Tode führt, und das gleiche gilt für die meisten höheren Wirbeltiere. Die Nebennieren liegen gewöhnlich am vorderen Nierenende und bestehen bei den Säugetieren aus einem bräunlichen Innen- und einem gelblich-fettigen Rindenteil. Zwei Bestandteile, die man als Nebennierenmark und Nebennierenrinde auseinanderhalten muß, denn diese beiden Gewebsanteile der Nebenniere haben eigentlich nur wenig miteinander zu tun. Im Anfang der Wirbeltierreihe, bei den Haifischen, sind sie überhaupt noch gar nicht miteinander verbunden. Der Rindenteil bildet hier eine ziemlich langgestreckte Wucherung der Leibeshöhlenwand, eine einheit-

liche, aus Säulchen und Bälkchen zusammengesetzte innersekretorische Drüse, während der Markteil aus zahlreichen, hintereinander liegenden Zellhäufchen besteht, die aus Zellen des Eingeweidennervensystems, der „Sympathikusanlage“, entstehen, die aber einen drüsigen Charakter annehmen und die man wegen ihrer besonderen Färbbarkeit mit Chromsäure auch „chromaffine“ Zellen nennt. Ursprünglich, d. h. während der Embryonalentwicklung finden sich diese chromaffinen Zellen auch bei den Säugetieren noch zerstreut neben dem Sympathikus längs des Körpers, und erst kurz vor der Geburt sammelt sich die Hauptmasse in dem sog. Nebennierenmark an. Aber auch nachher bleiben stets Reste des mit Chromsäure sich färbenden Gewebes im Körper zurück, ja in den sympathischen Nervenzellen selber kann man Spuren davon finden. Rinde und Mark sind also ganz verschiedenen Ursprungs, und wir wissen auch heute noch nicht, weshalb sie bei den höheren Tieren einen so innigen Zusammenhang gewonnen haben.

#### Nebennierenmark.

Wir sagten schon, daß beim Menschen und den meisten höheren Wirbeltieren die Entfernung der Nebennieren zum raschen Tode führt. Das liegt aber offensichtlich nur an der lebenswichtigen Bedeutung der Rinde. Wieweit das Mark zum Leben unbedingt notwendig ist, ist sehr schwer zu entscheiden, denn wenn auch die völlige Entfernung des Nebennierenmarks allein ertragen werden kann, so bleibt doch stets im Körper genug chromaffines Gewebe zurück, das die Aufgaben des herausgenommenen Organs übernehmen könnte. Und auch aus einem anderen Grunde ist die Bedeutung des Marks schwer zu beurteilen. Das Hormon des Nebennierenmarks kreist nämlich gewöhnlich in so unendlich geringer Menge im Blut — man hat einmal die Menge in den Blutarterien auf etwa 1:1 Billion berechnet —, so daß man entweder annehmen muß, daß es noch in einer ganz phantastischen Verdünnung wirksam ist oder aber daß es der Körper in der Ruhezeit gar nicht braucht. Im Nebennierenvenenblut wird etwa eine Adrenalinmenge von 1:10 000 000 aufrechterhalten,

die absinkt, wenn man den Nebennierennerv zerstört. Dabei sind wir eigentlich über das Hormon des Nebennierenmarks und seine Wirksamkeit ganz gut unterrichtet. In der Zeit zwischen 1894 und 1905 gelang es, vom erstmalig hergestellten wirksamen Markextrakt bis zum kristallisierten Drüsenstoff, dem Adrenalin, und schließlich zum künstlich dargestellten synthetischen Markhormon zu kommen. Das Adrenalin  $C_9H_{13}NO_3$  ist als erstes Hormon synthetisch aufgebaut und dargestellt worden; chemisch nennt sich das Adrenalin „Methylaminoäthanolbrenzkatechin“, es ist also ein „ganz einfacher“ Körper, oder sagen wir besser ein für ein Hormon verhältnismäßig einfacher Stoff. Den künstlich dargestellten Stoff (Stoltz 1904) nennt man Suprarenin im Gegensatz zu dem aus der Drüse selber gewonnenen Adrenalin. Die Wirkung des Adrenalins auf Herz, Blut, Eingeweide wird verständlich durch die Herkunft der Markzellen aus der Sympathikusanlage, sie ist nämlich die gleiche, wie sie bei einer Reizung des Sympathikusnerven entsteht. Die Wirkung des Drüsenstoffs ist also gleich der einer Reizung des Eingeweidenervensystems; Ausscheidung von Adrenalin bedeutet daneben zugleich Reizung der Eingeweidenerven selber, und die Reizung der Nerven der Nebenniere bedeutet wieder Ausschüttung von Adrenalin. Ursache, Wirkung und Rückwirkung bilden hier ein geschlossenes System. Verständlich aus der Herkunft der Markzellen aus embryonalem Nervengewebe. Neben dieser für das Adrenalin sehr charakteristischen Einwirkungsart, die sich vor allem in einer Beeinflussung des Blutkreislaufs äußert, besitzt es noch direkte Stoffwechselwirkungen und einen starken Einfluß auf den Zuckergehalt des Blutes. Der Einfluß des Adrenalins wirkt sich aus in einer *Leistungssteigerung des Körpers*. Der Herzschlag wird beschleunigt und verstärkt. Dabei ziehen sich die glatten Muskelfasern der meisten Blutgefäße zusammen, wodurch die Verdauungsorgane sowie die ruhenden Skelettmuskeln blutleerer werden, während die Blutversorgung der arbeitenden Bewegungsmuskeln, aber auch von Lunge, Herz und Gehirn steigt. Reserveblut aus Leber und Milz wird ausgeschüttet. Der allgemeine Blutdruck kann steigen. Bei der Muskulatur

verbindet sich eine direkte Wirkung des Adrenalins, welche die Ermüdbarkeit herabsetzt, mit der indirekten der stärkeren Nahrungs- und Sauerstoffzufuhr durch die Vermehrung des Blutzuckergehalts und die stärkere Blutdurchspülung. Man sieht, daß alles mehr oder weniger darauf hinzielt, eine Leistungssteigerung des Körpers zu ermöglichen, während der Verdauungsapparat weitgehend ausgeschaltet wird. Und jetzt ist interessant und wichtig, daß seelische Erregung die Adrenalin ausschüttung vermehrt. Während beim ruhigen Tier Adrenalin im Blut kaum oder gar nicht nachweisbar war, zeigte es sich vermehrt im Blut einer Katze, die durch einen bellenden Hund in Zorn geraten war. Schmerz, Zorn, Wut und Erregung steigern den Adrenalinegehalt des Blutes; das zeigt sich am raschen Herzschlag, an der zornroten Gesichtsfarbe oder an der Weite der Pupille, da durch Adrenalin Zusammenziehung des Pupillenerweiterungsmuskels bedingt ist; Zorn, Wut und Erregung aber bedingen dadurch eine gesteigerte Leistungsfähigkeit des Körpers und der Muskeln, die somit fähig werden, im Falle der Gefahr und der erhöhten Kraftbeanspruchung ihre Aufgabe zu erfüllen. Im Angriff und bei der Verteidigung sind eben alle Kräfte in Muskeln, Herz und Atmung gesammelt, während das blutleer gewordene Verdauungssystem seine Arbeit einstellt.

Man kann neben dieser erhöhten Beanspruchung des Nebennierenmarks in Zeiten der Gefahr die Aufgabe des Adrenalins überhaupt darin sehen, die Nervenerregbarkeit des sympathischen Systems zu erhöhen. Ob im ruhenden Körper das Adrenalin eine wesentliche Wirkung hat, ist fraglich; es könnte auch da zu einer Regelung der Blutverteilung beitragen, sicher aber ist dieser Einfluß des Adrenalins bei jeder Mehrarbeit, wie bei Arbeitsleistung und Bewegung. Dann genügt schon eine sehr kleine Menge des Hormons, bis 1:100 Milliarden, um einen gewissen Einfluß auszuüben. Arbeit und Tätigkeit, besonders vielseitige Beanspruchung der Muskeln scheint aber auch eine Rückwirkung auf die Schnelligkeit der Adrenalin ausschüttung auszuüben, und ebenso, wie das Adrenalin den Körper zu einer „Bereitschaftsstellung“ für erhöhte Aufgaben fähig macht, soll eine günstige Wirkung des Sports und der

Übung darin liegen, den Körper in seiner Fähigkeit zu einer solchen Bereitstellung zu erhalten und zu stärken. Das Adrenalin wäre damit ein Hormon für die „Arbeit“, ein Hormon, das in Gemeinschaft mit dem Eingeweidennervensystem für die wechselnden Bedürfnisse des Körpers zu sorgen hat. Damit haben wir aber sehr enge Beziehungen zum Hormon der Schilddrüse zu verzeichnen. Auch die Schilddrüse setzt die Erregbarkeit der Eingeweidennerven herauf. Herzschnelle, nervöse Übererregbarkeit und damit Aufgeregtheit, Rastlosigkeit, Herzbeschwerden waren die Anzeichen einer erhöhten Schilddrüsentätigkeit beim Basedow; andererseits hatten auch bei der Schilddrüse seelische Erregungszustände wie Angst, Aufregung wieder ihre Rückwirkung auf eine Verschlimmerung der körperlichen Krankheitserscheinungen. Es fragt sich jetzt, da wir von der engen Beziehung von Adrenalin und Eingeweidennervensystem wissen, ob nicht die Hormonwirkung der Schilddrüse eine indirekte ist und durch eine vermehrte Adrenalinausschüttung erst sich auswirkt. Man muß wohl hier ein Zusammenarbeiten zweier Wirkungen in Betracht ziehen. Einmal wirkt ja das Schilddrüsenhormon an sich verbrennungsbeschleunigend, wird also damit die Umsetzung und Reaktionsgeschwindigkeit in Herz, Muskeln und sympathischem Nervensystem heraufsetzen, zum andern wird die Reizung des Sympathikus durch die erhöhte Muskeltätigkeit und seelische Erregung ein erhöhtes Ausscheiden von Adrenalin nach sich ziehen. Beide Hormone wirken in dem Falle sicher zusammen und steigern sich gegenseitig in ihrer Wirksamkeit. Auch sonst scheinen die Hormone der Schilddrüse und des Nebennierenmarks mehrfach zusammen zu arbeiten und sich gegenseitig zu unterstützen, so z. B. bei der Regulierung und Aufrechterhaltung der *Körperwärme*, auf die sie beide von Einfluß sind, sowie bei ihrer gleichsinnigen Beeinflussung des Zuckerhaushalts. Wir haben schon bei dem Schilddrüsenhormon von einem Abbau des Leberzuckers gesprochen; die gleiche Wirkung kommt dem Adrenalin zu, das ja die Aufgabe hat, den arbeitenden Muskeln mehr Zucker zur Verfügung zu stellen. Auch hier kann man an Wechselwirkungen denken. Aber die Frage der Regelung des Zucker-

stoffwechsels wollen wir lieber zusammenhängend und gesondert besprechen.

Die Wirkung des Adrenalins zeigt sich auch am ausgeschnittenen Organ; man kann daher die charakteristischen Eigenschaften des Markhormons auch am herausgeschnittenen Froschherzen oder ausgeschnittenen Darmteilen „austesten“, die Wirkung bleibt die gleiche. Medizinisch wichtig aber kann das Adrenalin durch seine gefäßverengende Wirkung werden, wenn man es als Blutstillungsmittel bei Blutungen oder bei Operationen mit „örtlicher Betäubung“ zusammen mit dem Betäubungsmittel in die Gewebe einspritzt, da es einmal durch die Verengung der Blutgefäße das Betäubungsmittel länger an der eingespritzten Stelle verweilen läßt, zum andern das ganze Gewebe blutleer macht und daher eine starke Verminderung des bei der Operation entstehenden Blutverlustes bewirken kann. Wegen seiner Herzschlag anregenden und die Atmung erleichternden Wirkung kann es bei Herzschwäche und Asthma heilbringende Verwendung finden sowie bei zweifelten Fällen des Herzstillstands als Herzaufpeitschungsmittel lebensrettenden Einfluß haben.

### Nebennierenrinde.

Während also die Bedeutung des Nebennierenmarks im ruhenden Körper umstritten ist, herrscht über die Lebenswichtigkeit der Nebennierenrinde kein Zweifel. Der tödliche Ausgang der Nebennierenentfernung beruht auf der Entfernung der Rinde. Nur Tiere, die außerhalb der Nebennieren noch genügend zusätzliches Rindengewebe besitzen (Ratten), überstehen die Operation, und beim Hund konnte man zeigen, daß ein Stehenlassen eines Restes der Nebennierenrinde das Tier am Leben erhalten kann. Die Nebennierenrinde stammt von Leibeshöhlenwandzellen ab, und zwar bilden die Rindenzellen feste Säulchen und Bälkchen, die in den verschiedenen Teilen der Rinde verschieden angeordnet sein können, so daß man eine äußere schlingenförmige Zone, eine mittlere radiäre und eine innere netzförmige unterscheiden kann. Alle Zellen der Rinde sind mit Lipoidtröpfchen, also fettartigen Stoffen,

angereichert, die offensichtlich in die Blutbahnen entleert werden können. Vielfach kann zusätzliches Rindengewebe außerhalb der eigentlichen Nebenniere vorhanden sein. Bei den Vögeln ist die Rinde mehr mit dem Markgewebe verflochten als bei den Säugern, bei niederen Wirbeltieren mehr oder sogar völlig getrennt.

Im Jahre 1855 beschrieb der Londoner Arzt Thomas Addison eine fast durchweg tödlich verlaufende Krankheit, die er auf eine tuberkulöse Erkrankung der Nebenniere zurückführen konnte. Diese Krankheit, der Morbus Addisoni oder die Addisonsche Krankheit, ist gekennzeichnet einestells durch zunehmende Schwäche, Abmagerung und Körperverfall des Kranken, zum andern durch eine schmutzigbraune Verfärbung der Haut. Es hat sich später gezeigt, daß bei der Addisonschen Krankheit im wesentlichen der Ausfall der Nebennierenrinde das Krankheitsbild verursacht, da sie auch bei unversehrtm Nebennierenmark auftreten kann. Die Krankheit war früher unheilbar, denn Extrakt aus der Nebenniere, den man den Kranken einspritzte, gab keine Heilung. Erst neuerdings ist es gelungen, aus der Rindensubstanz wirksame Hormonextrakte zu gewinnen und damit ein wirksames Heilmittel zu schaffen. Im Mittelpunkt des Krankheitsbildes steht die zunehmende Muskelschwäche und Ermüdbarkeit des Kranken, die ersichtlich durch den Ausfall der Rindenhormone bedingt ist, denn einmal konnte man diese Krankheitserscheinungen durch Einspritzung wirksamen Rindextrakts, des „Cortins“, rückgängig machen, zum andern gab das Tierexperiment eine deutliche Bestätigung. Bei dem Haifisch liegt die Rinde ja vom Mark entfernt; man kann sie also rein für sich, ohne Schädigung der Marksubstanz, entfernen und den Ausfall studieren, und da ergaben sich ganz ähnliche Erscheinungen. Die Haifische wurden träge, energieelos, so muskelschwach, daß sie sich kaum mehr umdrehen konnten, Atemstörungen traten auf, und nach ein paar Tagen starben die Tiere unter Atemstillstand.

Das gleiche zeigte sich bei andern Tieren, Muskelschwäche und rasche Ermüdbarkeit ist das erste und am leichtesten festzustellende Zeichen einer Nebennierenrindenentfernung. Die

energieliefernden Stoffe nehmen im Muskel ab, während bei Einspritzen von Cortin der Blutzucker und der Zuckergehalt der Muskeln sich hebt.

Die zweite deutliche Wirkung ist die Abmagerung; die Fettreserven verschwinden, das Blut verdickt sich, der Gesamtstoffwechsel sinkt und verändert sich, denn es treten jetzt giftige Stoffwechselprodukte auf, die zur Vergiftung führen können. Durch das Auftreten solcher Giftstoffe scheint der so überaus rasch eintretende Tod bei völligem Nebennierenrindenverfall bedingt zu sein. Es hat sich gezeigt, daß bei diesem vielfältigen Geschehen vor allem zwei Erscheinungen zu beachten sind. Einmal Störung der Fett- und Kohlehydratresorption im Darm und zugleich Störung des Kohlehydrataufbaus; zum zweiten eine Veränderung des „Wasser-Salz“-Gehaltes des Blutes; das Blut wird dabei wasserarm, das Gleichgewicht zwischen Natrium und Kalium verschiebt sich zuungunsten des Natriums, die Nierentätigkeit ist verändert. Die Störungen des Kohlehydratstoffwechsels sind wahrscheinlich zu erklären durch eine Störung der „Phosphorylierungsvorgänge“ im Körper, der Anlagerungsmöglichkeit von Phosphorsäure an Kohlehydrate und Fette. Solche Vorgänge spielen sich bei der Aufnahme aus dem Darm sowie beim Aufbau der für die Muskulatur nötigen Kohlehydrate im Körper ab. Damit ist eine Haupterscheinung, die leichte Ermüdbarkeit, erklärlich. Es hat sich zudem gezeigt, daß das Rindenhormon bei der Entstehung des Vitamins  $B_2$  und damit bei dem Aufbau eines lebenswichtigen Atmungsferments, das im Körper aus dem Vitamin  $B_2$  gebildet wird, durch solche „Phosphorylierung“ eine wichtige Rolle spielt.

Die Möglichkeit der Anlagerung von Phosphor an Kohlehydrate und Fette und die Bildung des Vitamins  $B_2$  als Wirkgruppe eines Atmungsfermentes ist wohl die eine lebenswichtige Aufgabe des Nebennierenhormons. Wieweit die zweite Erscheinungsgruppe, die Störung des Wasser-Salz-Stoffwechsels, bei Entfernung der Nebennierenrinde mit dieser Aufgabe zusammenhängt oder ob sie von einem gesonderten Nebennierenrindenhormon durchgeführt wird, ist vorläufig noch umstritten. Man hat zum Teil behauptet, daß man die beiden



Stoffe voneinander trennen könne, aber endgültig entschieden ist die Frage zur Zeit noch nicht. Die bisher aus der Nebennierenrinde dargestellten Wirkstoffe sind nicht einheitlich. Sie zeigen chemisch eine nahe Verwandtschaft zu den Geschlechtshormonen (vor allem dem Progesteron, s. später) und gehören wie diese zu den „Sterinen“. Ein sehr wirksamer Stoff ist das „Corticosteron“, ein nahe verwandter, auch schon synthetisch dargestellter Stoff, das Desorycorticosteron (Reichstein). Beide sind imstande, das Leben nach Nebennierenentfernung zu erhalten.

Ob daneben noch andere Hormone und Wirkstoffe in der Rinde vorhanden sind, ist noch nicht sicher. Man kennt Rindenstoffe, welche eine Wirkung auf den Fett- und Cholesterinstoffwechsel ausüben. Aber ob das wirkliche „Hormone“ sind, ist noch fraglich.

Sicher ist aber, daß in der Rinde noch Stoffe vorhanden sind, die ähnliche Wirkungen haben wie die Geschlechtshormone. Die Nebennierenrinde steht überhaupt in engem Zusammenhang mit der Keimdrüse. Bei Tieren, die regelmäßige Brunstzyklen durchmachen, wie Ratten und Mäusen, verändern sich auch die Nebennierenrinden im gleichen Rhythmus. Nebennierenentfernung wirkt verkleinernd auf die Keimdrüsen, und bei krankhafter Überproduktion des Rindenhormons entsteht eine überstürzte Entwicklung des Keimdrüsen-systems, eine Krankheit, die man medizinisch „Pubertas praecox“ nennt. Eigenartig dabei ist, daß die Wirkung der Rinde auf die Keimdrüse sich vielfach in einer Hervorhebung der geschlechtlichen Merkmale des andern Geschlechtes äußert. Bei Rindengeschwülsten mit vermehrter Hormonausscheidung wird das weibliche Geschlecht äußerlich stark vermännlicht, aber auch der umgekehrte Fall der Verweiblichung des Mannes kann, wenn auch selten, vorkommen.

Selbstverständlich steht die Nebennierenrinde auch sonst nicht allein im Getriebe der innersekretorischen Drüsen. Zum innersekretorischen Anteil der Bauchspeicheldrüse scheint sie in einem gewissen Gegensatz zu stehen, dagegen ist sie abhängig von der Abscheidung eines Hormons des *Hypophysen-*

*vorderlappens*, der, wie wir schon bei der Schilddrüse gesehen haben, die Rolle einer übergeordneten Hormondrüse zu spielen hat; doch wollen wir darauf erst bei Besprechung der Hypophyse eingehen.

## VI. Bauchspeicheldrüse.

### Pankreas.

Eigentlich sind wir mit der Nebenniere noch gar nicht fertig. Wir sagten schon, daß das Nebennierenmark den Zucker aus der Leber frei machen, ins Blut treiben und damit den Muskeln Verbrennungsstoffe und Energie liefern kann. Aber wie wird das Adrenalin selber aus der innersekretorischen Drüse ins Blut ausgeschieden?

### Zuckerstoffwechsel.

In den 50er Jahren des vorigen Jahrhunderts hatte Claude Bernard gefunden, daß nach einer Verletzung des verlängerten Marks, also der Übergangsstelle zwischen Gehirn und Rückenmark, dem sog. „Zuckerstich“, Zucker im Harn auftritt und der Blutzucker erhöht ist. Es hat sich da herausgestellt, daß durch diesen Eingriff der Reservezucker der Leber, das Glykogen, auf einem höchst seltsamen Wege frei gemacht und als Traubenzucker ins Blut geworfen wird. Durchschneidet man nämlich die Fasern des „Splanchnikus“, eines Sympathikusnerven, der zum Nebennierenmark führt, so bleibt der Stich fast wirkungslos. (Eine geringe Wirkung wird auch durch den Sympathikus direkt auf die Leber ausgeübt.) Verletzung des „Zuckerzentrums“ im verlängerten Mark oder der Zuckerstich bedeutet also Reizung eines nervösen Zentrums und damit Reizung der Nebenniere durch die Nebennierenerven. Die Nebenniere aber schüttet dann ihr Adrenalin aus, und das Adrenalin kommt auf dem Blutwege in die Leber und bedingt den Zuckerabbau und damit die Erhöhung des Blutzuckers und das Auftreten des Harnzuckers. Die Sekretion des Nebennierenmarks ist also eine Folge der Reizung des Eingeweidenervensystems, das hier deutlich seine

übergeordnete Rolle bei der Regelung der Hormonausschüttung kundgibt.

Nun ist ja allgemein bekannt, daß eine wesentliche Erhöhung des Blutzuckergehalts über das normale Maß hinaus bezeichnend für eine Krankheit ist, die man als Zuckerkrankheit oder Diabetes kennt. Man könnte vermuten, daß in der übermäßigen Ausschüttung des Adrenalins die Ursache der Zuckerkrankheit zu suchen wäre. Es hat sich aber herausgestellt, daß hierfür vielmehr das unregelmäßige und ungenügende Arbeiten einer zweiten innersekretorischen Drüse verantwortlich zu machen ist, welche als Gegenspieler des Nebennierenmarks in der Regelung des Zuckerstoffwechsels ihre wichtige Aufgabe zu erfüllen hat. Es ist dies eine innersekretorische Drüse, welche ausnahmsweise einen Ausführungsgang besitzt, nämlich die Bauchspeicheldrüse oder das *Pankreas*. Dabei haben aber die innersekretorisch wirksamen Teile der Bauchspeicheldrüse gar nichts mit dem Ausführungsgang zu tun, der vielmehr für die Fermentausscheidung in den Darm nötig ist, da die Bauchspeicheldrüse ja auch eine wichtige Verdauungsdrüse darstellt. Seit der Doktorarbeit von Langerhans 1869 wissen wir, daß im Pankreas gesonderte, hell gefärbte, kugelige Zellhäufchen vorhanden sind, die Langerhansschen Inseln, die, inselartig im übrigen Gewebe eingebettet, an Blutgefäße sich anlehnen und mit Nerven versorgt sind. Doch konnte man sich anfangs naturgemäß keine Vorstellung über ihre Zwecke machen. Es ist ein langer und mühevoller Weg gewesen von der 1889 gemachten Entdeckung, daß pankreaslose Hunde zuckerkrank werden, bis zu der Gewinnung des „Insulins“, des Pankreashormons der Langerhansschen Inseln durch Banting und Best im Jahre 1922; und es hat eine Reihe von Forschern gegeben, die ganz nahe an die Lösung herankamen, um doch letzten Endes daran zu scheitern. Es war ja klar, daß mit der Entdeckung, daß Entfernung des Pankreas zur Zuckerkrankheit führt, man die Bauchspeicheldrüse für einen Regler des Zuckerverbrauchs im Organismus halten mußte und man daran ging, wirksame Drüsenextrakte aus dem Pankreas zu verfertigen. Aber alle diese Extrakte blieben zunächst un-

wirksam. Offensichtlich zerstörten die Fermente der Bauchspeicheldrüse den wirksamen Drüsenstoff, und diesen frei von den Fermenten auszuziehen, bekam man nicht fertig. Zwei Auswege boten sich, als man 1900 erkannte, daß Drüsenunterbindung nur das fermentbildende Gewebe zerstört, die Inseln aber unversehrt läßt, und als man entdeckte, daß bei den Fischen beide Drüsenelemente sich leichter trennen lassen. Man ging daher daran, aus abgetrenntem Inselgewebe der Fische Drüsenextrakte zu bereiten. Merkwürdigerweise führten auch diese an sich erfolgversprechenden Versuche nicht weiter; ganz nahe der Lösung ist man kurz vor dem Kriege in Deutschland gekommen, aber erst den kanadischen Forschern Banting und Best gelang 1922 die Isolierung des „Insulins“. Zunächst vermochten sie die schädliche Wirkung des Pankreasferments, des eiweißverdauenden „Trypsins“, durch *Unterbindung des Ausführungsganges* oder durch *Verwendung von Drüsen aus Embryonen*, schließlich durch Anwendung von *Säuren* auszuschalten, und dann glückte ihnen im Tierversuch, bei Kaninchen durch Einspritzung ihres Extraktes den Blutzucker einwandfrei und deutlich herabzusetzen. Damit war der Nachweis des „Insulins“, des zuckerwirksamen Drüsenhormons der Bauchspeicheldrüse, erbracht. In der Folgezeit glückte die Reindarstellung des kristallisierten Hormons und seine angenäherte chemische Bestimmung. Insulin stellt danach einen eiweißartigen hochmolekularen Körper dar mit einem Molekulargewicht von etwa 20 000, dessen eigentlich wirksamer Bestandteil nur ein Bruchteil des Gesamtgewichts des Drüsenstoffs ausmacht und das durch eiweißverdauende Fermente zerstört wird. Damit war die schon lange bestehende Ansicht, daß die Schwierigkeit der Extraktbereitung aus der Bauchspeicheldrüse in der zerstörenden Wirkung des eiweißverdauenden Ferments des Pankreas liegt, bestätigt. Den Kaninchenversuch, d. h. den Versuch, durch Einspritzen des Insulins die Zuckermenge des Kaninchenblutes zu erniedrigen, hat man zum internationalen allgemeinen „Test“, zur Prüfung und Eichung des insulinwirksamen Extraktes erhoben. 1923 erfolgte die Annahme einer einheitlichen Prüfungsreaktion durch einen Beschluß des Völ-

kerbunds. Danach ist die „Einheit“ „die Menge, die den Blutzucker eines normalen, etwa 2 kg schweren Kaninchens, das 24 Stunden vor dem Versuch gehungert hat, innerhalb von 3 Stunden auf den krampferzeugenden Schwellenwert von 0,045% (von 0,1% Ausgangsgehalt, also etwa um die Hälfte) erniedrigt“. Später wurde dann ein internationales kristallisiertes Standardpulver hergestellt.

## VII. Zuckerkrankheit.

### Symptome.

*Zuckerkrankheit* entsteht also durch Ausfall bei Schädigung des Pankreashormons, des Insulins. Dabei ist vor allem der *Blutzucker* erhöht, so weit erhöht, daß die Nieren eingreifen müssen und Zucker in den Harn ausscheiden. Der Stärkezucker, das Glykogen, aus der Leber und den Muskeln, also die aufgestapelten Zuckervorräte, nehmen ab. In der Nahrung aufgenommener Zucker wird fast restlos unverwertet wieder ausgeschieden, und auch bei zuckerfreier Kost bleibt die Erhöhung des Blutzuckers bestehen, der jetzt aus andern Stoffen, vor allem dem Eiweiß herrührt. Fettsäuren treten im Blut auf, das Blut wird übersäuert, und schließlich tritt unter Kreislaufstörungen und krampfartiger Atmung der Säuretod, das „Koma“, auf. Was ist die Ursache? Ursache ist zunächst und hauptsächlich eine mangelhafte Ausnutzungsmöglichkeit der Zuckerarten. Die Zucker werden bei Diabetes *nicht mehr richtig verdaut*. Sie werden auch nicht mehr in der Leber als Vorratsstoffe aufgestapelt, und der ganze Kohlehydrathaushalt scheint gestört. Im Blut häufen sich die unverbrennbaren Zuckermengen an, und mit der mangelhaften Verbrennungsmöglichkeit für die Zuckerarten geht zugleich eine mangelhafte Verbrennung der Fette und überhaupt eine verminderte Verbrennungskraft des Körpers Hand in Hand; damit bleiben *Stoffwechselzwischenprodukte* erhalten, die sonst restlos weiter zu Wasser und Kohlensäure abgebaut werden, die aber jetzt nicht mehr weiter verbrannt werden können, und diese Stoffwechselzwischenprodukte, die sog.

„Ketonkörper“, wie Oxybuttersäure und Azetessigsäure, bleiben im Blut, übersäuern es und vergiften dadurch den Körper. Meist ist ein apfelähnlicher Geruch nach Azeton bei diesen Kranken wahrzunehmen als Anzeichen der Bildung solcher Zwischenprodukte. Schwäche infolge der mangelhaften Verbrennung und Ausnützung der Nahrungsenergien tritt auf. In schweren Fällen ist die Folge der Tod.

### Einspritzen von Insulin.

Früher war die Krankheit in schweren Fällen unheilbar, mit dem Insulin ist es jetzt möglich, den Zuckerkranken schlagartig von seinen Beschwerden zu befreien, freilich immer nur für kurze Zeit; denn da im Körper der Zuckerkranken das lebenswichtige Hormon nicht in ausreichender Menge vorhanden ist, setzen die Ausfallserscheinungen bald wieder ein. Es muß daher von Zeit zu Zeit immer wieder neues Insulin gespritzt werden, um die Zuckerkranken gesund zu erhalten. Was geschieht dabei? Zunächst wird die Verbrennung des Zuckers wieder ermöglicht. Der Blutzucker wird ausgenutzt, liefert dem Körper wieder die nötige Muskelenergie, er sinkt damit wieder auf ein zuträgliches Maß. Glykogen wird nun in Muskeln und Leber aufgestapelt, die Fettverbrennung wird wieder normal, die Säuren und die körperverschätzenden Zwischenprodukte, die Fettsäuren, werden wieder verbrannt und damit die Ursache der Krankheitserscheinungen beseitigt. Der Kranke ist für die Dauer der Wirkung der Insulineinspritzung gesund. Lästig ist dabei nur zweierlei. Einmal muß ja immer wieder das Insulin eingespritzt werden, und die steten Injektionen bis 3mal täglich sind naturgemäß nicht eben angenehm. Man kann neuerdings die Zahl der nötigen Injektionen durch sogenanntes „Depot“-Insulin bis auf einmal täglich herabdrücken. Depot-Insuline sind Präparate, deren Resorption im Körper durch Zusatz anderer Stoffe künstlich verlangsamt wird. Zum zweiten, und das ist noch wichtiger, muß die Menge des eingespritzten Insulins sorgfältig abgemessen werden, denn ein Zuviel ist hier in gleicher Weise vom Übel wie ein Zuwenig. Wird zuviel Insulin gegeben, so sinkt der Blutzucker zu sehr. Bei einem

Gehalt von etwa 0,04% setzen aber erneut Krämpfe und Bewußtlosigkeit ein, und auch hier kann in kurzer Zeit — jetzt durch Zuckermangel — der Tod eintreten. Augenblicklich hilft in solchen Fällen die Einspritzung von Traubenzucker in die Venen, wodurch dem Körper wieder die nötige Blutzuckermenge zur Verfügung gestellt wird. Man sieht, wie sehr es auf ein Aufrechterhalten eines gewissen Maßes des im Blut kreisenden Blutzuckers ankommt.

Zwei wesentliche Beherrscher des Zuckerstoffwechsels, die dafür zu sorgen haben, daß der Blutzuckergehalt den richtigen Wert behält, haben wir damit kennengelernt, das Adrenalin des Nebennierenmarks und das Insulin der Bauchspeicheldrüse. Im gesunden Körper wird durch das Wechselspiel dieser beiden Gegenspieler der Zuckergehalt stets auf der richtigen Höhe gehalten, und zwar scheint der Hauptreiz für die Regelung der Zuckergehalt des Blutes selber zu sein.

Steigt der Blutzucker zu hoch, so schüttet die Bauchspeicheldrüse Insulin aus, der überschüssige Zucker wird teils verbrannt, teils zu Vorratzsucker in Muskeln und Leber aufgebaut und aufgespeichert; sinkt der Blutzucker zu sehr, so wird das Nebennierenmark gereizt, Adrenalin erscheint im Blut und veranlaßt jetzt die Leber, den aufgestapelten Zuckervorrat zu mobilisieren und als Traubenzucker ins Blut zu schicken. Man könnte das in ein Schema pressen: Blutzucker tief: Adrenalin — Leber — Glykogenabbau = Blutzucker, Blutzucker hoch: Pankreas — Insulin — Zuckerverbrennung — Glykogenaufbau = Leber und Muskeln usf. Doch damit ist's allein freilich noch nicht getan, der Körper hat noch andere Regler des Zuckerstoffwechsels, vor allem in der Leber selbst; aber die Wichtigkeit des Insulins ergibt sich ja doch aus den schweren Krankheitsfolgen, die sein Ausfall für das Leben bedingt.

Insulin regelt also die Zuckerverbrennung und liefert damit dem Körper die nötige Muskelenergie, und so scheint es für das ganze Wirbeltierreich zu sein, wenn auch die Kaltblüter, besonders Fische und Amphibien, für das Insulin lange nicht so empfindlich sind wie die höheren Wirbeltiere. Das Insulin bringt die Verbrennungsmaschinerie so in Gang,

daß alles, was verbrannt werden soll, auch richtig und völlig verbrannt wird, daß die Fette zu Wasser und Kohlensäure abgebaut werden und keine giftigen Zwischenprodukte übrigbleiben, und es scheint durch die gesteigerte Verbrennungsmöglichkeit von Kohlehydraten und Fetten die Eiweißstoffe, die mehr zum Aufbau als zum Verbrennen da sind, vor einem zu starken Abbau zu schützen. Bei zu großer Menge aber scheint es sich in seiner Wirkung zu überschlagen, die Kohlehydrate sind dann im Blut verbrannt, die Nährstoffmenge im Blut ist gesunken, und jetzt kommen die Krämpfe; Schwäche und Bewußtlosigkeit treten auf. Es gibt das äußerlich oft ein ganz ähnliches Bild wie im umgekehrten Fall in den letzten Zuständen der Zuckerkrankheit. Es scheint so, als ob jetzt durch den Mangel an verbrennbarem Material im Blut die vorher erhöhte und angefachte Verbrennung durch Mangel an Nahrung zum Stillstand kommt wie ein Feuer, das aus Mangel an Brennstoff in sich zusammensinken und verlöschen muß. Es hat den Anschein, daß damit die Verbrennung im Nervensystem gehemmt und die Krämpfe ausgelöst werden. Beim Winterschlaf der niederen Säugetiere aber könnte eine ähnliche Wirkung der Bauchspeicheldrüse ausgenützt worden sein. Der Blutzuckergehalt des *Winterschläfers* ist nämlich überaus stark erniedrigt, und man kann solche Säugetiere durch übermäßige Insulinzufuhr in winterschlafähnlichen Schlafzustand bringen. Es wäre das dann ein Fall, in dem sich Säugetiere gewissermaßen auf die übermäßige Tätigkeit einer innersekretorischen Drüse zu gewissen Zeiten und zu bestimmtem Zweck eingestellt hätten, die sonst unrettbar zum Tode führt. Aber die Winterschläfer stellen für sich ja überhaupt in ihrer Fähigkeit, in den Winterschlaf zu verfallen, ein ganz besonderes Kapitel dar. Wie dem auch sei, jedenfalls ist das Hormon der Langerhansschen Inseln ein lebenswichtiger Stoff, und die Bauchspeicheldrüse ist neben ihrer Tätigkeit als Verdauungsorgan ein wichtiges innersekretorisches Organ. Das Insulin aber gibt der Medizin die bisher einzig wirksame Bekämpfungsmöglichkeit der Zuckerkrankheit in die Hand. Versuche, das Insulin durch chemische Stoffe zu ersetzen („Syntalin“), die auf dem Wege durch den



Darm ihre Wirksamkeit nicht verlieren, also gegessen werden können, haben bisher nicht das gehalten, was man sich von ihnen versprach.

Man kann vielleicht die innersekretorischen Drüsen der Wirbeltiere in zwei Kreisen anordnen. Der eine Kreis beherrscht vornehmlich den Stoffwechsel, und seine sinnfälligsten Wirkungen sind darin gegeben; dazu gehören die besprochenen innersekretorischen Drüsen wie Schilddrüse, Nebenschilddrüse, Nebenniere, besonders das Nebennierenmark, und die Bauchspeicheldrüse mit ihrem Insulin. Der zweite Kreis aber handelt vornehmlich von den Vorgängen des Wachstums und von der Ausbildung der Geschlechter, von dem Unterschied zwischen Mann und Weib, männlichem und weiblichem Tier. Zu dem zweiten Kreis gehören die Keimdrüsen selber sowie die Hirnanhangsdrüse oder Hypophyse, ferner die einen Übergang zwischen beiden Kreisen bildenden Zirbel und Thymus oder Bries; wie denn überhaupt Beziehungen zwischen ihnen herlaufen und von einer reinlichen Scheidung nicht die Rede sein kann. Denn einmal haben die „Stoffwechselhormone“ vielfach ihre Beziehungen zur Keimdrüse und zur Entwicklung des Geschlechts, wie besonders bei der Nebennierenrinde deutlich war, zweitens besitzen sowohl die Keimdrüse als auch besonders die Hypophyse deutliche Einwirkungen auf den Stoffwechsel. Vor allem die Hypophyse, die wir dann zum Schluß behandeln wollen, greift in ihrer Wirkung mehr oder minder beherrschend fast allenthalben in das Getriebe der inneren Sekretion hinein. Es soll daher mit diesem Einteilungsversuch die Natur nicht in ein zu enges Schema gepreßt werden, sondern nur die für uns jeweils sinnfälligste Wirkung betont sein.

Als vermittelnd zwischen beiden Gebieten kann man die *Zirbel und den Thymus* ansehen. Nun sind freilich die Wirkungen von Zirbel und Thymus nicht so auffällig wie die der bisher besprochenen innersekretorischen Organe oder der Keimdrüse oder der Hypophyse, und man hat sich sogar mitunter geschaut, diese beiden Organe überhaupt unter die Drüsen mit innersekretorischer Wirkung einzureihen.

## VIII. Zirbel und Thymus.

### Zirbel oder Epiphyse.

Wenn man vorsichtig ist, muß man wohl bei der Zirbel sagen: mit Recht, denn ein wirklich genauer Nachweis scheint für ihre innersekretorische Wirkung nicht vorzuliegen. Die Zirbel ist in der Form, wie sie bei den Säugetieren vorkommt, eigentlich ein heruntergekommenes Organ.

Beim Neunauge sind zwei rückgebildete Stirnagen vorhanden, die sich von der Decke des Zwischenhirns nach oben bis unter die Haut erstrecken, von ihnen ist das hintere die Zirbel. Bei allen andern Tieren ist sie drüsig umgewandelt, und von einem Sinnesorgan ist nichts mehr zu erkennen. Doch scheint es so, als ob die drüsenartigen Zellhaufen, die sich in dem kleinen verkümmerten, beim Menschen etwa 0,16 g schweren Organ finden, sich von Nervenzellen herleiten. Diese drüsigen Zellhäufchen liegen eingelagert in Binde- und Stützgewebe, das stark von Blut durchflossen ist. Vom siebenten Lebensjahr an lagert sich beim Menschen kohlen- und phosphorsaurer Kalk und Magnesium in der Drüse ab. Die Drüse verkalkt und versandet, doch bleibt immer noch etwas Drüsengewebe bis ins Alter hinein erhalten. Wenn man manchmal der Ansicht ist, daß das Verkalken der Menschen recht früh anfängt, so wäre hier auf die Zirbeldrüse zu verweisen, die schon im jugendlichen Alter von 7 Jahren den Beginn der Verkalkungsprozesse zeigt. Zumal nach Descartes die Zirbel der Sitz der Seele ist. Hat die Zirbel heute noch eine Funktion? Nach der landläufigen Ansicht sieht man ihre Aufgabe darin, die *Reifung der Geschlechtshormone zu hemmen* und zu hindern. Man hat sie als eine Art „Unschuldendrüse“ angesprochen, die nur im Kindesalter tätig ist und die Ausschüttung der Geschlechtshormone verhindert. Es gibt eine ziemlich seltene Form der „Pubertas praecox“, der seelischen und körperlichen Frühreife, die nur Knaben befällt, eine Krankheit, die man auf eine Nichttätigkeit der Zirbel zurückgeführt hat. Man hat dies so gedeutet, daß bei Wegfall der Bremswirkung der Zirbel auf die Keimdrüse diese sich überstürzt entwickeln könnte.

Durch Einspritzen von Epiphysenextrakten jugendlicher Tiere hat man mitunter Hemmungswirkung auf die Entwicklung der Keimdrüsen erzielen können. Man hat dies vor allem als eine Hemmungswirkung gegen die Keimdrüsen fördernden „gonadotropen“ Hormone der Hypophyse angesprochen, aber eindeutig bewiesen scheint dies auch heute noch nicht.

Eher begründet scheint die Ansicht, daß die Zirbel eine gewisse *wachstumsfördernde Wirkung* hat, da man vielfach bei langdauernder Zufuhr ein rasches Wachstum der behandelten Tiere hat feststellen können. Wieweit dies rasche Wachstum auf ein besonderes Hormon der Zirbel zurückzuführen ist, müßten freilich erst weitere Untersuchungen lehren.

### Thymus.

So ist es mit unserer Kenntnis der Zirbel oder Epiphyse eigentlich noch nicht weit her, und ihre Aufnahme in den Verband der innersekretorischen Drüsen ist noch nicht gesichert. Die Wirkung des Thymus aber ist bis vor kurzem fast ebenso unklar gewesen, und erst ganz neuerdings scheint sich seine Aufgabe einwandfrei zu klären. Der Thymus ist ein Organ, das zuerst bei den Fischen nachweisbar ist, und zwar leitet er sich von den Wandzellen der Kiemenspalten ab, liegt daher bei den Wirbeltieren und beim Menschen in der Hals- und Brustregion und erstreckt sich in der Form von zwei voneinander mehr oder minder getrennten Lappen beiderseits der Luftröhre vom Kehlkopf bis oberhalb des Herzens (s. Abb. 3). Die ursprünglich schlauch- und strangförmige Drüse wird durch Einlagerung von lymphartigem Gewebe zu einer weichlich bindegewebigen Zellmasse. Lymphartige, „lymphoide“ Zellen, die sich auch in den Mandeln, den Lymphdrüsen und der Milz finden, zeigen nahe Verwandtschaft mit den weißen Blutkörperchen, den „Lymphozyten des Blutes“, und der Thymus gehört daher mit zu den Lymphorganen des Körpers, welche die Aufgabe haben, Schutz- und Abwehrstoffe zu bilden und zur Verfügung zu stellen, sowie mit der Bildung der weißen Blutkörperchen betraut sind. Daneben ist der Thymus ein Organ, das seine wesentliche Aufgabe im jugendlichen und wachsenden Organismus zu erfüllen

hat; so ist er bei der Geburt verhältnismäßig am größten, etwa 7—14 g schwer, nimmt dann bis 13 oder 14 Jahren langsam bis auf etwa 25 g zu, um sich dann fast ganz zurückzubilden, so daß nur kleine Reste sich bis ins Alter erhalten.

Der Thymus ist also im wesentlichen ein Organ des jugendlichen heranwachsenden Körpers, und es lag nahe, an seine Bedeutung für Wachstum und Entwicklung zu glauben, ebenso an einen gewissen Gegensatz zur Keimdrüse; denn mit der Reifung der Gonade beginnt die Rückbildung der Thymusdrüse, aber es ist bis vor kurzem nicht gelungen, dafür einwandfreie Belege zu bringen. Bomskov (1940) hat zum erstenmal hormonwirksame Thymusextrakte gewonnen, die eine deutliche Einwirkung auf den Reservezucker der Leber zeigten. Das Thymushormon ist fettlöslich und senkt den Glykogengehalt der Leber und steigert den Blutzuckergehalt, mobilisiert also den Reservezucker und wirft ihn ins Blut. Dies führt offenbar zu einem verstärkten Wachstum des Körpers, ohne daß sich dabei der Grundumsatz des Stoffwechsels erhöht, zugleich läßt sich eine Zunahme von Lymphozyten und weißen Blutkörperchen im Blut erkennen und eine Hemmwirkung auf die Keimdrüsen nachweisen. Dies alles sind charakteristische Eigenschaften des jugendlichen Zustands, des Wachstumsalters. Man kann also durch Thymusextrakte erwachsenen Tieren die charakteristischen Eigenschaften des jugendlichen Körperzustandes aufdrängen. Eigenartig soll der Transport des Thymushormons im Körper sein; es sollen sich Lymphzellen im Thymus mit dem Hormon aufladen und als Transportmittel als „Konservendosen“ nach Bomskov im Blut verfrachtet werden, um an der Stelle ihrer Wirksamkeit das Hormon freizugeben. Wie dem auch sei, jedenfalls haben wir durch diese neueren Untersuchungen eine wesentlich bessere Stütze und Unterlage für die anfangs geäußerten Vermutungen gewonnen, daß der Thymus ein Wachstumshormon für den jugendlichen Körper liefert und zugleich eine Hemmung auf die Keimdrüse ausübt.

Die Thymusreste, die nach dem Eintritt der Geschlechtsreife noch übrigbleiben, scheinen in keinem Fall mehr eine wesentliche Lebensaufgabe zu erfüllen.

## IX. Keimdrüse.

Daß der *Keimdrüse* ein großer Einfluß auf Körperaufbau, Temperament und Charakter zukommt, ist von alters her bekannt; denn seit jeher haben Tierzüchter Kastrationen vorgenommen, um die Wildheit männlicher Tiere zu mindern oder sie wohlschmeckend zu machen. Jedermann kennt den umwandelnden Einfluß der Kastration beim Haustier, also die Umstimmung des eigenwilligen, schwer zu behandelnden Stieres in den arbeitswilligen Ochsen, der nach Temperament und Körperbau etwas ganz anderes und Neues, etwas Neutrales, gewissermaßen zwischen den beiden Geschlechtern Stehendes darstellt; und ebenso dürfte bekannt sein, daß Kastration oder Unfruchtbarkeit des weiblichen Tieres, hier also der Kuh, eine Annäherung in Gestalt und Wesen an das kastrierte männliche Tier herbeiführt. Die typischen Verschiedenheiten des männlichen und weiblichen Tieres verschwinden, alles das wird angeglichen, worin sich Mann und Weib, abgesehen von der Keimdrüse selber, in Charakter und Körperbau unterscheiden. Die Ausbildung der sog. „sekundären Geschlechtsmerkmale“ ist also abhängig von der Anwesenheit und der Tätigkeit der Keimdrüsen. Damit erweist sich die Keimdrüse als Organ mit doppelter Aufgabe; einmal mit der: Keimzellen zu erzeugen, um den Fortbestand der Geschlechter zu ermöglichen, zweitens mit der Aufgabe, rückwirkend auf ihren Träger einzuwirken, daß er sich im männlichen und weiblichen Sinne auseinanderentwickelt. Dadurch aber wird offensichtlich die gegenseitige Anziehungskraft der Geschlechter gesteigert, und sie werden zugleich für ihre besondere Lebensaufgabe geeigneter gemacht, welches wieder der eigentlichen Aufgabe der Keimdrüse, der Zeugung neuer Wesen, zugute kommt. Die Keimdrüsen sind damit innersekretorische Drüsen wichtigster Art, nicht zur Förderung des *individuellen Lebens*, denn jedermann weiß, daß Kastration oder Unfruchtbarmachung kein lebensbedrohender Eingriff ist, aber zur Fortführung des Lebens der *Art*; denn mit der Unfruchtbarkeit, der Unfähigkeit der Keimdrüsen, ist das betreffende Wesen für den Fortbestand der Art tot; wenn

aber das Fortbestehen der Art bedroht ist, so ist damit der Fortbestand des Lebens überhaupt in Frage gestellt.

Am bekanntesten sind natürlich die Folgen der Kastration am Haustier. Der Stier wird zum Ochsen, der Hahn verliert Kamm und Stimme und wird zum Kapaun; aber auch beim Menschen hat man früh Erfahrungen gesammelt und sie sogar in eigener Weise ausgewertet. Im Mittelalter bis in merkwürdig kurz zurückliegende Zeit hat man die Tatsache ausgenutzt, daß Eunuchen hellklingende Stimme behalten, und man hat aus ihnen sehr berühmt gewordene Sängerschöre gebildet, während andererseits im Orient der Eunuchenstand zur Harembewachung herangezogen wurde.

Es ist deshalb nicht merkwürdig, daß Berthold 1849 gerade an den geheimnisvoll wirkenden Keimdrüsen die ersten beweisenden Versuche für das Wesen der innersekretorischen Drüsen und die Lehre von den Hormonen erbrachte.

Immerhin hat es lange gedauert, bis man über die Natur der Keimdrüsenhormone ein klares Bild erhielt, und obwohl die Bertholdschen Versuche an männlichen Keimdrüsen angestellt wurden und die Forschung an den weiblichen sehr viel später begann, sind wir heute über die weiblichen Keimdrüsenhormone besser unterrichtet als über die männlichen.

### Kastration.

Wenn die Keimdrüsenhormone die Ausbildung der „sekundären Geschlechtsmerkmale“ bewirken, also derjenigen, worin sich männliches und weibliches Geschlecht, abgesehen von den Keimdrüsen, unterscheiden, so ist es an sich verständlich, daß die Herausnahme der Keimdrüse zu einem Wesen führt, das meist in der *Mitte* zwischen beiden Geschlechtern steht, das etwas *Neutrales* darstellt und zu dem die Entwicklung sowohl bei Kastration des männlichen wie weiblichen Geschlechts führt. Doch kommt es auch vor, daß der Kastrat dem einen der beiden Geschlechter äußerlich zum Verwechseln ähnlich sieht. Verständlich ist es zunächst, daß bei Tieren nach Kastration die Ausbildung sog. *Hochzeitskleider* meist unterbleibt. Schon bei den Fischen kennen wir solche von den Keimdrüsen abhängigen Hochzeitskleider, die nur zur Laich-

zeit angelegt werden und wobei vor allem das Männchen ein farbenprächtiges Aussehen bekommt, wie dies bei unseren Stichlingen und Bitterlingen bekannt ist. Beim männlichen *Kammolch* wird durch Kastration der Kamm zurückgebildet, beim männlichen Frosch die Daumenschwiele und die Armmuskeln zum Festhalten und Umklammern des Weibchens in ihrer Ausbildung gehemmt. Setzt man aber die rückgebildete Daumenschwiele eines kastrierten Frosches einem normalen Männchen in die Haut, z. B. des Kopfes, so wächst sie in der Laichzeit unter der Hormonwirkung des Wirtes wieder zur ursprünglichen Größe an.

Beim Kammolch (*Triturus cristatus*) hat man noch einen zweiten, recht interessanten Versuch gemacht. Setzt man dem kastrierten, kammlosen Kammolch die Hoden einer kammlosen Molchart (*Pleurodeles*) ein, dann entwickelt sich der Kamm wieder, während der Hoden eines Triton bei *Pleurodeles* keinen Kamm zu erzeugen vermag. Die Hormonwirkung des eingesetzten Hodens kann also in dem fremden Molch sich durchsetzen, aber sie vermag nur Eigenschaften zur Entfaltung zu bringen, die der *Anlage* nach dem betreffenden Tier eigentümlich sind.

Beim Hahn schwinden der Kamm und die Bartlappen, die Stimme wird heiser, die Kampflust erlischt, dagegen bleibt merkwürdigerweise das *Hahnengefieder* erhalten. Es ist das einer der Fälle, bei denen rein äußerlich der Kastrat dem männlichen geschlechtsreifen Tier sehr ähnlich ist. Die Federn des Kapauns sind genau so prächtig, ja mitunter noch prächtiger entwickelt als die Federn des Hahns und stechen von dem einfachen Gefieder des weiblichen Tieres stark ab. Wenn man also Hähne kastriert, so bleibt das männliche Federkleid im wesentlichen bestehen. Kastriert man die Henne, so bekommt sie ein durchaus männliches Aussehen und das farbenprächtige Gefieder des Kapauns oder des Hahns. Hier und bei den Enten, also bei Hühner- und Entenarten, zeigt sich merkwürdigerweise, daß das Federkleid des männlichen Geschlechts offenbar unabhängig von dem Gonadenhormon (Gonade = Keimdrüse) sich entwickelt; denn es bleibt auch bei Kastration bestehen, oder es legt sich sogar erst durch

die Kastration des weiblichen Tieres an, während das schlichte Federkleid des Weibchens durch eine Hemmungswirkung des weiblichen Keimdrüsenhormons bedingt wird. Das männliche Kleid ist hier das neutrale, das auch dem Kastraten zukommt,

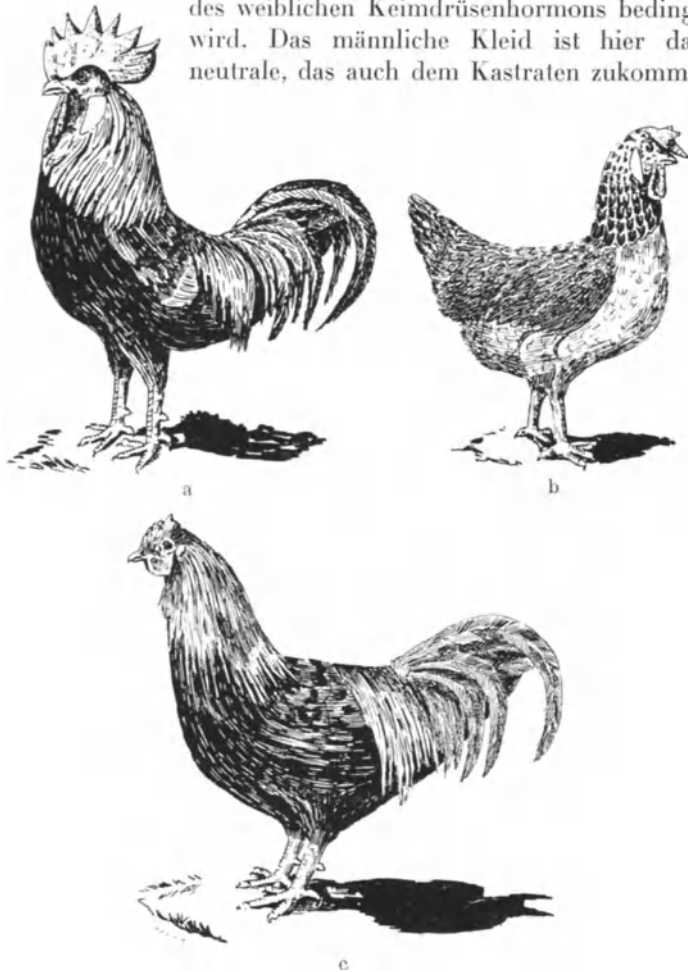


Abb. 13. a) Normaler Leghorn-Hahn; b) Henne; c) kastriertes Tier (Hahn oder Henne) mit vollem Hahnengefieder (Kapaun). (Nach Pézard aus Ergebnisse der Biologie, Bd. III.)

gleichgültig ob er ursprünglich männlichen oder weiblichen Geschlechtes war, während das weibliche Federkleid ge-



schlechtsbedingt ist und sich in Abhängigkeit von den Hormonen des Eierstocks anlegt. Die sekundären Geschlechtsmerkmale in der Ausbildung der Federn werden hier also durch das weibliche Hormon bewirkt, während Kamm, Bartlappen, Stimme, Kampflust des Hahns und natürlich der Geschlechtstrieb abhängig sind von dem Vorhandensein und Wirken des männlichen Geschlechtshormons. Bei Vögeln ist das Hochzeitskleid des Männchens mitunter auch von andern Hormonen, wie dem gonadotropen Hormon der Hypophyse, direkt abhängig.

Beim Säugetier kommt es durch Kastration meist zu einem Wesen, das in seinem Aussehen etwa zwischen den Geschlechtern steht, das weibliche Tier bekommt männliche, der männliche Partner weibliche Züge; dabei werden die eigentlich sekundären Geschlechtsorgane wie Milchdrüsen oder die noch vorhandenen Teile des Geschlechtsapparates rückgebildet und verkümmert. Der Knochenbau wird meist leichter und zierlicher, der Ochse hat nicht den mächtigen Schädel des Stiers und die Geweihbildung bei Hirsch und Reh unterbleibt, ebenso oft



Abb. 14. Perückenbildung beim Reh. (Nach Dürken.)

die Hornbildung bei Ziegenböcken und Schafen; dagegen haben die kastrierte Kuh und der Ochse längere Hörner als die geschlechtsreifen Tiere. Im ganzen ergibt sich eine größere Ähnlichkeit mit einem jugendlichen „infantilen“ weiblichen Organismus. Bei Hirsch und Reh kann es zu der eigenartigen Geweihform der „Perückenbildung“ (Abb. 14) kommen, wenn die Kastration nicht in früher Jugend, sondern erst später erfolgt. Das Haarkleid wird oft weibchenähnlich, der Geschlechtstrieb schwindet, und das Temperament der männlichen Tiere wird abgestumpft; der Ochse wird zum

ruhigen Arbeitstier im Gegensatz zu dem oft unbändigen Stier. Die Kastration des Hengstes und Stieres erfolgt also zur Zähmung und Ausnützung der Arbeitskraft; in anderen

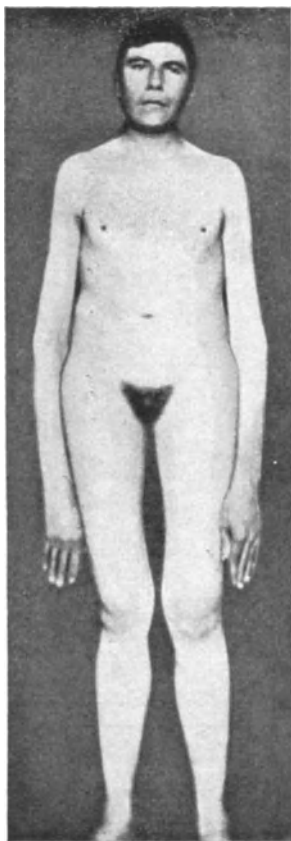


Abb. 15. Eunuch. 184 cm groß,  
Spannweite 204 cm.  
(Nach Tandler und Groß.)

Fällen ändern sich Muskulatur, Fettansatz, Blutbeschaffenheit, dadurch wird der Kapaun wohlgeschmeckender als der Hahn, der kastrierte Puter wohlgeschmeckender und fettreicher als der Truthahn.

Die Veränderungen, die der Mensch im männlichen Geschlecht durch Kastration erleidet, sind seit langem bekannt und vielfach mit Absicht erzeugt worden. Die Kastration des Mannes ist ja in früherer Zeit immer wieder durchgeführt worden, entweder aus religiösen Gründen bei der Sekte der Skopzen oder um Haremswächter oder Sänger mit hellen Stimmen zu erhalten. Werden Knaben in früher Jugend entmannt, so wird ihr Körperbau schlank und lang, die Stimme bleibt hell, der Kehlkopf entwickelt sich nicht richtig, die Muskeln bleiben schwach, und der Haarwuchs mit Ausnahme des Haupthaars ist spärlich. Die so entstehenden „Eunuchen“ sind oft sehr groß mit besonders langen Armen und Beinen und fett, doch gibt es auch einen mageren Eunuchentypus; sie sind meist phlegmatisch, teilnahmslos, egoistisch.

kalt. Im weiblichen Geschlecht ist die Kastration wohl kaum je in jugendlichem Alter absichtlich vorgenommen worden, doch zeigt die operative Kastration bei Erkrankungen, daß der weibliche Kasttrat sich in ähnlicher Richtung entwickelt wie der

männliche und zu einem zwischen den Geschlechtern stehenden Wesen wird. Kastration des erwachsenen Mannes kann natürlich nicht mehr so tiefgreifende Veränderungen zur Folge haben, doch bleiben auch dann körperliche Einflüsse wie Stoffwechselherabsetzung, die sich in reichlichem Fettansatz äußert, und die seelische Veränderung des Temperaments deutlich.

Auch bei der erwachsenen Frau hat die Kastration meist einen recht ungünstigen Einfluß. Der Arzt kann ja mitunter gezwungen sein, die erkrankten Keimdrüsen herauszunehmen zu müssen, dann hängt es wohl meist vom Alter der Kranken ab, wie weitgehend die Folgen der Operation sich auswirken. Die Menstruation hört dann natürlich auf, die Brüste bilden sich zurück, Fettansatz an den Hüften kann auftreten sowie eine gewisse Vermännlichung in Körperbau und Gesicht die Folge sein. Seelische Erregungszustände, Launenhaftigkeit, Unzufriedenheit mit sich und der Umwelt kann ihre Ursache in dem künstlich gesetzten Mangel haben. Je älter die Kranken sind, je mehr sie sich dem Alter der Wechseljahre nähern, um so weniger werden die natürlichen Vorgänge im weiblichen Körper gestört sein, denn diese Zeit im Leben der Frau ist ja dadurch gekennzeichnet, daß in ihr ein langsames Aufhören der Geschlechtstätigkeit einsetzt, daß die Keimdrüsen ihre Hormonbereitung einstellen und der Körper sich auch im natürlichen Verlauf des Lebens auf den Ausfall der Keimdrüsenhormone ein- und umstellen muß. Aber es ist ja auch bekannt, daß selbst hier in der naturbedingten Umstellung des weiblichen Körpers in den Wechseljahren eine kritische Zeit für die Frau vorliegt, in der auch körperliche und seelische Veränderungen auftreten können. Besonders machen sich in dieser Zeit eine starke Erregbarkeit des Eingeweidenervensystems sowie plötzliche Blutdruckschwankungen, die „Waltungen“, geltend.

#### Keimdrüsenverpflanzung, Transplantation.

Wenn sich bei der Kastration die geschlechtslosen Wesen dadurch ähnlich werden, daß ihre sekundären Unterschiede wegfallen und sie sich zu einem neutralen Mittelwesen entwickeln, so wird im Tierversuch die Bedeutung der Ge-

schlechtshormone auf Körperbau und Temperament noch deutlicher und einleuchtender, wenn man Keimdrüsen austauscht, also männlichen Tieren die männliche Keimdrüse nimmt und dafür eine weibliche einsetzt und umgekehrt. Naturgemäß sind da die Folgen der Operation viel weitgehender, denn es fällt ja nicht nur der Einfluß der körpereigenen Hormone weg, sondern es kommt jetzt der Einfluß des andersgeschlechtlichen Hormons hinzu, das so lange seine Tätigkeit im fremdgeschlechtlichen Organismus ausüben kann, solange die eingepflanzte Keimdrüse am Leben bleibt oder bis sie völlig abgebaut oder aufgesaugt worden ist. Das wird zwar in den allermeisten Fällen früher oder später geschehen, aber bis dahin läßt sich der Organismus doch weitgehend umstimmen. Berühmt geworden sind hier vor allem die Versuche Steinachs 1912 an Meerschweinchen und Ratten. „Feminierte“, d. h. kastrierte Männchen, denen man Eierstöcke eingesetzt hatte, bekamen in Körpergestalt, Gewicht, Knochenbau und Behaarung weibliches Aussehen. Die Brustdrüsen entwickelten sich und sonderten Milch ab, und die so verwandelten „feminierten“ Männchen benahmten sich normalen Männchen gegenüber wie weibliche Tiere und wurden auch als solche behandelt. Auch die Mutter- und Säuginstinkte traten auf, so daß sie fähig wurden, Junge aufzuziehen und zu säugen. Körperbau und seelisches Verhalten schlug hier also unter dem Einfluß des weiblichen Geschlechtshormons völlig ins Weibliche um, freilich waren die Tiere unfruchtbar, da sich die Leitungswege der Keimdrüse nicht umwandeln; aber bei Kröten, die zu diesem Versuch besser geeignet sind, gelang es manchmal, männliche Tiere zu völligen Weibchen zu machen. In ähnlicher Weise wie die Umwandlung, die „Feminierung“ von männlichen Nagetieren in weibliche durch Kastration und Eierstockeinsetzung, gelang auch die Maskulierung weiblicher Kastrate durch Einsetzen von Hoden (Abb. 16). Es kann bei derartiger Umstimmung, also „künstlicher Geschlechtsverwandlung“, sogar in äußersten Fällen zu einer übernormalen Umstimmung kommen derart, daß maskulierte Weibchen die normalen Männchen an Wachstum und Körperbau überragen, während

die feminierten Männchen zierlicher und leichter werden können als normale weibliche Tiere (Abb. 16, 3 u. 5).

Es ist nach dem Ausfall dieser Versuche nicht mehr zweifelhaft, daß die Ausbildung der sekundären Geschlechtsverschiedenheiten der Säuger und der anderen Wirbeltiere ab-

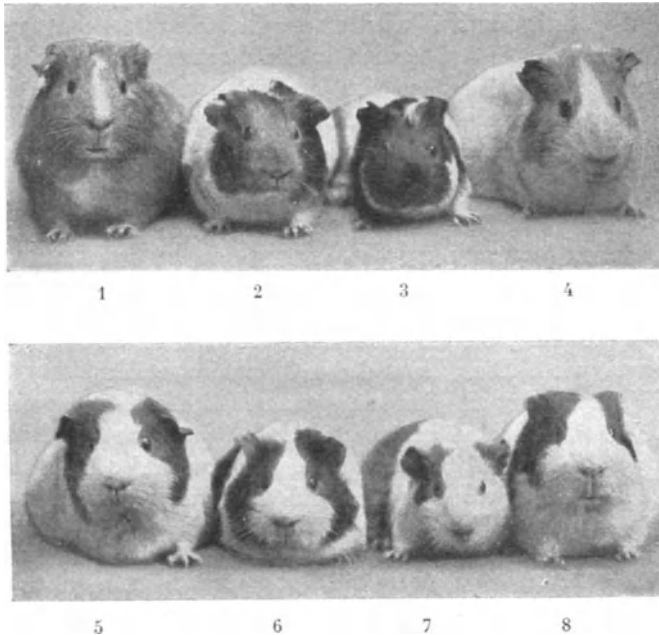


Abb. 16. (Nach Stein ach.)

- |                       |                          |
|-----------------------|--------------------------|
| Oben Feminierung:     | Unten Maskulierung:      |
| 1 Kastrierter Bruder; | 5 Maskulierte Schwester; |
| 2 Normale Schwester;  | 6 Kastrierte Schwester;  |
| 3 Feminiertes Bruder; | 7 Normale Schwester;     |
| 4 Normaler Bruder;    | 8 Normaler Bruder.       |

hängig ist von der spezifischen Wirkung der männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone.

Neuerdings hat man auch mit reinen Sexualhormonen geschlechtliche Umwandlung zu erreichen versucht, indem man männliches oder weibliches Sexualhormon in die Eihüllen von Vögel- und Säugerembryonen einspritzte. Dabei zeigte sich

ein merkwürdiger Unterschied im männlichen und weiblichen Geschlecht zwischen Säugetieren und Vögeln. Bei Einspritzung von Follikelhormon ins bebrütete 4 Tage alte Hühnerei kam es bei männlichen Embryonen zu sehr weitgehender Umwandlung sowohl der sekundären wie auch der primären Geschlechtscharaktere, also der Geschlechtsorgane selber, die sich allerdings mit der Zeit wieder zurückbildete. Dagegen wurde das männliche Sexualhormon schlecht vertragen. Umgekehrt ist bei Säugerembryonen das Follikelhormon von tödlicher Wirkung, während das männliche Sexualhormon gut ertragen wird und geschlechtsumbildende Wirkung auf weibliche Tiere zeigt.

Die Tierzüchter könnten zu diesen Versuchen ein Naturexperiment erzählen, das gelegentlich bei Kühen vorkommt. Es gibt mitunter bei Kühen Zwillingengeburt, bei denen außer einem normalen männlichen ein abnormes, anscheinend weibliches Kalb, die „Zwicke“, mit männlichen Umbildungen geboren wird. Dies kann dadurch erklärt werden, daß bei Zwillingsembryonen der embryonale Blutkreislauf beider Tiere im Zusammenhang steht und daß jetzt von den früher sich anlegenden Hoden Keimdrüsenhormon in den weiblichen Embryo geleitet wird, welcher die Umwandlung bedingt.

#### Intersexualität.

Überhaupt ist es merkwürdig, daß bei manchen Tierarten Umstimmungen des Geschlechts, wie man sie künstlich durch Keimdrüsen austausch hat erzielen können, ein ganz natürliches Vorkommen haben oder, daß sie bei anderen auf eine verhältnismäßig leichte Art künstlich erzeugt werden können.

So kann man bei *Kröten* durch einfache Kastration und fettreiche Ernährung männliche Tiere auch ohne Eierstocksübertragung zu weiblichen umwandeln, oder es gibt Fische, die *Xiphophorus*, Schwertträger, die in der Jugend männlich sind, im Alter zu Weibchen werden. Gelegentlich kommt es auch vor, daß kastrierte Hennen neben dem geschlechtsneutralen männlichen Gefieder plötzlich Kamm, Bartlappen, männliche Geschlechtsinstinkte entwickeln und zu krähen anfangen oder daß Hähne entgegen der Regel nach Kastration

plötzlich weibliches Aussehen erhalten. In allen diesen Fällen findet man bei histologischen, geweblichen Untersuchungen im Körper dieser Tiere Keimdrüsengewebe vor, und zwar Keimdrüsengewebe des anderen Geschlechts; beim kastrierten Hahn also Eierstocksgewebe, bei der kastrierten Henne Hodensubstanz. Das zeigt offenbar, daß in diesen Tieren die Anlagen des anderen Geschlechts mehr oder minder verdeckt schlummern müssen, die dann bei besonderer Einwirkung, aber auch im natürlichen Verlauf der Entwicklung, wie bei Xiphophorus, zutage treten und die Oberhand gewinnen können. Nun ist uns einmal die außerordentlich nahe Verwandtschaft der männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone bekannt, vor allem wissen wir aber, daß „Hermaphroditismus“, Zwitterbildung, also die gleichzeitige Ausbildung männlicher und weiblicher Merkmale, bei sehr vielen Tieren ganz natürlich vorkommt, während es bei anderen und auch beim Menschen in Krankheitsfällen als krankhafte Erscheinung bekannt ist. Es scheint danach, als ob ganz allgemein männliche und weibliche Entwicklungsmöglichkeiten im Körper eines jeden Tieres vorhanden sind und als ob es vielleicht auf die Quantität, auf die *Menge* der spezifischen Keimdrüsenhormone, die in jedem Körper kreisen, ankommt, ob ein männliches, ein weibliches Wesen oder ein Zwitter entsteht. Man könnte sagen, 100% männlich und 100% weiblich gibt es nicht, in jedem Körper besteht auch die Anlage zur Ausbildung des anderen Geschlechts bald mehr, bald minder, und nur dann, wenn sie über ein normales Maß vertreten ist, kommt es zu der auffallenden Erscheinung von Mannweib oder weiblichem Mann, bis schließlich das Krankheitsbild des Hermaphroditismus, der Zwitterbildung, entstehen kann, in dem das Geschlecht nicht mehr eindeutig zu bestimmen ist, sondern neben männlichem auch weibliches Keimdrüsengewebe entwickelt ist. Mitunter kommt es auch vor, daß solche krankhaften Umbildungen und Umwandlungen erst im Laufe des Lebens durch Geschwülste des Eierstocks (oder des Hodens) entstehen, daß dann bei einem Weib vermännlichte Körperform, Bartwuchs und tiefe Stimme des Mannes und gleichzeitig seelische Veränderungen und Ver-

männlichung auftreten, die ein vorher gesundes Geschöpf zu einer Zwitterform, zu der Karikatur eines Menschen, zu einem „Hermaphroditen“ machen können. Gelingt es dann, die krankhafte Veränderung der Keimdrüsen operativ zu entfernen, so ist in vielen Fällen eine völlige Gesundung, eine völlige Wiederkehr der ursprünglichen weiblichen körperlichen und seelischen Beschaffenheit erreichbar. Auch diese Krankheitsbilder zeigen, daß im Körper von Mensch und Tier die entgegengesetzten Geschlechtsanlagen vorhanden sind, und zwar in einem aufeinander abgestimmten Mengenverhältnis, das gewahrt werden muß, wenn Körper und Geist gesund und natürlich bleiben sollen, das aber bei Störung dieses Verhältnisses dem Organismus die Wesenszüge des anderen Geschlechtes mehr oder minder unharmonisch aufdrücken kann. Bei den Wirbeltieren ist das Verhältnis so geregelt, daß die eine Potenz unbedingt die Oberhand hat, so daß verschiedene männliche und weibliche Tiere die Folge sind, während bei Wirbellosen Zwitter, hermaphroditische Tiere mit gleichzeitiger Ausbildung von Hoden und Eierstöcken, in vielen Fällen nachweisbar sind, wie z. B. bei Schnecken und Regenwürmern. Der Unterschied ist also nur der, daß in diesen Fällen die beiden Anlagen in ungefähr gleicher Stärke vorhanden sind; es ist ein quantitativer Unterschied, ein Unterschied im Mengenverhältnis, kein prinzipieller, weshalb wir bei Wirbellosen oft bei nahe verwandten Arten Zwitterbildung oder Getrenntgeschlechtlichkeit vorfinden können, und das gleiche kennen wir ja schließlich auch bei den Pflanzen.

#### Vererbung des Geschlechts.

Daß in jedem Wesen die Möglichkeit zur Entwicklung des anderen Geschlechts vorhanden ist, daß es keine 100% männlichen und weiblichen Organismen gibt, scheint ein allgemeines Gesetz zu sein und wird durch die Art der Vererbung des Geschlechtes, wie sie beim Menschen und den meisten Tieren und Pflanzen erwiesen ist, augenscheinlich. Die Vererbung des Geschlechts erfolgt in den sog. Geschlechtschromosomen, den Geschlechtskernschleifen des Zellkerns von Ei und Samenzelle. Und zwar ist es so, wenn wir nur auf das



ganz Grundsätzliche eingehen, daß das eine Geschlecht, und zwar meist das weibliche, zwei Geschlechtschromosomen besitzt, während das männliche nur eines hat. (Das oft auftretende zweite, sogenannte y-Chromosom ist genleer und spielt selber keine Rolle.) Die Eizellen haben dann nach der Reifeteilung, welche den Chromosomenbestand halbiert, alle ein Geschlechtschromosom; von den Samenzellen hat dann die Hälfte ein Geschlechtschromosom, der anderen Hälfte fehlt diese Kernschleife. Bei der Vereinigung von Ei und Samenfaden bedingt nun die Verschmelzung eines Eis mit einem Samenfaden, der ein Geschlechtschromosom hat, die Ausrüstung der befruchteten Eizelle mit zwei Geschlechtschromosomen und damit die Ausblidung des weiblichen Geschlechts. Die Vereinigung einer Eizelle mit einem Samenfaden ohne Geschlechtschromosom aber ergibt natürlich ein befruchtetes Ei mit nur einem Geschlechtschromosom und damit die Entwicklung zu einem männlichen Wesen. Es handelt sich also bei der Vererbung des Geschlechts, die nach den Mendelschen Regeln vor sich geht, um eine mengenmäßige, eine quantitative Regelung. Zwei Geschlechtschromosomen in einer befruchteten Eizelle führen zur Entwicklung des weiblichen, nur eines zu der des männlichen Geschlechts. Der geschlechtsbestimmende Erbfaktor ist in seiner Wirkung mengengemäß, quantitativ festgelegt. Man kann sich das so vorstellen, daß in diesem Falle das Geschlechtschromosom verweiblichende Wirkung hat und gegen einen vermännlichenden Einfluß (Erbfaktor) zu kämpfen hat, den es nur im Falle zweier Geschlechtschromosomen mehr oder minder völlig unterdrückt, während es, wenn nur ein Geschlechtschromosom vorliegt, unterliegt. Damit ist aber gesagt, daß der Vorgang der Geschlechtsvererbung selbst schon die Tatsache in sich schließt, daß in jedem durch geschlechtliche Fortpflanzung entstehenden Wesen männliche und weibliche Kräfte enthalten sind, die gegensätzlich um die Vorherrschaft ringen, und wobei der Kampf im voraus in den meisten Fällen so entschieden ist, daß der Sieg des einen eindeutig feststeht. Es ist sehr verlockend, das Wesen dieser innerhalb der Zelle um die Vorherrschaft ringenden Kräfte und ihre Wirkungsweise in

irgendeine Beziehung zur inneren Sekretion zu bringen. Wie sich überhaupt zeigen wird, daß die Erbträger, die in den Chromosomen liegen, die Gene, imstande sind, durch die Bildung von Wirkstoffen, die den Hormonen wesensgleich sind, formprägende Wirkungen auszuüben. Wie dem auch sei, jedenfalls zeigt die Tatsache der geschlechtlichen Vererbung, daß in jedem Wesen männliche und weibliche Kräfte und Entwicklungsmöglichkeiten vorhanden sind, und die Möglichkeit einer Störung durch eine mengenmäßige Disharmonie, sei's durch Krankheits- oder besondere Entwicklungsprozesse bedingt oder durch den Zusammentritt von Ei und Samenfaden nicht zueinander passender Rassen eines Tieres, schon im Fortpflanzungsakt selber, wird dadurch leicht verständlich.

### Verjüngung.

Es liegt im Wesen der Keimdrüsen als innersekretorischer Organe begründet, daß krankhafte Zwitterbildung, also die Verschiebung des Mengenverhaltens der gegensätzlichen Keimdrüsenhormone, geheilt werden kann durch Herstellung der normalen Abstufung durch Herausnahme der Gewebe und Geschwülste, die das fremdgeschlechtliche Hormon im Übermaß hervorbringen, oder daß die Ausfallserscheinungen nach Kastration ersetzt werden können durch Einspritzen von Keimdrüsenhormon oder durch Einpflanzen von Keimdrüsen.

Es ist bei der ungeheuren Bedeutung der Keimdrüsenhormone für Körper und Geist des Menschen nur zu verständlich, daß die Medizin die vorhandene Möglichkeit ausnützt, Keimdrüsenausfall und seine hormonalen Folgen durch Einspritzen von Keimdrüsenhormonen oder durch Einpflanzen von Keimdrüse oder Keimdrüsenteilen, die man relativ lange im Eisschrank lebensfähig halten kann, zu ersetzen. Man hat sogar in einigen Fällen Keimdrüsen von Affen zur Transplantation im Menschen herangezogen, einmal um die direkten Folgen des natürlichen Hormonmangels zu beheben, teils aber auch aus bestimmten Hoffnungen heraus, die man aus Tierversuchen ziehen konnte. Die Keimdrüse steht ja offensichtlich bei den verschiedenen Phasen der menschlichen und tierischen Entwicklung und des Lebensablaufs, bei den

Veränderungen der Pubertät, der Geschlechtsreife und des Greisenalters mit im Vordergrund der Erscheinung. Damit war der Gedanke gegeben, die auf das Versagen der Keimdrüse im Alter zurückgeführten Ausfalls- und Alterserscheinungen dadurch rückgängig zu machen, daß man dem alternden Organismus frisches Keimdrüsenhormon zur Verfügung stellte. Und man hat im Tierversuch bei Hunden und Ratten in der Tat durch Einpflanzen von Keimdrüsen jugendlicher Tiere in alte (Harms) oder durch Unterbindung des Ausführungsganges der Hoden, wodurch ein Reiz auf den Hoden ausgeübt wird und das Hodengewebe zum Wachsen angeregt wird (Steinach), doch ganz erhebliche „Verjüngungserfolge“ in dem Sinne erzielt, daß altersschwache gebrechliche Tiere wieder lebensfähig und frisch wurden und in Aussehen, Geschlechtsvermögen und Lebhaftigkeit zeitweilig den Eindruck sehr viel jüngerer Tiere machten. Eine Auffrischung dieser Tiere, eine Kräftigung des altersschwachen und müden Organismus und mitunter wohl auch eine Verlängerung des Lebens über das normale Maß hinaus ist in diesen Tierversuchen, die ja eine Zeitlang sehr viel Aufsehen erregten und viele Hoffnungen erweckten, wohl zweifellos erzielt worden (Abb. 17).

Beim Menschen ist leider der Erfolg solcher Operationen bisher recht zweifelhaft. Man hat wohl in manchen Fällen durch Unterbindung der Ausführungsgänge des Hodens oder durch Einsetzen jugendlicher Hoden und Eierstöcke Steigerung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit, also Rückbildung der Alterserscheinungen erzielen können; aber einmal sind bei weitem nicht alle solche Operationen von Erfolg gewesen, zum zweiten muß man mit dem Abbau der eingesetzten Keimdrüsen und damit dem langsamen Aufhören der Verjüngungswirkung rechnen, wenn auch der Erfolg noch eine Zeitlang durch die wieder angeregten eignen Keimdrüsen erhalten bleiben mag. Wieweit es der medizinischen Kunst in Zukunft gelingt, hier einwandfreie und dauernde Erfolge zu erzielen, ist eine Frage, die heute noch nicht beantwortet werden kann, doch sind die Berichte, die Voronoff über gelungene Verpflanzungen von Affenkeimdrüsen in Menschen

macht, sicherlich beachtlich. Bei wertvollen Zuchttieren aber kann die zeitliche Wiederbelebung der eigenen Keimdrüsen infolge des Einsetzens jugendlicher Gonaden für die praktischen Tierzüchter von Wert und Erfolg sein. Ob eine solche „Auffrischung“ eine „Verjüngung“ im eigentlichen Sinne darstellt, daß wirkliche jugendliche Zellen und Gewebe neu entstehen und alte Keimdrüsen in den *jugendlichen Zustand*



a



b

Abb. 17. Ratten aus gleichem Wurf. a) Altersschwaches Tier; b) durch Operation verjüngter Bruder,  $3\frac{1}{2}$  Monate nach der Operation. Das Tier war vor der Operation noch hinfalliger als Tier a. (Nach Steinach).

übergehen können oder ob der Körper nur unter künstlicher Reizung alle seine Kräfte anspannt und noch alles aus seinem alten Gewebe herausholt, das ist eine mehr für die Wissenschaft als für die Praxis wichtige Frage.

### Die Bildung der Keimdrüsen.

Die Keimdrüsen (Gonaden) der Wirbeltiere entstehen aus Epithelzellen der Leibeshöhlenwand, die zu wuchern anfangen und sich mit Bindegewebe umgeben. Im männlichen Ge-

schlecht werden aus den Epithelzellen die Samenkanälchen, offene, gewundene Röhren, in denen sich aus den Urgeschlechtszellen die Samenfäden entwickeln; daneben finden sich die „Sertoli“-Zellen, welche Gerüstzellen darstellen, während im Bindegewebe Bindegewebszellnester, die „Zwi-

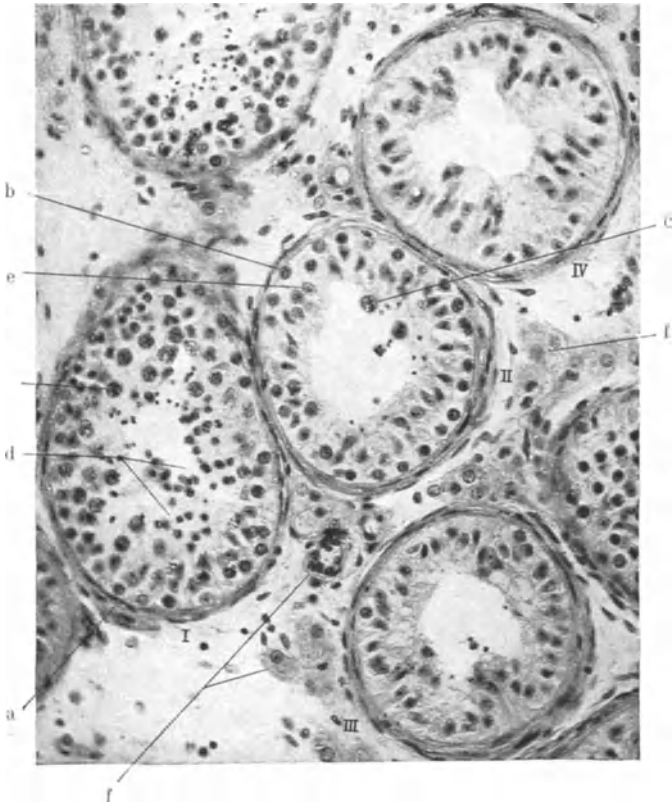


Abb. 18. Hoden des Menschen.

a Hülle, b, c, d Entwicklungsstadien der Samenzellen, e Sertolizelle, f Leydig-sche Zwischenzellen. (Nach Petersen.)

schenzellen“ oder interstitiellen Zellen entstehen, die nach ihrem Entdecker auch Leydig'sche Zellen genannt werden (Abb. 18). Ihnen wird heute meist die Bildung der männlichen Geschlechtshormone zugeschrieben. Wieweit die Samen-

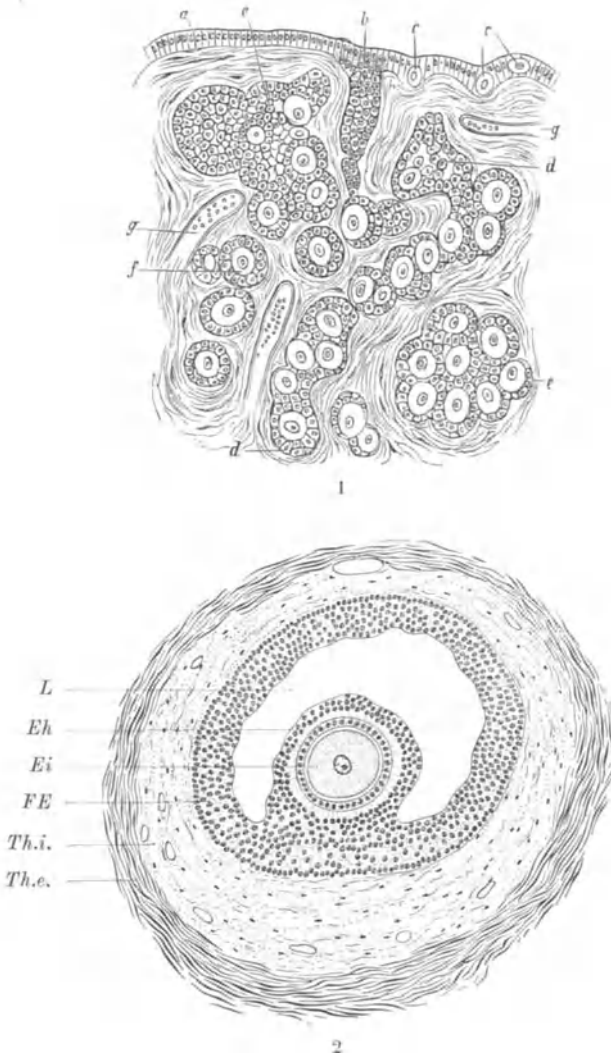


Abb. 19. Eibildung. 1. Schnitt durch den Eierstock eines neugeborenen Kindes (nach Waldeyer). *a* Keimepithel; *b* Wucherung; *c* Eier im Epithel; *d, e, f* Follikelbildung. 2. Graafscher Follikel der Katze. *L* Flüssigkeit (Liquor); *Eh* Eihügel; *FE* Follikelepithel; *Th.i.* Theca interna; *Th.e.* Theca externa. (Verändert nach Grobben.)

zellen und die Sertolizellen als Hormonbildner in Frage kommen, ist noch nicht sicher.

Im weiblichen Geschlecht ist die erste Anlage ganz ähnlich; es entstehen dann aus den wuchernden Epithelsträngen keine offenen Röhrchen, sondern rundliche Zellhaufen, die „Follikel“, die in ihrem Innern je ein Ei enthalten. Beim Säugetier wandeln sich diese „Primordialfollikel“ um, sie wachsen an, es entsteht ein mit Flüssigkeit erfülltes Bläschen, in dem die mehrschichtig gewordenen Follikel- oder „Granulosazellen“, welche die Wände auskleiden, in einem Vorsprung, dem Eihügel, das Ei umgeben. Um den Follikel, der jetzt Graafscher Follikel genannt wird, bilden sich zwei Bindegewebsschichten, von denen die innere, die „Theca interna“, blutgefäßreich ist und zahlreiche Zellen enthält. Diese Bindegewebszellen und die Follikelzellen bereiten das erste der weiblichen Sexualhormone, das Follikelhormon oder „Östron“. Der reife Follikel wandert an die Oberfläche, reißt, die Eizelle fällt in die Leibeshöhle und wird vom Eileiter aufgenommen.

Wird das Ei befruchtet, so bildet sich aus dem Follikelrest der Gelbkörper oder das Corpus luteum graviditatis. Zwischen die Granulosazellen wuchern Zellen der Theca interna und Blutgefäße ein, die Granulosazellen und die eingewanderten Thecazellen werden durch Aufnahme von gelben Farbstoffen, den Lipoiden, zu „Luteinzellen“. Es bildet sich ein großes dauerndes Organ, das eine wichtige innersekretorische Bedeutung hat; bleibt das Ei unbefruchtet, so kommt es zwar auch zur Bildung eines Gelbkörpers, der aber klein bleibt und bald wieder verschwindet. Der Gelbkörper sondert das zweite der weiblichen Sexualhormone, das Gelbkörperhormon oder *Progesteron*, ab.

Die Aufgabe des Eierstocks ist also zunächst die Bildung reifer, befruchtungsfähiger Eier. Eine zweite ist die Bildung von Hormonen, die für das weitere Schicksal der befruchteten Eizellen zu sorgen haben. Diese gleiche Doppeltätigkeit der Keimzellenbildung und der Hormonausscheidung gilt, wie wir wissen, aber auch für die männliche Keimdrüse.

# Die Keimdrüsenhormone.

## Stofflicher Aufbau der Keimdrüsenhormone.

**1. Männliches Sexualhormon: Testosteron.** Wir kennen heute drei Keimdrüsenhormone, ein männliches und zwei

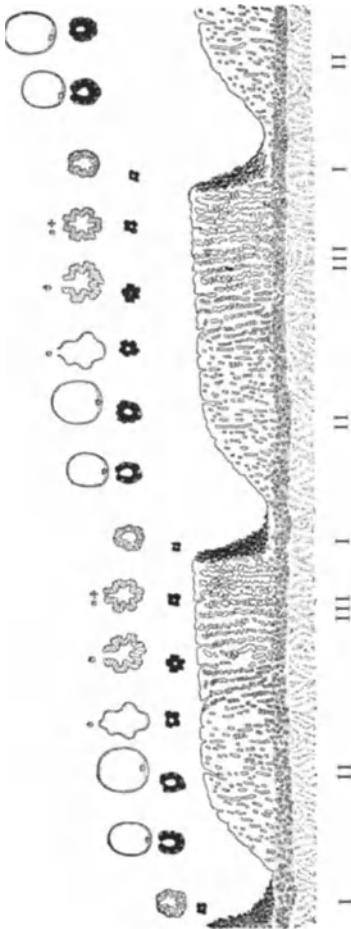


Abb. 20 a. Schema der periodischen Veränderungen von Uterusschleimhaut, Follikel und Gelbkörper bei den Menstruationszyklen. I) Blutung und Abstoßung der Schleimhaut; II) Aufbau: Follikelhormonwirkung; oben: Follikelreifung und Austritt des Eies; III) Aufbau: Gelbkörperwirkung: drüsige Umwandlung der Schleimhaut oberste Reihe Gelbkörperbildung gestrichelt, schwarz: Degeneration der vergänglichen Gelbkörper der Menstruation. (Nach Schröder.)

weibliche. Aus ihrem Wirkungsbereich der Ausbildung der sekundären Geschlechtscharaktere mußte man als Testobjekt ein solches wählen, das eine möglichst quantitative Auswer-



tung gestattet. Für das männliche Keimdrüsenhormon erwiesen sich dafür zwei Teste besonders brauchbar; das eine ist der „Hahnenkamm“- , das andere der „Vesikulärdrüsen-test“ beim Nagetier. Im ersten Fall mißt man die Vergröße-

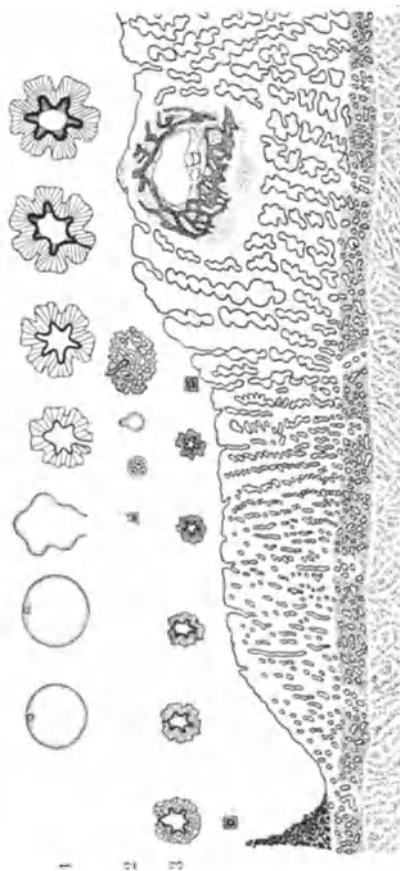
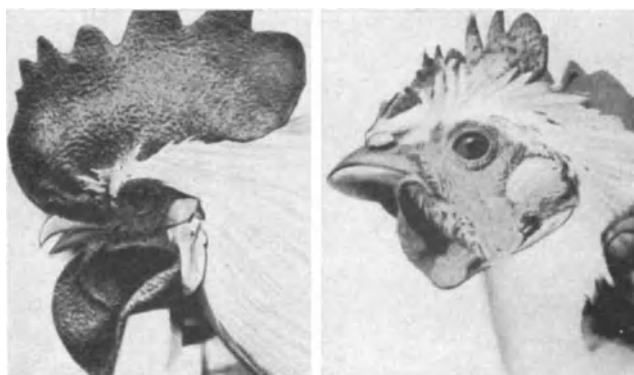


Abb. 20b. Schema der Schwangerschaftsveränderungen. Unten: Uterusschleimhaut und Einbettung des Eies; darüber: 1. Follikel und Schwangerschaftsgelbkörper des sich einbettenden Eies, 2. Erste Eientwicklung, 3. Die letzten vergänglichen Gelbkörper der Menstruation. (Nach Schröder.)

rung des beim kastrierten Hahn rückgebildeten Kammes (Abb. 21), im zweiten die histologische Veränderung besonderer Anhangdrüsen des männlichen Geschlechtsapparates der kastrierten Ratte und Maus bei Behandlung mit männlichen Geschlechtshormonextrakten.

Dabei zeigte sich, daß nicht nur die Hoden, sondern auch andere Gewebe, wie das Blut, ja sogar der Harn des Mannes Sexualhormonwirkung zeigen; so ergaben z. B. Extrakte aus 400 ccm Harn eine Vergrößerung von 20% beim Hahnenkamm, was einer Hahnenkammeinheit entspricht. Männerharn stellte schließlich das Ausgangsprodukt für die Gewinnung eines kristallisierten hochwirksamen Sexualstoffes „Androsteron“ durch Butenandt 1931 dar (15 mg aus 25 000 l Harn). 1935 gelang Laqueur aus Stierhoden die Gewinnung eines dem Androsteron sehr ähnlichen Stoffes, des



a

b

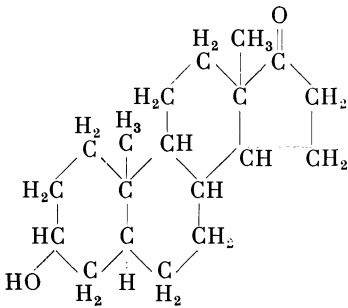
Abb. 21. a Kastrierter Hahn, 3½ Monate, mit männlichem Sexualhormon behandelt; b derselbe Hahn, nachdem die Behandlung seit 2½ Monaten abgebrochen ist. (Nach Freud, Laqueur und Pompeu aus Höber.)

Testosterons, das noch wirksamer als das Androsteron sich erwies.

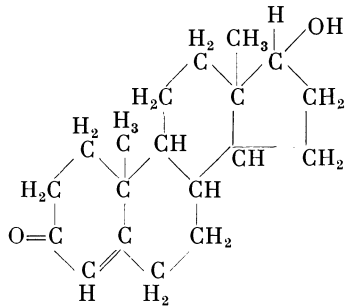
Die Formel beider Stoffe zeigt ein Ringskelett, das auch dem körpereignen Cholesterin zukommt. Man nennt derartige Stoffe „Sterine“. Wir werden sehen, daß auch den weiblichen Sexualhormonen eine ähnliche Struktur eigen ist.

Bei den weiblichen Sexualhormonen haben wir zwei selbständige Hormone des Eierstocks erwähnt, das Hormon des Follikelapparates und das im Gelbkörper gebildete Progesteron.

**2. Follikelhormon.** Das Follikelhormon, das ja infolge seiner Entstehung im reifenden Follikel im Körper naturgemäß vor dem Hormon des Gelbkörpers gebildet wird und auftritt, besitzt die erste Aufbauwirkung auf die Gebärmutter des weiblichen Organismus. Bei Ratten und Mäusen, welche periodische Brunsttätigkeit haben, in denen ähnlich wie bei den höheren Säugetieren periodische Auf- und Abbauerscheinungen der Uterusschleimhaut unter der Einwirkung der Keimdrüsenhormone vor sich gehen, macht auch die Schleimhaut der Scheide gesetzmäßige Veränderungen durch, die der Veränderung des Uterus parallel gehen und leicht in Scheidensekretabstrichen zu erkennen sind. Vier solcher Phasen



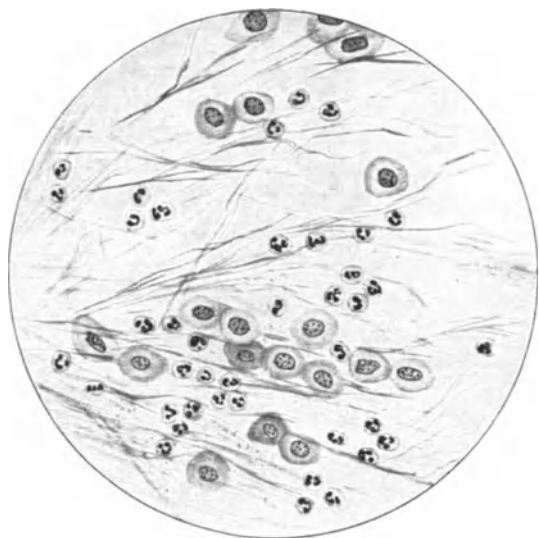
Androsteron  $C_{19}H_{30}O_2$



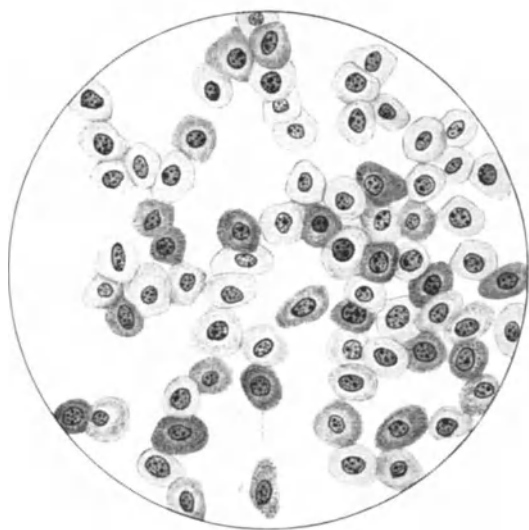
Testosteron  $C_{19}H_{28}O_2$

kann man unterscheiden: Ruhe, Vorbereitung, Brunst und Abbau. In der Ruhe (Diöstrus) ist die Scheidenabsonderung schleimig, mit Epithelzellen und weißen Blutkörperchen erfüllt, in der Vorbereitung (Proöstrus) zeigen sich viele Epithelzellen; die Brunst (Östrus) ist bezeichnet durch charakteristisch verhornte Zellen, die „Schollen“, in der Nachbrunst (Metöstrus) wird die Absonderung der Scheide schleimig und mit Zellen und weißen Blutkörperchen erfüllt wie bei Beginn der Periode (Abb. 22).

Ursache dieser Veränderung ist das Follikelhormon. Will man aber eine Maus zur Prüfungsreaktion verwenden, muß man sie verhindern, von sich aus Follikelhormone zu erzeugen; man muß sie kastrieren, da dann mit dem herausgenommenen Organ die Möglichkeit der Hormonbildung ent-

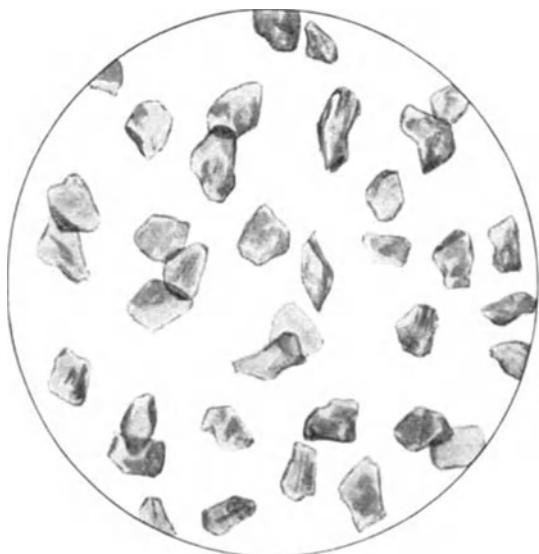


1



2

fällt. Eine kastrierte Maus erlebt eben keine Brunstzyklen und wird dadurch zum Prüfungsobjekt geeignet, da jetzt bei ihr durch Einspritzung des zu prüfenden Follikelhormons im Versuch jederzeit sich die biologischen Vorgänge der Brunst abrollen lassen, die man durch Ausstriche der Scheidenabsonderung zu prüfen imstande ist. Die Substanzmenge, die bei Einspritzung unter die Haut (bei der kastrierten Maus) in



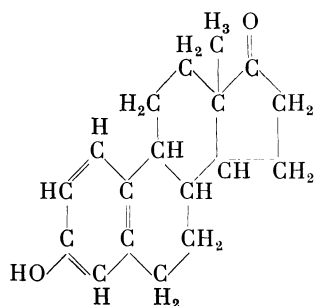
3

Abb. 22. Scheidensekret der weißen Maus. 1 Ruheperiode. Sekret schleimig mit Epithelzellen und weißen Blutkörperchen. 2 Vorbereitung. Viel Epithelzellen. 3 Brunst. Schollen = verhornte kernlose Zellen. (Nach Zondek.)

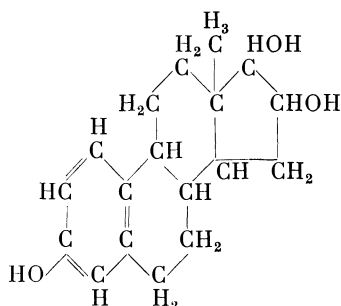
etwa 36–60 Stunden das Auftreten der „Schollen“ auslöst, ist dann die Mäuse-Einheit ME. (Allen-Doisy-Test). Es gibt — auch beim Menschen — drei sehr nahe verwandte Follikelhormone im weiblichen Körper, die alle im Allen-Doisy-Test sich als wirksam erweisen. Das „Östron“  $C_{18}H_{22}O_2$  (von Östrus = Brunst), das Östriol  $C_{18}H_{24}O_3$  (Östrus, tri — ol = drei Alkohol) und das am stärksten wirksame Östradiol  $C_{18}H_{24}O_2$ , das vielleicht das eigentliche Follikel-

hormon darstellt, von dem sich die beiden andern erst ableiten. (Östrus, di-ol = zwei Alkohol = OH-Gruppen.)

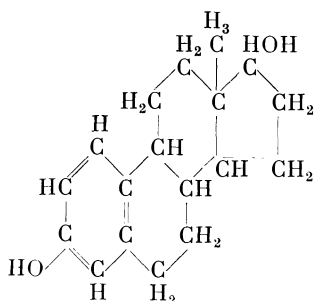
Internationale Einheit ist  $0,1 \gamma = 1/10000$  mg Östron, das ungefähr 5 ME. = Mäuseeinheiten entspricht.



Östron Follikelhormon  $C_{18}H_{22}O_2$



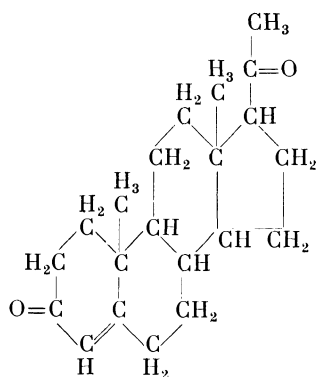
Östriol  $C_{18}H_{24}O_3$



Östradiol  $C_{18}H_{24}O_2$

**3. Gelbkörperhormon: Progesteron.** Für das Hormon des Gelbkörpers dient seine charakteristischste Wirkung zugleich als Test. Das Gelbkörperhormon bedingt die drüsige Umwandlung der durch das Follikelhormon aufgebauten Uterusschleimhaut zur Vorbereitung der Festsetzung und ersten Entwicklung des befruchteten Eis. Man benutzt dazu den Uterus junger Kaninchen, die mit Follikelhormon vorbehandelt werden, und testet nach dem Ausmaß der Schwangerschaftsumbildung der Uterusschleimhaut die Wirksamkeit des Gelbkörperhormonextraktes. Neuerdings hat man eine charakteristische Wirkung des Progesterons auf das Lege-

röhrenwachstum des weiblichen Bitterlings beobachten können. Vielleicht wird sich dieser relativ leicht durchzuführende Test ebenfalls bewähren. Auch das Gelbkörperhormon ist, obwohl es im Gelbkörper nur in sehr geringen Mengen enthalten ist — (aus etwa 100 kg Schweinovarien erhielt man etwa 50 mg) —, in seiner Zusammensetzung und seinem Aufbau bekannt.



Progesteron  $C_{21}H_{30}O_2$

Es zeigt sich wieder das charakteristische Vierringskelett und eine große Ähnlichkeit besonders mit dem männlichen Geschlechtshormon Testosteron. Die in den letzten Jahren durchgeführte Erforschung der Sexualhormone, der der Nachweis des Aufbaus des Cholesterins vorausging, von dem sich die Keimdrüsenhormone vermutlich ableiten, stellt eines der glänzendsten Kapitel der Hormonforschung überhaupt dar.

### *Bildung und biologische Bedeutung.*

**1. Männliches Sexualhormon.** Wir haben bei der Schilderung der Bildung der Keimdrüsen schon erwähnt, daß bei den männlichen Gonaden drei Zellarten als Bildner des männlichen Keimdrüsenhormons in Frage kommen: das sind die Samenzellen, die Sertoli-Gerüstzellen der Samenkanälchen sowie die Leydigischen Zellen des Bindegewebes. Heute wird meist den Leydigischen Zellen die Hauptfunktion bei der Hormonbildung zugeschrieben, neben anderem auch aus der

Erfahrung, daß bei Sterilisierung durch Unterbindung der Samenleiter zwar das samenbildende Gewebe weitgehend rückgebildet wird, während die Leydig'schen Zwischenzellen erhalten bleiben und zugleich der Geschlechtstrieb und die Hormonbereitung des Hodens gewahrt bleiben. Aber ob dabei das keimbildende Gewebe ohne Bedeutung für die Hormonbildung ist, ist damit noch nicht gesagt. Für die Anwendung des Sterilisationsgesetzes zur Verhütung erbkranken Nachwuchses aber ist damit doch die Tatsache gegeben, daß trotz künstlicher Unfruchtbarmachung das Triebleben und der hormonale Aufbau der Persönlichkeit gewahrt bleiben kann. Sterilisierung bedeutet unter diesen Umständen etwas grundsätzlich anderes als Kastration. — Über die biologische Bedeutung der männlichen Hormone aber kann ich mich nach dem Gesagten kurz fassen. Sie ergibt sich zur Genüge aus den geschilderten Folgen der Kastration, die eben aus dem Ausfall der männlichen Sexualhormone zu erklären und herzuleiten sind. Auch sind weitgehende Schwankungen der hormonalen Tätigkeit der männlichen Keimdrüsen zwar bei Tieren mit jahreszeitlich bedingtem Geschlechtsrhythmus bekannt und wohl durch die klimatischen Einflüsse bedingt, aber beim Menschen und vielen tropischen Tieren nicht nachzuweisen. Die Bereitung der männlichen Keimdrüsenhormone erfolgt in langsam nachlassender Menge bis ins hohe Alter hinein.

**2. Bildung und biologische Bedeutung der weiblichen Sexualhormone.** Anders steht es im weiblichen Geschlecht. Schon die Tatsache, daß hier zwei Sexualhormone vorkommen, die ihre besondere Bedeutung haben, verlangt eine Klarstellung ihrer Aufgaben und ihrer Tätigkeit; dann aber ergeben sich durch die Aufgabe des weiblichen Geschlechts zur Erhaltung der Art in Schwangerschaft, Geburt und Ernährung des Neugeborenen derart vielseitige und wechselnde Anforderungen an den weiblichen Körper und seine Sexualhormone, daß eine eingehendere Schilderung notwendig ist.

Schon die Entstehung der beiden Eierstockhormone, das eine im reifenden Follikel, das andere im nachträglich nach dem Freiwerden des Eis umgewandelten Restkörper, also



ihre zeitliche Hintereinanderschaltung, zeigt ihren verschiedenen Wirkungsbereich.

Das Follikelhormon hat die ersten Aufgaben zu erfüllen. Es bewirkt die Entwicklung der weiblichen sekundären Geschlechtsmerkmale, kann also die Kastrationsfolgen rückgängig machen. Es bedingt besonders die Entwicklung des jugendlichen zum reifen Eileiter (i. w. S. = Müllerscher Gang). Es hat auch die Aufbauvorgänge der Uterusschleimhaut in den Brunstzyklen der niederen oder den Menstruationszyklen der höheren Säuger zu vollbringen. Es ist ja bekannt und schon erwähnt, daß gleichzeitig mit der periodischen Eireifung im Eierstock bis zum Untergang des nicht befruchteten Eis periodische Veränderungen der Gebärmutter Schleimhaut auftreten, die von den Hormonen des Eierstocks abhängig sind. Die erste Phase, die „Aufbauphase“, der Uterusschleimhaut ist das Werk des Follikelhormons des reifenden Follikels. Es findet dabei eine starke Durchblutung, eine Schwellung der Schleimhäute statt und ein erstes Anwachsen der Schleimhautdrüsen. Dann platzt der Follikel, das Ei tritt aus, und die Umwandlung des Restfollikels zum Corpus luteum setzt ein. Die zweite oder „Sekretionsphase“ beginnt, sie ist vor allem bezeichnet durch ein starkes Anwachsen und eine Veränderung der Drüsen, die zu sezernieren beginnen. Die Durchblutung und Auflockerung wird stärker. In diese Zeit fällt die stärkste Ausbildung des Gelbkörpers. Die Sekretionsphase steht unter der Wirkung des Progesterons. Wird das Ei nun nicht befruchtet, so geht es zugrunde, und es beginnt wieder ein Abbauprozess. Dabei wird ein Teil der Uterusschleimhaut ausgestoßen, es finden Blutungen statt, die monatliche Menstruation. Nach Aufhören der Blutung wird die Schleimhaut nun wieder aufgebaut, und der nächste Menstruationszyklus beginnt. Der Eiaustritt findet also etwa in der Mitte eines Menstruationszyklus statt.

Das Follikelhormon des Eierstocks ist also das *Brunsthormon*, das den Aufbau des Uterus und seiner Schleimhaut wie das Anwachsen und Reifen des kindlichen bedingt. Daneben bewirkt es ein Anwachsen der Milchdrüsen, ein seelisches und körperliches Bereitwerden, kurz, es ist das Vor-

bereitungshormon der Zeugung. Auf den Eierstock selber aber hat es keinen Einfluß, der wird beherrscht von einer höheren Instanz, die wir gleich besprechen müssen, der Hypophyse.

Trotz dieser tiefgreifenden und typischen Wirkungen des Follikelhormons auf den weiblichen Organismus beschränkt sich sein Vorkommen nicht auf das weibliche Geschlecht. Ganz abgesehen von dem Ausnahmefalle, daß der Hengst fast ebensoviel Follikelhormon ausscheidet wie die trächtige Stute, ist das „Östron“, freilich in geringen Mengen, beim Mann und bei männlichen Wirbeltieren nachgewiesen. Follikelhormon kommt aber auch bei Pflanzen vor, z. B. in Palmkernen, oder bei Wirbellosen, wie Schmetterlingsovarien, ja man hat Brunst auslösende „östrogene“ Stoffe sogar in Bakterien sowie in Erdöl, Torf und Kohle finden und nachweisen können. Wenn auch noch nicht in allen Fällen die absolute Gleichartigkeit dieser brunstauslösenden Stoffe mit dem Follikelhormon „Östron“ sicher ist, so scheint trotzdem seine Verbreitung eine sehr weitgehende zu sein. Es ist vielleicht ehemals ein unspezifisches Wachstumshormon gewesen, da man in diesen Fällen von einer „geschlechtsspezifischen“ Wirkung nichts hat nachweisen können.

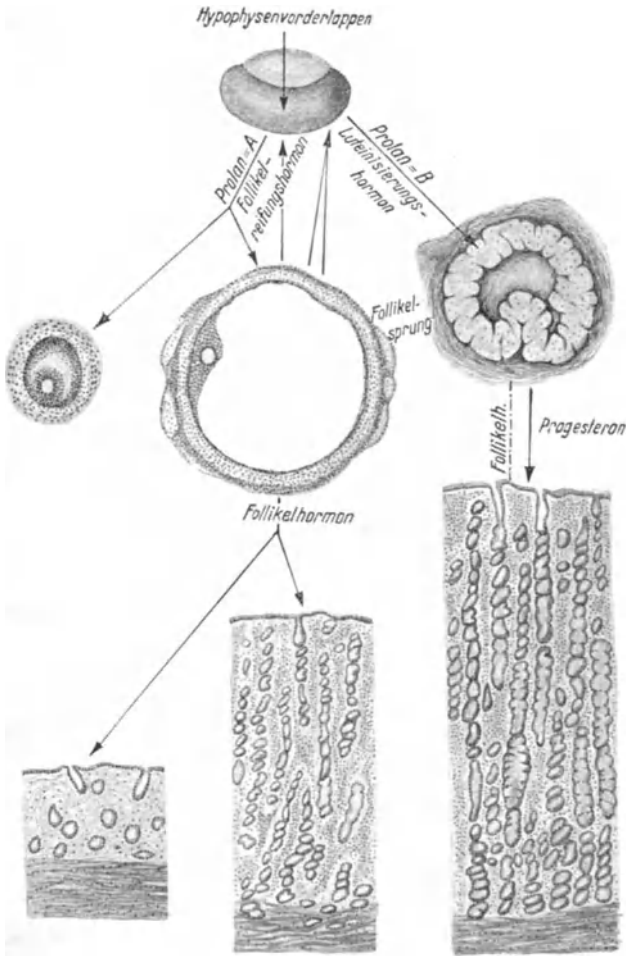
Im Gegensatz zum Follikelhormon ist die Aufgabe des Gelbkörperhormons Progesteron eine streng begrenzte. Es hat die drüsige Umwandlung der Uteruswand zur Folge, eine Vorbedingung zur Festsetzung und ersten Entwicklung des befruchteten Eis. In dem Menstruationszyklus, dem „unfruchtbaren Fortpflanzungszyklus“, ist seine Wirkung beschränkt, genau so wie das Corpus luteum nur eine beschränkte Dauer zeigt und bald zurückgebildet wird. Die eigentliche Aufgabe entfaltet sich bei Befruchtung des Eis, dem natürlichen Ziel der Menstruationsperiode, in den darauffolgenden Vorgängen der Schwangerschaft, wobei aber auch dem Follikelhormon besondere und wichtige Aufgaben zufallen. Indes wollen wir darauf erst eingehen nach Besprechung des Einflusses, den die Hypophyse auf die bisher geschilderten Vorgänge ausübt.

## X. Beziehung von Keimdrüse und Hypophyse.

Ich sagte eben, daß das Follikelhormon auf den Eierstock selbst, abgesehen von einem wahrscheinlichen Einfluß auf die Eizelle, keine Wirkung hat, mindestens keine direkte. Die Aufgabe der Keimdrüse ist vielseitig genug. Einmal hat sie die Keimzellen zu liefern, dann die Hormone aufzubauen, welche die Entwicklung der befruchteten Keime im Uterus gewährleisten, schließlich die sekundären Geschlechtsmerkmale zur Entfaltung zu bringen, die körperliche und geistige Entwicklung von Mensch und Tier in ihren Phasen zu überwachen und die Leistungsfähigkeit des Organismus als Anreger des ganzen innersekretorischen Systems aufrechtzuerhalten. Dennoch wäre es falsch, würden wir die Keimdrüsen allzusehr in den Mittelpunkt des innersekretorischen Geschehens setzen; werden sie doch selbst beeinflußt und beherrscht von der geheimnisvollen innersekretorischen Drüse der Hypophyse, die am Zwischenhirnboden sitzt und die eigentlich ein innersekretorisches Zentrum, eine übergeordnete Instanz für das Zusammenwirken der innersekretorischen Organe, darstellt. Wir wollen auf die Hypophyse später noch eingehen, hier interessiert uns zunächst ihr Einfluß auf Wachstum und Arbeit der Keimdrüsen. Da ist zu sagen, daß der Vorderlappen der Hypophyse als Beherrscher, „als Motor der Sexualfunktion“, angesprochen werden muß; wird er zerstört, so bilden sich die Keimdrüsen zurück, wird ein Vorderlappen einem jungen, unreifen Tiere eingepflanzt, so entwickeln sich Keimdrüse und Geschlechtsapparat in überstürzter Weise. Wesentlich ist dabei die Entwicklung der *Keimdrüse* durch das Hormon des Hypophysenvorderlappens, denn die Beeinflussung des Geschlechtsapparates ist ja eine **Funktion** des Follikelhormons, also nur eine mittelbare Folge der Hypophysenhormone. Der Unterschied zwischen der Wirkung des keimdrüsenwirksamen (gonadotropen) Hormons des Hypophysenvorderlappens und des Hormons der Keimdrüse selber ist damit der, daß die Hypophyse die Keimdrüse, diese dann die übrigen Teile des Geschlechtsapparates anregt und beeinflusst; das Hypophysenhormon wird also im Unterschied zu

der besprochenen Wirkung des Follikelhormons im *kastrierten Tier keinen Einfluß* ausüben können. Das Hypophysenhormon ist damit das *übergeordnete* Hormon, es bewirkt die *Reifung des Eierstocks* und setzt seine Hormonproduktion in Gang. Dabei lassen sich zwei verschiedene Phasen der Hypophysenwirkung auseinanderhalten, die von zwei verschiedenen Hypophysenhormonen, dem „Prolan“ A und B, beherrscht werden. Die erste ist die Zeit des Prolans A, die *Vorbereitungsphase*, in der der Eierstock heranwächst, die Follikel reifen und das Follikelhormon ausgeschüttet wird. Es ist die Phase des Eileiterwachstums, der Brunst, der Follikelhormonwirkung, also der Vorbereitungszeit des mütterlichen Organismus zur Empfängnis (s. Abb. 23).

Die zweite Phase ist beherrscht von der Fürsorge des mütterlichen Körpers für den wachsenden Keim. Die Uterusdrüsen sezernieren, die Uteruswandung bereitet sich vor für die Festsetzung und Ernährung des befruchteten Eis. Es ist die Zeit der Gelbkörperhormonwirkung, der Zeit der *Schwangerschaftsumwandlung* des Eileiters. Sie steht unter der Herrschaft des Prolans B. Damit ist die Hypophyse der Anreger der Keimdrüsen, der Motor der „Geschlechtstätigkeit“; denn auch im männlichen Geschlecht oder bei den niederen Wirbeltieren ist die Ausbildung und die Tätigkeit der Keimdrüsen abhängig von der Bildung und Ausscheidung der vom Hypophysenvorderlappen erzeugten „keimdrüsenwirksamen“ „Geschlechtshormone“. Der Hypophysenvorderlappen ist das *übergeordnete* Organ, von dessen Arbeit das Geschick der Keimdrüsen abhängt. Nicht die Keimdrüse selber, die *Hypophyse ist der Auslöser des Geschlechtszyklus und seiner Rhythmen!* Aber die Keimdrüse hat Rückwirkungsmöglichkeiten auf die Hypophyse, und zwar zunächst dadurch, daß reichlich ausgeschiedenes Keimdrüsenhormon hemmend auf die Ausschüttung keimdrüsenwirksamer Hormone des Hypophysenvorderlappens zurückwirkt (einfacher Pfeil vom reifen Follikel zur Hypophyse in Abb. 23); fehlt die Hemmungswirkung der Keimdrüsenhormone, wie z. B. bei Herausnahme der Keimdrüsen, so ergibt sich das merkwürdige Bild, daß beim Kastraten die Hypophyse viel mehr keimdrüsenwirksames Hormon



**Abb. 23.** Der Hypophysenvorderlappen scheidet zunächst das Follikelreifungshormon Prolan A aus, welches die Follikel zum Reifen bringt und die Follikelhormonausschüttung anregt. Das Follikelhormon bedingt dann den ersten Aufbau der Uterusschleimhaut. Kurz vor oder bei dem Follikelsprung scheidet der Hypophysenvorderlappen infolge der Rückwirkung starker Follikelhormonmengen das Prolan B aus, welches Follikelsprung und Gelbkörperbildung veranlaßt. Das vom Gelbkörper gebildete Gelbkörperhormon Progesteron bewirkt die drüsige Umwandlung der Uterusschleimhaut. (Nach Zondek.)

ausscheidet als bei normalen Tieren, freilich ohne daß diese Hormone im keimdrüsenlosen Tierkörper ihre Wirkung ausüben können. Man kann aber einmal histologisch die gesteigerte Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens beim Ka-

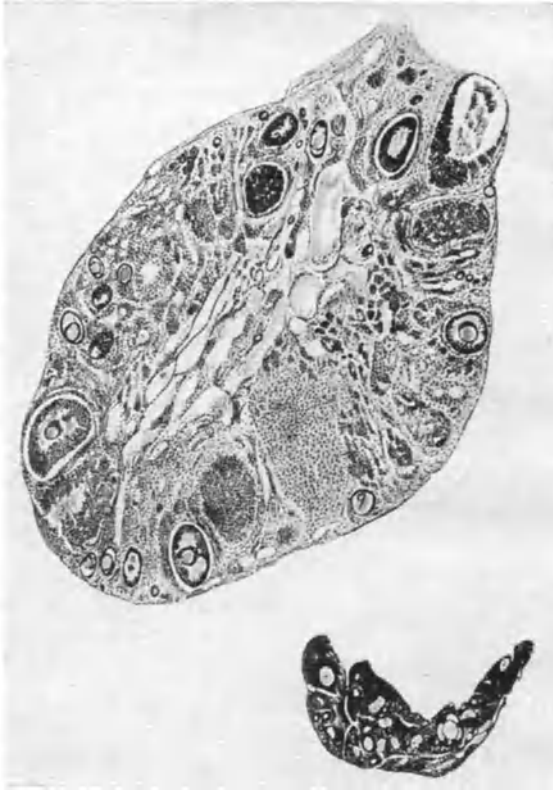


Abb. 24. Unten: rechter Eierstock einer alten Maus; oben: linker Eierstock derselben Maus nach Prolanbehandlung. (Nach Zondek.)

straten sehen und durch Verpflanzung in ein unentwickeltes Tier nachweisen, daß die Kastratenhypophyse sehr viel stärkere Wirkungen entfaltet als die Hypophyse eines normalen Tieres. Zum zweiten aber scheint die starke Ausschüttung des Follikelhormons die Umstellung der Hypophyse zur Bildung

des Luteinisierungshormons Prolan B zu bedingen (zweifacher Pfeil vom reifen Follikel zur Hypophyse in Abb. 23). Die Wechselwirkung zwischen Hypophyse und Keimdrüse kann man sich also danach so vorstellen, daß *zunächst* die Hypophyse ihre Wirksamkeit durch Ausschütten der keimdrüsenwirksamen Hormone entfaltet und dadurch die Keimdrüse zur Tätigkeit anregt, daß dann die Keimdrüsenhormone ausgeschüttet werden und ihrerseits die Hypophyse bremsen und auch regulieren. Danach ist das Hypophysenhormon zwar das primäre, aber nicht das allein beherrschende; ohne Prolan ist aber ein Arbeiten der Keimdrüsen nicht möglich. Ist das richtig, so müßte man erwarten, auch durch Einpflanzung von Hypophysen aus jungen Tieren bei älteren Tieren mit erloschener Keimdrüsentätigkeit „Verjüngungserfolge“ (Abb. 24) erzielen zu können, und in der Tat gelingt es durch solche Versuche, alte Tiere erneut zur Geschlechtsfrische zu bringen, also eine Wiederbelebung in dem Sinne zu erzeugen, wie wir das bei den Keimdrüsenhormonen beschrieben haben. Doch sind hierbei Erfolge nur so weit zu erwarten, solange die körpereigenen Keimdrüsen der alten Tiere noch auf Reize ansprechen, d. h. noch durch Prolanausschüttung zur Tätigkeit angeregt werden können.

Jetzt endlich kommen wir so langsam dazu, auf die Vorgänge einzugehen, die sich im Verlauf eines Geschlechtszyklus, der Brunst, Menstruation sowie der Schwangerschaft abspielen.

## **XI. Rhythmus des Keimdrüsen-geschehens.**

Fortpflanzung und Schwangerschaft.

Brunst- und Menstruationszyklen.

Bei der Brunsttätigkeit der meisten Säugetiere tritt der Follikelsprung, das Austreten des reifen Eis aus dem Eierstock in den Eileiter, in der ersten Hauptphase der Brunst ein, die durch das Eierstockshormon Östron bedingt ist, und zwar geschieht dies bei den meisten Tieren ohne besondere äußere Einflüsse, bei manchen aber, wie bei Kaninchen und

Katzen, unmittelbar nach der Begattung. Gerade diese Tiere zeigen nun den Vorgang der Auslösung des Follikelsprungs in besonders deutlicher Weise. Wird nämlich bei einem Kaninchen die Hypophyse herausgenommen, so tritt der Follikelsprung nicht mehr ein; folgt die Herausnahme der Hypophyse ein bis zwei Stunden nach der Begattung, so ist das gleiche der Fall; erfolgt aber die Entfernung der Hypophyse erst 10—12 Stunden nachher, so wird der Follikelsprung durchgeführt, und zwar offenbar, weil in der Zwischenzeit die Hypophyse genügend keimdrüsenwirksames Hormon auszuschütten Gelegenheit hat. Da man nun umgekehrt durch Einspritzen des Hypophysenvorderlappenhormons Prolan bei geschlechtsreifen Kaninchen jederzeit den Follikelsprung auslösen kann, so ist es klar, daß der Vorgang des Eiaustritts aus dem Eierstock in den Eileiter beherrscht wird durch die plötzliche vermehrte Ausschüttung des keimdrüsenwirksamen Hormons des Hypophysenvorderlappens. Offenbar ist hier der Vorgang so, daß die Begattung als Reiz auf die Hypophyse wirkt, daß jetzt keimdrüsenwirksames Hormon in vermehrtem Maße ausgeschieden wird, im Blut an den Eierstock gelangt und hier den Follikelsprung bedingt. Durch den Vorgang der Koppelung von Begattung und Eintreten des befruchtungsfähigen Eis in den Eileiter wird hier die Befruchtungsmöglichkeit außerordentlich erleichtert. Bei den anderen Tieren ist diese Koppelung nicht durchgeführt, trotzdem kann man, wenn auch erst in etwas längerer Zeit, durch erhöhte Prolanzufuhr den Follikelsprung auslösen; also auch hier ist der Follikelsprung abhängig vom Hypophysenvorderlappen, und zwar ist dazu eine erhöhte Prolanausschüttung nötig, die sog. „Sprungdosis“, die mindestens doppelt so groß sein muß wie die „Reifungsdosis“, welche die Follikelfeifung bedingt.

#### 1. Phase.

Wir haben damit bisher bei der Brunst für die erste vorbereitende Phase zusammenfassend festzustellen: zuerst Ausschüttung keimdrüsenwirksamer Hormone des Hypophysenvorderlappens, Reifung des Eierstocks und der Follikel, Ausscheidung des Follikelhormons und dadurch bedingtes



Wachsen und vorbereitender Aufbau des Uterus und seiner Schleimhaut, Auftreten der Brunst, körperliche und seelische Bereitschaft, dann erhöhte Ausscheidung des Hypophysenprolans, Platzen des reifen Follikels, entweder von selbst oder unter dem Reiz der Begattung, Austreten des reifen Eis aus dem Eierstock in den Eileiter (s. Abb. 23). Damit ist die erste Phase beendet. Nur in der Brunst, dem „Östrus“, sind die Tiere fortpflanzungsfähig, nur hierbei zeigen sie Begattungstrieb. Die Brunstperioden aber sind abhängig von Organisation, Lebensart und Klima.

## 2. Phase.

Was geschieht mit dem Eintritt des reifen Eis in den Eileiter? Zur Festsetzung des Eis ist die Umwandlung der Uteruschleimhaut nötig, die sog. „prägravid“ Umwandlung, bei der die Schleimhaut reicher mit Blut versorgt, aufgelockert und die Plazentabildung vorbereitet wird, während die Uterusdrüsen sich entwickeln, größer und weiter werden und Schleim und Glykogen auszuschcheiden beginnen (s. Abb. 20 a III). Dies geschieht unter dem Einfluß des Progesteron, des Gelbkörperhormons aus den umgewandelten, zu Gelbkörpern gewordenen Follikelresten; die Gelbkörper aber werden aufgebaut unter der Wirkung des Luteinisierungshormons des Hypophysenvorderlappens (s. Abb. 23). Dieses aber scheint gebildet zu werden unter dem rückwirkenden Einfluß der frei werdenden Follikelhormonmengen beim oder kurz vor dem Follikelsprung. Mit dem Austreten des Eis aus dem Follikel wird also das Luteinisierungshormon der Hypophyse frei und bedingt dadurch Gelbkörperbildung, die Gelbkörper aber sondern das Progesteron ab und bereiten die Umwandlung des Uterus, die „prägravid Phase“, vor. Bei manchen Säugetieren wie bei den Mäusen und Ratten ist die prägravid Umwandlung abhängig von der Befruchtung des Eis; bleiben die Eier unbefruchtet, so bleiben die Gelbkörpereinflüsse zu gering, um deutliche Wirkungen auszulösen. Bei den meisten Säugern und dem Menschen aber wird die Umwandlungsphase in jedem Falle durchgeführt. Bleibt dann das Ei unbefruchtet, so muß die zwecklos aufgebaute Schleimhaut abgestoßen oder rückgebildet werden (s. Abb. 20 a I). Nur bei den höchsten Säu-

gern (den Affen) und dem Menschen kommt es dabei zu Blutungen, der sog. Menstruation oder monatlichen Blutung.

Wir sehen damit, daß die Sexualzyklen im Leben der weiblichen Säuger und der Frau beherrscht werden von einer außerordentlich komplizierten Zusammenwirkung der Keimdrüse und des Hypophysenvorderlappens, wobei die Hormone des Hypophysenvorderlappens die Bildung und Ausschüttung der Keimdrüsenhormone regulieren, die Keimdrüsenhormone aber die Umwandlung der weiblichen Geschlechtsausführungsgänge, des Uterus bewirken sowie eine Rückwirkung auf die Hormonproduktion der Hypophyse zeigen. Beim Mann wissen wir über ähnliche Vorgänge nichts, wenn auch manchmal behauptet wird, daß hier auch gewisse Geschlechtszyklen mit-schwingen. Beim männlichen Säuger aber haben wir natürlich in der Bedingtheit der Brunstperiode grundsätzlich die gleichen Verhältnisse wie beim weiblichen Geschlecht, mit dem Unterschied freilich, daß offenbar das verwickelte Zusammenarbeiten zweier verschiedener Geschlechtshormone hier nicht nötig ist. Zum mindesten wissen wir darüber nichts.

### Schwangerschaft.

So ist schon ohne Befruchtung und Keimbildung das Sexualgeschehen des weiblichen Geschlechts in dem rhythmischen Auf- und Abbau von Hypophysen- und Keimdrüsenhormonen ein viel komplizierteres als beim männlichen. Wieviel verwickelter aber werden erst die hormonalen Geschehnisse, wenn der Vorgang der Eireifung und der Aufnahmebereitschaft des Eileiters zu dem von der Natur gewollten Endzweck der Befruchtung und Schwangerschaft führt! In dem Augenblick, in dem sich das befruchtete Ei in der Uterusschleimhaut einnistet, entwickelt sich der *Gelbkörper*, der sonst bald zurückgebildet wird, zu einer großen innersekretorischen Drüse (Abb. 20b). Das ausgeschiedene Gelbkörperhormon beeinflusst die Uterusschleimhaut, die stärker mit Blutgefäßen versorgt wird, um im Verein mit den Hüllen des Embryos die zottenartigen Fortsätze entwickeln, ein eng verflochtenes, außerordentlich bluthaltiges Gebilde, die Plazenta oder den Mutterkuchen, entstehen zu lassen. In der Plazenta tritt der

mütterliche Blutkreislauf mit dem Blutkreislauf des Embryos in die engste Berührung, so daß Nährstoffe und Sauerstoff des Mutterblutes in das Blut des Keims übertreten und ihn ernähren können, während umgekehrt der Embryo seine Stoffwechselschlacken in das Blut der Mutter abgeben kann. Darüber hinaus hat der wachsende Keim starke hormonale Bedeutung für den mütterlichen Körper. Es hat sich gezeigt, daß die Epithelzellen des embryonalen Teils der Plazenta (die Chorionzellen) reichliche Mengen von Follikelhormon sowie von Luteinisierungshormon an das mütterliche Blut abgeben. Das Luteinisierungshormon bedingt in erster Linie die Ausbildung des Corpus luteum graviditatis und damit die starke Zunahme des Gelbkörperhormons. Dies gilt vor allem für die erste Zeit der Schwangerschaft. Nach dem 4. Monat wird der Gelbkörper rückgebildet, und die Chorionzellen liefern nun das weiterhin ausgeschiedene Progesteron selber. Die Ausscheidung dieser Hormonmengen wird zum Teil klar durch die besonderen Aufgaben, die sie während der Schwangerschaft zu erfüllen haben. Vor allem das Follikelhormon hat für die Vergrößerung des Uterus und das Stärkerwerden der Uterusmuskulatur, ferner für das Lockerwerden der Beckenfugen, der „Symphyse“, zur Erleichterung der Geburt und für das Anwachsen der Milchdrüsen zu sorgen, während dem Progesteron die Aufgabe zufällt, einmal das Reifen weiterer Follikel und Eier im Eierstock zu verhindern, zum zweiten den Uterus gegen die wehenfördernde Wirkung des im Blut kreisenden Hypophysenhormons „Oxytocin“ unempfindlich zu machen und dadurch in Ruhestellung zu erhalten. Kurz vor der Geburt nimmt der Progesterongehalt ab, der Uterus wird unter der stark vorherrschenden Follikelhormonwirkung empfindlich und aufnahmebereit für das wehenfördernde Hypophysenhormon, das die Geburt einleitet.

Bei Tieren ist diese Vermehrung der Keimdrüsenhormone während der Schwangerschaft oft viel weniger deutlich. Die besonderen Verhältnisse der polyhormonalen (polys = viel) Schwangerschaft, wie sie beim Menschen und manchen Tieren wie den höheren Affen und der trächtigen Stute ausgebildet sind, haben für die Hormonforschung das Gute, daß im Harn

Schwangerer oder der trächtigen Stute ein billiges und reichliches *Ausgangsmaterial* zur Östrongewinnung vorliegt (der Prolangehalt B des Harns ist bloß bei der Frau so gesteigert); zum anderen aber gründet sich auf den gesteigerten Gehalt des Schwangerenharns an Luteinisierungshormon die heute beste Schwangerschaftsreaktion, die *Zondek-Aschheim-sche A-Z-Reaktion*, bei der eine kleine Menge Harn an unentwickelten Nagern ausgetestet wird und die künstliche Reifung des Geschlechtsapparates dieser Tiere durch den Prolangehalt B des eingespritzten Harns als Frühdiagnose der Schwangerschaft ausgenützt wird.

Man versucht neuerdings den kleinen Süßwasserfisch (*Rhodeus amarus*), den Bitterling, zu solch Schwangerschaftsproben heranzuziehen, da der Harn Schwangerer auf das Legeröhrenwachstum des weiblichen Bitterlings sowie auf das Hochzeitskleid des männlichen von deutlicher Wirkung ist.

Die Hemmungswirkung des Progesterons auf das Reifen weiterer Follikel und Eier im Eierstock hat natürlich die Wirkung, eine weitere Befruchtung während der Schwangerschaft unmöglich zu machen. Das ist während dieser Zeit nötig, da alle Kraft des mütterlichen Körpers dem sich entwickelnden Keim zugute kommen muß und der Körper nicht gleichzeitig sich auf Keime verschiedenen Entwicklungsalters einstellen kann. Wenn aber, wie das gelegentlich vorkommt, ein Gelbkörper über die Schwangerschaft hinaus bestehen bleibt, so ist das betreffende Tier unfruchtbar. So kommt es bei Kühen gelegentlich durch Bestehen von Gelbkörperbildung im Eierstock zu zeitweiliger Unfruchtbarkeit, und der Tierarzt pflegt dann durch eine verhältnismäßig einfache Operation den Gelbkörper zu zerdrücken.

Bei den tiefgreifenden Umstellungen, die die Schwangerschaft mit sich führt, ist es verständlich, daß auch andere innersekretorische Drüsen in Mitleidenschaft gezogen werden. Gesteigert scheint vor allem die Tätigkeit der Schilddrüse und der Nebennierenrinde. Bei Besprechung der Nebennieren wurde schon kurz auf diese Beziehung zur Keimdrüse hingewiesen. Es scheint, daß die Nebennierenrinde vor allem in der Embryonalzeit eine Bedeutung für die Entwicklung der Keim-

drüse hat. Sicher ist, daß einmal die Rindenhormone, wie das Corticosteron, enge chemische Verwandtschaft zu dem Progesteron zeigen sowie daß weitere Stoffe mit Keimdrüsenwirksamkeit, wie z. B. das Adrenosteron, in ihr vorkommen. Es scheint so, als ob die Nebennierenrinde echte Keimdrüsenhormone zu bilden imstande ist, vielleicht sogar auch keimdrüsenwirksame Stoffe ähnlich wie der Hypophysenvorderlappen. Eine Veränderung der Nebenniere während der Schwangerschaft ist daher nicht erstaunlich. Aber auch die Epithelkörperchen scheinen über das gewöhnliche Maß hinaus dabei beansprucht zu werden. Die Nebenschilddrüse hat ja für den Kalkstoffwechsel zu sorgen. Während der Schwangerschaft aber müssen Kalk und Phosphor zur Knochenbildung des werdenden Keims in erhöhtem Maße zur Verfügung gestellt werden, und die Epithelkörperchen müssen jetzt stärker in Tätigkeit treten als sonst. Es ist verständlich, daß in der Schwangerschaft infolge des vermehrten Kalkbedürfnisses des Körpers mitunter Ausfallserscheinungen, wie Neigung zu Tetanie oder Schwächung des Kalkgehalts von Knochen und Zähnen der Mutter, eintreten können. Man pflegt ja zu sagen, daß jedes Kind der Mutter einen Zahn kostet. Kalkreiche Nahrung oder Zusatz von Vitamin D, das ja neben der Nebenschilddrüse den Kalkstoffwechsel regelt, pflegt in den meisten Fällen vorbeugend und heilend zu wirken.

### Milchabsonderung, Laktation.

Auch die Entwicklung der Brust und die Bildung der Muttermilch ist eine Folgeerscheinung der während der Schwangerschaft in vermehrtem Maße ausgeschiedenen Hormone, die zur Ernährung des Kindes nach der Geburt vonnöten ist. Die Hauptaufbauarbeit leistet dabei das Follikelhormon, das von Eierstock und Plazenta geliefert wird, während später das Gelbkörperhormon mit eingreift. Letztlich aber ermöglicht wieder ein Hormon der Hypophyse, das „Prolaktin“, das zuletzt in Tätigkeit tritt, die Bildung der Muttermilch. Bei Meer-schweinchen, ja sogar bei kastrierten männlichen Kaninchen hat man durch das Prolaktin künstlich Milchbildung erzielen

können, nachdem man die Tiere mit Follikel- und Gelbkörperhormon vorbehandelt hatte. Bei Tauben wirkt es auf den Kropf, der ein milchiges Sekret absondert, bei Hühnern auf die Brütigkeit. Bei Säugetieren hat es einen deutlichen Einfluß auf das Triebleben, auf die Entwicklung der mütterlichen Instinkte (zur Pflege und zur Aufzucht der Jungen), die durch Prolaktin enthaltende Hypophysenvorderlappen-



Abb. 25. Der mit Laktationshormon behandelte Rhesusaffe drückt, solange er unter der Einwirkung des Wirkstoffes steht, das Meerschweinchen zärtlich an sich. (Nach Erhardt aus Seitz.)

extrakte wachgerufen werden können (Abb. 25). Für die Frau aber ist es klinisch wichtig, hat man doch durch das Prolaktin in Fällen mangelnder Muttermilchbildung eine wesentliche Steigerung der Milchabsonderung erreichen können.

#### Wechseljahre, Klimakterium.

Es ist verständlich, daß der weibliche Körper, der in der Geschlechtsreife auf das rhythmische Zusammenspiel von Hypophysen- und Eierstockshormonen, das Auf und Ab der Ausscheidung der verschiedenen Hormone mit seinen

Folgen des Auf- und Abbaues der Eifollikel und der Uteruswand sich hat einstellen müssen, beim Nachlassen der Geschlechtstätigkeit in den Wechseljahren in viel stärkerem Maße Ausfallserscheinungen und Störungen erkennen läßt als der Mann, bei dem die Verhältnisse offenbar viel einfacher liegen und bei dem sich der Ausfall der Geschlechtshormone erst sehr viel später und dann in einem nur langsamen Abfall und Nachlassen der körperlichen und geistigen Kräfte zu erkennen gibt.

Das Aufhören des normalen Rhythmus ist eben bei der Frau ein so tiefgreifender Umschwung der hormonalen Sekretion und bedingt eine so weitgehende Umstellung, daß die wenigsten Frauen ohne körperliche und geistige Störungen in dieser kritischen Zeit herumkommen. Meist zeigt sich erhöhte Reizbarkeit, Mangel an Konzentrationsfähigkeit, gedrückte Stimmungen und an körperlichen Erscheinungen Blutdruckschwankungen, die mit dem Gefühl von fliegender Hitze und Angstzuständen verbunden sein können und eine plötzliche Vermehrung des Blutdrucks der Haut und der Extremitäten darstellen, während die inneren Organe und das Gehirn blutleer werden können u. dgl. m. Solche Wallungen und Blutdruckschwankungen stellen meist Störungen der Gefäßnerven dar, welche durch Zusammenziehen der inneren Gefäße das Blut nach außen drängen. Bedingt sind diese Vorgänge natürlich durch Störungen des Hormongleichgewichts beim Nachlassen der Eierstockstätigkeit. Die Periode wird unregelmäßig, um zuletzt aufzuhören. Hormonal scheinen verschiedene Stadien des Klimakteriums zu bestehen, ein erstes, das durch Vermehrung des Follikelhormons gekennzeichnet ist, dem dann als weiteres ein plötzliches Versiegen der Follikelhormonausschüttung folgt, womit meist eine Rückbildung der Eierstöcke und der Eileiter, kurz des Geschlechtsapparats verbunden ist. Interessant ist es, daß dann nach Aufhören der Ausschüttung der Follikelhormone, ähnlich wie bei der Kastration, die Hypophyse in vermehrtem Maße ihr Prolan A auszuschcheiden beginnt. Es ist wohl auch hier so, daß infolge der mangelnden Bremswirkung des Geschlechtshormons auf die Hypophyse diese ihr Hormon in gesteigertem Maße bilden und ausschütten kann. Frauen in solchem Alter zeigen leicht Erscheinungen, wie sie bei Kastration sich finden. Sie werden oft in ihrem Äußeren männlicher, sie erhalten gröbere Form; Barthaare, wachsende Neigung zum Dickerwerden stellen sich ein. Alles Erscheinungen, die auch bei der Kastration in jugendlichem Alter zu beobachten waren; und das ist leicht verständlich, Ausfall der Geschlechtshormone stellt hier eben einen natürlichen, aber der künstlichen Kastration vergleichbaren Vorgang vor, der freilich in dem älteren Organismus

nicht zu den Ausmaßen der Vermännlichung und der Rückbildung der seelischen und körperlichen weiblichen Geschlechtsmerkmale führt wie bei der Herausnahme der Keimdrüsen im jugendlichen Körper.

### Körperliche und seelische Beeinflussung.

Der Körper der Frau ist damit in außerordentlich komplizierter Weise auf das Wechselspiel der Geschlechtshormone eingestellt. Schon in der *Jugendzeit* werden Follikel zur Reife gebracht, deren Eier aber nicht austreten; offenbar ist dies ein Vorgang, der nur dazu dient, dem Kinde Follikelhormon in geringem Maße zur Verfügung zu stellen. Mit der *Pubertät* tritt dann zum erstenmal Follikelsprung ein, und das reife Ei kann damit zum erstenmal in den Eileiter und Uterus übertreten, der zu seinem Empfang durch die Eierstockshormone aufgebaut und vorbereitet ist. Damit ist der weibliche Körper zur Fortpflanzung bereit. Kommt es zur Befruchtung, so setzt die Schwangerschaft ein, mit ihr Gelbkörperreifung und Plazentabildung; wird das Ei nicht befruchtet, so bleibt die Gelbkörperbildung und Progesterinwirkung auf den Uterus gering, die durch den Follikel und das Gelbkörperhormon aufgebaute Schleimhaut wird samt dem Ei nach einiger Zeit ausgestoßen, wobei es zu Blutungen aus den geplatzten Schleimhautgefäßen kommt (Menstruation). Der ganze Körper steht von der Pubertät an mehr oder minder unter dem Einfluß der Geschlechtshormone. Die sekundären Geschlechtsmerkmale entwickeln sich, und mit der körperlichen setzt die seelische Entwicklung und Umstimmung ein. Wie groß diese Wirkungen sind, zeigen die Folgen einer krankhaften Störung durch operative Herausnahme der Eierstöcke. Tritt die Kastration in früher Jugend ein, so kommt es zu einem geschlechtsneutralen Wesen, später sind die körperlichen Wirkungen geringer, aber oft zeigen sich weitgehende seelische Veränderungen. Egoismus, Reizbarkeit, Unzufriedenheit sind die Folgen der Störung des Hormongleichgewichts. Geringere, aber ähnliche Wirkungen hat die natürliche Abnahme der Geschlechtshormone in den Wechseljahren, dem Klimakterium; auch hierbei treten körperliche und seelische Störungen auf,



die erst dann wieder zur Ruhe kommen, wenn der Abbau der Geschlechtshormone beendet ist und sich dann ein neues Gleichgewicht hergestellt hat.

Die Wirkungen der Geschlechtshormone auf den Mann sind an sich nicht geringer, wenn wir auch hier nicht ein so verwickeltes hormonales Geschehen kennen. Die Keimdrüsen bringen bei ihrer Reife die Erscheinungen der Pubertät, die körperliche und seelische Umstimmung des Knaben zum Jüngling und Mann mit sich; Kastration aber bedingt die Entwicklung zum Eunuchen, die körperlichen und seelischen Veränderungen werden um so weitgehender, je früher der Ausfall der Keimdrüsen einsetzt. Vorzeitiges Versagen führt zu vorzeitiger Altersschwäche, während der natürliche Ausfall der Geschlechtshormone erst im späteren Alter einsetzt, womit wohl stets eine Abnahme der allgemeinen Leistungen verbunden ist.

Man kann damit die Keimdrüsenhormone als die Hormone bezeichnen, welche die Phasen des menschlichen Lebens überwachen und für die körperliche und seelische Entwicklung von größter Bedeutung sind.

### Klinische Anwendung.

Es ist daher verständlich und hier nicht näher auszuführen, daß bei Störungen der Keimdrüsenentwicklung oder bei Störung des hormonalen Geschehens der Geschlechtshormone überhaupt die Ärzte in den neuerdings hergestellten Hormonpräparaten wichtige Hilfsmittel in die Hand bekommen haben, helfend einzugreifen. Dabei sind das Östron und Progesteron chemisch bekannt und rein dargestellt, während das übergeordnete Hypophysenvorderlappenhormon, das Prolan, bisher nur als wirksamer Extrakt aus Drüsen und Harn hergestellt werden konnte. So kann z. B. das Follikelhormon gegen Beschwerden der Wechseljahre, gegen Menstruationsstörungen, Entwicklungsstörungen oder nervöse Beschwerden, Progesteron zur Bekämpfung einer gewissen Neigung zu Fehlgeburten oder Menstruationsstörungen, Prolan und Androsteron gegen Alterserscheinungen oder vorzeitige Schwäche zur Anwendung kommen. Aber auch den weniger gereinigten

natürlichen Keimdrüsenextrakten kommt auch heute noch eine gewisse Bedeutung zu. Es ist zu hoffen, daß in der Zukunft hier noch *manche Heilerfolge*, die auf der Erkenntnis der Hormonforschung beruhen, zu erwarten sind und daß durch eine abgestimmte Hormonbehandlung viele Schäden behoben werden können, die bis jetzt noch nicht zur Heilung gelangen konnten.

## XII. Hypophyse.

Wir haben die Hypophyse oder Hirnanhangsdrüse mit Absicht an den Schluß der eigentlichen innersekretorischen Drüsen gestellt, einmal weil ihr hormonales Geschehen besonders mannigfaltig ist, zum andern da sie eine besondere Rolle unter den innersekretorischen Drüsen spielt, wie sie keiner anderen eigen ist. Wir haben davon schon gesprochen, aber mit Ausnahme von den keimdrüsenwirksamen Hormonen der Hypophyse und ihrer Beherrschung des Keimdrüsen geschehens bisher noch nichts über die Hypophyse und ihre Hormone gesagt.

Die Hypophyse kommt schon bei den niedersten Fischen vor, ja man findet ein als Vorläufer gedeutetes Gebilde schon bei den niederen Wirbeltierverwandten, den Manteltieren oder Tunikaten. Sie liegt am Boden des Zwischenhirns und entsteht aus einer Umschlagstelle des Gehirnbälchens ins Epithel der Mundhöhle, dem „Hypophysenfeld“. Der eine Teil, der dem Epithel der Mundbucht angehört, entwickelt sich zum drüsigen Vorder- und Zwischenlappen. Der andere, der aus dem Hirnbälchen entsteht, behält stets diesen Charakter seiner Herkunft aus dem Gehirn bei, er wird zum „Hirnteil“ der Hypophyse, zur Neurohypophyse oder zum „Hinterlappen“, der durch den Hypophysenstiel in den Zwischenhirnboden übergeht. Früher hat man an eine gänzlich verschiedene Herkunft der beiden Teile geglaubt. Das ist verständlich, da die gewebliche Eigenart der beiden Hauptteile stark voneinander abweicht. Der Vorderlappen besitzt stark durchblutetes Drüsengewebe, in dem man ursprünglich drei Zell-

typen unterschied, die man nach ihrer verschiedenen Färbbarkeit mit Farbstoff als säurefärbbare (azido- und eosinophile), laugefärbbare (basophile) und schlecht sich färbende (chromophobe) Hauptzellen bezeichnete. Neuerdings konnte man noch weitere zwei, also im ganzen fünf verschiedene Zellarten erkennen. Der Hinterlappen besteht dagegen aus einer Masse spindelförmiger, verzweigter Zellen, die den Stützzellen des Nervensystems

ähneln, und ist weniger mit Blutgefäßen, aber dafür mit zahlreichen Nervenfasern versorgt. Aus der Rückwand des Vorderlappens entwickelt sich dazu ein nicht immer nachweisbares Epithelgewebe, der *Hypophysenzwischenlappen*, der sich an den Hinterlappen anlegt und ihn mehr oder minder weit umwächst. Meist ist auch noch ein sogenannter „Trichterlappen“ der Hypophyse als mehr oder weniger selbständig entwickelter Hypophysenteil zu erkennen. Es ist verständlich, daß die nach Herkunft und Aussehen so verschiedenen Teile der

Hypophyse weitgehend verschiedene Aufgaben auszuüben haben. Sie müssen damit auch getrennt besprochen werden.

### Hypophysenvorderlappen, Wachstumshormon oder thymotropes Hormon.

Wenn auch das Wachstum eines Tieres sicher ein außerordentlich komplizierter Vorgang ist, an dem eine ganze Reihe von Ursachen und Einwirkungen teilhat, so ist doch sicher,

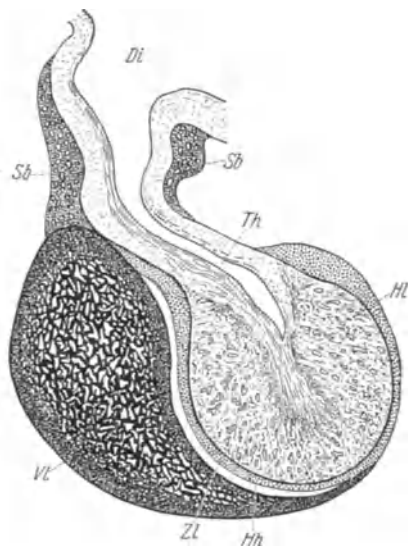


Abb. 26. Hypophyse einer Katze.  
*Di* = Zwischenhirn; *Vl* = Vorderlappen; *Zl* = Zwischenlappen; *Hl* = Hinterlappen der Hypophyse; *Th* = Hypophysenstiel; *Sb* = Trichterlappen.  
 (Nach Kühn.)

daß im Hypophysenvorderlappen ein Steuerungsprinzip der Wachstumserscheinung vorliegt, das von ganz besonderer Bedeutung ist. Es gibt eine eigenartige Erkrankung des Menschen, den sog. „Spitzenwuchs“ oder die Akromegalie (Akros = spitz, megas = groß), die mit einer Veränderung des Hypophysenvorderlappens zusammenhängt. Die Knochenenden, besonders der Finger, Zehen, von Nase und Kinn vergrößern sich, das Gesicht wird breit und grob, die Nase größer, Zunge und Lippen dick, das Kinn wird vorspringend, der ganze Gesichtsausdruck blöde und plump.



Abb. 27. Akromegalie.

Je frühzeitiger die Krankheit auftritt, um so mehr verbindet sich damit eine Steigerung der Körpergröße. Manche Jahrmarktriesen zeigen das Bild eines durch frühzeitige Störung der Hypophysentätigkeit erzeugten unharmonischen Riesenwachstums. Wird nach dem Tode die Hypophyse dieser Menschen seziiert, so ergibt sich eine Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens und fast durchweg eine Vermehrung der azidophilen Zellen. In Ergänzung zu diesem Befund zeigt sich,

daß Wegnahme oder Ausfall durch Erkrankung des Hypophysenvorderlappens bei Mensch und Tier zum vorzeitigen Aufhören des Wachstums, zu Zwergwuchs, führt. Es muß also im Hypophysenvorderlappen ein Wachstumshormon hervorgebracht werden, dessen übermäßige Darbietung Riesenwuchs, dessen vorzeitiger Ausfall dagegen Zwerghaftigkeit verursacht.

Das Wachstumshormon aber wirkt nicht direkt, sondern wie so viele der Vorderlappenhormone auf dem Umweg über eine andere innersekretorische Drüse. Wir sagten, daß der Thymus den Glykogengehalt der Leber senkt und den Blut-

zucker steigert, daß er ein Wachstumshormon für den jugendlichen Körper liefert und eine Hemmung auf die Keimdrüse ausübt. Alle diese Wirkungen lassen sich auch durch das Wachstumshormon der Hypophyse erzielen, aber nur solange der Thymus im Körper arbeitsfähig ist. Die Wirkung der Hypophyse zeigt sich in einer Beeinflussung des Thymus, über eine Beeinflussung der in den Körper ausgeschiedenen Thymushormonmengen.

Man sagt, die Hypophyse ist thymuswirksam, sie ist thymotrop. Es ist dies die gleiche Wirkungsart der Hypophyse, die wir schon beim keimdrüsenwirksamen Hormon, dem „gonadotropen“ Hormon, kennengelernt haben. Diese Wirkung ist bezeichnend für den Hypophysenvorderlappen; man hat daher den Hypophysenvorderlappen als Beherrscher und Anreger der innersekretorischen Drüsen bezeichnet, und es ist ganz sicher, daß gerade diese Tätigkeit den Hypophysenvorderlappen aus



Abb. 28. Wirkung der Hypophysenvorderlappenfütterung auf das Wachstum der Axolotl: links und rechts, in der Mitte Kontrolltier. (Nach Uhlenhuth.)

der Reihe der übrigen innersekretorischen Drüsen heraushebt und ihm eine besonders herrschende Wirkung verleiht.

Auch bei den Kaltblütern ist das Wachstumshormon nachgewiesen. So hat man durch Verfütterung beim amerikanischen Molch Axolotl Riesenzunahme erzeugen können, ähnlich wie man Größenzunahme bei Ratte und Hund besonders durch das Wachstumshormon der Hypophyse beobachten konnte. Es ist erfreulich, daß man auch beim Menschen in Fällen von Zwergwuchs, die durch Versagen der Hypophyse

entstanden, deutliche und günstige Erfolge hat erzielen können. So wird von einem 9jährigen Mädchen berichtet, das sich seit seinem 5. Lebensjahre nicht weiterentwickelt hatte und das dann nach Zufuhr von Wachstumshormon in 9 Monaten 7 cm wuchs, oder auch von 18jährigen mit Zwergwuchs, die danach ganz erheblich an Größe zunahmen. Es ist also schon so, daß man den Menschen um eine Elle an Größe zunehmen lassen könnte, ein Verfahren, das dann Sinn und Zweck hat, wenn es gelingt, in Fällen durch Hypophysenausfall bedingten Zwergwuchses die Betroffenen wieder zum Wachstum anzuregen und ihre körperlichen Krankheitserscheinungen zu mildern oder in günstigen Fällen ganz zu heilen.

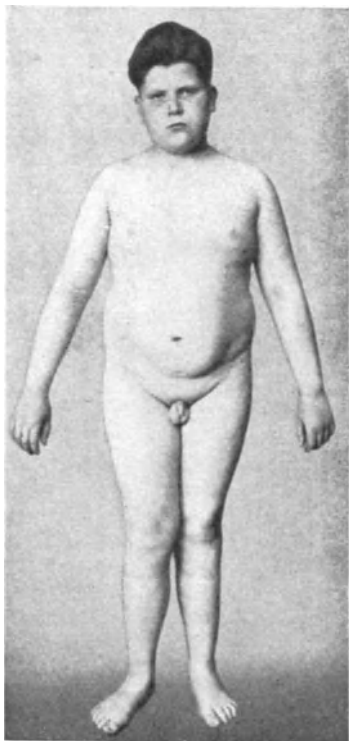


Abb. 29. Hypophysäre Fettsucht.  
Fröhlichsche Krankheit.

Interessant ist dabei noch eines, daß ähnlich wie von dem Wachstumshormon eine Hemmungswirkung auf die Keimdrüsen ausgeht, so auch umgekehrt die Keimdrüsenhormone hemmend auf das Wachstum einwirken. Darauf scheint es mit zu beruhen, daß das Körperwachstum nach Eintritt der Geschlechtsreife im allgemeinen aufhört oder daß Kastraten vielfach den sog. „eunuchoiden Hochwuchs“ zeigen.

### Schilddrüsenwirksames Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Eine der bestbekanntesten Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und einer anderen innersekretorischen Drüse ist

die zur Schilddrüse. Es ist schon lange bekannt, daß Wegnahme der Hypophyse eine Rückbildung der Schilddrüse bedingt. Bei Kaulquappen wird die Schilddrüse klein und offenbar funktionsuntüchtig, die Folge davon ist, daß die Metamorphose, die Umwandlung zum Frosch, ausbleibt. Umgekehrt konnte man durch Hypophysenvorderlappenextrakte die Metamorphose wieder in Gang bringen. Es ist ganz sicher, daß dies die Wirkung der Schilddrüsenhormone ist, welche durch die Vorderlappenextrakte wieder erneut zur Ausschüttung veranlaßt wurden. Es zeigte sich nämlich immer, daß durch Hypophysenvorderlappeneinpflanzung oder Extrakteinspritzung das Bild der Schilddrüsen sich ganz augenfällig veränderte. Die Schilddrüse wird größer, stärker mit Blut erfüllt, die Drüsenzellen sezernieren, und der Kolloidreichtum der Schilddrüse nimmt ab, offensichtlich durch Ausschüttung ins Blut, ja man hat sogar diese Ausscheidung durch die Veränderung des Jodgehaltes im Blut direkt nachweisen können. Die Schilddrüse wird also durch den Hypophysenvorderlappen zur Sekretion angeregt und kommt zur Ruhe bei seiner Entfernung. Sie steht offensichtlich unter der Kontrolle des Hypophysenvorderlappens, und zwar wieder unter dem Einfluß eines gesonderten Hormons, des sog. schilddrüsenwirksamen oder *thyreotropen Hormons*, des Hypophysenvorderlappens. Man hat neuerdings dieses schilddrüsenwirksame Hormon der Hypophyse als besonderes Hormon nachweisen und weitgehend gereinigt darstellen können. Es ist heute eines der Hormonpräparate, mit dem man außerordentlich schnell Einwirkungen auf die Schilddrüse erzielen kann, und zwar von den Säugern bis zu den Fischen herab. Es wirkt sogar noch auf Gewebsschnitte der überlebenden Schilddrüse, auch dann lassen sich die gleichen charakteristischen Veränderungen des Schilddrüsengewebes erkennen. Durch diese Beherrschung der Schilddrüsenarbeit aber bekommt die Hypophyse eine außerordentliche Wirkung auf das Stoffwechselgeschehen überhaupt. Es ist damit verständlich, daß bei dem Nachweis gesonderter Stoffwechselhormone der Hypophyse außerordentlich sichere Beweise gefordert werden müssen, daß es sich um direkte Wirkungen handelt oder daß hier

nicht wieder Beeinflussungen untergeordneter innersekretorischer Organe vorliegen, die ihrerseits erst die Stoffwechselveränderungen bedingen. In ganz ähnlicher Weise wie bei dem Wechselspiel zwischen keimdrüsenwirksamem Hormon der Hypophyse und Keimdrüse, bei dem der Hypophysenvorderlappen die Keimdrüsenhormone zur Ausschüttung bringt, diese aber wieder rückwirkend als Bremse der Hypophysenabscheidung dienen und so eine übertriebene Ansammlung der Geschlechtshormone verhindern, dient hier rückwirkend die Schilddrüse als Bremse der schilddrüsenwirksamen Hormone. Es scheint danach fast allgemein so zu sein, daß das übergeordnete Hormon die Ausschüttung des untergeordneten anregt, so daß dessen Menge im Blut sich steigert, daß aber eine übernormale Sekretion und Ausscheidung dadurch verhindert wird, daß diese Anreicherung rückwirkend wieder als Bremse des übergeordneten Hormons dient.

Eine Hemmungswirkung für das schilddrüsenwirksame Hormon der Hypophyse scheint ferner von den Geschlechtsdrüsen auszugehen; dies macht es erklärlich, daß z. B. in den Wechseljahren beim Aufhören der Eierstockstätigkeit öfters Zeichen der übernormalen Arbeit der Schilddrüse zu erkennen sind. Dieser Zusammenhang scheint auch für die komplizierte Frage des *Vogelzugs* und seiner hormonalen Erweckung von Bedeutung zu sein. Kann man doch den Zugtrieb der Vögel unter Umständen durch Einspritzen von Geschlechtshormonen erwecken, zu anderen Zeiten wirkt aber das gleiche Geschlechtshormon sich umgekehrt in einer Abschwächung des Zugtriebs aus. Es handelt sich bei dem Trieb der Vögel zur Zugzeit wohl zweifellos um eine hormonal verursachte Erscheinung, die aber sicherlich wieder durch ein höchst sinnvolles und bisher noch nicht zu überblickendes Ineinanderspiel verschiedener Organe und verschiedener aufeinander abgestimmter Hormone bedingt ist, von denen aber dem Hormon der Schilddrüse doch eine besondere Bedeutung zukommt.

#### Adrenotropes und pankreatropes Hormon.

Mit der Wirkung der Hypophyse auf Gonade, Thymus und Schilddrüse aber ist es noch nicht getan, wir haben wesent-



liche Veränderungen des Zucker- und Fettstoffwechsels durch die Hypophyse zu verzeichnen, die auf dem Wege einer Beeinflussung von Nebenniere und der Bauchspeicheldrüse vor sich gehen dürften. (Wieweit hierbei das thymotrope Hormon hineinspielt, ist eine noch zu klärende Frage.) Aber auch direkte Wirkungen auf den Zuckergehalt der Leber werden dem Hypophysenvorderlappen zugeschrieben.

Nebennierenmark und Bauchspeicheldrüse, Adrenalin und Insulin haben wir als Gegenspieler des Zuckerstoffwechsels kennengelernt. Dabei hatte das Adrenalin die Aufgabe, den Zucker aus der Leber frei zu machen und ihn als Traubenzucker ins Blut zu werfen, während das Insulin die Zuckerverbrennung im Blut und gleichzeitig den Leberzuckeraufbau zu Glykogen zu regulieren hatte. Entfernung der Bauchspeicheldrüse, also des Insulins, ergab damit Erhöhung des Blutzuckergehalts, verminderte Ausnutzung der Kohlehydrate und Zuckerkrankheit. Wird nun gleichzeitig mit der Herausnahme der Bauchspeicheldrüse bei Kröten der Hypophysenvorderlappen mit entfernt, so sind die Störungen des Zuckerstoffwechsels viel geringer, die sofort wieder ansteigen, sowie Hypophysenvorderlappenextrakt den Tieren eingespritzt wird. Es scheint so, als ob der Hypophysenvorderlappen irgendeinen Einfluß auf die Adrenalinausschüttung des Nebennierenmarks hätte, welcher dann natürlich den Mangel an Insulin im Körper fühlbarer machen muß. Jedenfalls wird ein dem Insulin *entgegenarbeitender* Stoff ausgeschieden. Dann aber hat man im Hypophysenvorderlappen auch ein Hormon gefunden, das wieder fördernd auf die Entwicklung der Langerhansschen Inseln der Bauchspeicheldrüse, also auf die Ausbildung des Insulins, zu wirken scheint, und man hat sogar ziemlich gereinigte „pankreatrope“ Extrakte der Hypophyse herstellen können, so daß die Annahme eines typisch auf die Bauchspeicheldrüse, den Pankreas, eingestellten Hypophysenvorderlappenhormons nicht von der Hand zu weisen ist. Damit scheint es aber durchaus so, als ob die Hypophyse in das Wechselspiel von Adrenalin—Insulin sowie überhaupt in die Beherrschung des Blutzuckerspiegels mitregulierend einzugreifen imstande ist.

## Rindenwirksames Hormon. (Kortikotropes Hormon.)

Etwas besser sind wir über die Einwirkung des Hypophysenvorderlappens auf die Nebennierenrinde unterrichtet. Die Entwicklung der Nebennierenrinde ist ganz wesentlich abhängig vom Hypophysenvorderlappen. Entfernung des Hypophysenvorderlappens bedingt Rückbildung der Nebennierenrinde; Vorderlappenextrakte, die man neuerdings so weit reinigen konnte, daß auch hier wieder auf ein selbständig wirksames Prinzip geschlossen werden kann, bedingen deutlichen Aufbau und Vermehrung der Nebennierenrindenzellen. Es gibt wahrscheinlich ein selbständiges Hypophysenvorderlappenhormon, das die Nebennierenrinde aktiviert und anregt; die Nebennierenrinde aber ist uns als Regler des Fettstoffwechsels bekannt. Wieweit daher Störungen des Fettstoffwechsels bei Erkrankung des Hypophysenvorderlappens auf Ausfall des rindenwirksamen (kortikotropen) Hormons oder eines selbständigen „Fettstoffwechselhormons“ beruhen, ist eine Frage, die wohl noch nicht völlig geklärt ist (s. Abb. 29). Gerade die unendlich verwickelte Beziehung der Hypophyse zu allen möglichen innersekretorischen Organen macht diese Fragen und Probleme so außerordentlich schwierig.

Aber wir sind noch nicht fertig. Es ist ziemlich sicher, daß Beziehungen des Hypophysenvorderlappens zu den Nebenschilddrüsen bestehen. Schließlich aber ist der Hypophysenvorderlappen für die *Milchsekretion* von Bedeutung. Man kann die Wirkung eines besonderen Stoffes, des „*Prolaktins*“, sowohl auf die Kropfdrüsen der Tauben, die bekanntlich ein fettmilchiges Sekret zur Atzung der Jungen, die sog. „Kropfmilch“, abscheiden, wie auf die Brustdrüsen der Säuger nachweisen. Ja man kann klinisch die Milchproduktion schwangerer Frauen wesentlich heben. Es ist dies ein Hormon, das in enger Beziehung zu dem keimdrüsenwirksamen Hormon des Hypophysenvorderlappens mit für die Ernährung und die erste Aufzucht der geborenen Kinder zu sorgen hat. Damit hängt auch sein Einfluß auf das Triebleben, die Erweckung mütterlicher Instinkte zusammen (s. Abb. 25).

## Zusammenfassende Betrachtung.

Haben wir so eigentlich eine sinnverwirrende Fülle der verschiedenartigsten Hormone des Hypophysenvorderlappens vor uns und andererseits die Tatsache, daß wir im Hypophysenvorderlappen geweblich bloß drei bis fünf verschiedene Zellarten unterscheiden können, so kommt man unwillkürlich zu der Überzeugung, daß in der Hypophyse nicht so viele voneinander verschiedene Stoffe erzeugt werden können, als wir durch chemische Untersuchungs- und Extraktmethoden voneinander trennen können. Die Lösung liegt wohl darin, daß die eigentlichen Hypophysenhormone hochzusammengesetzte komplizierte Stoffe sind — man hat ja auch bisher noch keinen chemisch darstellen können — und daß in der physiologisch-chemischen Untersuchungsmethode diese Hormone teilweise zerlegt werden, so daß Stoffe entstehen, die nur noch eine Teilfunktion besitzen; das hat zwar klinisch und für unsere Erkenntnis zunächst vielleicht besondere Bedeutung, aber es ist doch anzunehmen, daß die eigentlichen Hypophysenhormone hochkompliziertere Stoffe mit vielseitiger Aufgabe darstellen.

Wir sehen, daß die Bearbeitung der Hormone des Hypophysenvorderlappens ein ungeheuer großes und schwieriges Problem darstellt, von dessen Bewältigung heute noch nicht zu reden ist; wir sehen aber auch, daß doch schon große und grundlegende Erkenntnisse gewonnen sind, die uns über das Wirken des Hypophysenvorderlappens ein vorläufiges Bild gewinnen lassen. Wir sehen vor allem, daß der Hypophysenvorderlappen eigentlich überall in das innersekretorische Geschehen miteingeschaltet ist und daß er beherrschend und regulierend in die Arbeit der anderen innersekretorischen Drüsen eingreift. Es ist vielleicht damit die Auffassung berechtigt, die im Hypophysenvorderlappen *ganz allgemein* eine *übergeordnete Hormondrüse* sehen möchte, welche in das Ge triebe des innersekretorischen Systems beherrschend eingreift, welche gewissermaßen den *Mittelpunkt des innersekretorischen Systems* darstellt.

## Krankheiten.

Mit dem mannigfaltigen Wirken des Hypophysenvorderlappens hängt es zusammen, daß ein Ausfall durch eine Störung der hormonalen Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens von mannigfaltigen Krankheitsbildern gefolgt sein muß. Störung des Wachstums, *Akromegalie* und Riesenwuchs durch Vermehrung des Wachstumshormons, *Zwergwuchs* durch Ausfall und Störung des Stoffwechsels, *Fettsucht*, oft in Verbindung mit Rückbildung der Keimdrüsen, wie in der Fröhlich'schen Krankheit, der „*Dystrophia adiposo-genitalis*“ (s. Abb. 29) sind besonders auffällige Krankheiten, die infolge von Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens zu beobachten sind. Es ist verständlich, daß Krankheiten, die durch den *Ausfall* von Vorderlappenhormon entstanden sind, heute durch Behandlung mit Vorderlappenextrakten oder isolierten Hormonextrakten leichter geheilt oder gebessert werden können wie solche, bei denen durch unharmonische Überentwicklung wie bei der Akromegalie zuviel der Hypophysenhormone im Körper kreisen.

Daneben aber gibt es noch Krankheiten nach Verletzung oder Ausfall der Hypophyse, die nicht auf den Hypophysenvorderlappen zurückzuführen sind, sondern in den anderen Teilen der Hypophyse ihren Ursprung haben.

### Hypophysenhinterlappen.

Eine solche Krankheit ist der sog. „*Diabetes insipidus*“, die Wasserharnruhr, bei der die Kranken außerordentlich große Mengen (bis zu 20 l täglich) sehr verdünnten Harns ausscheiden. Können sie nicht genug Wasser trinken, so leiden sie unter starkem Durst, und ihre Ausscheidung wird ungenügend, da die Niere nicht imstande ist, konzentrierten Harn herzustellen. Der *Diabetes insipidus* ist also eine Störung des Wasserhaushalts des Körpers, und wenn auch Verletzungen des Zwischenhirns mitunter ähnliche Störungen auch ohne Verletzung der Hypophyse nach sich ziehen können, so sind es doch meist direkte Zerstörungen oder Veränderungen des Hypophysenhinterlappens, welche diese Krankheit ver-

ursachen. Das zeigt sich besonders deutlich, wenn es gelingt, durch Hinterlappenextrakte die Wasserausscheidung zu hemmen. Daß Verletzungen des Zwischenhirnbodens mitunter ähnliche Folgen zeitigen, ist bei der Herkunft des Hypophysenhinterlappens aus dem Zwischenhirnboden ja nicht weiter erstaunlich. Es müssen auch nach fertiger Ausbildung des Hinterlappens noch sehr enge Beziehungen mit den Stoffwechselzentren des Zwischenhirns weiter bestehen. Dies zeigt sich auch darin, daß Hypophysenhormone, und zwar vor allem die Hormone des Hinterlappens, in der Flüssigkeit der Zwischenhirnhöhle vorgefunden werden, wo sie direkt auf die nervösen Stoffwechselzentren einwirken können.

Hemmende Wirkung auf die Wasserausscheidung des Körpers ist also zunächst eine Funktion eines Hinterlappenwirkstoffes. Wir kennen noch zwei andere Wirkungen des Hypophysenhinterlappens, die beide für den Mediziner von großer Wichtigkeit sind. Die eine ist die Wirkung auf die glatten Muskeln der Blutgefäße, des Darms, wie überhaupt auf die glatten Muskelfasern, die zur Zusammenziehung angeregt werden. Damit ergibt sich durch Zusammenziehung der Blutgefäße eine Erhöhung des *Blutdrucks*, durch Zusammenziehung der Darmmuskeln eine Förderung der *Darmmuskelbewegung*, der Peristaltik, die bei Darmlähmungen — nach manchen Bauchoperationen — gute Dienste leisten kann. Wichtiger für den Arzt ist aber noch eine zweite Wirkung, nämlich die, daß Hypophysenhinterlappenextrakte ganz besonders anregend auf die Zusammenziehung des Uterus einwirken. Damit ist die Möglichkeit gegeben, durch natürliche Mittel die Gebärmutter anzuregen, die Wehen beim Geburtsakte zu verstärken oder wieder in Gang zu bringen, kurz, bei der Geburtshilfe auf einem natürlichen Wege durch Zuführung eines körpereigenen Hormons den Geburtsakt zu erleichtern und zu fördern. Die Wirkung auf die Muskeln der Blutgefäße und des Darms einerseits oder des Uterus andererseits sind zwar miteinander vergleichbar, dennoch ist es gelungen, aus dem Hinterlappen zwei verschiedene Wirkstoffe zu trennen, von denen das eine das blutdruckwirksame, das andere das uterusanregende Prinzip enthielt. Man hat das

eine wegen seiner Wirkung auf die Blutgefäße „Vasopressin“ (Tonephin) (vas = Gefäß, pressus = Druck), das andere, das Wehenmittel, Oxytocin oder auch Orasthin genannt. Man muß also daher zunächst einmal zwei gesonderte Hinterlappenhormone für Blutdruck und Uterus annehmen. Wieweit für die Wasserausscheidungshemmung ein weiteres Hormon in Tätigkeit tritt, ist noch die Frage. Es ist bisher wahrscheinlich, daß das Vasopressin neben seiner Blutdruckwirkung auch die Beeinflussung des Wasserhaushalts bedingt. (Eigenartig ist, daß das Vasopressin nicht bei allen Wirbeltieren die gleiche Wirkung auszuüben scheint.)

### Zwischenlappen.

Ganz sicher aber ist es, daß eine Wirkung der Hinterlappenextrakte, die man zeitweilig dem Vasopressin zuordnete, nämlich eine Wirkung auf die Farbzellen niederer Wirbeltiere, einem anderen Hormon zukommt, das im Zwischenlappen der Hypophyse erzeugt wird. Sehr viele Kaltblüter unter den Wirbeltieren, so die meisten Fische und Amphibien und viele Reptilien, haben ja die Fähigkeit, ihre Färbung rasch auf bestimmte Reize hin verändern zu können, sich dem Untergrund anzupassen u. dgl. m. Bekannte Beispiele eines auffallend starken Farbwechsels sind die Schollen unter den Fischen, die Laubfrösche bei den Amphibien und das Chamäleon bei den Reptilien, wobei merkwürdigerweise gerade Laubfrosch und Chamäleon durchaus nicht immer eine Anpassungsreaktion an den Untergrund zeigen, obwohl gerade sie als Paradebeispiele dafür gelten. Das Zwischenlappenhormon ist nun hier ein typisches „Farbwechselhormon“, d. h. es hat in fast allen Fällen, in denen der Farbwechsel überhaupt hormonal geregelt wird, die Aufgabe, die schwarzen oder die farbigen Farbzellen zur Ausbreitung ihres Farbstoffes zu bringen. Mit dieser Aufgabe ist das Zwischenlappenhormon betraut, ein Wirkstoff, der für das Leben der niederen Wirbeltiere besonders eingestellt scheint, denn die Vögel und Säuger haben ja bekanntlich nicht die Fähigkeit, wie ein Laubfrosch die Farbe zu wechseln. Dennoch ist der Zwischenlappen auch bei den höheren Wirbeltieren vorhanden, und das

Zwischenlappenhormon wird auch in der Hypophyse der höchsten Säugetiere noch in reichlichem Maße gebildet. Irgendeine Aufgabe muß es daher wohl noch ausüben, aber es ist vorläufig noch nicht gelungen, hier eindeutige Erkenntnisse zu gewinnen; Ansätze dazu liegen vor.

So wenig Endgültiges wir bisher trotz aller Arbeit und vielversprechenden Erfolge über die Hypophyse bis heute wissen, so ergibt sich doch aus allem, was wir über die Hypophyse ausgesagt haben, mit hinreichender Deutlichkeit, daß wir in diesem Organ wohl die vielseitigste innersekretorische Drüse vor uns haben, die wir überhaupt kennen. Trotz ihrer Kleinheit — sie wiegt beim Menschen noch nicht 1 g — beherrscht sie teils direkt, teils durch ihre Beziehung zu fast allen innersekretorischen Organen das ganze innersekretorische System in einem Maße, daß man sie mit Recht als einen Mittelpunkt dieses Systems ansehen, daß man sie als Anreger und Motor des verwickelten innersekretorischen Getriebes betrachten kann. Damit wird verständlich, daß wir der Hypophyse auch einen weitgehenden Einfluß auf Charakter und Persönlichkeitsentwicklung des Menschen zuerkennen müssen. Bei der *Dystrophia adiposo-genitalis* sind die Betroffenen schläfrig und unlustig zu jeder Betätigung; ein literarisches Beispiel ist der schläfrige dicke Junge in Dickens' *Pickwickiern* (s. Abb. 29). Geistesstörungen, die dem Jugendirresein ähneln, können von der Hypophyse herrühren, ja bei manchen Krankheiten sollen weitgehende Charakterveränderungen wie mürrisches Wesen, Unzuverlässigkeit, Lügenhaftigkeit u. a. von einem Versagen der Hypophysentätigkeit bedingt sein. Wir dürfen hier nicht in den Fehler verfallen, charakterliche Eigenschaften in gewisse innersekretorische Organe oder gar in Hormone verlegen zu wollen; wir müssen aber andererseits die Möglichkeit der Beeinflussung des Zentralnervensystems durch die innersekretorischen Drüsen uns vor Augen halten, um die Mittel zu erkennen, mit der das innersekretorische System nicht nur eine Veränderung des Körpers, sondern auch eine Veränderung der Geistesstruktur eines Menschen zu erzielen imstande ist. Damit sind die wesentlichen Wirkungen der Hypophysenhormone für den Menschen und die höheren Wirbeltiere kurz

besprochen. Ich sagte aber eben schon, daß das Zwischenlappenhormon ein typisches Farbwechselhormon der niederen Wirbeltiere darstellt. Da nun die Untersuchung der hormonalen Vorgänge des Farbwechsels der niederen Wirbeltiere an sich schon reizvoll und lohnend ist und zudem geeignet erscheint, uns über die Zusammenhänge von Nervensystem und hormonalem System weiteren Einblick zu verschaffen, sei hier noch etwas auf den Farbwechsel der niederen Wirbeltiere eingegangen.

### XIII. Farbwechsel.

Der Farbwechsel der niederen Tiere, der Fische, Amphibien und Reptilien, ist keine rein hormonale Erscheinung. Er ist mehr oder minder innig mit der Tätigkeit des Eingeweidenervensystems verquickt, wobei die Rolle, die das Nervensystem oder die innersekretorischen Drüsen auf den Farbwechsel jeweils ausüben, in den verschiedenen Fällen außerordentlich wechselnd und mannigfaltig sein kann. Bei den Fischen überwiegen ganz entschieden die Eingeweidenerven, doch gibt es auch hier gelegentlich Farbzellen, die rein hormonal beherrscht werden, während bei den Amphibien die Rolle der Hormone überwiegt und bei den Reptilien sich in vielen Fällen beide etwa die Waage halten dürften. Der Farbwechsel selber ist bekanntlich dadurch möglich, daß schwarze oder farbige Farbzellen, die sog. „Chromatophoren“, in-stande sind, ihren Farbstoff auf Reize hin entweder im Zentrum der Zelle zusammenzuballen oder über die ganze Zelle zu verteilen; je nachdem kann das Tier hell oder dunkel, farblos oder farbig erscheinen.

#### Zwischenlappenhormon der Hypophyse.

Das Zwischenlappenhormon der Hypophyse kann in verschiedenen Zustandsformen auftreten, die man nach ihrer besonderen Wirksamkeit auch als Melanophoren- und Erythrophorenhormon unterschieden hat. Das Melanophorenhormon wirkt so besonders auf die schwarzen Farbzellen, die „Melano-



phoren“ der Frösche, das Erythrophorenhormon auf die roten Farbzellen, die „Erythrophoren“ der Elritze. Da beide Hormonwirkungen stets mit dem Zwischenlappenhormon-extrakt der Säugetierhypophysen sich auslösen lassen, wollen wir auch weiterhin von „dem“ Farbwechselhormon des Zwischenlappens reden. Es hat in den meisten Fällen, in denen der Farbwechsel überhaupt hormonal beherrscht wird, die Aufgabe, die Farbkörnchen der schwarzen oder farbigen Zellen zur Verteilung zu bringen; die Tiere können dadurch bunt und farbig werden, wie z. B. die Elritze, der Stichling oder Bitterling oder auch die farbenprächtigen Makropoden und andere Aquarienfische. In diesen Fällen breitet sich der Farbstoff schwarzer und farbiger Farbzellen aus. Die Tiere erhalten dadurch ein Aussehen, wie sie es zur Laich- oder Brunstzeit bekommen. Man kann daher mit diesem Farbwechselhormon das sog. „Hochzeitskleid“ dieser farbenprächtigen Tiere erzeugen. In vielen Fällen dagegen überwiegt die Ausdehnungswirkung des schwarzen Farbstoffs durch das Zwischenlappenhormon, oder es sind überhaupt bloß schwarze Farbzellen ausgebildet, dann werden die Tiere dunkel, braun oder fast schwarz. Die sog. grünen Frösche, wie Laub- und Wasserfrosch, werden dunkelbraun, die braunen Frösche, Gras- und Moorfrosch, werden fast schwarz. Wenn das Eingeweidenervensystem mit in den Farbwechsel eingreift, dann kann es die Wirksamkeit des Zwischenlappenhormons mindern oder gar völlig unterdrücken.

So breiten z. B. bei der Elritze die nicht mit Nerven verbundenen roten Farbzellen der Unterseite durch das Zwischenlappenhormon ihre Farbstoffe außerordentlich stark aus, während die mit Nervenenden versehenen schwarzen Farbzellen des Rückens auf das Zwischenlappenhormon fast gar nicht ansprechen. Man hat bei dem amerikanischen Fischchen „Fundulus“, dessen schwarze Farbzellen auf das Zwischenlappenhormon nicht reagieren, die Farbwechsellerven teilweise durchschnitten und gesehen, daß die nun entnervten Zellen jetzt auf das Hypophysenhormon ansprechen. Das Zwischenlappenhormon arbeitet daher selbständig und kann durch nervöse Beeinflussung der Farbzellen durch die Farb-

wechsellernen des Eingeweidesystems im allgemeinen nur eine Abschwächung erfahren, dafür werden dann aber diese „innervierten“ Farbzellen jetzt auf alle möglichen Nervenreize antworten können. Auch brauchen die Farbwechsellernen die Hormonwirkung nicht stets zu beeinträchtigen, wie das z. B. der Bitterling und die Makropoden zeigen, die trotz Nervenversorgung ihrer Farbzellen auf das Hypophysenzwischenlappenhormon recht gut und deutlich reagieren.

Immerhin muß man sagen, daß bei den Fischen, die meist nervöse Beherrschung des Farbwechsels haben, die Bedeutung des Zwischenlappenhormons zurücktritt, während es bei den Amphibien, z. B. den Fröschen, durchaus in den

Vordergrund tritt. Bei den Fröschen kann man die Hypophyse und das Hypophysenzwischenlappenhormon geradezu als den hormonalen Regler des Farbwechsels bezeichnen (Abb. 30).



Abb. 30. Links Kontrollfrosch, rechts Verdunkelung durch Einspritzung von Hypophysenzwischenlappenhormon. (Nach Hogben.)

### Adrenalin.

Im Gegensatz zu den Zwischenlappenhormonen bewirkt das *Adrenalin* des Nebennierenmarks die Zusammenziehung der Farbstoffe in der Mitte der Farbzellen. Durch Ballung und Konzentration des Farbstoffes auf einen kleinen Raum werden die Tiere hell und farblos. Adrenalin ist damit bei den niederen Wirbeltieren neben seinen anderen Aufgaben zugleich ein „Farbwechsellormon“ und kann ein Gegenspieler des Hypophysenzwischenlappenhormons sein. Während aber das Zwischenlappenhormon unabhängig vom Nervensystem arbeitet und sogar dadurch meist gestört wird, ist das Adrenalin besonders wirksam bei den mit dem Eingeweidenervensystem verbundenen Farbzellen, und das ist ja nicht merkwürdig. Das Adrenalin entstammt ja dem Nebennierenmark. Es be-

steht also ein inniger Zusammenhang zwischen Adrenalin und Eingeweidenerven, der sich auch in diesem Fall erkennen läßt. Damit ist nicht gesagt, daß das Adrenalin nur auf innervierte Farbzellen wirken könnte. Wir wissen da noch nicht so ganz Bescheid. Es gibt z. B. nichtinnervierte Farbzellen wie die roten der Elritze, die auf Adrenalin nicht antworten, andererseits antworten die schwarzen Farbzellen der Frösche, die nur wenig auf Nervenreize ansprechen, sehr gut auf das Adrenalin. Die Frösche werden dadurch außerordentlich hell. Adrenalin und Zwischenlappenhormon der Hypophyse sind damit „Farbwechselhormone“, die durch ihr Zusammenspiel die verschiedene Ausbreitung der Farben und damit den Farbwechsel eines Tieres beherrschen könnten.

Neben dem Adrenalin kommt aber vielfach noch ein weiterer Hypophysenstoff als „Aufhellungshormon“ in Frage. Dieser Aufhellungswirkstoff des Hypophysenhinterlappens ist besonders bei Haifischen deutlich nachgewiesen, aber auch für die Amphibien sehr wahrscheinlich gemacht worden. Über seine Wirkungsweise ist vorläufig noch wenig bekannt, vielleicht ist es für die Aufhellung vieler Tiere wichtiger als das Adrenalin, dessen Beteiligung an den normalen Körperfunktionen ja überhaupt etwas fraglich ist — wie wir das schon früher gesehen haben — und von dem eigentlich nur für die Reptilien (*Phrynosoma*) eine deutliche Wirkung bei natürlicher Aufhellung sichergestellt ist. Das Adrenalin oder ein ihm sehr ähnlicher Wirkstoff spielt aber in anderer Weise noch eine Rolle für den Farbwechsel. In sehr vielen Fällen beherrscht nämlich das Eingeweidenervensystem den Farbwechsel, und zwar in besonders starkem Maße bei den Fischen, in zweiter Linie bei den Reptilien, während es bei den Amphibien stark zurücktritt und hier die Herrschaft den Farbwechselhormonen überläßt. Wir haben aber schon gesehen, daß das Adrenalin eine innige Beziehung zum Eingeweidenervensystem zeigt, wirkt es doch gleich einer Reizung der Eingeweidenerven, und andererseits scheint es so, als ob bei länger dauernder Reizung der Farbwechselnerven, die sich in einer Ballung der Farbzellen äußert, der Adrenalinegehalt des Blutes erhöht würde. Es ist wahrscheinlich, daß die Farb-

wechselwirkung der Eingeweidenerven, welche die Ballung der Farbzellen bedingt, dadurch zustande kommt, daß die Nervenenden einen Reizstoff — wohl Adrenalin oder das ihm wesensgleiche „Sympathin“ — ausscheiden und erst dadurch auf die Farbzellen wirken. Kleine Hautteile, die man durch Abtrennen des versorgenden Farbwechsellnerven entnervt hat, nehmen bei lang dauernder Reizung der Farbwechsellnerven wieder am Farbwechsel teil, und zwar so, daß zuerst die an die mit Nerven versehene Haut angrenzenden Teile, später die weiter davon entfernten reagieren. Es sieht nach allen Versuchen, die man hier gemacht hat, durchaus so aus, als ob in den Farbwechsellnervenenden Reizstoffe ausgeschieden werden, die dann in der Haut weiterwandern können und so auch an die Zellen kommen, die gar nicht mehr mit Nerven in Verbindung stehen. Man hat diese Reizstoffe „neurohumorale“ Stoffe genannt, da man das schlecht verdeutschen kann, wollen wir sie ruhig „Neurohormone“ nennen, Reizstoffe, die durch die Nervenenden ausgeschieden, erst die Antwort der Farbzellen auf den Nervenreiz bedingen. Danach sieht es so aus, als ob die Farbwechsellnerven und darüber hinaus die Nerven des Eingeweidenervensystems überhaupt — denn es gibt hier noch eine ganze Reihe von Anzeichen, auf die wir nicht eingehen wollen — ihre Wirkung erst durch Ausscheidung eines Reizstoffes an den Nervenenden auf das innervierte Organ bewerkstelligen würden. Ist dem aber so, dann hätten wir hier doch eine sehr interessante Beziehung von Nervensystem und hormonalem System vor uns, die uns zeigt, daß der Übergang der beherrschenden Systeme: Nervensystem auf der einen, hormonales System auf der anderen Seite, durch die Dazwischenschaltung des Eingeweidenervensystems an Schärfe verliert und in gewisser Richtung aneinander angeglichen wird.

Auf die Bedeutung des Farbwechsels und die Reize, die ihn auslösen, möchte ich nur ganz kurz eingehen, da eine eingehendere Behandlung über den Rahmen unseres Büchleins gehen würde. Anpassung an die Farbe der Umgebung, „Schutzfärbung“, ist wohl in den meisten Fällen der Sinn des Vermögens, seine Färbung auf Reize hin rasch ändern zu

können. So werden sehr viele dieser Tiere auf hellem Untergrund hell, auf dunklem dunkel, sie passen sich damit in ihrer Helligkeit der des Untergrundes an und werden damit leichter übersehen. Man hat mit Fischen und fischefangenden Vögeln in großen Versuchsbecken auch tatsächlich nachweisen können, daß angepaßte Fische, die schon längere Zeit in dem Becken waren, viel seltener gefangen und gefressen werden als Fische der gleichen Art, die man frisch in das Becken tat und die somit noch nicht Zeit gefunden hatten, sich der Helligkeit des Bodens anzupassen. Daß also eine solche Anpassungsfähigkeit „Schutzwert“ hat, daran ist gar nicht zu zweifeln, und das lehrt auch die eigene Erfahrung, daß es einem schwer wird, ein solches Tier auf dem gleichfarbenen Untergrund zu entdecken. Künstler auf dem Gebiet der Anpassung sind z. B. die Schollen, die nicht nur in ihrer Helligkeit, sondern auch in ihrem Zeichnungsmuster und in ihrer Färbung dem Untergrund täuschend ähnlich werden. Der Reiz, der die Veränderung nach sich zieht, geht in allen diesen Fällen natürlich vom Licht aus, das von der Umgebung in die Augen des betreffenden Tieres fällt und nun entweder eine Reizung des Eingeweidenervensystems wie bei den meisten Fischen oder eine Reizung der Hypophyse wie bei den Fröschen bedingt, wodurch die Hypophyse ihr Zwischenlappenhormon ins Blut ausscheidet und die Farbzellen so auf hormonalem Wege veranlaßt werden, auf den Reiz mit einer sinnvollen Reaktion zu antworten. Andere Bedeutung kann der Farbwechsel bekommen beim Anlocken der Geschlechter durch die „Hochzeitskleider“; hier bezweckt die angelegte Farbenpracht das Auffallen, das Gesehenwerden und die Übertragung der geschlechtlichen Erregung auf den Partner. Und so gibt es noch weitere Aufgaben des raschen Farbwechsels wie das Anlegen von Warn- und Schreckfarben oder die Ausnutzung der Sonnenenergie durch Auffangen der Wärmestraahlen im Dienste der Wärmeregulierung im Körper eines Tieres u. dgl. m., worauf wir hier nicht weiter eingehen wollen.

## Regulation des Hypophysenzwischenhirnsystems.

Für uns aber ist der Farbwechsel der niederen Wirbeltiere deshalb besonders wichtig, als er uns tiefere Einblicke in den Zusammenhang von Sinnesorgan, Gehirn und innersekretorischem System gewinnen läßt.

Kehren wir nochmals zu der Frage der Untergrundanpassung zurück. Maßgeblich für die Färbung ist nicht die Lichtmenge an sich, sondern das Verhältnis des direkt ins Auge von oben einfallenden zu dem vom Untergrund ins Auge reflektierten Licht. Offensichtlich treffen diese Strahlen besondere Netzhauthälften, das von oben einfallende die untere, das vom Untergrund reflektierte die obere. Beiden Hälften scheinen verschiedene Antworten zugeordnet zu sein, da man bei Tieren hat nachweisen können, daß Belichtung der oberen Augenhälfte aufhellende, der unteren dagegen verdunkelnde Wirkung zeigt. Die Lichtreizung der Sinneszellen des Auges aber muß zunächst auf dem Wege über den Augennerv ins Gehirn weitergeleitet werden, um dort irgendwelche Zentren zu erregen, welche dann die Erregung auf das Erfolgsorgan überleiten; im Falle der hormonalen Regulierung des Farbwechsels ist dies die Hypophyse. Das Nächstliegende ist natürlich die Annahme, daß das Tier die Helligkeit des Untergrundes wahrnimmt und daß dann im Sehzentrum eine Umschaltung vorgenommen wird, welche die Hypophyse zu mehr oder minder großer Ausschüttung des Verdunklungshormons des Zwischenlappens veranlaßt. Es hat sich aber gezeigt, daß der Weg der Farbwechselreizung der Hypophyse kürzer ist und mit dem eigentlichen Sehvorgang gar nichts zu tun hat. Man kann dies dadurch beweisen, daß man das Sehzentrum herausnimmt — bei niederen Wirbeltieren ist es das Mittelhirndach —, das Tier ist dann natürlich völlig blind, aber die Farbwechselreaktion auf die Helligkeit des Untergrundes zeigt sich in keiner Weise beeinträchtigt. Verletzt man aber etwas seitlich den Zwischenhirnboden hinter dem Eintritt des Augennervs oder den Hypophysenstiel, so ist der Sehvorgang ungestört, aber der Farbwechsel auf Sehreize erloschen.

Die Umschaltung der Farbwechselreize im Auge erfolgt nämlich unmittelbar hinter dem Eintritt des Augennervs in den Zwischenhirnboden, verläuft dann seitlich ventral durch das Zwischenhirn in den Hypophysenstiel und dann in den Zwischenlappen der Hypophyse. Offenbar wird dabei ein Stoffwechselzentrum des Zwischenhirns gereizt, das die Sekretion des Hypophysenzwischenlappens beeinflusst (Abb. 31). Die Hypophyse ist also mit dem Zwischenhirn durch Nervenfasern verbunden und zu einer Arbeitsgemeinschaft zusammengefaßt. Drei Faserverbindungen sind bisher geweblich,

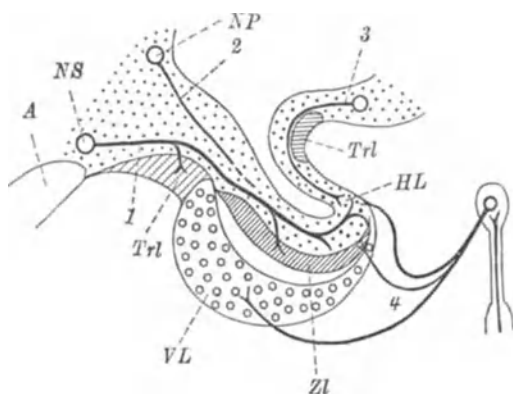


Abb. 31. Schema der Nervenversorgung der Hypophyse.

**A** Augennerv; **NS** (Nucleus supraopticus) Kern über Eintritt des Augennerven; **NP** Kern im Höhlengrau des Zwischenhirns; **Trl** Trichterlappen; **VL** Vorderlappen, **Zl** Zwischenlappen; **HL** Hinterlappen der Hypophyse; **1, 2, 3** Nervenfasern vom Zwischenhirn zur Hypophyse; **4** Nervenfasern vom Sympathicus zur Hypophyse.

„histologisch“ nachgewiesen. Einmal der kurz angedeutete Weg vom Augennerv (**1**), dann eine Faserbindung von der Zwischenhirnmitte aus der Gegend der Zwischenhirnhöhle (**2**) und eine Verbindung von dem hinteren Teile des Zwischenhirns (**3**). Schließlich wird die Hypophyse durch Fasern des Eingeweidennerven, des Sympathicus, auch direkt versorgt (**4**).

Da man nun weiß, daß das Zwischenhirn ein Stoffwechselregulationszentrum erster Ordnung ist, ergibt sich ein Bild

der unmittelbaren Nähe und Verbindung von nervösen Stoffwechselzentren, des Gehirns, mit der übergeordneten Zentralstelle des innersekretorischen Systems, der Hypophyse. Man wird annehmen dürfen, daß die Oberaufsicht hier dem Gehirn zukommt, aber selbstverständlich bleibt auch die Hypophyse nicht passiv, sondern hat ihrerseits Rückwirkungsmöglichkeiten auf die Zellen des Zwischenhirns, da ihre Hormone nachweislich ins Zwischenhirn aufsteigen und dort die Zellen beeinflussen können. Damit aber ergibt sich die Möglichkeit, daß Sinnesreize, also Reizung der Sinnesorgane, durch das Gehirn mehr oder minder direkt der Hypophyse und damit dem innersekretorischen System zugeleitet werden.

Dies ist in dem Falle des lichtbedingten Farbwechsels besonders klar und augenscheinlich. Man hat aber auch andere Lichtwirkungen kennengelernt, die auf irgendeinem Wege die Hypophyse beeinflussen müssen, nämlich die Wirkung des Lichtes auf die Entwicklung der Keimdrüsen, die man besonders bei Vögeln und Säugern bisher studiert hat. So kann man durch Zusatzbeleuchtung im Herbst bei vielen Vögeln und Säugern die Keimdrüsen wieder anregen, so daß die Tiere frühzeitiger als sonst in den Zustand der Brunst und Geschlechtsreife kommen. Man spricht auch hier von einer „gonadotropen“ Wirkung des Lichtes. Wenn auch hier der Weg der Lichtbeeinflussung nicht so direkt sein mag wie beim Farbwechsel — es scheinen hier nervöse Vorgänge und auch noch andere innersekretorische Drüsen wie die Schilddrüse beteiligt zu sein —, so zeigen uns diese beiden Beispiele doch die innige Zusammenarbeit von Hypophyse und Zwischenhirn; man spricht daher auch von dem Hypophysen-Zwischenhirn-System. Ja es scheint so, als ob das Zwischenhirn sogar selber innersekretorisch tätig sein kann. (Man hat hier Nervendrüsenzellen gefunden.) Ferner aber ergibt sich hiermit die Möglichkeit, daß Sinnesreize neben ihrer Wirkung auf das bewußte Empfinden auch Stoffwechselwirkungen tiefgreifender Art auf den Körper auszuüben imstande sind.



## XIV. Hormonartige Stoffe.

*Nicht in innersekretorischen Drüsen gebildete  
„Gewebshormone“.*

### Verdauungssystem.

Mit der Hypophyse haben wir die letzte der „klassischen“ innersekretorischen Drüsen besprochen. Es gibt nun aber im Körper der Wirbeltiere Stoffe, die zwar nicht in innersekretorischen Drüsen ausgeschieden werden, in ihrer Wirkung den Hormonen aber recht nahekommen; da nun die Definition der „Hormone“ ohnehin nicht sehr scharf ist, wollen wir sie zu den Hormonen rechnen, zumal für eines von ihnen, das „Sekretin“, erstmalig das Wort Hormon = „Botenstoff“ geprägt worden ist. Man kann sie als nicht in innersekretorischen Drüsen gebildete, sogenannte Gewebshormone zusammenfassen. Zwei von diesen hormonartigen Stoffen dienen der hormonalen Regelung der Verdauung. Wenn auch die eigentliche Steuerung der Verdauungsvorgänge vom Eingeweidenervensystem beherrscht wird, so greift doch an verschiedenen Stellen das hormonale System unterstützend und ablösend ein. Das eine Mal geschieht dies im Magen, wenn nach der anfänglichen nervösen Magensaftproduktion durch Extraktstoffe des Fleisches ein Reizstoff „Gastrin“ (dem Histamin wesensgleich), der in der Magenschleimhaut enthalten ist, frei gemacht wird und jetzt seinerseits auf die Verdauungsdrüse anregend wirkt und somit die Menge des Verdauungssaftes der Menge des zu verdauenden Fleisches anpaßt. Das zweite Mal aber geschieht es, wie wir schon ganz zu Anfang geschildert haben, wenn die Speisen vom Magen in den Dünndarm gelangen. Der Mageninhalt ist bekanntlich sauer, im Dünndarm aber würde überschüssige Säure die Verdauung unmöglich machen; es darf daher die Nahrung einmal nur in kleinen Mengen in den Dünndarm übertreten, das geschieht dadurch, daß jeweils nach Übertritt von etwas Speisensaft der Pylorus, d. h. der Magenpförtner, die Übergangsstelle in den Darm, sich schließt, und zweitens ist es nötig, daß die Nahrung möglichst bald von den Verdauungs-

säften empfangen wird. Dies aber geschieht so, daß durch die mit der Speise übergetretene Salzsäure die Darmschleimhaut angeregt wird, einen Reizstoff, das „Sekretin“, ins Blut zu schicken. Das Sekretin aber kommt auf dem Blutweg zur Bauchspeicheldrüse und veranlaßt sie, ihre Fermente abzusondern, wodurch die Verdauungsvorgänge des Dünndarms in Gang gesetzt werden. Ein Botenstoff, das „Sekretin“, schaltet sich damit aber in ausschlaggebender Weise in die nervöse Regelung der Verdauungsdrüsen ein.

Auch die Darmbewegung unterliegt hormonalen Einflüssen: einmal den Einflüssen des darmwirksamen Hypophysenhinterlappenhormons „Vasopressin“, das die rhythmische Bewegung des Darmkanals anregt, oder denen des Adrenalins, das sie hemmt; zweitens fördert aber auch ein hormonartiger Stoff, das *Cholin*, das in der Darmwand selbst enthalten ist, ähnlich wie das Vasopressin in deutlicher Weise die Darmbewegung. Auch für die Bewegung der Darmzotten gibt es einen Wirkstoff, das „Villikin“.

Von den übrigen Organen ist einmal die Niere zu erwähnen, deren Wirkstoff, das Renin, den Blutdruck beeinflußt, sowie das Herz. In ihm entsteht nämlich das sogenannte Herzhormon oder „Automatin“, das für die Selbsterregung, den Automatismus des Herzschlags von größter Bedeutung ist. Das Herz der niederen Wirbeltiere schlägt bekanntlich noch lange, nachdem man es aus dem Körper herausgenommen hat, und zwar unter dem Einfluß eines Erregungsstoffs, der im Herzen selber gebildet wird. Damit ist das Herzhormon zweifellos ein „Reizstoff“, aber da Herzerregungsstoffe auch aus anderen Muskeln gewonnen werden können, ist es heute noch fraglich, ob man diesen Herzerregungsstoff als ein spezifisches Hormon auffassen und betrachten darf.

Neben der rhythmischen Erregung des Herzmuskels, die in sich selbst ihren Ursprung hat, ist das Herz in seiner Schlagfolge abhängig von zwei entgegengesetzt wirksamen Nerven des Eingeweidenervensystems. Reizt man den „Vagusnerven“, so verlangsamt sich der Herzschlag, reizt man den „Akzeleransnerven“, so wird er beschleunigt. Es ist nun recht interessant, daß bei der nervösen Beeinflussung ein Reizstoff

im Herzen entsteht, der sich dem Blut, also im Versuch der Durchströmungsflüssigkeit des Herzens mitteilt, so daß die Lösung auf ein anderes Herz den gleichen Einfluß ausüben kann, wie ihn die Erregung des Herznerven verursacht. So hat man von einem „*Vagusstoff*“ und einem „*Akzeleransstoff*“ gesprochen, die also unter dem Einfluß der Nervenreizung entstehen und eine „humorale“ Übertragung, eine Wirkung der Nerven auf den Säftestrom, ermöglichen. Es ist dies ein besonders deutlicher Fall der Erregungswirkung der Eingeweidenerven durch die Ausscheidung eines Reizstoffs an den Nervenenden.

Schließlich kann hier noch kurz erwähnt werden, daß in vielen Geweben des Körpers das „Histamin“ gebildet werden kann, das eine Erweiterung der Blutgefäßkapillaren bedingt und damit eine verstärkte Blutversorgung des betreffenden Organs bewirkt.

## XV. Hormone und Vitamine.

Außer den hormonartigen Substanzen gibt es noch eine ganze Gruppe von Stoffen, die in ihrer Wirkungsweise im Körper den Hormonen außerordentlich nahe stehen, so daß auch hier eine ganz scharfe Trennung kaum möglich ist. Es sind das die allgemein bekannten „Vitamine“, ursprünglich definiert als organische Stoffe, die in den Pflanzen bereitet werden und in den Tierkörper mit der Nahrung eingehen und jetzt in kleinsten Mengen ihre ganz spezifische Wirkung ausüben. Stoffe, die lebenswichtig sind, da Ausfall und Mangel die Ursache zu ganz bestimmten Krankheiten, den „Avitaminosen“, bildet, die vielfach mit einer Störung der innersekretorischen Drüsentätigkeit verknüpft sind. Die Wirkungsweise der Vitamine im Tierkörper ist damit von der der Hormone kaum zu trennen, auch sie sind Reizstoffe, die in kleinsten Mengen — und zwar mitunter in solchen, die der der Hormone völlig entsprechen — ihre lebenswichtige Rolle spielen, und man hat daher das Hauptunterscheidungsmerkmal darin gesucht, daß die Hormone in innersekretorischen Drüsen

produzierte körpereigene Stoffe sind, während die Vitamine mit der Nahrung dem Tierkörper zugeführt werden müssen. Aber auch diese Unterscheidung ist nicht immer klar durchzuführen. So besteht einmal die Möglichkeit, daß Vitamine gar nicht in wirksamem Zustand, sondern als Vorstufen in der Nahrung aufgenommen werden, wie z. B. das Wachstumsvitamin A als pflanzliches „Karotin“ aufgenommen, erst in der *Leber* der meisten Tiere und der Menschen zum wirksamen Vitamin A umgewandelt wird, während andere Tiere, die in der Nahrung dauernd fertiges Vitamin A aufnehmen, diese Fähigkeit nicht mehr zeigen. Zum anderen wird das Vitamin D, das als Mitspieler der Nebenschilddrüse für den Kalkstoffwechsel zu sorgen hat, ja in der Haut von Mensch und Tier aus dem unwirksamen „Ergosterin“ unter der Wirkung ultravioletter Strahlen der Sonne und künstlicher Bestrahlung überhaupt erst gebildet und aufgebaut. Man müßte danach die Vitamine im Unterschied zu den Hormonen als „Reizstoffe“ bezeichnen, die entweder selbst oder als Vorstufe in der Nahrung aufgenommen werden müssen oder die zum mindesten erst unter der Wirkung äußerer Einflüsse (ultraviolettes Licht) im Körper gebildet werden können, deren Wirkung dann aber ähnlich der der Hormone schon in kleinsten Mengen zu lebenswichtigen Aufgaben ausreicht. Bei dieser Wirkung der Vitamine ist noch eines bemerkenswert, das sie in Beziehung zu den Hormonen bringt, nämlich daß sie vielfach als Mit- oder Gegenspieler für ganz bestimmte innersekretorische Drüsen und Hormone zu gelten haben; so hat das Vitamin D Beziehung zur Nebenschilddrüse und zum Kalkstoffwechsel, das Vitamin E wird als „Antisterilitäts“- oder Fruchtbarkeitsvitamin bezeichnet und fördert die Tätigkeit der Keimdrüsen, vielleicht sogar die des Hypophysenvorderlappens. Beziehungen zu den Hormonen sind also genug da, immerhin wird man ihre wesentlich andere Herkunft und Entstehung als genügendes Unterscheidungs- mittel festhalten müssen.

Damit ist die Aufzählung der für den Menschen und die höheren Wirbeltiere wirksamen Hormone, soweit sie bekannt sind, beendet, und wir können die Betrachtung für die Wir-

beltiere hier abschließen. Aber es gibt noch weitere Übergänge. Dies gilt z. B. für das Vitamin C. Einzelne Tiere besitzen nämlich die Fähigkeit, das Vitamin in ihrem Körper selbständig aufzubauen, für sie ist es also kein Vitamin, sondern eher ein Hormon, während anderen, unter ihnen auch dem Menschen, diese Fähigkeit abgeht. Es kann also ein und derselbe Stoff bei einem Tier gewissermaßen ein „Hormon“, bei einem anderen ein typisches „Vitamin“ darstellen.

## XVI. Wirbellosehormone.

Über die innere Sekretion bei den Wirbellosen wissen wir im allgemeinen noch nicht sehr viel. Freilich gibt es auch hier einige ganz gut untersuchte Fragen.

### Farbwechselhormone bei Wirbellosen.

Vielleicht ist es als Übergang von den Wirbeltieren zu den Wirbellosen am besten, wenn wir zunächst ein Gebiet besprechen, das diese Tiere mit den niederen Wirbeltieren gemeinsam haben. Die Fähigkeit des Farbwechsels, die Bildung veränderlicher Farbzellen ist ja kein Vorrecht der Wirbeltiere, sie ist auch bei den Wirbellosen, vor allem in der Gruppe der Krustaceen, der Krebse und der Zephalopoden, der Tintenfische oder besser Tintenschnecken weitverbreitet. Der Farbwechsel, der bei vielen Krebsen vorkommt, ist in der Tat eine Erscheinung, die sehr viel Ähnlichkeit und Verwandtschaft mit dem Farbwechsel der niederen Wirbeltiere zeigt, während der Farbwechsel der Zephalopoden, der Tintenschnecken, für unsere Betrachtung ausscheidet, da er durch Muskelbewegung feinsten Muskelchen zustande kommt, also eine nervös beherrschte Erscheinung darstellt. Dagegen sind die Farbzellen der Krebse in ihrer Eigenart vollkommen den Chromatophoren der niederen Wirbeltiere gleich. Auch bei ihnen geschieht der Farbwechsel durch Ballung oder Ausbreitung beweglichen Farbstoffes, und — und das ist für uns ja ausschlaggebend — der Farbwechsel der Krebse wird ganz augenscheinlich durch „Farbwechselhormone“ beherrscht. Er wird

sogar vielleicht ausschließlich durch Hormone beherrscht, da eine nervöse Versorgung der Farbzellen mit Farbwechselnerven bei den Krebsen offenbar nicht stattfindet.

Doch sei erwähnt, daß durchaus nicht alle Krebse die Fähigkeit raschen Farbwechsels besitzen. Besonders deutliche Farbwechsellerscheinungen zeigen die *Garneelen*, die sich auf dunklem und hellem Untergrund in erstaunlicher Weise anzupassen vermögen. Entnimmt man nun einem dunkel angepaßten Tier Blut und spritzt es einer hellen, auf einem weißen Grund gehaltenen Garneele ein, so wird diese dunkler. Dies wäre zunächst der erste Nachweis, daß Reizstoffe im Blut für den Farbwechsel der Garneelen verantwortlich sind. Es gelang später, zwei Farbwechselstoffe zu finden, von denen das eine, das in dem Augenstiel von einer Blutdrüse erzeugt wird, eine Hellfärbung hervorruft, während ein Schwarzorgan, dessen Sekret Dunkelfärbung verursacht, in der vordersten Rumpfregeion, der „Rostralgegend“ der Garneelen, liegt. Beide Reizstoffe sind nicht „artspezifisch“, sondern wirken auf Krebse anderer Arten in gleicher Weise ein; beide sind kochfest und werden auch im Darmkanal nicht zerstört, können also verfüttert werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüßen. Sie ähneln daher in charakteristischer Weise den Eigenschaften vieler Wirbeltierhormone, so daß an ihrer Hormonnatur kaum zu zweifeln ist. Zum Teil haben sie auch bei Einspritzung in Wirbeltiere Einfluß auf deren Farbwechsel. Wir haben danach bei diesen Krebsen zwei entgegengesetzt wirksame Farbwechselhormone, von denen das eine die Hellanpassung, das andere die Angleichung an dunklen Untergrund bewirkt, und zugleich den Nachweis zweier innersekretorischer Organe, welche diese Organe erzeugen. Damit haben wir aber einen hübschen Nachweis hormonaler Vorgänge bei den Wirbellosen. Freilich sind wir noch lange nicht so weit, sämtliche zum Teil sehr verwickelten Vorgänge beim Farbwechsel der Krustaceen erklären zu können, denn zum Teil gibt es bei ihnen drei und vier verschiedene Farbzellenarten, die sich in voneinander verschiedener Weise zusammenziehen und ausdehnen können. Aber ein deutlicher Anfang ist doch hier gemacht. Der Farbwechsel eignet sich insofern

gut für den Nachweis hormonaler Vorgänge, da die Wirkung der Farbwechselhormone so überaus deutlich und leicht ersichtlich ist. Neben den Krebsen gibt es auch unter den Insekten einige, allerdings nur wenige, Formen, welche die Fähigkeit raschen Farbwechsels zeigen. Bekannt geworden sind in dieser Hinsicht die indischen Stabheuschrecken, die heute vielfach in Terrarien gehalten werden. Auch bei ihnen sind die Farbwechselvorgänge durch „Reizstoffe“ im Blut, also offenbar hormonal bedingt, und zwar ließ sich nachweisen, daß die Reizstoffe in der Kopfregion erzeugt werden und dann durch das Blut an die einzelnen Körperregionen verteilt werden. Der Weg der Reizwirkung ist in allen diesen Fällen der, daß das Licht der Umgebung ins Auge dringt, dort einen Reiz auslöst, der zu einem „innersekretorischen Organ“ geleitet wird und dort dessen Hormonproduktion verursacht. Das ausgeschiedene Hormon aber wird dann mit dem Blut an die einzelnen Farbzellen herangetragen und bewirkt dessen Antwort. Versorgung mit Farbwechselnerven gibt es bei der Gruppe der Krebse und Insekten offenbar nicht. Bei der Stabheuschrecke kommt neben der Lichtwirkung über das Auge noch der Feuchtigkeitsgehalt der Luft als Farbwechsel auslösender Reiz in Betracht.

### Keimdrüsen.

Im Gegensatz zu den Wirbeltieren scheint der Einfluß der Keimdrüsen bei den niederen Tieren im allgemeinen nur von untergeordneter Bedeutung zu sein. Auch dort, wo sekundäre Geschlechtsmerkmale vorkommen, wo Männchen und Weibchen sich also körperlich unterscheiden, ist bisher nur in wenigen Fällen eine Abhängigkeit der Merkmale von den Keimdrüsen erwiesen. Dabei war dieser Zusammenhang naturgemäß auch bei den Wirbellosen zunächst der, welcher die meiste Aufmerksamkeit auf sich zog und der auch einigermaßen eingehend untersucht worden ist.

### Kastration.

Was geschieht nach Kastration von wirbellosen Tieren, bei denen Männchen und Weibchen sich voneinander unterschei-

den? Nun, im allgemeinen sieht man keine deutlichen Folgen. Nur bei den Krebsen sind bisher deutliche Wirkungen des Keimdrüsenausfalls in einigen Fällen bekannt. Im Meer lebende Krabbenarten (*Inachus*, *Carcinus*) werden öfters von bestimmten Schmarotzern (parasitischen Rankenfüßern, das sind kleine hermaphroditische Krebschen) befallen. Diese Schmarotzer zerstören die Geschlechtsorgane ihres Wirtes und bewirken so deren mehr oder minder vollständige Kastration. Werden nun weibliche Krabben befallen, so ändert sich an deren Aussehen nicht viel; geschieht es aber bei männlichen Krabben, so verändern sich ihre Körperformen, vor allem, wenn sie in früher Jugend befallen werden; sie nehmen weibliche Gestalt an, und zwar mehr oder minder vollständig, je nach dem Grad der Zerstörung ihrer Keimdrüsen (Abb. 32). Sind die Keimdrüsen und deren Ausführungsgänge vollständig zerstört, so kann man die befallenen Männchen von Weibchen kaum noch unterscheiden, während die normalen Männchen und Weibchen in Schere und Hinterleib ein ganz verschiedenes Aussehen haben. Im anderen Falle zeigt sich fast völlige weibliche Umstimmung der Körperform auch noch bei teilweise erhaltenen männlichen Geschlechtsdrüsen. Man wird sich den verschiedenen Erfolg des Keimdrüsenausfalls auf das Aussehen der beiden Geschlechter noch am besten klarmachen können, wenn wir an die Verhältnisse bei den Hühnern erinnern. Dort ergab Kastration der Henne wie des Hahns den männlich aussehenden Kapaun, d. h. also das männliche Federkleid, und das Aussehen war das geschlechtsneutrale, das unabhängig von den Geschlechtshormonen entsteht. Vielleicht ist es nun bei den Krabben so, daß hier das weibliche Aussehen und die weibliche Gestalt sich auch ohne das Vorhandensein der Keimdrüse und ihrer Hormone anlegt, also das geschlechtsneutrale ist, während die männliche Umbildung unter der Tätigkeit der Keimdrüsen erfolgt. Dann muß natürlich Kastration im männlichen wie weiblichen Geschlecht beide Male zu einem weiblichen Aussehen führen. Hier spricht also vieles dafür, daß die männlichen Keimdrüsenhormone umbildend auf den Körper einwirken und die männlichen sekundären Geschlechtscharaktere bedingen, aber völlig zu



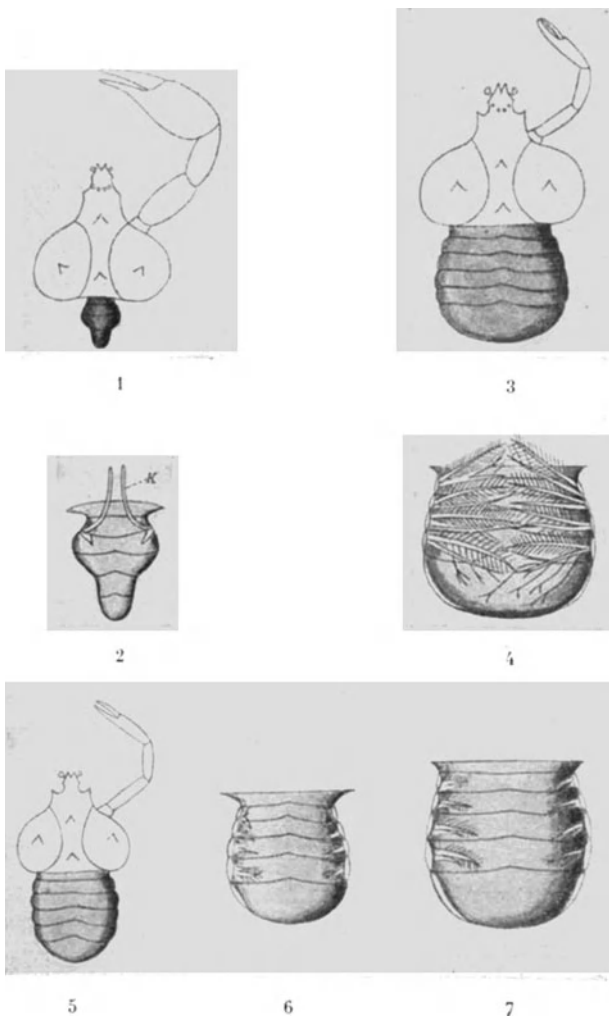


Abb. 32. Die Krabbe *Inachus*. Oben: 1 normales Männchen mit kurzem, kleinem Hinterleib und breiter Schere; 2 Hinterleib des Männchens von unten; 3 normales Weibchen mit breitem Hinterleib und schmäler Schere; 4 Hinterleib des Weibchens von unten mit behaarten Spaltfüßen. Unten: 5 von Scharotzern befallenes Männchen mit weiblichem Äußern, schmale Schere und breiter Hinterleib; 6 Hinterleib des befallenen Männchens von unten mit weiblichen Anhängen; 7 Hinterleib eines von Scharotzern befallenen Weibchens. (Nach Smith.)

Ende geführt ist der Beweis leider noch nicht. Einmal haben wir bisher noch nicht den unmittelbaren Nachweis der männlichen und weiblichen Geschlechtshormone der Krabben, zum zweiten ist die Möglichkeit nicht ganz ausgeschlossen, daß hier neben oder unabhängig von der Keimdrüse ein anderes innersekretorisches Organ oder auch allgemeine Stoffwechselforgänge mitspielen, da die Zerstörung im Körper sich nicht auf die Keimdrüsen beschränkt und mitunter auch trotz weitgehender Erhaltung männlicher Keimdrüsen weibliches Aussehen der Tiere die Folge der Parasiten sein kann. Eindeutiger erscheint daher die Folge experimenteller Kastration bei der weiblichen Wasserassel. Die weibliche Wasserassel besitzt zur Fortpflanzungszeit vorn auf der Unterseite einen Brutsack, der zur Aufnahme der sich entwickelnden Eier dient. Werden die Tiere mit Radium bestrahlt, so bilden sich die Eierstöcke zurück, und die Brutsackbildung tritt nicht mehr auf. Interessant ist dabei, daß eine Zerstörung der Eierstöcke kurz vor der Häutung mit Brutsackbildung ohne Erfolg ist, der Brutsack wird dann noch angelegt, während bei weiteren Häutungen oder bei Bestrahlung einige Zeit vor Brutsackbildung der Brutsack nicht mehr angelegt wird. Man kann dies wohl kaum anders deuten, als daß durch die Keimdrüsen ein Stoff in den Körper ausgeschieden wird, der die Brutsackbildung anregt. Ist der Stoff bereits in den Körper ausgeschieden, so hat die Zerstörung des Eierstocks zunächst keine Folge, die sich dann aber bei der folgenden Häutung doch wieder bemerkbar macht. Die Fähigkeit der Brutsackbildung ist also offenbar *an die Keimdrüse*, und zwar *an einen von der Keimdrüse ausgeschiedenen Stoff geknüpft*. Diesen Stoff aber müßte man doch nach seiner Wirkung als Hormon bezeichnen. Ähnliche Verhältnisse finden sich auch bei den Flohkrebse, den in unsern Bächen heimischen Gammarusarten.

Weniger deutlich als bei den Krabben sind die Folgen der Zerstörung oder der Herausnahme der Keimdrüsen bei den Insekten. Man muß schon sagen, daß wir hier im allgemeinen kaum von einer Keimdrüsenwirksamkeit auf Ausbildung der Gestalt oder der Farbe erwachsener Insekten reden können.

Selbst dann nicht, wenn die erwachsenen männlichen und weiblichen Tiere sich weitgehend in Farbe und Aussehen unterscheiden und die Kastration schon in früher Jugend vorgenommen wurde. Es gibt nur ganz wenig Fälle der Zerstörung der Keimdrüsen durch Parasiten, z. B. bei Zikaden, bei denen bestimmte Organbildungen infolge der Kastration unterbleiben.

Dennoch liegt gerade bei Schmetterlingen — beim Atlasspinner — der Nachweis vor, daß sich weibliche Keimdrüsenhormone in den Geschlechtsorganen sogar in recht erheblicher Weise finden. Und zwar muß dieses Keimdrüsenhormon weitgehend mit dem Follikelhormon der Wirbeltiere übereinstimmen, da seine Wirkung an der kastrierten Maus in überzeugender Weise nachgewiesen werden konnte.

Leider wissen wir gerade in diesem Falle eindeutigen Nachweises eines Keimdrüsenhormons bei Wirbellosen nichts über die Aufgabe, welche dieses Hormon beim Schmetterling selbst zu erfüllen hat. Stoffe mit Follikelhormonwirkung sind dann noch bei einer Reihe anderer Wirbelloser gefunden worden.

### Hormone bei Würmern.

Eine hormonverdächtige Gruppe sind die höheren Würmer. Einmal besitzen die höheren Würmer z. T. sog. chromaffines Gewebe, das also den Nebennierenmarkzellen der Wirbeltiere ähnelt; zum andern ist bei ihnen die Wirksamkeit des Adrenalins auf Herzschlag u. a. nachgewiesen. Es ist also durchaus nicht unmöglich, daß die höheren Würmer in der Tat Adrenalin als körpereignes Hormon hervorbringen. Sicher ist es freilich bisher nicht. Aber gerade bei den höheren Würmern, den sog. „Gephyreen“ oder Sternwürmern, ist ein hübscher und eindeutiger Beweis für das Vorkommen innersekretorischer Organe erbracht worden. Bei einem zu den „Sipunkuliden“ (soviel wie Röhrenartigen) gehörenden Sternwurm (*Physcosoma*) hat man an der Außenwand der Nieren (*Nephridien*) ein drüsiges Organ entdeckt, das seine Drüsenstoffe in die Blutbahn ausscheidet und das zugleich eine lebenswichtige Bedeutung für den Wurm besitzt. Entfernt man nämlich diese an die Nebenniere, besonders an die

Nebennierenrinde der Wirbeltiere erinnernden Organe, so stirbt das Tier in kurzer Zeit. Läßt man aber etwas von dem Drüsengewebe zurück, so genügt das, um das Tier am Leben zu erhalten. Ja man kann sogar Stückchen eines solchen „Internephridialorgans“ an eine andere Stelle des Körpers verpflanzen, und auch das genügt schon, um das Tier vor dem Tode zu bewahren. Wir haben damit aber alle wesentlichen Voraussetzungen erfüllt, die wir an ein innersekretorisches Organ zu stellen haben: Abgabe des Drüsensekrets ins Blut, gleichgültig an welcher Stelle, also auch ohne Verbindung mit dem Nervensystem, wobei dem Drüsenstoff offenbar eine lebenswichtige besondere Aufgabe zukommt. Wahrscheinlich besitzen alle Sipunkuliden solche innersekretorisch wirkenden Organe.

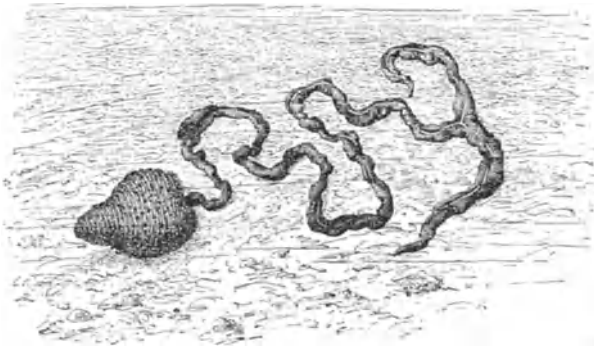


Abb. 33a. *Bonellia viridis*. Weibchen von *Bonellia* etwa  $\frac{1}{3}$  nat. Größe. (Aus Hesse.)

### Bonellia.

Bei einem früher auch zu den Gephyreen, jetzt zu den „Echiuriden“ gestellten Meereswurm, der „Bonellia“, hat sich ein Reizstoff finden lassen, welcher die Wissenschaft in seiner Wirkung zu ganz außerordentlich interessanten, freilich auch schwierigen Aufgaben und Problemen geführt hat. Die Bonellia ist an sich schon ein recht merkwürdiges Tier. Das Weibchen von „*Bonellia viridis*“ besitzt nämlich einen pflaumengroßen Körper und einen etwa meterlangen Rüssel

(Abb. 33), während das Männchen nur ein paar Millimeter groß wird und im Uterus des Weibchens schmarotzt. Noch merkwürdiger ist aber die Entstehung dieser so voneinander verschiedenen Formen. Zunächst sind nämlich die Larven alle einander gleich, dann aber setzt sich ein Teil der herum-schwimmenden Larven am Rüssel eines erwachsenen Weibchens fest, bleibt etwa 3 Tage daran, läßt dann erst los und entwickelt sich jetzt in ein paar Tagen zu den kleinen Männchen, die dann in den Uterus des Weibchens einwandern. Diejenigen Larven aber, die sich nicht am Rüssel eines Weibchens festsetzen, schwimmen eine Zeit herum, sinken dann zu Boden und werden fast alle zu Weibchen. Es hat sich nun dazu zweierlei herausgestellt, nämlich daß bei vorzeitiger gewalt-samer Ablösung der Larven vom Rüssel der Weibchen Zwitter entstehen, und ferner, daß man das lebende Weibchen mit gleicher Wirkung ersetzen kann durch Extrakte, die man aus den Rüsseln bereitet. Es ist hier also der sehr eigenartige Fall, daß offenbar im Rüssel der Weibchen ein „Reizstoff“ vorhanden ist, der in das sonst meist rein vererbungsmäßige Geschehen der *Geschlechtsbestimmung* in vermännlichender Weise mit eingreift. Wenn wir auch nicht wissen, ob man dem „Bonelliareizstoff“ den Titel eines „Hormons“ verleihen darf, so haben wir doch in jedem Falle hier einen Reizstoff, der ganz beherrschend in das Entwicklungsgeschehen der *Bonellia* zu einem männlichen oder weiblichen Tier eingreift. Ein Fall, der bei getrenntgeschlechtlichen Tieren eine ganz außerordentliche Ausnahme darstellt, da doch sonst im allgemeinen die zukünftige Entwicklung der Keimdrüsen schon beim Fortpflanzungsakt durch die Gesetze der Vererbung festgelegt wird. Nur bei den niederen Würmern kennen wir noch einige Fälle, bei denen auch bei ge-

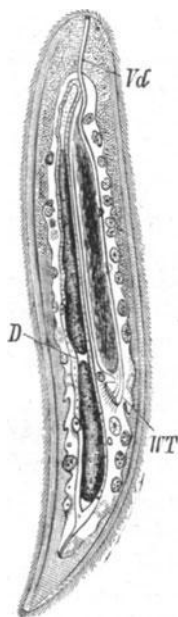


Abb. 33 b. Männchen von *Bonellia* 50fach vergrößert. (Nach Spengel.)

trennter Geschlechtlichkeit die Entwicklung und Festlegung des Geschlechts von äußeren Einflüssen abhängig ist.

### Insekten.

War bei den Insekten auch Ausfall der Keimdrüsen ohne sichtlichen Erfolg auf Körpergestalt und Aussehen, so zeigte doch der Fall des Atlasspinnerers, daß die Insekten Keimdrüsenhormone ausbilden, die wohl auch in irgendeiner uns noch nicht bekannten Art von Wirkung und Bedeutung sind.

Es gibt aber bei Insekten nachgewiesenermaßen andere Reizstoffe, die deutliche Wirkungen für die Entwicklung dieser Tiere zu erfüllen haben, die man also mit Recht als Insektenhormone bezeichnen kann. Zunächst sind da als innersekretorische Organe die noch einigermaßen rätselhaften „Önozyten“ zu erwähnen; das sind Drüsenzellen, die im Fettkörper der Insekten vorkommen und von denen sicher ist, daß sie ein Sekret verfertigen und in das Blut der Tiere abscheiden; von denen also nach ihrem Aussehen und ihrer Tätigkeit feststeht, daß sie ein innersekretorisches Sekret bilden, also „innersekretorische“ Organe sind; aber leider wissen wir über die wirkliche Bedeutung dieser Drüsenzellen noch nichts Sicheres. Es wäre möglich, daß sie für die Zusammensetzung des Blutes von Bedeutung sind. Es fehlt also hier der Nachweis der Bedeutung der ausgeschiedenen und ins Blut abgegebenen Stoffe. Im Gegensatz dazu sind wir über die Wirkung und Bedeutung der Häutungs- und Verpuppungshormone besser unterrichtet als über die Art ihrer Entstehung.

### Häutungs- und Verpuppungshormone.

Häutung sowie Verpuppung der Insekten scheinen ganz wesentlich unter dem Einfluß bestimmter Insektenhormone vor sich zu gehen. Die Insekten wachsen ja periodisch, d. h. sie werfen von Zeit zu Zeit ihr zu eng gewordenes Chitinkleid ab, die neu gebildete, zuerst noch weiche Haut kann sich dann unter dem Einfluß des Drucks, der von der Körpermasse des Tieres ausgeübt wird, ausdehnen und gibt dadurch ein bei jeder Häutung sich vergrößerndes und weiteres Kleid für das wachsende Insekt, bis es dann wieder erstarrt und ein wei-

teres Wachstum erst wieder bei der nächsten Häutung möglich ist. Die Häutung eines Insekts ist also ein wichtiger Vorgang im Leben dieser Tiere zur Wandlung und Erreichung ihrer endgültigen Körpergestalt. Daß die Verpuppung darüber hinaus ein überaus einschneidender Vorgang ist, die Umwandlungs- und Vorbereitungszeit zur Metamorphose, daß z. B. aus der Raupe der fertige Schmetterling wird, ist wohl allgemein bekannt. Beide Erscheinungen, Häutung wie Verpuppung, werden aber offensichtlich durch hormonale Vorgänge ausgelöst und beherrscht.

Der grundlegende Versuch zum Nachweis solcher hormonaler Wirkung ist wohl, solange man die innersekretorischen Drüsen nicht kennt, der, das Häutungs- oder Verpuppungshormon enthaltende Blut einem häutungs- oder verpuppungsreifen Tier zu entnehmen und es einem jüngeren Tier einzuspritzen. Gelingt es dann nachzuweisen, daß das eingespritzte Blut des alten Tieres in dem jüngeren Häutung und Verpuppung vorzeitig auslöst, dann ist damit der Nachweis hormonal übertragener Reizstoffe aus dem eingespritzten Blut und deren Bedeutung für die Häutungserscheinungen erbracht. Man hat bei ganz verschiedenen Insektengruppen solche Versuche mit deutlichem Ergebnis unternommen. Es gelang z. B. bei Schmetterlingsraupen vom Ligusterschwärmer die Häutung der Raupen zu beschleunigen oder beim Lindenschwärmer durch Blutentnahme aus verpuppungsreifen Raupen und Einspritzen in jüngere, diese vorzeitig zur Verpuppung zu bringen. Durch Blutübertragung hat man dann bei anderen Insektengruppen noch einwandfreiere Ergebnisse erzielt. Als besonders günstiges Untersuchungsobjekt hat sich dabei eine tropische Wanze (*Rhodnius*) erwiesen. Solche Wanzen leben auch nach Köpfung längere Zeit weiter, häuten sich aber dann in den meisten Fällen nicht mehr. Nur wenn die Operation nicht allzulange Zeit vor der nächsten Häutung vorgenommen wird, wird diese auch noch nach der Köpfung durchgeführt. Daraus läßt sich zweierlei entnehmen. Einmal, daß der Bildungsort der Hormone im Kopf liegt und daß sie von dort in den Körper wandern. Sind sie zur Zeit der Köpfung schon in den Körper gekommen, so findet die Häutung statt, im

anderen Falle ist sie unmöglich. Es entsteht also ein „kritischer Zeitpunkt“, in dem sich der Erfolg der Operation umkehrt. Operation vor der kritischen Periode unterbindet die weitere Häutung, Operationen nachher lassen sie unbehelligt. Nun kann man weiter zwei *Rhodnius* operativ miteinander verschmelzen, so daß ein Säfteaustausch zwischen den beiden operierten Tieren stattfindet. Jeweils die Larve, die nach der kritischen Periode operiert ist, also das Häutungshormon bereits in ihrem Körper enthält, kann dann auf den hormonfreien Partner ihren Einfluß ausüben. Dabei ergaben sich neue Ergebnisse, die anzeigen, daß ein Unterschied zwischen Häutungs- und Metamorphosehormon bestehen muß. Wird nämlich eine Junglarve mit einer kurz vor der Metamorphose stehenden Altlarve verbunden, so zwingt die metamorphosierende Altlarve die mit ihr verbundene Junglarve, sich ebenfalls unter Überspringung weiterer Larvenhäutungen zu einem zwerghaft kleinen Geschlechtstier umzubilden, und umgekehrt kann eine Altlarve, die noch vor der kritischen Periode steht, durch eine häutungsreiche Junglarve zu einer überzähligen Larvenhäutung gezwungen werden. Ja es kann sogar ein Geschlechtstier durch die Häutungshormone des Partners zu einer sonst nie vorkommenden weiteren Imaginalhäutung (Imago = Geschlechtstier) veranlaßt werden. In ähnlicher Weise macht ein überpflanztes Beinchen einer erwachsenen Raupe, in eine junge Raupe überpflanzt, weitere überzählige Raupenhäutungen zugleich mit dem Wirt mit, anstatt eine Verpuppungshäutung selbständig vorzunehmen. Damit scheint einmal der Eintritt der Häutung beherrscht und verursacht durch die Reizstoffe des Blutes des Wirtstieres, und zugleich scheint Raupen- und Puppenhäutung durch verschiedenartige Hormone bedingt zu sein, was bei den wesentlichen Verschiedenheiten der Vorgänge verständlich ist.

Aus den Versuchen an der Wanze *Rhodnius* ergab sich, daß der Ort der Hormonbildung im Kopf zu suchen ist. Es ließ sich weiter feststellen, daß bei den meisten Insekten hier drüsige Organe, die „*corpora allata*“, vorhanden sind, die zyklische Veränderungen zeigen. Nahm man nun bei *Rhodnius* die *corpora allata* mehrerer Larven und pflanzte sie in



den Hinterleib einer geschlechtsreifen Wanze, so ließ sich auch hierdurch eine überzählige Imaginalhäutung erzwingen. Damit sind bei den Wanzen die corpora allata als Bildungsstätte der Häutungshormone zu betrachten. Ähnliches gilt auch für andere Insekten, z. B. die Stabheuschrecken, bei denen man durch Verpflanzung junglarvaler corpora allata in ältere Larven überzählige Häutungen und Riesenwuchs hat erzielen können. In anderen Fällen, so bei den Dipteren, entsprechen die „Weismannschen Ringdrüsen“, die unmittelbar am Gehirn liegen, den corpora allata. Hier hat man bei einer durch Mutation entstandenen *Drosophilarasse*, die gehemmte Verpuppung zeigt („lethal giant“), eine Unterentwicklung der Ringdrüsen festgestellt. Werden solchen „lethal giant“ normale Ringdrüsen eingepflanzt, so findet auch wieder normale Verpuppung statt. Dies zeigt also, daß die mutative Veränderung eines „Gens“ sich in einer Schwäche einer innersekretorischen Drüse äußert, die durch das normale Hormon wieder geheilt werden kann. Bei Schmetterlingen liegen die Verhältnisse wieder etwas anders; bei ihnen ist das Gehirn wahrscheinlich selber sekretorisch tätig und der Bildungsort des Verpuppungshormons. Eindrucksvolle Versuche hat man hier und bei Dipteren durch Abschnürung des Vorder- und Hinterendes sowie durch Einpflanzung eines Gehirns in das abgeschnürte hormonfreie Hinterende vorgenommen, ohne daß wir diese Versuche weiter schildern wollen. Erwähnen möchte ich aber, daß auch bei anderen Tieren, ja sogar bei Wirbeltieren und Säugern in bestimmten Hirnteilen, dem Zwischenhirn z. B., sekretorisch tätige Zellen nachgewiesen worden sind, so daß die zuerst merkwürdig anmutende Tatsache, daß das Gehirn der Schmetterlinge als Hormonbildner in Frage kommt, etwas von ihrer Seltsamkeit verliert. Entfernung des Nervensystems hat bei all diesen Versuchen auf Häutung und Verpuppung keinen direkt sichtbaren Einfluß. Häutung und Verpuppung bei Insekten sind also hormonal bedingte Erscheinungen, während dem Nervensystem wahrscheinlich der Einfluß auf die Bildung der Häutungshormone zukommt, die eigentlichen Vorgänge von Häutung und Verpuppung aber unabhängig von ihm vorstatten gehen.

Damit sind die bisher am besten untersuchten Hormone und Hormonwirkungen bei den Wirbellosen kurz erwähnt. Es ist aber ziemlich sicher, daß wir in Zukunft noch manche neue Kenntnis über hormonale Vorgänge bei Wirbellosen gewinnen werden.

## XVII. Pflanzen.

Und die Pflanzen? Die Pflanze hat nicht die Möglichkeit, durch ein Zentralnervensystem die Teile dem Ganzen unterzuordnen, durch Nervenimpulse den Körper zu einer Einheit zusammenzufassen; es ist daher eigentlich zu erwarten, daß hier von der zweiten Möglichkeit der Regelung, der „humoralen Reizübertragung durch Reizstoffe“, weitgehend Gebrauch gemacht werden müßte. Denn wie könnte sonst anders ein pflanzlicher Organismus, die Lebenseinheit eines Baumes oder einer Blütenpflanze entstehen? Irgend etwas muß doch dasein, das die Einzelteile wie Blatt, Stengel, Blüte, Wurzel zu einer Einheit, zu einem *Pflanzenorganismus* zusammenhält.

Das Problem wird dadurch nicht kleiner, daß die Einzelteile der Pflanze vielfach größere Selbständigkeit bewahren als die Organe höherer Tiere. Wir können auch bei den höchsten Pflanzen Stecklingskultur treiben, d. h. durch Abtrennung von Teilen mit Knospen, also Vegetationspunkten, diese selbständig und zu neuen Pflanzen werden lassen. Offensichtlich liegt in jedem Vegetations- und Sproßpunkt eine Lebenseinheit, die abgetrennt mehr oder minder selbständig zu werden vermag und oft einer neuen Pflanze Ursprung wird. Die Abhängigkeit der Teile zum Ganzen ist lockerer, ist nicht so straff wie bei den höheren Tieren, die durch ihr Zentralnervensystem zu einem geschlossenen Ganzen zusammengefaßt werden, aber sie ist doch da, und es entsteht die Frage, wie kommt es, daß trotz der zahlreichen Sproßpunkte, der zahlreichen Lebenseinheiten einer höheren Pflanze, dennoch die Abhängigkeit der Teile, die einheitliche Gestalt, der einheitliche Pflanzenorganismus gewahrt bleibt?

## Polarität.

Eine leicht erkennbare Beziehung der Einzelteile zueinander ist z. B. die Tatsache der „Polarität“, des Oben und Unten, daß eine Pflanze oben Blätter und Blüten und unten Wurzeln treibt. Bei der normalen Stecklingsvermehrung treibt ein Steckling, der oben seine Knospe, seinen Vegetationspunkt trägt, unten Wurzeln, aber auch Stecklinge, die zweiseitig so abgeschnitten sind, daß sie keinen Vegetationspunkt mehr besitzen, können mitunter beiderseits neue Vegetationspunkte bilden und austreiben, auch dann wird aber am Sproß unten eine Wurzel gebildet, auch dann ist also die Polarität er-

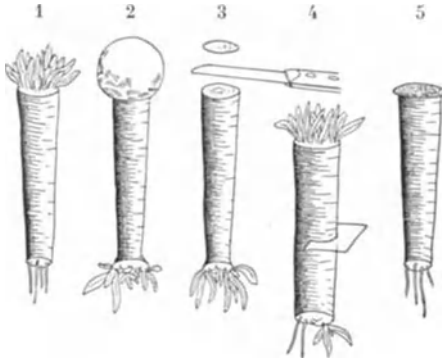


Abb. 34. (Nach Czaja.)

halten, aber mitunter können hier bei einigen Pflanzen doch Störungen auftreten, und zwar meist am Wurzelpol und offensichtlich in gewisser Abhängigkeit vom oberen Ende. Wenn sich der obere Sproßpol rasch entwickelt, verläuft alles normal; wird aber der Sproßpol in seiner Entwicklung gehemmt, dann kann es plötzlich zu Blattbildung am Wurzelpol kommen. Es scheint also vom Sproßvegetationspunkt eine richtende Kraft auszugehen, welche bedingt, daß am Wurzelpol auch tatsächlich eine Wurzel entsteht. Man könnte auch sagen eine systembildende Kraft, welche bedingt, daß aus dem abgetrennten Steckling eine *Einheit*, ein neuer Pflanzenorganismus entsteht. Solche richtenden Kräfte aber müssen hier wohl als chemische Stoffe, also Reizstoffe aufgefaßt werden, die

aus einem Sproßvegetationspunkte entstehen und dann, von oben nach unten fortgeleitet, den unteren Pol zu einer sinn- gemäßen Entwicklung hintreiben. Es fragt sich, ob wir solche Stoffe als „Hormone“ auffassen und evtl. nachweisen können. Hier können nur Versuche weiterführen. Betrachten wir ein- mal eine solche *Versuchsreihe*, die man an Wurzelstecklingen von Löwenzahn (*Taraxacum*) angestellt hat.

Abb. 34. 1 ist ein Steckling mit normaler Wurzelbildung.

2 ist ein Steckling ohne Vegetationspunkt, dessen Sproß- fläche eingegipst und dadurch am Wachstum verhindert ist. An der Wurzelschnittfläche entsteht hier Wundgewebsbildung mit Höckern, aus diesen Sproßvegetationspunkte mit Blättern.

3. Die gleiche abnormale Bildung tritt ein, wenn die Sproß- schnittfläche täglich abgetrennt und erneuert wird.

4 ist ein Steckling mit Sproßvegetationspunkt, aber er ist halbseitig abgeschirmt, unter der abgeschirmten Seite ent- stehen Blätter.

5 ist ein Steckling, auf dessen oberer Schnittfläche ein Gela- tinestückchen aufgesetzt ist, das mit einem wirksamen Stoff aus dem Vegetationspunkt getränkt ist (dem sog. Streckungs- wuchsstoff), vgl. 3.

Die geschilderten Versuche erläutern am besten das bisher Gesagte. Versuch Nr. 4 zeigt, daß es sich offensichtlich um einen richtungsbildenden Stoff handeln muß, der von oben herabwandernd hier z. T. abgefangen wird und auf der ab- geschirmten Seite nicht nach unten gelangen kann. Nr. 5 aber zeigt, daß man den hier offenbar wirksamen Stoff, den Streckungswuchsstoff, hat in einem Agarstückchen auffangen können. Das aufgesetzte Stückchen mit dem wirksamen Prin- zip ersetzt die natürliche Sproßspitze.

#### Auxin.

Welcher ist dieser geheimnisvolle Stoff, der in Agar auf- gefangen, den Sproßvegetationspunkt in seiner Wirkung auf den Wurzelpol hat ersetzen können? Man hat ihn Streckungs- wuchsstoff oder Auxin (*Auxano* = ich wachse) genannt, und zwar nach seiner augenfälligsten Wirkung, die ist, das *Streckungswachstum der Pflanze* zu regeln. Das Wachstum

der Pflanze zerfällt nämlich in zwei verschiedene, getrennte Teilgeschehen, einmal in die *Zellteilung*, die am Vegetationspunkt einsetzt, und dann in die *Zellstreckung*, die durch Wasseraufnahme und Längsstreckung der Zellen vor sich geht, und zwar gewöhnlich in einer schon etwas älteren Zone, die etwas tiefer zum Vegetationspunkt liegt.

Das klassische Untersuchungsobjekt hierfür waren Graskeimlinge (von Hafer und Mais). Ein keimendes Haferkorn schiebt erst ein zylindrisches, oben geschlossenes hohles Organ, die *Koleoptile*, aus dem Samenkorn durch die Erde, dann erst bricht die erste Blattspitze durch, und damit hört das Wachstum der Koleoptile auf. Seit etwa 25 Jahren weiß man, daß das Wachstum der Koleoptile oder richtiger das Streckungswachstum abhängt von einem in der Spitze gebildeten Stoff. Entfernte man die Spitze, so hörte die Streckung auf, setzte man sie dann wieder auf, so kam das unterbrochene Wachstum wieder in Gang; setzte man sie seitlich so wieder auf, daß nur die Hälfte des Keimlings bedeckt war, so krümmte sich die Koleoptile durch einseitiges Wachstum der von der Spitze bedeckten Hälfte. Die Wirkung blieb auch, wenn die Spitze mit Gelatine aufgeklebt war, also eine Gelatineschicht dazwischengeschaltet war, nicht aber, wenn Stanniol oder Glimmerplättchen dazwischengeschoben wurden. Es zeigte sich damit, daß ein chemischer Stoff, der „Wuchsstoff“, aus der Spitze ausgeschieden wird, durch Gelatine hindurchdringen kann und daher seine Wirkung auf die Koleoptile ausüben kann, trotzdem die Spitze gar nicht mehr in unmittelbare Berührung mit dem Keim getreten war.

Vor einigen Jahren gelang es, den Wuchsstoff in Gelatine oder Agar aufzufangen, indem man abgeschnittene Spitzen auf 3% Agarwürfelchen setzte; ließ man sie etwa 2 Stunden daraufstehen, so zeigte sich das Agarstückchen mit Wuchsstoff getränkt und konnte jetzt im Versuch die gleiche Wirkung auslösen wie vorher die Koleoptilspitze. Setzte man das wuchsstoffgetränkte Agarstückchen auf ein zweites der gleichen Größe, so verteilte sich der Wirkstoff in beiden, und man erhielt eine Verdünnung auf  $\frac{1}{2}$ ; man konnte das dadurch nachweisen, daß man die getränkten Agarstückchen wie

früher die abgeschnittenen Koleoptilspitzen seitlich auf geköpfte Koleoptile setzte und den Krümmungswinkel maß, der durch die einseitige Wachstumssteigerung ausgelöst wurde. Es zeigte sich, daß innerhalb bestimmter Grenzen der Ablenkungswinkel und die Wuchsstoffmenge im gleichen Verhältnis standen. Man kam damit zur Möglichkeit, die Wuchsstoffe „auszutesten“, also mengenmäßig zu bestimmen. Als

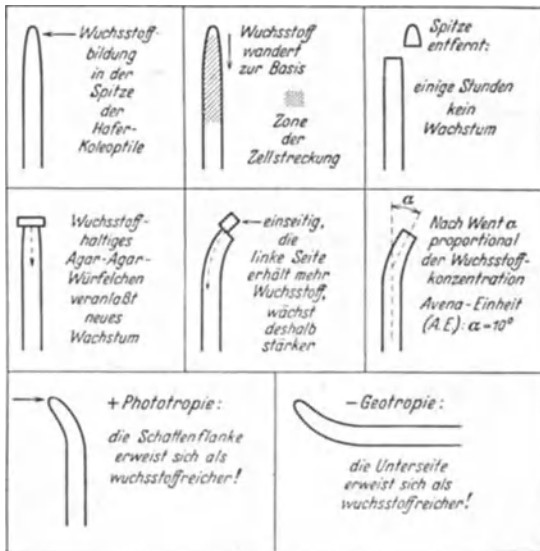


Abb. 35. (Nach Kögl.)

„eine Avena-Einheit“ wurde dabei der Krümmungswinkel von  $10^\circ$  festgesetzt (Abb. 35).

Man erhielt so eine Testmethode, die sich für die chemische Bearbeitung des Wuchsstoffes als sehr brauchbar erwies. Es war schon sehr begrüßenswert, daß diese chemische Bearbeitung bald einsetzte und daß es Kögl gelang, den Wuchsstoff „Auxin“ rein darzustellen und seinen Aufbau zu klären. Es ergab sich, daß in den Haferkeimlingsspitzen der sog.  $\alpha$ -Wuchsstoff, das  $\alpha$ -Auxin  $C_{18}H_{32}O_5$ , das eine „einfach ungesättigte Trioxykarbonsäure“ ist, gebildet wird, während für das

Wachstum der Pflanzen allgemein noch zwei weitere Stoffe in Frage kommen, von denen einer dem a-Auxin verwandt ist. Der nahe verwandte Stoff ist das b-Auxin  $C_{18}H_{30}O_4$ , eine „einfach ungesättigte Oxyketokarbonsäure“, während sich aus dem menschlichen Harn noch ein dritter, das Wachstum der Pflanzen beeinflussender Stoff gewinnen ließ, das Heteroauxin, das überraschenderweise fast die gleiche Wirkung auf die Pflanze ausübt, während es chemisch gar nichts mit dem Auxin a und b zu tun hat und eine bekannte Säure, die „Indolylessigsäure“, darstellt. Wie kam man dazu, Menschenharn als Ausgangsmaterial zur Gewinnung der Wuchsstoffe zu benutzen? Es zeigte sich bald, daß man aus Graskeimlingen zu wenig Wuchsstoff gewinnen konnte, um an eine chemische Analyse denken zu können; so hat man ausgerechnet, daß man etwa 10 Milliarden Maispflänzchen für 1 g Wuchsstoff benötigt hätte, und so kam man dazu, anderes Ausgangsmaterial zu suchen, z. B. gewisse Pilze wie Hefe, dann Maisöl, Malz, Harn, von denen sich der Harn als das ergiebigste erwies. Im Harn war vor allem a-Auxin und etwas Heteroauxin vertreten, wobei das a-Auxin offensichtlich aus der Nahrung her stammt, und zwar aus pflanzlichen und tierischen Fetten, während das Heteroauxin aus der Zersetzung von Tryptophan, einem Eiweißzersetzungsprodukt durch die Bakterien der Darmflora, herrührt. Heteroauxin scheint auch der „Rhizopin“ genannte Wuchsstoff der Pilze zu sein. Man muß also drei Wuchsstoffe Auxin unterscheiden: Auxin a und b, die zusammengehören und offenbar für das Wachstum der Pflanzen von allgemeinsten Bedeutung sind, und das Heteroauxin, das besonders in Pilzen vorkommt, das zwar chemisch gar nicht verwandt ist, das aber merkwürdigerweise im Versuch die gleiche Wirkung auszuüben vermag wie die Auxine a und b.

Alle drei Stoffe vermögen in geradezu phantastischer Verdünnung das Streckenwachstum der Pflanze zu beeinflussen; so genügt  $\frac{1}{50\,000}$   $\gamma$  =  $\frac{1}{50\,000\,000}$  mg für die beschriebene „Avena-Einheit“. Auxin ist also ein ganz *ungeheuer wirksamer chemischer Reizstoff*. Ist es ein Hormon? Man kann für einen pflanzlichen Stoff nicht die gleiche Definition wie

für ein tierisches Hormon zugrunde legen; jedenfalls ist es ein Reizstoff, der schon in außerordentlich geringen Mengen seine Wirkung ausübt und der für Pflanzen eine außerordentlich wichtige Rolle bei der Beherrschung der Lebenserscheinungen und ihrer Zusammenfassung zu einem Organismus zu spielen hat. Man hat ihn daher mit Recht als Pflanzenhormon, als *Phytohormon*, den tierischen oder Zoohormonen

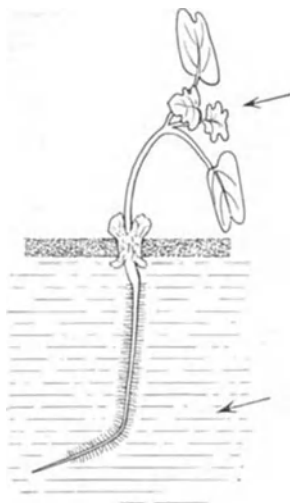


Abb. 36. Keimling des weißen Senfs in Wasserkultur, ursprünglich allseitig, dann einseitig beleuchtet. Stengel dem Licht zugekehrt, die Wurzel abgewendet. (Nach Strasburger.)

an die Seite gestellt. Er ist ein Stoff, der meist an der Spitze am Vegetationspunkte der wachsenden Teile erzeugt, dann „polar“ gerichtet von oben nach unten wandert und zunächst einmal zur „Steuerung des Wachstums“, insbesondere des *Streckungswachstums* der Pflanzen dient.

#### Phototropismus und Auxin

Damit ist verständlich, daß bei Reizbewegungen der Pflanze, die auf Wachstumsveränderung beruhen, der Wirkstoff Auxin ganz wesentlich beteiligt ist.

Es ist bekannt, daß viele Pflanzen und Pflanzenteile sich bei einseitiger Beleuchtung dem Licht zuwenden (Abb. 36). Die Pflanzen krümmen sich dem Licht entgegen dadurch, daß die dem Licht zugewandte Seite langsamer, die Schatten-seite rascher wächst (Phototropismus = Lichtwendigkeit). Welche Rolle spielt dabei das Auxin? Man hat Haferkeimlinge einseitig beleuchtet, sie geköpft und die Spitze so auf Agar gestellt, daß, durch die Schneide eines Rasiermessers getrennt, der Wuchsstoff der belichteten und der beschatteten Seite getrennt für sich aufgefangen werden konnte (Abb. 37a). Wurden jetzt die mit Wuchsstoff getränkten Agarstückchen auf geköpft Keimlinge seitlich aufgesetzt, so



zeigte sich, daß das Agarstück der Schattenseite mehr Wuchsstoff enthielt als das der Lichtseite, und zwar war etwa  $\frac{2}{3}$  des Wuchsstoffs auf der Schattenseite, hingegen nur  $\frac{1}{3}$  auf der Lichtseite vorhanden.

Die Schattenseite des Keimlings enthält also mehr Wuchsstoff, wächst daher rascher und bedingt dadurch die positive Lichtwendigkeit. Dabei wird das Auxin im Vegetationspunkt

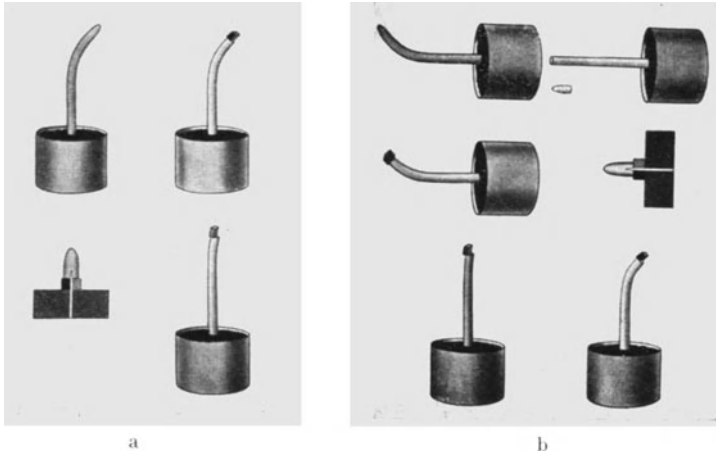


Abb. 37. a) Phototropismus. Licht von rechts einfallend. Oben links der Keimling hat sich positiv phototropisch gekrümmt. Unten eine einseitig beleuchtete Spitze, auf Agar gestellt, so daß der Wuchsstoff von Vorder- und Hinterseite gesondert aufgefangen werden kann. Rechts die Bestimmung der Auxinmenge durch den Krümmungswinkel. Oben die Hinterseite (Schattenseite), unten die Vorderseite (Lichtseite).

b) Geotropismus. Oben links geotropisch gekrümmter Keimling; rechts geköpfter Keimling, hat sich nicht gekrümmt. Mitte links geköpfter Keimling mit Wuchsstoff getränkt = krümmt sich. Mitte rechts von einer horizontal gestandenen Spitze wird der Wuchsstoff von Ober- und Unterseite gesondert aufgefangen. Unten Messung der Auxinmengen, links von der Oberseite, rechts von der Unterseite. (Nach Went.)

der Spitze zunächst gleichmäßig erzeugt, ein kleiner Teil wird durch die Lichtwirkung zerstört, während der größte Teil auf dem Transport nach unten zur Streckungszone auf die Schattenseite unter dem Einfluß des Lichts abgelenkt wird; gleichzeitig scheint es zu einer Herabsetzung der Reaktionsfähigkeit der Zellen der Lichtseite zu kommen; die Hauptsache

aber ist wohl doch in der Ablenkung der Wuchsstoffe während des Transports von oben nach unten auf die Schatten-  
seite zu suchen. Die Anreicherung der Wuchsstoffe auf der  
Schattenseite bedingt die positive Lichtwendigkeit.

Auch der negative *Geotropismus* der Sprosse und Keim-  
linge, das Wachstum nach „oben“, beruht auf einem ähn-  
lichen Vorgang. Auch hier läßt sich zeigen, daß bei horizon-  
tal gelegten Keimlingen (Abb. 37b), die sich nach oben krüm-  
men, die Unterseite stärker mit Wuchsstoff versorgt wird und  
dadurch rascher wächst. Werden die Wuchsstoffe in Agar  
ähnlich wie bei den Lichtversuchen, getrennt nach Ober- und  
Unterseite, aufgefangen, so zeigt hier das Agarstückchen, das  
der Unterseite der Spitze angelegen hat, die stärkere Wuchs-  
stoffanreicherung. Also auch beim negativen Geotropismus  
wird das stärkere Wachstum der Unterseite, welche die Auf-  
wärtskrümmung waagrecht gelegter Pflanzensprosse bedingt,  
durch die stärkere Wuchsstoffanreicherung an dieser Seite  
verursacht.

Doch nicht genug damit, daß das Auxin als Phytohormon  
des Streckungswachstums eine Steigerung der Wachstums-  
erscheinungen oder der Reizbeantwortung der Pflanzen auf  
Licht und Erdkraft bedingt, vermag es auch Zellteilungen,  
ja Organ- und Wurzelbildungen oder auch Dickenwachstum  
und andere Wirkungen, wie im Orchideenpollen ein rascheres  
Welken der Blüten, auszulösen, ja es zeigt, wie aus dem Ver-  
such mit der Löwenzahnwurzel hervorgeht, wo der Sproßpol  
durch ein Agarwürfelchen mit Auxin (Abb. 3/4, 5) ersetzt  
werden könnte, richtende systembildende Kraft. Wir können  
jetzt diesen Versuch und seine Ergebnisse leichter deuten.  
Wir wissen, daß im Vegetationspunkt des Sprosses Auxin  
erzeugt wird, daß es dann nach unten wandert; wir sehen,  
daß ein Agarwürfelchen mit Auxin am unteren Ende des  
Stecklings die Bildung von Wurzeln, die natürliche Polarität  
der Pflanze herstellt, die gestört werden kann, wenn der  
Transport des Auxins durch ein dazwischengeschaltetes Glim-  
merplättchen unterbrochen und gehemmt ist (Abb. 3/4, 4).  
Damit erzwingt das Auxin als Phytohormon die Einheit der  
Pflanze. Die Beziehung von „Oben“ und „Unten“ des Pflanz-

chens, von Sproß und Wurzel, wird zu einem einheitlichen Ganzen geordnet. Wir kennen aber noch weitere Wirkungen des Auxins. So gehen von auswachsenden Knospen Auxinströme nach unten, welche das Austreiben tiefer liegender Knospen verhindern. Und wir können feststellen, daß in der ganzen Keimpflanze Auxin vorhanden ist vom Sproßvegetationspunkt bis zur Wurzelspitze, ja daß die Wurzelspitzen auch Auxin erzeugen, wobei dem Auxin für die Wurzeln wieder eigene Wirkungen zukommen. Die Wirkungen des Auxins auf die Wurzeln beruhen einmal in Förderung oder Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit, je nach der Konzentration des Wuchsstoffs, dann aber in einer Beeinflussung der Wurzelbildung. Diese Fähigkeit des Auxins, die Wurzelbildung anzuregen, verspricht für den Gartenbau steigende Bedeutung zu gewinnen, so kann man den Wuchsstoff Auxin oder Heteroauxin zur Bewurzelung von Stecklingen verwenden, indem man ihn in Form einer Wuchsstoffpaste aus Lanolin und Wuchsstoff auf die Stecklinge aufschmiert. Die Bildung des Auxins scheint in enger Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel zu stehen und scheint besonders da vor sich zu gehen, wo sich Assimilate (Zucker) bilden oder anhäufen.

Wir müssen das Auxin als einen außerordentlich wichtigen Reizstoff ansehen, dessen sich „die Pflanze“ als Mittel bedient, um ihre vielen Lebenseinheiten, ihre vielen Vegetationspunkte zu einer höheren Lebenseinheit, zu einem harmonischen Organismus zusammenzufassen.

#### Andere Pflanzenhormone.

Damit ist nicht gesagt, daß das Auxin das einzige Phytohormon der Pflanze wäre. Zweifellos gibt es neben dem Auxin vitaminartige Stoffe, welche die Zellteilung der Pflanze anregen, oder auch besondere Zellteilungsstoffe wie das „Biotin“, das vor allem für das Wachstum der Hefe von großer Bedeutung ist, aber auch bei höheren Pflanzen vorkommt, sowie das Aneurin. Biotin und Aneurin sind vor allem Phytohormone der Keimung. So findet sich der Biotingehalt in austreibenden Knospen erhöht, aber auch das Vitamin C, die

Ascorbinsäure, die in der Pflanze gebildet wird, hat einen fördernden Einfluß auf die pflanzlichen Wachstumsvorgänge.

Daneben gibt es wahrscheinlich noch besondere organbildende Stoffe, also Reizstoffe, die für die Entstehung und Ausbildung der Pflanze von Bedeutung sind, wie z. B. die sogenannten „Blühhormone“, das „Vernalin“ und das „Florigen“, auf die ich aber deswegen nicht eingehen möchte, da heute noch Zweifel an ihrer Wirksamkeit bestehen. Wir wollen nur noch kurz auf einige andere bekannte Reizstoffwirkungen eingehen.

Z. B. kann die Plasmaströmung der Pflanzenzellen (Bewegungserscheinungen im Plasma) durch gewisse Aminosäuren, wie z. B. das Histidin, in ungeheuer geringen Mengen schon ausgelöst werden, und es ist wahrscheinlich, daß diese im Tier- oder Pflanzenkörper leicht zu bildenden Säuren als Reizstoffe dienen. Auch die Bewegung eines Mimosenzweigs, der bei Reizung seine Blättchen hintereinander zusammenklappt, kommt dadurch zustande, daß Reizstoffe entstehen, die übergeleitet werden und die Fortleitung des Bewegungsreizes ermöglichen. Selbst wenn man den Zweig durchschneidet und ein kleines, wassergefülltes Röhrchen zwischen die Teilstücke schaltet, kann der Reizstoff noch durch das Röhrchen übertreten und den Reiz auf das andere Zweigstück überleiten.

Dann können bei Verletzungen einer Pflanze sog. „Wundhormone“ durch das Absterben der Zellen oder durch Bakterienbefall entstehen, die anregend auf Zellteilung und Wundgewebsteilung wirken.

Wichtig für uns ist noch, daß das in Mensch und Tier wirkende weibliche Geschlechtshormon, das „Follikelhormon“, auch bei den Pflanzen vorkommt und sogar aus Braunkohle und Torf noch gewonnen werden kann. Es ist wohl sicher, daß das Östron in vielen Fällen ebenfalls das Wachstum fördern kann, wenn auch eine direkte Beziehung auf das Blühen der Pflanzen bisher nicht herausgestellt werden konnte.

Wir sehen, daß auch die Pflanzen ihre verschiedenen Lebensprozesse zusammenfassen können durch die Herstellung eines Systems von Reizstoffen, welches dem inneren

Sekretionssystem der Tiere an die Seite zu stellen ist, wobei freilich nicht zu vergessen ist, daß das eigentliche Rätsel der Organisation des ganzheitlichen Systems weniger in dem auslösenden Reizstoff, dessen Natur wir studieren können, als in dem antwortenden Partner der lebenden Zellen, die auf den Reiz hin das einheitliche Ganze aufbauen, zu suchen ist.

## XVIII. Reizstoffe bei der Entwicklung.

Wenn wir von den Pflanzen und den pflanzlichen „Phytohormonen“ noch einen kurzen Blick auf die ersten Schritte tierischer und auch pflanzlicher Entwicklungsprozesse werfen und damit von dem Gebiet der „klassischen“ Hormone, d. h. der in eigentlichen innersekretorischen Drüsen gebildeten, noch etwas weiter abkommen, dann tun wir es aus zweierlei Gründen: Einmal, weil hier in letzter Zeit recht wichtige Ergebnisse erzielt werden konnten, zum andern, weil wir hier Stoffe und Reizwirkungen vorfinden, welche uns über das Wesen der Hormone vielleicht neue Einblicke gewinnen lassen.

### Physiologie der Befruchtung.

**Gamone und Termone.** Schon bei dem Zusammentreffen von Ei und Samenzelle und bei dem Vorgang ihrer Verschmelzung, der Befruchtung, sind Wirkstoffe von entscheidender Bedeutung. Bei zwei Organismen hat man hier weitgehende Erkenntnisse gewinnen können, einmal bei der Grünalge *Chlamydomonas* und dann beim Seeigel. Beides sind Organismen, bei denen die Befruchtungsvorgänge der Geschlechtszellen im freien Wasser vor sich gehen und damit der Beobachtung zugänglich sind.

Bei *Chlamydomonas* sind die Geschlechtszellen „Isogameten“, das heißt, sie sind noch äußerlich gleich. Sie sind beide mit Geißeln versehen und besitzen die Möglichkeit, sich zu bewegen. Bringt man die reifen Geschlechtszellen aber im Dunkeln zusammen, so müssen erst durch einen „Beweglichkeitsstoff“, höchstwahrscheinlich das „Crocin“, die vorher unbeweglichen Dunkelzellen zur Bewegung fähig gemacht

werden. Es geschieht dann weiter folgendes: sie locken sich gegenseitig an, verklumpen zu kleinen Gruppen und verschmelzen dann paarweise, alles dies aber geschieht unter dem Einfluß von Wirkstoffen, die man hier „Gamone“ oder Befruchtungsstoffe genannt hat.

Diese Gamone bestehen aus einer Mischung von „Cis“- und „Trans“-Crocetinstern, wobei das Mischungsverhältnis jeweils in männlichen und weiblichen Geschlechtszellen verschieden und für diese charakteristisch ist. Eine Kopulation erfolgt nur zwischen Geschlechtszellen mit verschiedener Mischung. Das charakteristische Mischverhältnis der Cis- und Transcrocetinstern in den männlich und weiblich differenzierten Zellen aber wird bedingt durch weitere Wirkstoffe — wenigstens bei den zwittrigen Chlamydomonasarten —, nämlich durch die *Termone*. Die Termone, die selber gegliedert sind in weiblich und männlich bestimmende, in Gynotermion (dem Picrocrocin verwandt) und Androtermion (Safranal-ähnlich), bedingen die weibliche und männliche Differenzierung. Die Termone aber sind in ihrer Bildung abhängig von den Erbanlagen, die in den Chromosomen verankert sind, den „Genen“, also den eigentlichen weiblichen (F) und männlichen (M) Realisatoren der Zellen. Es ergibt sich damit ein höchst eindrucksvolles Bild der Analyse einer Reaktionskette, die von den Erbanlagen, den Genen, ausgeht und die durch die Bildung ineinander greifender Wirkstoffe den ganzen verwickelten Vorgang steuert. Wie ungeheuer wirksam diese „Wirkstoffe“ sind, die alle chemisch miteinander verwandt sind und auf einen hypothetischen Urstoff, das Picrocrocin, sich zurückführen lassen, zeigt z. B. die Tatsache, daß von dem Oxyaldehyd des Safranals, das wahrscheinlich das Androtermion darstellt, 1 Molekül pro Zelle genügt, um sie männlich zu differenzieren.

Auch das andere Untersuchungsobjekt, der Seeigel (*Arbacia*), zeigt die Wirksamkeit der Gamone, die wohl allgemein zur Befruchtung notwendig sind, ohne daß sie chemisch bei den einzelnen Tierarten miteinander verwandt zu sein brauchen. Beim Seeigel konnte man zwei Gynogamone und zwei Androgamone gewinnen. Das Gynogamon 1, das durch Echinochrom

ersetzt werden kann, aktiviert die Spermien und lockt sie an; das Gynogamon 2 wirkt agglutinierend, verklumpend auf die Samenfäden, vielleicht bewirkt es ein Klebrigwerden der Spermien. Das Androgamon 2 aber löst die Eigallerte. Auch hier muß offensichtlich ein abgestuftes Mengenverhältnis der 4 Gamone bestehen, um die Befruchtung zu ermöglichen.

**Genabhängige Wirkstoffe.** Wir haben eben einen kurzen Einblick in die Wirkweise der Erbfaktoren, der Gene bei der Grünalge *Chlamydomonas* getan. Hier zeigte sich, daß von bestimmten Genen Wirkstoffe, die Termone, ausgehen, daß also in der Reaktionskette zwischen Erbfaktor und Eigenschaft Wirkstoffe auftreten, die wesentliche Aufgaben zu erfüllen haben. Es fragt sich, wie man sich überhaupt die Arbeitsweise der Gene vorstellen kann? Solange die Wirkweise der Gene sich beschränkt auf die Körperzelle, in denen sie lokalisiert sind, liegen die Verhältnisse vorläufig unserer Analyse entzogen. Es hat sich aber gezeigt, daß Gene auch Wirkstoffe bilden können, welche die Zellen verlassen, hormonartig im Körper kreisen und damit der Forschung zugänglicher werden. Solche genabhängigen Wirkstoffe der Entwicklung hat man bei *Insekten*, vor allem bei einem Schmetterling, der Mehlmotte (*Ephestia*), sowie bei dem Paradieser der Vererbungsforscher, der Taufliege *Drosophila*, nachweisen und untersuchen können. Die ersten grundlegenden Ergebnisse zeigten sich bei der Mehlmotte, als es gelang, die Wirkungsweise eines bei einer Mutation (Erbänderung) ausgefallenen Gens durch Organeinpflanzung oder schließlich durch Organextrakte eines normalen Tiers zu ersetzen. Durch Mutation eines  $a+$  genannten Gens in das Gen  $a$  entstand bei *Ephestia* eine schwach pigmentierte Rasse mit roten Augen, bei der also die normale dunkle Augenfärbung wegfiel. Gen  $a+$  ist also unter anderem ein Gen für die Ausbildung der normalen schwarzen Augenfarbe, bei Gen  $a$  fehlt diese Wirkung, der Pigmentierungsfaktor fiel aus, er konnte aber durch Einpflanzung von Organen aus normalen  $a+$ -Tieren oder durch Extrakte von  $a+$ -Tieren ersetzt werden, umgekehrt werden Augenanlagen oder andere Gewebe von  $a$ -Tieren, die an sich mangelnde Pigmentierung zeigen, in  $a+$ -Tiere verpflanzt, so

erhielten sie normale dunkle Ausfärbung. Weiterhin konnte man die normale  $a+$ -Ausfärbung der  $a$ -Tiere auch dann erzielen, wenn man die eingepflanzten  $a+$ -Organe nach einiger Zeit (1–4 Tage) wieder herausnahm, und schließlich erhielten sogar die Nachkommen der künstlich durch  $a+$ -Organe aufgefärbten  $a$ -Rasse noch Anklänge normaler Färbung. Dies alles läßt sich nur erklären unter der Annahme, daß von dem  $a+$ -Gen hormon- oder fermentartige Stoffe gebildet werden, die im Körper kreisen und in bestimmten Organen entweder selbst oder in ihren Umsetzungsprodukten gestapelt werden können, so daß selbst die Eier der farblosen  $a$ -Tiere noch etwas davon mitbekommen.

Ähnlich wie bei der Mehlmotte hat man auch bei *Drosophila* gefunden, daß die Bildung der normalen Augenfarbe von Wirkstoffen abhängig ist. Ja man hat hier sogar, infolge des Auftretens verschiedener Mutanten mit hellroten Augen, bei denen die Reaktionskette der Augenfarbentstehung an verschiedenen Stellen unterbrochen war, eine Wirkstoffreihe zweier hintereinander auftretender Stoffe, der sog.  $v+$ - und  $cn+$ -Stoffe feststellen können. Normale Tiere führen beide Stoffe  $v+$  und  $c+$ , die in der Reihenfolge  $v+ \rightarrow cn+$  anzuordnen sind. Später hat man gefunden, daß der  $v+$ -Stoff von *Drosophila* dem  $a+$ -Stoff der Mehlmotte entspricht und ihn im Versuch ersetzen kann. Diese beiden Stoffe ( $v+ = a+$  und  $cn+$ ) sind heute weitgehend bekannt. Sie sind offenbar Tryptophanabkömmlinge und wohl mit dem „Kynurenin“ identisch ( $a+ = v+$ ) oder ein Umsetzungsprodukt desselben ( $cn+$ -Stoff). Sie sind selber keine Wirkstoffe, entstehen aber als Vorstufen der Augenfarbe unter der biokatalysatorischen Wirkung der entsprechenden Gene (Kühn).

Ein weiterer genabhängiger Wirkstoff, der kurz zu erwähnen ist, hat Einfluß auf die Ausbildung der Augenfacetten und ist damit ein „organbildender“ Wirkstoff der Entwicklung.

### Reizstoffe bei der Entwicklung.

Auch sonst sind bei den ersten Entwicklungsvorgängen vielfach Erscheinungen zu beobachten, welche an die Tätigkeit



von Reiz- und Wirkstoffen denken lassen. Wenn z. B. bei der Seeigelentwicklung die skelettbildenden Zellen im Inneren des Tieres an solche Stellen wandern, wo die zukünftige Skelettsubstanz hinkommen soll, oder wenn bei den Myxomyzeten (Schleimpilzen) getrennte Einzelzellen, wie auf ein Signal hin, aufeinander zuwandern und in geheimnisvoller Weise zu einem kompliziert gebauten Fruchtkörper verschmelzen, so liegt es nahe, auch hier an Reizstoffe zu denken, die die einzelnen Zellen lenken und ordnen und zu sinnvoller Zusammenarbeit bringen.

Deutlicher werden diese Vorgänge zum Teil bei der Entwicklung der Amphibien, die daraufhin besonders gut untersucht worden sind; so zeigt sich offenbar chemische Reizwirkung bei der Entwicklung des Auges, welche die ganz getrennten Anlagen von Augenbecher und Linse zu einem einheitlichen Organ zusammenfügt, besonders aber innerhalb der ersten Entwicklungsprozesse bei der Bildung des Zentralnervensystems, also des Gehirns und des Rückenmarks. Es sind dies Vorgänge, die die Wissenschaft unter dem Begriff „Organisatorwirkung“ (Spemann) zusammenfaßt, die hier kurz zu schildern sind.



Abb. 38. Froschei. Urmundbildung. Der Urmund ist als dunkle, halbkreisförmige Rinne sichtbar. (Klose gez.)

Bei den Amphibien bildet sich, wie bei den meisten Tieren überhaupt, nach der ersten Eiteilung ein hohles einschichtiges Bläschen, die „Blastula“, aus der durch Einstülpung wie bei einem eingedrückten Gummiball, aus dem die Luft entweichen kann, ein zweischichtiges Gebilde, die zunächst aus Haut und Darm bestehende Gastrula sich entwickelt. Die Einstülpungsöffnung wird als Urmund und der obere Rand der Einstülpungsöffnung als obere Urmundlippe oder oberer Urmundrand bezeichnet. Dieser Teil aber ist ein sog. „Organisator“, d. h. er beherrscht die Entwicklungsrichtung anderer von ihm abhängiger Körperpartien. Wird er oder ein Stückchen von

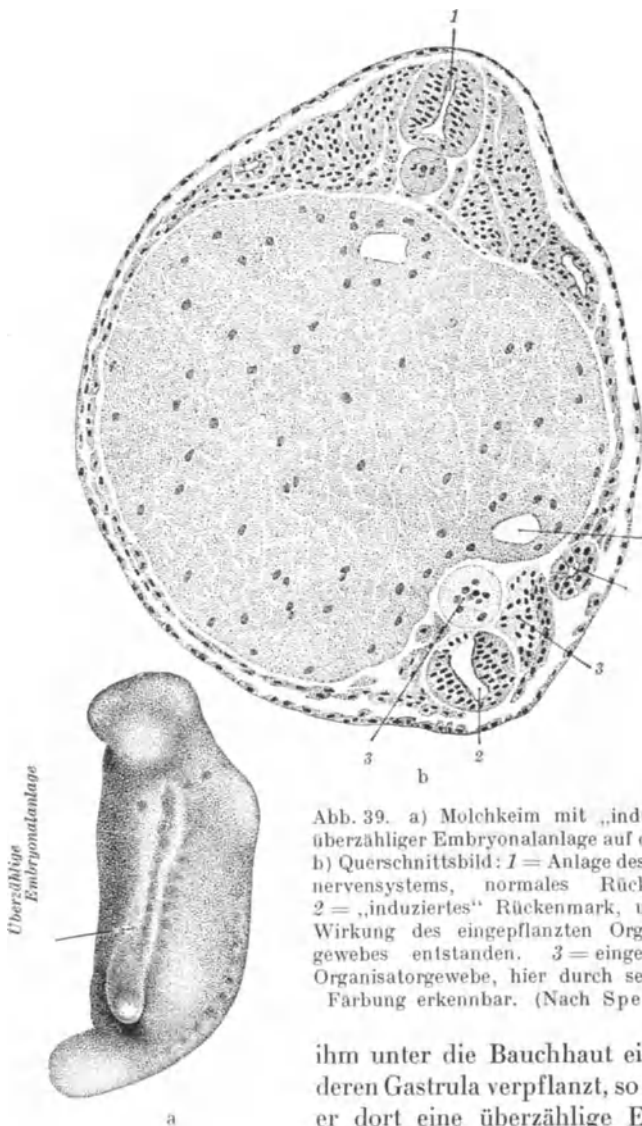


Abb. 39. a) Molchkeim mit „induzierter“ überzähliger Embryonalanlage auf der Seite. b) Querschnittsbild: 1 = Anlage des Zentralnervensystems, normales Rückenmark. 2 = „induziertes“ Rückenmark, unter der Wirkung des eingepflanzten Organistorgewebes entstanden. 3 = eingepflanztes Organistorgewebe, hier durch seine helle Färbung erkennbar. (Nach Spemann.)

ihm unter die Bauchhaut einer anderen Gastrula verpflanzt, so erzeugt er dort eine überzählige Embryonalbildung; insbesondere die Anlage des Zentralnervensystems steht unter der „induzierenden“ Wirkung des Organistors. Der

Organisator übt einen formbestimmenden Reiz auf die darüberliegende Haut aus, die durch ihn dazu bestimmt, „determiniert“ wird, sich zu der Anlage des Nervensystems auszubilden, auch dann, wenn er im Experiment an eine falsche Stelle verpflanzt, dem Keim die Bildung einer überzähligen Nervenanlage an falscher Stelle aufzwingt. Der Organisator bestimmt also das Schicksal und die zukünftige Entwicklung von ihm abhängiger Keimteile. Und jetzt ist zweierlei wichtig. Das eine ist dies: der Organisator übt seine bestimmende Kraft nur in einer begrenzten Entwicklungsperiode des Keims aus. Verpflanzt man ein Organisatorstückchen unter die Seiten- und Bauchhaut eines Keims, dessen Zentralnervensystem sich bereits angelegt hat, dann hat es nicht mehr die Fähigkeit, die über ihm liegenden Teile umzustimmen und eine überzählige Nervenanlage zu erzeugen. Die Wirkung des Organisators ist auf eine bestimmte Zeitspanne, *eine bestimmte Entwicklungsperiode begrenzt*. Das zweite aber ist, daß die Wirkung des Organisators offenbar eine chemische ist, durch die Ausscheidung eines „Reizstoffes“ werden die darüberliegenden Zellen in ihrer Entwicklung umgestimmt und determiniert. Man hat dies dadurch außerordentlich wahrscheinlich machen können, daß es gelang, durch chemische Stoffe die Organisationswirkung zu ersetzen, d. h. in ähnlicher Weise wie durch Verpflanzen von Organisatorstückchen durch Einschieben kleiner Gelatinestückchen, die mit Fettsäuren getränkt waren, die Bildung überzähliger Nervenanlagen dem Keim aufzuzwingen.

Wenn damit auch nicht gesagt ist, daß die Wirkung der lebenden Organisatoren unbedingt die gleiche sein müßte, d. h. daß der lebende Organisator seine Wirkung durch Ausscheidung einer Säure und Bildung eines „Säurereizes“ ausüben müßte, so zeigt der Versuch doch klar, daß die Organisationswirkung offenbar eine stoffliche, chemische ist, und zweitens, daß solche „Reizstoffe“, die eine ganz erhebliche Wirkung auf die Bildung und Gestaltung des Keims gewinnen, von verhältnismäßig einfacher Art sein können.

Fassen wir das für unsere Betrachtung Wichtige noch einmal zusammen. Die Wirkung des Organisators ist offenbar

eine stoffliche. Es werden „Reizstoffe“ ausgeschieden, die zu einer ganz bestimmten Zeit in einem ganz bestimmten Zustand der lebenden Zellen des Keims eine die Entwicklung bestimmende formbildende Wirkung auslösen, und es zeigt sich, daß man solche „formbildende Wirkung“ mitunter auch durch Reizstoffe einfachster Art auslösen kann. Damit ergibt sich aber, daß wohl das Schwergewicht auf den Zustand und die Beschaffenheit der reagierenden, lebenden Partner fällt, daß es auf die lebende Zelle ankommt, sowohl des Organisators, der die Reizstoffe ausscheidet, wie der lebenden reagierenden Zellen, die auf den Reizstoff sinngemäß antworten. Zwei lebende Partner sind aufeinander eingestellt und vermögen unter Zuhilfenahme ganz einfacher Signale und Reize die sinnvollste Einwirkung und Antwort zu geben und auszulösen.

Wir wollen diese Reizstoffe nicht Hormone nennen, denn es fehlt hier manches, was bei der Definition der Hormone gefordert war, aber wir wollen doch auf einen wichtigen Berührungspunkt hinweisen. Die Hormone sind Stoffe innersekretorischer Drüsen, die, in die Körpersäfte ausgeschleden, auf ganz bestimmte, darauf „eingestellte“ Organe ganz bestimmte lebenswichtige Wirkungen ausüben. Wir haben auch bei den Reizstoffen der Amphibienentwicklung die Notwendigkeit der „Einstellung“ des reagierenden Partners, der nur zu einer ganz bestimmten Zeitperiode eine entsprechende Antwort zu geben vermag, während zu einer späteren Zeit der Organisator — bei Einpflanzung in der älteren Gastrula — wirkungslos und ohne Einfluß bleibt. Offenbar liegt auch bei den Hormonen das Rätsel nicht in dem hervorgebrachten „Hormon“, sondern in dem lebenden Partner der innersekretorischen Drüse und dem abgestimmten Organ, die hier, zeitlich aufeinander Bezug nehmend, in einem Abhängigkeitsverhältnis bleiben, während bei der Amphibienentwicklung dies Abhängigkeitsverhältnis zeitlich begrenzt ist und nur in einem bestimmten Stadium des Entwicklungsprozesses sich einstellt.

Über die Art der „Reizstoffwirkung“ als Auslösungsursache bestimmter in der *Zellnatur* liegender Entwicklungsmöglich-

keiten gibt uns ein weiterer Versuch klare Auskunft, den ich hier nur noch ganz kurz erwähnen möchte. Froschlärven haben an der Unterseite in der Nähe des Mundes zwei Haftnäpfe; bei Molchlarven sitzen an einer etwas anders weiter vorn gelegenen Stelle anders aussehende Haftfäden. Es gelingt nun z. B. bei Unkenkeimen Haut aus Molchkeimen einzupflanzen und eine Zeitlang lebens- und entwicklungsfähig zu erhalten. Nimmt man nun Bauchhaut aus Molchkeimen, die an sich nie Haftfäden erzeugt hätte, und verpflanzt sie in die Nähe der Mundregion der Unkenkeime, so wird im Unkenkeim an der Stelle — die ihrer Lage nach, beim Molch Haftfäden erzeugt hätte — in der eingepflanzten Molchhaut eine solche Bildung erzeugt, d. h. also durch die Lage am Kopf des Unkenkeimes wird in der überpflanzten Bauchhaut eines Molches die Bildung molcheigner Haftfäden erzeugt, d. h. es wird auf die überpflanzten Zellen ein Bildungsreiz, ein formbildender Reiz ausgeübt, der in der Zelle festgelegte Entwicklungsmöglichkeiten frei macht und zur Entfaltung bringt. „Reizstoffe“ solcher Art dienen also zur Auslösung und Entfaltung in der Zellnatur vorhandener und in dem Rätsel der Zellnatur selbst begründeter Entwicklungsmöglichkeit. Wieweit aber die *Hormone* hiermit vergleichbare Wirkungen ausüben, müssen wir noch etwas begründen und ausführen!

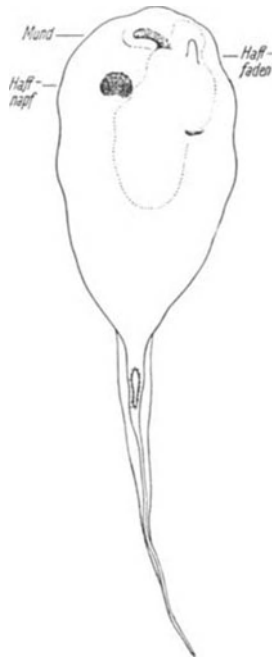


Abb. 40. Unkenkeim mit eingepflanzter Bauchhaut eines Molchkeims (begrenzt durch die punktierte Linie). Die eingepflanzte Molchhaut kann keinen Haftnapf bilden, rechter Haftnapf nur so weit erhalten, als Unkenhaut da ist, erzeugt aber in der Mundregion des Unkenkeims einen Haftfaden, wie er dem Molchkeim an dieser Körperstelle zukommt. (Nach Ro t m a n n.)

## XIX. Etwas über das Wesen der Hormone.

Die Hormone gehören mit den Vitaminen und Fermenten zu den Stoffen, die in ungemein geringen Mengen lebenswichtige Vorgänge im Körper auslösen können. Es ist daher begreiflich, daß man zwischen diesen Stoffgruppen nach Gemeinsamkeiten und Beziehungen suchte. Wir haben schon ganz im Anfang gesagt, daß man die Fermente als organische Katalysatoren ansieht; das sind also Stoffe, die die Eigenschaft haben, bei Zusatz auch in ganz geringen Mengen chemische Abbau-, aber auch Aufbauvorgänge, die an sich unendlich langsam verlaufen, so zu beschleunigen, daß sie überhaupt erst in Erscheinung treten, ohne daß sie selber in diese chemischen Reaktionen mit eingehen. Wir haben diese Katalysatoren in ihrer Rolle mit der eines Schmier- und Gleitöls verglichen, das Reibungswiderstände beseitigt. Man sieht also die Wirkung der Fermente im allgemeinen darin, daß sie einen an sich ablaufenden Vorgang beschleunigen, wie dies auch anorganische Katalysatoren, z. B. fein verteiltes Platin, tun. Daneben kann man auch noch an die Möglichkeit der Auslösung oder Hemmung von chemischen Reaktionen und Umsetzungen denken. Die Wirkung der Fermente ist damit durchaus in ihrem Wesen vergleichbar der Wirkung vieler anorganischer Stoffe, die auch als „Katalysatoren“ wirksam sein können. Die Aufgabe der Fermente beruht also ihrem Charakter nach in Arbeitsleistungen, die grundsätzlich vergleichbar sind mit Vorgängen, wie wir sie auch in der Chemie kennen. Dadurch wird es möglich, daß die Fermente nicht nur *innerhalb* der Körperzellen als „Endofermente“ ihre chemischen Aufgaben erfüllen, sondern daß sie auch außerhalb der lebenden Zellen des Körpers im Darmkanal oder auch — wenn man sie auffängt — im Reagenzglas ihre Tätigkeit ausüben.

Man hat nun Hormone und Vitamine in ihrer Wirkung auch als Katalysatoren, d. h. als Auslöser, Beschleuniger oder Hemmer chemischer Umsetzungen aufgefaßt und bezeichnet. Die Ursache liegt darin, daß Hormone und Vitamine wie die Fermente in ganz geringen Mengen chemische Umsetzungen im Körper verursachen. Man kann sie daher mit Recht auch

als „Biokatalysatoren“ zusammenfassen. Ein wesentlicher Unterschied zwischen Hormonen und Vitaminen gegenüber den Fermenten ist aber darin gegeben, daß ihre Wirkung nur über das *lebende Plasma*, über die lebenden Körperzellen und Gewebe geht, also offenbar an die Vermittlung der lebenden Körperzellen gebunden ist. Sie sind also nicht einfache Katalysatoren einer chemischen Reaktion, sondern greifen in zunächst unbekannter Weise am lebenden Plasma an. Sie sind daher eher mit den eben besprochenen „Reizstoffen“ im Entwicklungsgeschehen der Amphibien zu vergleichen als mit der rein katalysatorischen Wirkung der Fermente. Damit ist nicht gesagt, daß nicht auch katalysatorische Vorgänge dabei sein könnten und sein werden, aber unter diesem Bild allein läßt sich der Vorgang der Hormonwirkung sicher nicht erschöpfen. Ist es doch heute schon so, daß selbst bei den Fermenten die eingeleiteten Vorgänge der Reaktion zum Teil erheblich komplizierter verlaufen, als man bisher annahm.

### Reizwirkung.

Die Wirkung der Hormone ist nur zu verstehen als eine Einwirkung auf lebende Zellen und Gewebe und deren Reaktionsbereitschaft, d. h. also, daß das Schwergewicht auch hier in dem *lebenden reagierenden Partner* und dessen Einstellung und Bereitschaft auf die verschiedenen Hormone liegt. Die Hormone sind „Reizstoffe“, die in vorläufig noch nicht zu übersehender Art bestimmte Antworten bei solchen Geweben und Körperzellen hervorrufen, die sich offensichtlich auf eben diese Hormone eingestellt haben oder innerhalb der Organismen darauf eingestellt worden sind. Dadurch ist es möglich, daß z. B. ein im Körper kreisendes Hormon bei verschiedenen Erfolgsorganen, die darauf antworten, ganz verschiedene Endreaktionen auslöst, daß ein Organ in seiner Tätigkeit gehemmt, ein anderes angeregt wird, ja es kann sogar vorkommen, daß die Hormonwirkung in einem und demselben Organ zu verschiedenen Zeiten verschiedene Wirkung verursacht. Z. B. ruft das Adrenalin nur im ruhenden Muskel Blutgefäßkontraktion hervor und begünstigt so die Blutversorgung des arbeitenden Muskels. Und umgekehrt kann

es sein, daß durch ganz verschiedenartige Hormone und Vitamine weitgehend gleiche Wirkungen, wenn auch vielleicht auf ganz verschiedenen Wegen in den einzelnen Körpergeweben und Organen ausgelöst und veranlaßt werden können. Nur dadurch scheint es verständlich, daß z. B. zwei so verschiedene chemische Stoffe wie Auxin und Heteroauxin dennoch die gleiche Hormonwirkung auf die reagierenden Gewebe auslösen. Wir wissen ja auch sonst, daß mitunter ganz verschiedene Reize auf die lebenden Zellen dennoch die gleiche Antwort, die gleiche Reaktion verursachen. Wir kennen eben bei den Hormonen und vielen Reizstoffen, wenn es gut geht, den chemischen Stoff, die reagierenden Gewebe und die Endeffekte, die Schlußantwort des lebenden Gewebes. Wir kennen heute aber noch nicht die verschiedenen Glieder der Reaktionskette, die innerhalb des lebenden Gewebes verlaufen. Wir müssen uns damit zunächst begnügen, die Hormone als „Reizstoffe“, als Reize chemischer Art zu betrachten, die sicher im lebenden Plasma der reagierenden Zellen und Gewebe zunächst einmal eine chemische Veränderung, den unmittelbaren Reizerfolg, bedingen; der weitere Verlauf der Reaktion ist aber dann abhängig von Zustand und Beschaffenheit der reagierenden Zellen, die dadurch die Möglichkeit haben, auf gewisse Reize zu verschiedenen Zeiten verschieden oder auf verschiedene Reize unter Umständen zu dem gleichen Endergebnis auf verschiedenem Wege zu kommen. Wir sehen, daß es auch bei den Hormonen und Vitaminen wie bei den übrigen „Reizstoffen“ im wesentlichen auf den Zustand und die Beschaffenheit der lebenden Zellen und ihre Einstellung und Reaktionsbereitschaft ankommt.

Damit gewinnen in der Tat Hormone und Vitamine in ihrer Wirkung Ähnlichkeit mit der Wirkung der besprochenen Reizstoffe in den ersten Entwicklungsstadien der Amphibien. Doch nicht das allein.

### Stoffwechselzwischenprodukte als Reizstoffe.

Wir wissen, daß auch bestimmte Stoffwechselzwischenprodukte der einzelnen Körperorgane im Körper Reizerfolge haben können, die bei den verschiedenen Organen ganz ver-



schieden sich auswirken. Solche Stoffwechselprodukte können damit zu Reizstoffen werden, wie z. B. das Heteroauxin, das beim Abbau von Eiweißstoffen entstehen kann, leicht als solches aufgefaßt werden kann. Es scheint damit so, daß nicht nur die Hormone, sondern auch eine große Zahl von Stoffen, die während des Stoffumsatzes in den einzelnen Körperorganen in geringen Mengen entstehen und ins Blut gelangen, als Reizstoffe wirken, auf welche die inneren Körperorgane, Zellen und Gewebe eingestellt sind und mit bestimmter Antwort und Regulationserscheinung reagieren. Somit würden aber Hormone und Vitamine nur als besonders hervorgehobene „Reizstoffe“ zu gelten haben, die sich eingliedern in eine große Zahl der verschiedensten chemischen Stoffe, wie sie im Stoffwechsel entstehen und vergehen und die alle die Aufgabe haben, als chemische Signale und Reize des Körpers die Zusammenarbeit der Körperorgane und die Harmonie des Organismus zu gewährleisten und zu erhalten.

Die Hormone gehören also zu einer recht großen Gruppe körpereigener Wirkstoffe, die man auch als „Ergone“ bezeichnet hat. Damit wird verständlich, daß eine klare Abgrenzung des Hormonbegriffs kaum gegeben werden kann. Am ersten kann man das noch für die „klassischen“ Hormone, d. h. die in den eigentlichen innersekretorischen Drüsen gebildeten. Die anderen „Hormone“ könnte man zusammenfassen als nicht in eigentlichen Drüsen gebildete Geweshormone (Koller: aglanduläre = nicht drüsige Geweshormone) und in Zellhormone, wie z. B. die genabhängigen Wirkstoffe, deren eigentlicher Wirkungsbereich in den meisten Fällen innerhalb der einzelnen Körperzellen liegt.

### Die Beziehungen zum Eingeweidenervensystem.

So stehen die Hormone unter den Stoffen des Körpers nicht allein, sondern bilden unter den „Reizstoffen“, die in dem Organismus entstehen und vergehen können, nur ein besonders hervorgehobenes Teilgebiet mit einer besonders lebenswichtigen Aufgabe, der Aufgabe, als „Botenstoffe“ des Körpers die Tätigkeit der einzelnen Körperorgane zu einer sinnvollen und harmonischen Zusammenarbeit zu ordnen und zu-

sammenzufassen und damit als chemische Regler die Einheit des Organismus sicherzustellen. Die Hormone haben aber auch zu dem Nervensystem anscheinend außerordentlich innige Beziehungen, die nicht in der Ähnlichkeit ihrer Aufgabe als Beherrscher der Körpervorgänge allein erschöpft scheinen. Es scheint vielmehr so, als ob Nervensystem und „Reizstoffe“ von Anbeginn an mitunter zu tun hätten.

Wir haben schon bei den „Herzhormonen“ von Vagus- und Akzeleransstoff gesprochen, die bei der Reizung der Eingeweidenerven des Herzens entstehen und die man in Beziehung zu Adrenalin und Cholin gebracht hat; wir haben ferner beim Farbwechsel der durch das autonome Nervensystem beherrschten Farbzellen berichtet, daß hier bei Reizung der Farbwechsellnerven „neurohumorale“ Stoffe entstehen, die sich im Gewebe verbreiten können und so auch andere nicht mit Nerven versehene Farbzellen zu einer Antwort zwingen können. Dies und noch eine ganze Reihe ähnlicher Erfahrungen haben aber neuerdings zu der Anschauung geführt, daß das Eingeweidenervensystem seine Wirkung erst durch Ausscheidung eines Reizstoffes an den Nervenenden auf das mit Nerven versehene Erfolgsorgan ausübt. Wenn nun das Eingeweidenervensystem, das die inneren Körperorgane, Herz, Darmkanal, Verdauungsdrüsen, glatte Muskeln des Gefäßsystems und des Darms u. ä. versorgt und beherrscht, eines „chemischen Vermittlers“, eines an den Nervenenden entstehenden „Reizstoffes“ bedarf, um die Antwort und Reaktion der beherrschten Organe auszulösen, so ist die Frage berechtigt, wieweit diese „Reizstoffe“ Hormonnatur tragen und mit den eigentlichen Hormonen verglichen werden können. Das Eingeweidenervensystem besitzt zwei gegensätzlich wirkende Nervenfasersysteme, die sog. „Sympathikus-“ und die „Parasympathikusfasern“, die durch ihr aufeinander eingestelltes Gegenspiel die inneren Körperorgane beherrschen und regulieren. Der Reizstoff der Sympathikusnerven, den man „Sympathin“ genannt hat, scheint nun mit dem Adrenalin identisch oder zum mindesten ihm sehr nahe verwandt zu sein, während der Reizstoff der Parasympathikusfasern „Azetylcholin“ oder ein dem Azetylcholin nahestehender Stoff zu sein scheint.

Das Adrenalin aber ist zweifellos ein echtes Hormon, das in einer echten innersekretorischen Drüse erzeugt wird, wobei hier wieder daran zu erinnern ist, daß das Nebennierenmark, also das Adrenalin abscheidende innersekretorische Drüsengewebe, mit den Zellen der Eingeweidenervenanlage gleichen Ursprungs ist, so daß schon der Anlage und Herkunft nach von vornherein die engsten Beziehungen von Nervensystem und innersekretorischer Drüse bestehen. Damit aber scheint die Tätigkeit des Eingeweidenervensystems grundsätzlich an die Bildung von Reizstoffen „hormonartiger“ Natur gebunden zu sein, und es ist ein reizvoller Gedanke, anzunehmen, daß von der Entstehung solcher Nervenreizstoffe, solcher „Neurohormone“, ausgehend, durch Sonderausbildung und Weiterentwicklung erst das ganze System der innersekretorischen Drüsen der höheren Tiere selbständig geworden ist und zu einem eignen regulatorischen System neben und zur Unterstützung der Körpervenen entwickelt und ausgebaut worden ist. Da nun auch, abgesehen von den Eingeweidenerven, im eigentlichen „Zentralnervensystem“, also den Körpervenen, Gehirn und Rückenmark, bei Übergang der Nervenreize von einer Nervenzelle zur andern „Reizstoffe“ ähnlicher Art aufzutreten scheinen, kann man von einem Gegensatz, ja sogar von einer völligen Selbständigkeit der hormonalen Vorgänge im Unterschied zu dem von den Nerven vermittelten Geschehen kaum sprechen. Beherrschung des Körpers durch das Nervensystem und hormonale Regulation sind offenbar Vorgänge, die im Anfang der Entwicklung irgendwie miteinander verknüpft und letzten Endes reinlich gar nicht voneinander zu scheiden sind, von denen aber vielleicht der Vorgang der hormonalen Beherrschung durch Sonderausbildung im Lauf der Entwicklung der Tierreihe zur Übernahme eigener Aufgaben befähigt wird. „Reizbarkeit“ ist eine Eigenschaft des lebenden Protoplasmas, die auftritt bei den niedersten Lebewesen, den Einzellern, schon lange bevor ein eigentliches Nervensystem sich ausbildet und nachweisbar ist, und „Reizstoffe“ müssen im Körper der niederen Tiere gebildet werden, bevor ein eigenes innersekretorisches System und hormonbildende Drüsen mit besonderen Aufgaben erkennbar werden.

Die Vorgänge der Beherrschung der Lebenserscheinungen der Organismen, die uns heute in ihrem Wesen ja schließlich immer noch unerklärlich sind, sind nicht isoliert und reinlich voneinander geschieden zu denken.

### Hormone und Seelenleben.

Damit wird aber auch die Bedeutung der Hormone für das Seelenleben und den Charakter eines Menschen — und der höheren Tiere, soweit man hier von Seelenleben und Charakter reden kann — verständlich. Die Hormone beeinflussen ja nicht nur die körperlichen Vorgänge, das Zusammenarbeiten der inneren Körperorgane, sondern wir haben an manchen Stellen unseres Büchleins von einem ganz wesentlichen Einfluß der Hormone auf Charakter, Temperament und Seele eines Menschen sprechen müssen. Besonders deutlich war dies bei der Schilddrüse, deren mangelhafte Arbeit zu Schläfrigkeit, Trägheit bis zu Stumpfsinn und Idiotie führt. Die Kranken sind schläfrig, leicht ermüdbar, oft niedergeschlagen und oft unzufrieden, leiden an Sinnestäuschungen und Wahnvorstellungen, bis schließlich völlige Geistesgestörtheit, Stumpfsinn und Idiotie eintreten kann; umgekehrt führt ein wenig Zuviel des Schilddrüsenhormons zu den Krankheitsbildern der Basedowkrankheit, die sich in Übererregbarkeit des Nervensystems, Aufgeregtheit, Angstzuständen, daneben Ideenflucht, Ratlosigkeit sowie in Tobsuchtsanfällen und Halluzinationen äußern können. Wir haben schon bei Besprechung der Schilddrüse und ihrer Wirkung darauf hingewiesen, daß diese Folgen sich erklären lassen durch eine Beeinflussung des Stoffumsatzes in Nerven, Rückenmark und Gehirn. Das Schilddrüsenhormon steigert die Verbrennungsprozesse im Nervensystem, dadurch wird die Erregbarkeit der Nerven erhöht, die stoffliche Umsetzung in den Nerven gesteigert und beschleunigt, und Hand in Hand damit erscheinen die Folgen seelischer Art, Veränderung von Temperament, geistiger Impulsivität und Auffassungsschnelligkeit, seelischer Energie und schließlich auch von Charakter und Persönlichkeit. Die Wirkung des Hormons ist also ersichtlich eine indirekte, eine Folge der Beeinflussung der Nerven und der nervösen Vor-

gänge durch die Einwirkung des inneren Sekrets. Seelische Eigenschaften liegen nicht in der Natur eines Drüsenstoffes; sondern nur die Möglichkeit der Beeinflussung des Nervensystems durch solche Stoffe ergibt die Auswirkungsmöglichkeit der Hormone auf seelische Natur und Persönlichkeit. Sehr wohl aber vermag ein Hormon in Ausbildung und Entwicklung des Nervensystems oder in Tätigkeit und Arbeitsweise der Nerven fördernd und hemmend einzugreifen und damit die seelische Verfassung eines Menschen oder eines Tieres durchgehend zu verändern. Mit am eindeutigsten zeigen sich hier die Wirkungen der Keimdrüsenhormone. Gelingt es beim Tier, z. B. beim kastrierten männlichen Meerschweinchen, durch Einpflanzen fremder Eierstöcke Mutterinstinkte wie Säuge- und Pflegebetrieb zu entwickeln und die Tiere auch seelisch aus Männchen zu weiblichen Tieren zu machen, oder sieht man, wie bei Tier und Mensch die Phasen der Entwicklung beherrscht werden von den Hormonen der Keimdrüse, so läßt sich hier an einem wirklich durchgreifenden Einfluß der Hormone an der Persönlichkeit gar nicht zweifeln. Die seelische Besonderheit eines Menschen in Kindheit, Jugendalter, Reife und Alter sind zum großen Teil bedingt durch das wechselnde Ausmaß und die Menge der im Körper kreisenden Keimdrüsenhormone, und die Störungen der Wechseljahre, die sich seelisch in Reizbarkeit und gedrückter Stimmung geltend machen, sind in gleicher Weise hormonal verursacht wie z. B. die tiefgreifenden seelischen Veränderungen bei Kastration, also bei der Entfernung der Keimdrüse aus dem Körper. Neben den Keimdrüsen sind zu erwähnen als innersekretorische Drüsen, deren Tätigkeit auch auf die seelische Natur im Menschen Einfluß haben, die *Hypophyse*, deren Erkrankung z. B. bei der Fröhlichschen Krankheit Schläfrigkeit, Arbeitsunlust nach sich zieht — ein Bild, wie es der dicke Junge in Dickens' Pickwickier zeigt — oder schließlich auch zu Geistesstörungen und schweren seelischen Schädigungen führen kann.

Dann käme noch die *Nebenschilddrüse* in Frage, die ein Nervenberuhigungsmittel, den nötigen Kalkgehalt den Nerven zur Verfügung stellt und bei deren Wegfall Störung des Cha-

rakters, plötzliche Wutanfälle u. dgl. auftreten können, oder das *Adrenalin* der Nebenniere, das die Aufgabe hat, die Erregbarkeit des Nervensystems zu steigern, wie umgekehrt das sympathische Nervensystem in Wut und Erregung die Ausschüttung des Adrenalins ins Blut vermehrt und damit gleichzeitig die Leistungsfähigkeit des Körpers und der Muskeln zu Zeiten der Gefahr steigert und erhöht. Gerade in diesem Fall ergab sich ja das Ineinandergreifen von Nervensystem und Hormon in besonders deutlicher Weise.

Die Wirkung der Hormone auf Charakter, Temperament und geistige Struktur eines Menschen darf gewiß nicht gering veranschlagt werden. Nervensystem und innersekretorische Regulation bilden hier — wie auch bei den höheren Wirbeltieren — eine nicht trennbare Einheit, die gemeinsam zu dem führt oder die körperliche Grundlage zu dem bildet, was man als Rätsel der „Persönlichkeit“ bezeichnen könnte.

### Hormone und Rassen.

Der Mensch als Persönlichkeit aber besteht aus Leib und Seele, aus körperlichen und geistigen Eigenschaften und Wesenszügen, und wir wissen, daß beides, Körper und Geist, in unmittelbarer Gemeinschaft und Wechselwirkung miteinander verbunden sind. Wir sind daher gewohnt, schon aus dem Aussehen eines Menschen, aus seiner körperlichen Beschaffenheit Rückschlüsse auf seine seelische Eigenart, seine geistigen Eigenschaften zu ziehen, und meist werden wir uns darin nicht täuschen. Körperliche und geistige Eigenschaften sind in den meisten Fällen irgendwie miteinander verbunden, miteinander „gekoppelt“, um in der Sprache der Vererbungswissenschaften zu reden. Aus der Körpergestalt, den Gesichtszügen, dem „Erscheinungsbild“ eines Menschen lassen sich begründete Annahmen auf seine seelischen Eigenschaften machen. Körper und Seele gehören eben irgendwie in einem Gesamtbild zusammen, und man hat auch gesagt, die Seele schaffe sich ihren Körper, und umgekehrt, der Körper hat Einfluß auf seine Seele. Wir kennen den hochwüchsigen, schlanken, willensbetonten, den breitwüchsigen, rundlichen, gemütvollen Menschen, und wir wissen, daß in den verschie-

denen Rassen des Menschengeschlechts körperlich-seelische Grundzüge in charakteristischer Weise miteinander gekoppelt sind, so daß wir imstande sind, „Typen“ aufzustellen, die gleichzeitig die seelischen und körperlichen Wesenzüge dieser Rassen zu einem Gesamtbild zusammenfassen. Es ist sicher, daß an dem Zustandekommen eines solchen „Rassenbildes“ der Wirkung der innersekretorischen Drüsen ein nicht unbeträchtlicher Anteil zukommt. Es wäre eine verlockende Aufgabe der Zukunft, hormonal bedingte Verschiedenheiten einzelner Menschenrassen nachzuweisen und ihren Anteil an dem Zustandekommen der verschiedenen Rassentypen herauszuheben und zu beweisen. Aber das ist ein schwieriges und mit Vorsicht zu behandelndes Gebiet. Vorläufig müssen wir noch an Tierversuchen lernen, wieweit eine Veränderung des innersekretorischen Systems zu rassenmäßigen Unterschieden führen kann.

Nach alledem, was wir von den Hormonen erfahren haben, können wir wohl sagen, daß sie eine ungemein wichtige Aufgabe im Leben der Menschen und der höheren Tiere zu erfüllen haben, daß sie ein Mittel darstellen, mit dem der Organismus seine Lebenseinheit herzustellen und zu wahren vermag, indem er sie neben dem Nervensystem als Regler und Beherrscher der Tätigkeit der Körperorgane verwendet und deren Arbeit zu einem harmonischen Ganzen zusammenfügt. Die Hormone sind ein „Mittel“, ein Werkzeug in der Hand dessen, was wir „Lebewesen, Organismus“ nennen, zur Wahrung seiner Eigenart als körperlich-seelisches Wesen im Rahmen der belebten Natur. Die Hormone sind ein Mittel, und das trifft den Kern der Sache, ein Werkzeug des Lebens. Nicht die Hormone, die wir studieren und deren Wirken wir aufzeigen können, sind das Rätselhafte. Das Rätselhafte ist und bleibt die Antwort der lebenden Zellen und Körperorgane, die sich auf solche Reizstoffe eingestellt haben und darauf antworten, und darüber hinaus bleibt uns unfasßbar das Rätsel des Lebens selber, das wir verkörpert finden in der Leib-Seele-Natur eines „Organismus“, eines „Lebewesens“.