

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Steroide

Autor(en): **Ruzicka, L.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft = Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali**

Band (Jahr): **125 (1945)**

PDF erstellt am: **05.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-90448>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Steroide

Von

L. RUZICKA, Zürich

A. Systematik der Steroide

Die Steroide sind Verbindungen mit 18 bis 29 Kohlenstoffatomen, in deren Molekel ein Gerüst von 18 Kohlenstoffatomen in der gleichen Anordnung wie im Oestron immer wiederkehrt. Das weibliche Keimdrüsenhormon Oestron ist daher ein Beispiel der einfachsten Steroide.

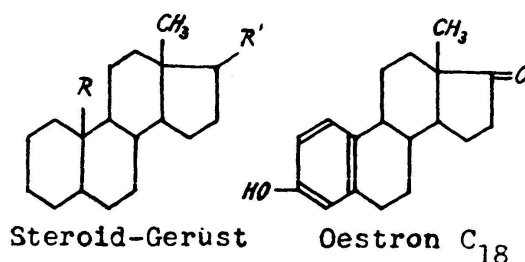


Fig. 1

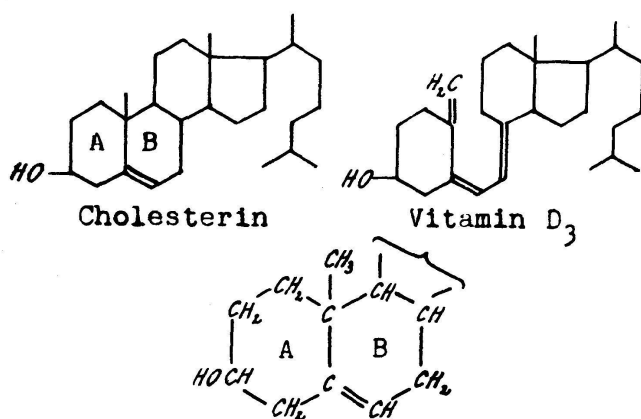
Es sind bisher fast 150 verschiedene Steroide im Tier- und Pflanzenreich sowie in Mikroorganismen aufgefunden worden, die *trotz ihres sehr ähnlichen chemischen Baues grundverschiedene physiologische Eigenschaften* besitzen. Zu den Steroiden gehören Verbindungen wie Sterine, Gallensäuren, Vitamine D, männliche und weibliche Sexualhormone, Nebennierenrindenhormone, herzwirksame Glukoside, Krötengifte, Sapogenine, Anästhetika, Alkaloide und Riechstoffe.

Von den natürlichen Steroiden waren noch vor 15 Jahren nur relativ wenige bekannt. Es handelte sich um Steroide mit 23 bis 29 Kohlenstoffatomen in der Molekel, die in grösseren Mengen in der Natur vorkommen und daher leicht isolierbar sind. Die wich-

tigsten darunter sind das Cholesterin und die Gallensäuren im Tier, das Ergosterin in Pilzen und das Sitosterin sowie die herzwirksamen Glukoside in der Pflanze. Die meisten natürlichen Steroide — es sind dies die mit 18 bis 21 Kohlenstoffatomen in der Molekel — sind nur in sehr kleinen Mengen in den Organismen anwesend und wurden erst während der letzten 15 Jahre isoliert.

C ₁₈ Oestron	C ₂₇ Cholesterin
C ₁₉ Testosteron	C ₂₈ Ergosterin
C ₂₁ Progesteron	C ₂₉ Sitosterin
C ₂₃ Digitoxigenin	C ₃₀ Lanosterin (kein Steroid!)
C ₂₄ Gallensäuren	

Die langjährige eingehende Untersuchung des Cholesterins und der Gallensäuren, besonders durch WINDAUS und WIELAND, führte 1932 zur vollständigen Konstitutionsaufklärung.



Ringe A und B des Cholesterins

Fig. 2

Im System der Steroide nehmen die Vitamine D eine Ausnahmestellung ein. Das Kohlenstoffgerüst der Vitamine D enthält zwar die Kohlenstoffatome in gleicher Anordnung wie die Sterine, aber der Ring B ist bei den Vitaminen D geöffnet, so dass sie nicht tetrazyklisch, sondern trizyklisch sind.

Die hier benützten Strukturformeln der Steroide sind in üblicher Weise vereinfacht und enthalten ausser der funktionellen Sauerstoffgruppen nur die Kohlenstoffbindungen. Solche Formeln sind übersichtlicher als die vollständigen Formeln, in denen alle Kohlenstoff- und Wasserstoffatome angegeben sind. Oben sind die Ringe A und B des Cholesterins in vollständiger Formulierung wiedergegeben zum Vergleich mit der vereinfachten Formulierung.

Das Gerüst der *Sterine mit 28 bis 29 Kohlenstoffatomen* in der Molekel leitet sich vom Gerüst des Cholesterins durch den Mehrgehalt einer Methylgruppe (beim Ergosterin) oder einer Äthylgruppe (beim Sitosterin) ab. Diese Alkylgruppen sitzen immer an der gleichen Stelle der langen Seitenkette des Steringerüsts.

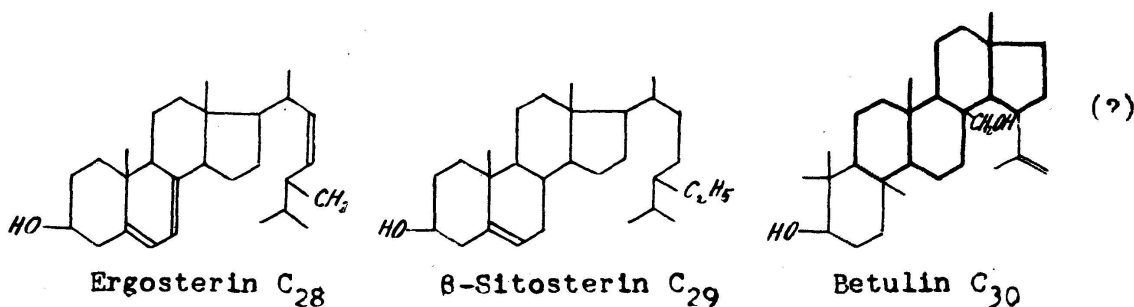


Fig. 3

Es sind auch *den Sterinen ähnliche Verbindungen mit 30 Kohlenstoffatomen* in der Molekel aufgefunden worden, so das Lanosterin der Schafwolle und das damit identische Kryptosterin der Hefe, die aber ein von den Steroiden abweichendes Kohlenstoffgerüst aufweisen und zu den Triterpenen gehören. Aber auch das Kohlenstoffgerüst der *Triterpene* zeigt mit jenem der Steroide eine gewisse Verwandtschaft.

Zur Verdeutlichung haben wir in der oben wiedergegebenen (noch nicht völlig sichergestellten) Formel eines dem Lanosterin wohl nahestehenden Triterpens, des in der Birkenrinde vorkommenden Betulins, *einen Verband von 19 Kohlenstoffatomen besonders hervorgehoben, der mit dem Ringsystem der männlichen Hormone strukturell übereinstimmt.*

Auch die weniger als 27 Kohlenstoffatome enthaltenden Steroide lassen sich von Cholesterin oder einem andern Sterin ableiten, indem man sich die lange Seitenkette des Sterins um eine bestimmte Anzahl von Kohlenstoffatomen verkürzt denkt. So enthalten die *Gallensäuren*, von denen unten die Desoxycholsäure als Beispiel angeführt ist, *24 Kohlenstoffatome*. Gleichviel Kohlenstoffatome enthalten auch die Steroide, die im herzwirksamen Bestandteil der *Meerzwiebel* (vgl. die Formel des Aglykons von Scillaren A) und in den *Krötengiften* vorkommen, während die herzwirksamen Verbindungen der *Digitalis*-Gruppe Steroide mit

23 Kohlenstoffatomen (vgl. die Formel des Digitoxigenins) aufweisen.

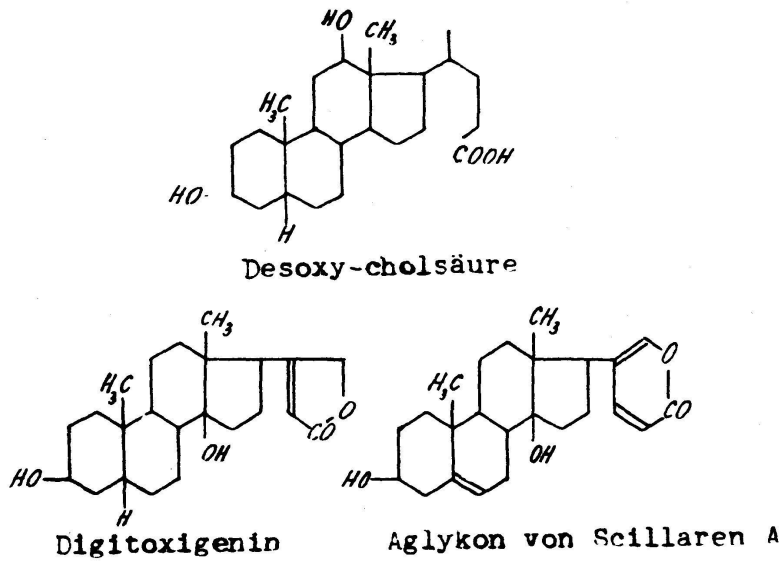


Fig. 4

Nur noch 2 Kohlenstoffatome der langen Seitenkette, also insgesamt 21 Kohlenstoffatome, enthalten die *Hormone der Nebennierenrinde* (vgl. Desoxy-corticosteron) und *des Gelbkörpers* (vgl. Progesteron). Bei den *männlichen Sexualhormonen*, die 19 Kohlenstoffatome aufweisen (vgl. die Formel des Testosterons und auf S. 67 die des Androsterons), fehlt die typische Seitenkette der Sterine vollständig; an deren Stelle findet sich eine Sauerstoffgruppe. Die *weiblichen Sexualhormone* (vgl. das Oestron) enthalten noch eine Methylgruppe weniger als die männlichen.

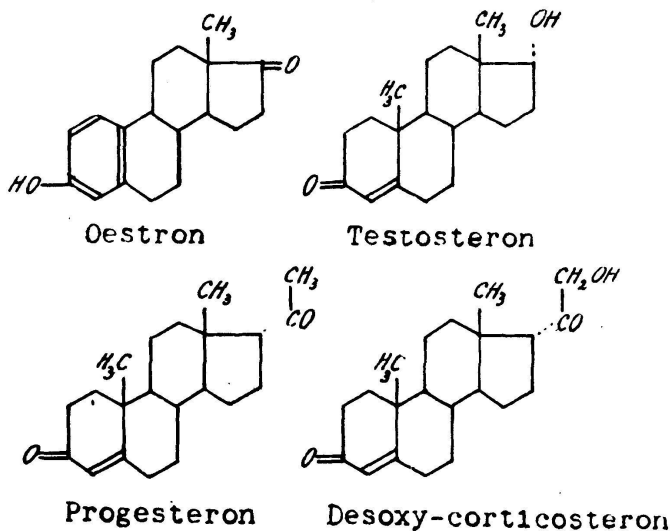


Fig. 5

B. Gewinnung und Synthese der Steroide

Wir gehen jetzt an die Beantwortung der Frage, woher man die Steroide nimmt, die in der medizinischen Praxis Anwendung finden. Am einfachsten liegen die Verhältnisse beim Vitamin D₃ des Lebertrans, welcher als solcher verwendet wird. Das Vitamin D₂ wird durch UV-Bestrahlung des Ergosterins hergestellt, welches aus Hefe zugänglich ist. Die in den Pflanzen vorkommenden herzwirksamen Glukoside werden in Form von Extrakten oder in chemisch reinem Zustand verwendet.

Hormon	Die Darstellung von 1 kg kristallisiertem Hormon würde erfordern
Oestradiol ¹	15—20 Milliarden Schweine
Progesteron ²	10—13 Millionen Schweine
Adrenalin ³	50 000 Rinder
Desoxy-corticosteron ⁴	2,5 Millionen Rinder
Thyroxin ⁵	700 000 Schafe
Testosteron ⁶	12 Millionen Stiere
Insulin ⁷	160 000 Schweine
Oestron ⁸	100 000 Liter Harn = Tagesproduktion von 10 000 trächtigen Stuten
Androsteron ⁸	1 Million Liter Harn = Tagesproduktion von 700 000 Männern

¹ Aus Ovarien. ² Aus Corpora lutea. ³ Aus Nebennierenmark.
⁴ Aus Nebennierenrinde. ⁵ Aus Schilddrüse. ⁶ Aus Testes. ⁷ Aus Pankreas. ⁸ Aus Harn.

Es ist von Interesse, die *Zugänglichkeit der Steroidhormone* mit der Zugänglichkeit anderer Hormone zu vergleichen. Die in relativ grosser Menge in den Drüsen produzierten Hormone können technisch durch Extraktion dieser Drüsen gewonnen werden. Ein Blick auf die beigefügte Tabelle¹ zeigt, dass Adrenalin, Thyroxin und Insulin, die sich von Aminosäuren ableiten oder Eiweißstoffe vorstellen, relativ leichter zugänglich sind als die meisten Steroidhormone, die in den Drüsen (Follikel, Testes, Corpus luteum, Nebennierenrinde) in viel zu kleinen Mengen enthalten sind, um eine technische Reindarstellung zu erlauben. Für die Herstellung des Oestrone liegt allerdings im Harn trächtiger Stuten ein natürliches Ausgangsmaterial vor, in dem das Oestron in so reichlicher Menge

¹ Entnommen der Hormon-Sondernummer der « Ciba-Zeitschrift » vom Juni 1942.

vorkommt, dass es zu den am bequemsten zugänglichen Hormonen gehört. Das Oestradiol, dessen Herstellung aus Schweineovarien ausserordentlich mühsam ist, wird technisch durch partielle Hydrierung des Oestrans hergestellt. Dem Androsteron kommt keine besondere Bedeutung für medizinische Zwecke zu.

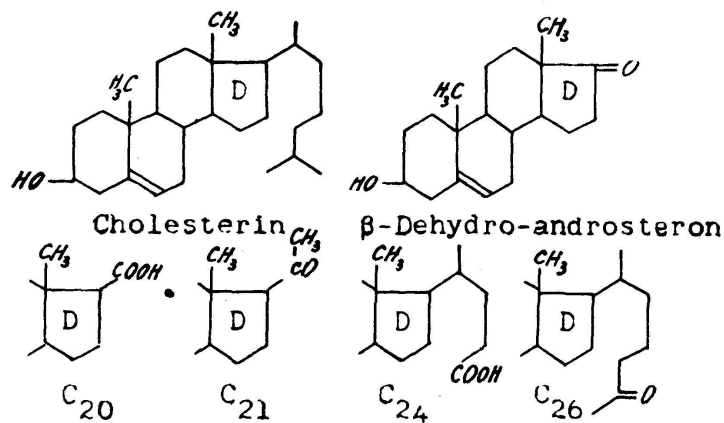


Fig. 6

Die anderen praktisch wichtigen Steroidhormone, das Testosteron, das Progesteron und das Desoxy-corticosteron werden technisch aus Abbauprodukten des Cholesterins bereitet. Cholesterin selbst ist gut zugänglich aus der Marksubstanz der Schlachttiere. Beim Oxydieren des Cholesterinazetats mit Chromsäure wird eine Anzahl von Abbauprodukten erhalten, die durch einen verschiedenen weitgehenden Abbau der langen Seitenkette charakterisiert sind. Es sind dies Verbindungen mit 19, 20, 21, 24 und 26 Kohlenstoffatomen, die hier angeführt sind.

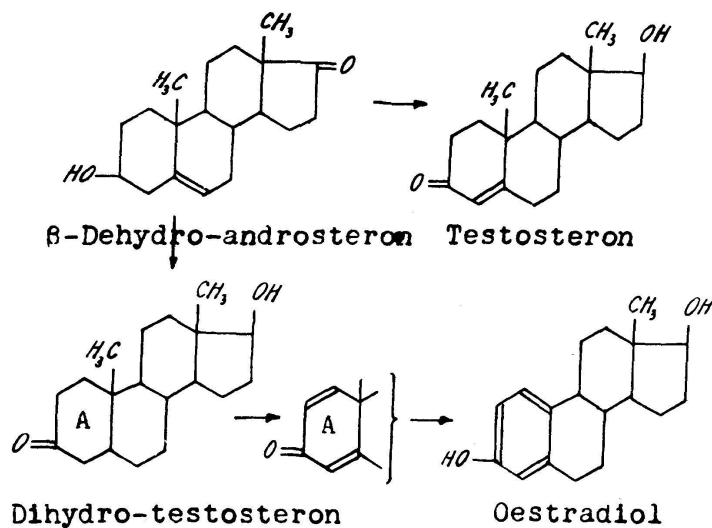


Fig. 7

Aus dem C₁₉-Keton (β -Dehydro-androsteron) lässt sich relativ leicht das Testosteron (RUZICKA und WETTSTEIN) bereiten. Aus Dihydro-testosteron konnte nach Einführung zweier Doppelbindungen das 19. Kohlenstoffatom durch Erhitzen auf höhere Temperatur entfernt und so Oestradiol gewonnen werden (INHOFFEN). Das so zugängliche Oestradiol ist jedoch mit dem aus Harn gewonnenen kommerziell nicht konkurrenzfähig.

Aus dem C₁₉-Keton kann durch Anlagerung von Blausäure und weitere Operationen Progesteron (BUTENANDT) hergestellt werden. Das Nebennierenrindenhormon Desoxy-corticosteron (REICHSTEIN) ist technisch aus der C₂₀-Säure zugänglich. Auch für das zweite wichtige Nebennierenrindenhormon, das Corticosteron, liegt eine wissenschaftlich bemerkenswerte Teilsynthese (REICHSTEIN) aus der Desoxycholsäure vor, die aber für praktische Zwecke zu umständlich ist. Ausgehend von einem Umwandlungsprodukt des Desoxy-corticosterons lässt sich auch die Seitenkette der digitaloiden Aglukone (RUZICKA und REICHSTEIN) einführen. Es ist damit ein Weg zur künstlichen Herstellung der natürlichen herzwirksamen Aglukone geöffnet, dem aber noch keine praktische Bedeutung zukommt.

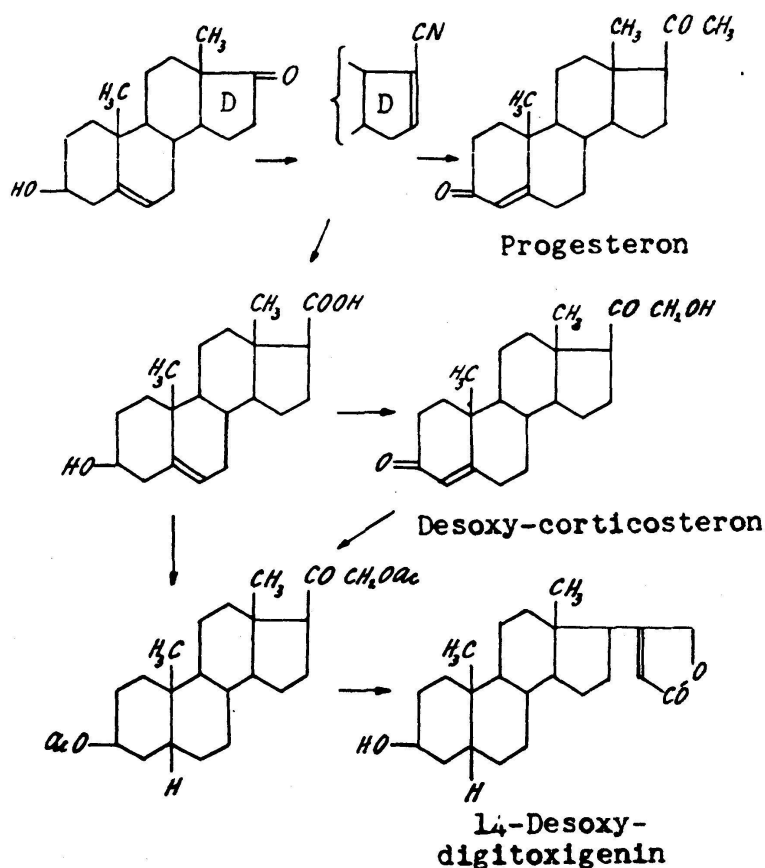


Fig. 8

Ein anderer Weg zur einfachen Gewinnung der Steroidhormone geht von gewissen pflanzlichen Sapogeninen (MARKER) aus. Als Beispiel eines brauchbaren Ausgangsmaterials sei hier das in verschiedenen mexikanischen Grasarten vorkommende Diosgenin erwähnt, das sich über mehrere Zwischenstufen in Progesteron umwandeln lässt.

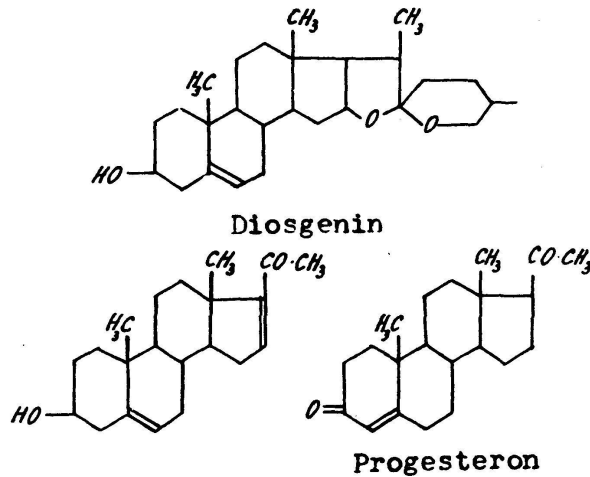


Fig. 9

Das weibliche Keimdrüsenhormon Equilenin, das einen Naphthalinring enthält, kann nach BACHMANN auf Grund einer langwierigen *Totalsynthese* hergestellt werden, der als der ersten Totalsynthese eines Steroids eine ausserordentlich hohe wissenschaftliche, aber keine technische Bedeutung zukommt. Als Ausgangsmaterial dient ein in der Farbenchemie verwendetes Naphthalinderivat, das in mehr als 20 Reaktionsstufen zu Equilenin führt :

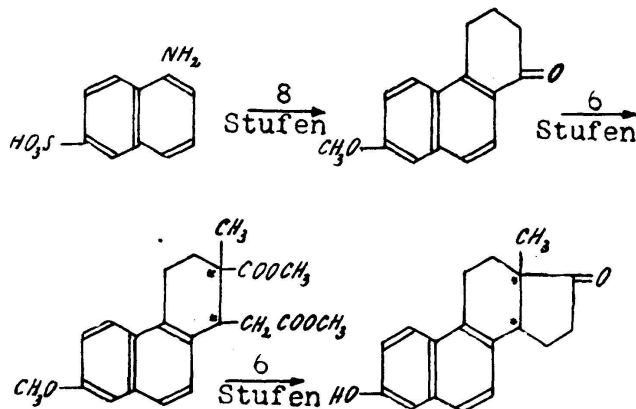


Fig. 10

*C. Chemische Konstitution und physiologische Wirkung
der Steroide*

Nachdem wir so in kurzen Zügen den heutigen Stand der Systematik und der Gewinnung der natürlichen Steroide kennengelernt haben, wollen wir uns jetzt die Frage nach den Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer bzw. pharmakologischer Wirkung vorlegen. Man wird dabei zu beachten haben, inwieweit Änderungen, die an der Molekel natürlicher, physiologisch wirksamer Verbindungen, wie bei Hormonen, Vitaminen, herzwirksamen Verbindungen, angebracht werden, die physiologische Wirkung qualitativ und quantitativ beeinflussen. Es wird auch zu prüfen sein, ob man Verbindungen kennt, die keine Steroide sind, aber dennoch gleiche oder ähnliche Wirkungen zeigen wie die Naturprodukte.

Zum Vergleich der physiologischen Wirkung verschiedener chemischer Individuen benützt man Tierteste, d. h. man untersucht bei einer geeigneten Tierart unter bestimmten Bedingungen die Variationen einer meist eng umgrenzten physiologischen Erscheinung, die bei Einwirkung der zu untersuchenden Wirkstoffe eintreten. Es kann vorkommen, dass man bei der Heranziehung verschiedener Tierteste in einer und derselben Wirkstoffgruppe ausgeprägte quantitative Unterschiede der Wirkung einzelner Vertreter findet.

Da weitaus die meisten physiologischen Beobachtungen im Hormongebiet liegen, so möchten wir, um den Fluss dieser Betrachtungen nicht zu unterbrechen, die zwei relativ kleinen Gebiete der Vitamine D und der herzwirksamen Stoffe vorwegnehmen. Die zwei wichtigsten Vertreter der Vitamine D, denen allein praktische Bedeutung zukommt, sind das Vitamin D₂, das bei der UV-Bestrahlung des Ergosterins entsteht, und das im Lebertran enthaltene Vitamin D₃, das künstlich durch UV-Bestrahlung des ausgehend von Cholesterin zugänglichen Dehydro-cholesterins bereitet werden kann. Bei den zwei bekanntesten Tiertesten auf Vitamin-D-Wirkung zeigen die Vitamine D₂ und D₃ verschiedene Wirkungsstärke. Das Vitamin D₂ ist wirksamer im Rattentest, und das Vitamin D₃ zeigt wieder stärkere Wirkung bei Kücken.

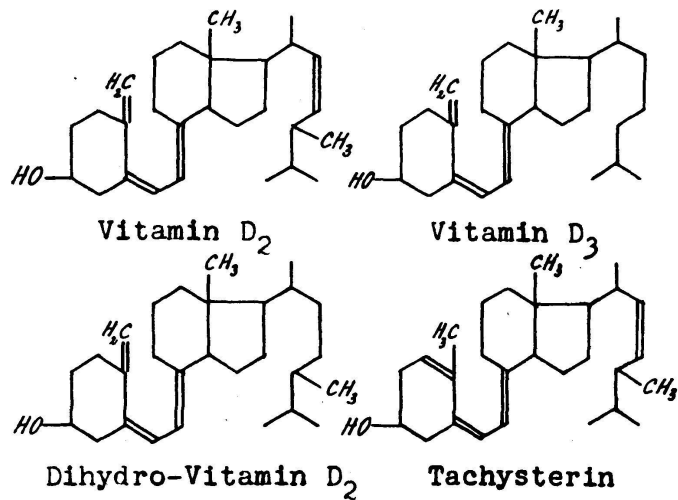


Fig. 11

Während der Unterschied in der Wirkungsstärke zwischen den Vitaminen D₂ und D₃ an sich nicht besonders gross ist, sinkt die Wirkung stark beim Dihydro-Vitamin D₂, in welchem die Doppelbindung der Seitenkette abgesättigt ist. Die besondere Anordnung der 3 konjugierten Doppelbindungen ist für das Zustandekommen der Vitamin-D-Wirkung wichtig, denn Tachysterin — die Vorstufe des Vitamins D₂ — in welchem die eine der drei konjugierten Doppelbindungen eine andere Lage hat, ist physiologisch unwirksam.

Für die Gruppe der herzwirksamen Verbindungen ist die Anwesenheit der ungesättigten 5gliedrigen (bei der Digitalis-Untergruppe) oder 6gliedrigen (bei der Scilla-Untergruppe) Lacton-Gruppierung wesentlich. In der Digitalis-Untergruppe liegt ein deutlicher Unterschied in der Wirkungsart zwischen den eigentlichen Digitalis-Glykosiden und den Wirkstoffen des Strophantus vor; letztere zeigen eine rascher einsetzende und kürzere Wirkung.

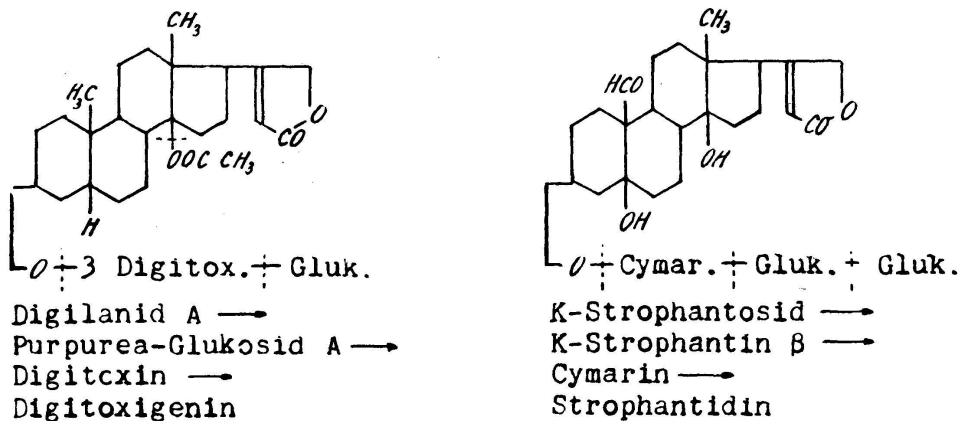


Fig. 12 •

Wie weit die Wirkung der herzwirksamen Glykoside von den Einzelheiten der Konstitution und Konfiguration des Steroid-Anteils abhängt, lässt sich auf Grund des vorliegenden Beobachtungsmaterials nicht eindeutig entscheiden, da für die Wirkung auch die Konstitution und die Anzahl der Zucker massgebend ist, worauf besonders ARTHUR STOLL hingewiesen hat, dem die Isolierung nativer herzwirksamer Glykoside gelungen ist.

Das umfangreichste physiologische Beobachtungsmaterial unter allen Steroiden liegt bei den Sexualhormonen vor. Der typische chemische Unterschied zwischen den männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormonen besteht im Bau des Ringes A des Steroidgerüsts. Bei den weiblichen Hormonen ist dieser Ring aromatisch und bei den männlichen Hormonen hydroaromatisch.

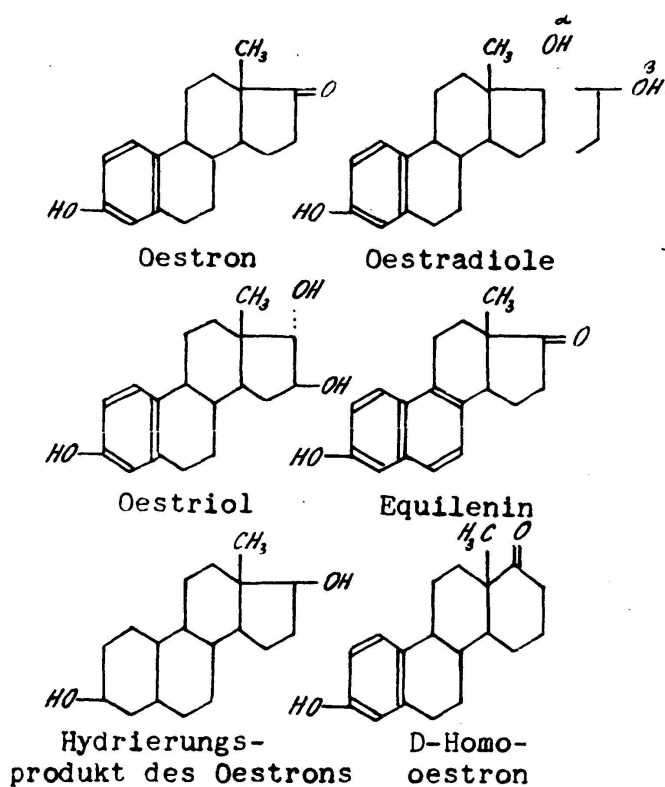


Fig. 13

Bei der vollständigen katalytischen Hydrierung des Oestrone entsteht ein Gemisch stereoisomerer Hydrierungsprodukte von männlichen Hormoneigenschaften. Wie wir schon erwähnten, ist auch die künstliche Überführung eines männlichen Hormons in ein weibliches gelungen. Das wirksamste weibliche Keimdrüsenhormon ist nicht das zuerst aus dem Urin isolierte Oestron, sondern das später in Schweineovarien nachgewiesene Oestradiol, welches

auch durch Reduktion des Oestrone erhalten werden kann. Bei letzterer Operation entstehen 2 in der Stellung 17 stereoisomere Diöle, von denen das mit α bezeichnete 2mal wirksamer ist als Oestron, während das β -Isomere eine geringere Wirkung zeigt. Die Einführung einer weiteren Hydroxylgruppe führt beim Beispiel des gleichfalls im Harn vorkommenden Oestriols zu starkem Wirkungsabfall. Ebenso deutlich ist der Wirkungsabfall beim Übergang zum Equilenin, das im Stutenharn nachgewiesen wurde und bei welchem die beiden ersten Ringe des Steroidgerüsts aromatisch sind. Auch bei Erweiterung des 5-Ringes des Oestrone zu einem 6-Ring (vgl. D-Homo-oestron) geht die physiologische Wirkung zurück.

Durch den Vergleich der Wirkung verschiedener Oestran-derivate, die teils in der Natur vorkommen, teils künstlich hergestellt werden können, lassen sich gewisse Gesetzmässigkeiten über die Abhängigkeit der physiologischen Wirkung von der chemischen Konstitution erkennen. Man macht dabei die Beobachtung, wie auch bei anderen physiologisch wirksamen chemischen Verbindungsgruppen, dass kleine Änderungen in der Konstitution zu grossen Unterschieden in der Wirkung führen können. Man war daher sehr überrascht, als es nach und nach gelang, eine ganze Anzahl chemischer Verbindungen aufzufinden, die kein Steroidgerüst enthalten, aber doch die typischen Eigenschaften der weiblichen Keimdrüsenhormone aufweisen, ja das wirksamste Oestran-derivat in der Wirkung sogar übertreffen.

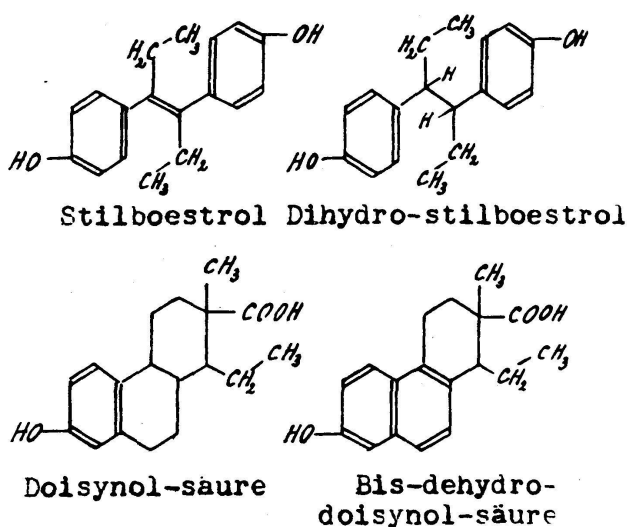


Fig. 14

Es sind bei diesen Kunstprodukten zwei verschiedene Höhepunkte der Wirkung bekannt geworden. Der eine liegt bei dem von DODDS aufgefundenen Stilboestrol und der andere bei den von MIESCHER untersuchten, durch hydrolytische Aufspaltung des 5-Ringes aus Oestron und Equilenin zugänglichen Säuren: der Doisyolsäure und der Bisdehydro-doisyolsäure. Es ist hervorzuheben, dass bei Stilboestrol nur der trans-Form die hohe physiologische Wirkung zukommt. Die entsprechende cis-Form, bei der die beiden Benzolringe auf der gleichen Seite der Äthylenbindung liegen, ist viel weniger wirksam.

Die Übereinstimmung in allen Nuancen der physiologischen Wirkungen beim α -Oestradiol und Stilboestrol hat vor wenigen Jahren die American Medical Association veranlasst, das billige Stilboestrol als Ersatz für das relativ teure α -Oestradiol in der medizinischen Praxis frei zu geben.

Die Erscheinung, dass chemisch grundverschiedene Verbindungen die gleiche physiologische Wirkung zeigen, wurde schon oft beobachtet, aber nie als derart überraschend empfunden wie bei den eine so eigenartige Wirkung zeigenden weiblichen Sexualhormonen.

Im Falle der männlichen Keimdrüsenhormone sind bisher Wirkstoffe ausserhalb der Steroidklasse nicht bekannt geworden. Das wirksamste der männlichen Hormone ist das zuerst in Stier- und kürzlich auch in Pferdetestes nachgewiesene Testosteron. Auch hier wurde die gleiche Beobachtung gemacht wie bei α - und β -Oestradiol, wonach das eine Stereoisomere (α), und zwar gerade das in der Natur vorkommende, wesentlich wirksamer ist als das andere. Die im Urin enthaltenen zwei männlichen Hormone, Androsteron und β -Dehydro-androsteron, sind weniger wirksam als Testosteron. Es zeigte sich allgemein, dass die Anwesenheit der Ketogruppe in der Stellung 3 für die Wirkungsstärke wichtiger ist als die benachbarte Doppelbindung. So ist das Dihydro-testosteron ungefähr gleich wirksam wie Testosteron selbst. Bei den epimeren Paaren der 3-Oxyderivate ist immer das eine (das α -Isomere) wesentlich wirksamer als das andere (β). So ist das Androsteron wirksamer als sein in der Stellung 3 Epimeres. Von noch grösserer Bedeutung ist die Konfiguration am Kohlenstoffatom 5. Das an dieser Stelle mit Androsteron epimere Steroid zeigt überhaupt keine männliche Hormonwirkung. Im Methyl-

testosteron und im D-Homo-testosteron liegen zwei künstlich hergestellte Homologe des Testosterons vor, die in ihrer Wirkung dem Testosteron nahekommen. Besonders das Methyltestosteron besitzt praktische Bedeutung, da es im Gegensatz zum Testosteron auch per os wirksam und seine Anwendung darnach einfacher ist.

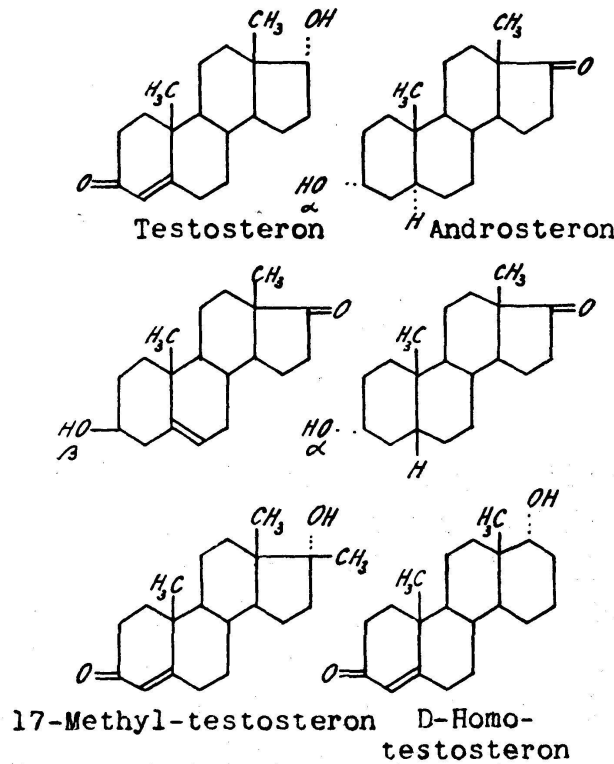


Fig. 15

Während die männlichen und weiblichen Keimdrüsenhormone bekanntlich für die Entwicklung und die Erhaltung der typischen weiblichen und männlichen Eigenschaften verantwortlich sind, liegt im Gelbkörperhormon Progesteron ein weiteres weibliches Hormon vor, dem eine relativ begrenzte, aber wichtige Aufgabe zukommt, nämlich Erhaltung der einmal eingeleiteten Schwangerschaft.

Die gleichen chemischen Änderungen, wie Hydrierung der Doppelbindung (zu Dihydro-progesteron) oder der Ketogruppe, die bei Testosteron ohne wesentlichen Einfluss auf die Hormonwirksamkeit sind, führen bei Progesteron zum vollständigen Verlust der Wirksamkeit. Es war daher einigermaßen überraschend, dass im Pregneninolon (Anhydro-oxy-progesteron) eine Verbin-

dung gefunden werden konnte, die deutliche Progesteronwirkung zeigt und im Gegensatz zum Progesteron selbst auch per os wirksam ist.

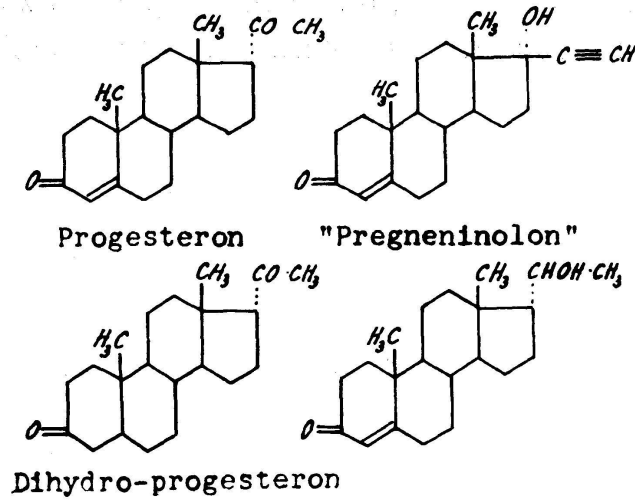


Fig. 16

Zu den Steroiden gehört noch eine weitere Hormongruppe, die Nebennierenrindenhormone (Cortin-Gruppe), die nicht geschlechtsspezifisch sind. Die Nebennierenrinde produziert mindestens 5 verschiedene Hormone, von denen 3 hier angeführt sind. Diese Hormone sind lebenswichtig, denn ihre Abwesenheit führt zum baldigen Tod des Individuums. Sie regulieren u. a. den Kohlehydrat- und den Salz-Stoffwechsel. Bei den Hormonen der Cortinreihe sind die Doppelbindung und die Ketogruppen von ähnlicher Bedeutung wie beim Progesteron. Auch hier führt die Hydrierung dieser Gruppen zum Verlust der Wirkung.

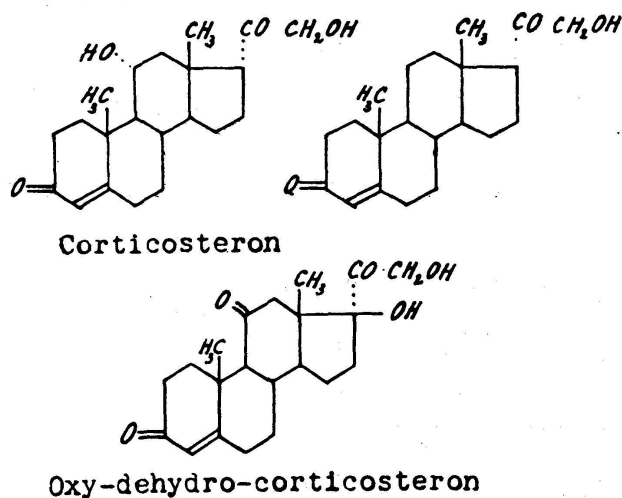


Fig. 17

Für die bessere Ausnützung der kostbaren Steroidhormone war die Beobachtung wichtig, dass die meisten von ihnen in veresterter Form eine länger anhaltende und manchmal auch stärkere Wirkung ausüben.

Eine besondere Methode der Hormonzuführung, welche vielleicht der natürlichen Hormonproduktion in der Drüse näherkommt, beruht darauf, dass man Hormondepots in fester Form unter die Haut bringt und so eine künstliche Hormondrüse anlegt.

D. Systematik der physiologischen Wirkung der Steroidhormone

Bevor wir zur Diskussion weiterer Einzelheiten der Hormonwirkung übergehen, möchten wir die von SELYE vorgeschlagene Nomenklatur der einzelnen Wirkungsarten einführen. Nach den Hormondrüsen, in welchen die steroiden Hormone entstehen, werden die typischen 4 Wirkungsarten als die folliculoide, testoid, luteoid und corticoid bezeichnet. Für jede dieser Wirkungsarten ist eine grössere Anzahl von besonderen Einzelercheinungen im Organismus charakteristisch. Es wurde die auffallende Feststellung gemacht, dass die Vertreter der testoiden, luteoiden und corticoiden Gruppe eine deutliche, wenn auch z. T. nur geringe folliculoide Wirkung zeigen, während den folliculoiden Wirkstoffen keine andere Hormonwirkung zukommt. Die testoiden, luteoiden und corticoiden Wirkstoffe zeigen dagegen ausser der folliculoiden Wirkung noch eine oder sogar beide der zwei übrigen Hormonwirkungen.

folliculoid	testoid	luteoid	corticoid	anästhetisch
Oestradiol	Testosteron	Progesteron	Desoxy-corticosteron	Pregnandion
Testosteron	Progesteron	Desoxy-corticosteron	Progesteron	Desoxy-corticosteron
Progesteron		Testosteron	Testosteron	Progesteron
Desoxy-corticosteron				Testosteron
				Oestradiol

Anschaulich werden diese Verhältnisse in einer von SELYE angegebenen Tabelle, in welcher ausser den 4 Hormonwirkungen noch die anästhetische Wirkung mitberücksichtigt wird. SELYE selbst hat die Beobachtung gemacht, dass die Vertreter der 4 Hormongruppen sowie auch manche andere hormonal unwirksame Steroide eine anästhetische Wirkung ausüben, die am deutlichsten beim Pregnandion (Dihydro-progesteron, Formel vgl. oben) ausgeprägt ist, dem selbst überhaupt keine Hormonwirkung zukommt. In der ersten horizontalen Reihe der Tabelle sind die wirksamsten Träger der 5 Wirkungsarten in der Reihenfolge ihrer abnehmenden follikuloiden Wirkung angeordnet. In jeder vertikalen Kolonne sind in der Reihenfolge der abnehmenden Wirkung dieselben 5 Wirkstoffe (oder nur einige derselben) aufgeführt. In der 5. Kolonne ist die Reihenfolge der Wirkstoffe umgekehrt als in der ersten.

Zwischen den follikuloiden Wirkstoffen einerseits und den testoiden und corticoiden andererseits besteht noch ein weiterer Unterschied. Während die genauer untersuchten follikuloiden Wirkstoffe (einschliesslich des Stilboestrols) die Einzelercheinungen der follikuloiden Wirkung gleichmässig zeigen, ist dies bei den testoiden und corticoiden Wirkstoffen nicht der Fall. Beispielsweise sei hervorgehoben, dass Testosteron eine besonders ausgeprägte Wirkung auf die Vesikulardrüsen zeigt; Androsteron ist dagegen relativ wirksamer auf die Prostata und auf den Hahnenkamm. In der Reihe der Cortinhormone treten ähnliche Erscheinungen auf: das Corticosteron ist besonders wirksam in der Aufrechterhaltung des Kohlehydratstoffwechsels, während Desoxycorticosteron relativ wirksamer ist in der Aufrechterhaltung des normalen Salzstoffwechsels.

Die Steroidhormone zeigen aber ausser den typischen Hormoneigenschaften auch noch Wirkungen auf viele andere Organe und beeinflussen gewisse physiologische Vorgänge im Organismus. Es sind bisher bei den untersuchten Vertretern der 4 Hormongruppen mindestens 60 verschiedene physiologische Erscheinungen beobachtet worden, die den weiblichen oder männlichen Geschlechts-trakt sowie andere geschlechtliche Merkmale betreffen und ausserdem mindestens 60 nichtgeschlechtliche Wirkungsarten. Das umfangreiche Versuchsmaterial ist in folgender Tabelle zusammengestellt.

Hormone	Gewicht von Organen		Andere Wirkungen		Insgesamt	
	+	-	+	-	+	-
Follikuloide	22	18	10	5	32	23
Testoide	28	9	5	2	33	11
Luteoide	6	1	4	2	10	3
Corticoide	5	3	6	2	11	5
Insgesamt	61	31	25	11	86	42

Darin sind die beobachteten Wirkungen in zwei Gruppen unterteilt, einmal Gewichtsveränderungen verschiedener Organe, und zwar sowohl von Geschlechtsorganen wie von anderen Organen, und in einer 2. Gruppe sind andere Wirkungsarten, wie Änderung der Konzentration physiologisch wichtiger Verbindungen und anderer physiologischer Erscheinungen im Organismus zusammengenommen. In jeder Gruppe sind die beobachteten stimulierenden und depressiven Wirkungen getrennt registriert, also die Zunahme oder Abnahme des Gewichtes der betreffenden Organe bzw. von Konzentrationen, sowie Beeinflussung physiologischer Erscheinungen in positivem oder negativem Sinne. Man kann so im Durchschnitt doppelt so viele stimulierende wie depressive Wirkungen feststellen. Die Tabelle bildet einen zahlenmässigen Beleg für die immer wiederkehrende Behauptung, dass insbesondere Sexualhormone in mannigfaltiger Beziehung im Organismus eine anregende Wirkung ausüben. Es ist kaum ein wichtiges Organ im menschlichen und tierischen Organismus bekannt, das durch irgendein Steroidhormon nicht beeinflusst würde.

E. Die Begriffe weiblich und männlich bei den Sexualhormonen

Unter den vielfältigen physiologischen Wirkungen der Steroidhormone ist u. a. besonders die follikuloide Wirkung mancher männlicher Hormone überraschend. Die typischen follikuloiden Hormone wie Oestron, Oestradiol und Stilboestrol wirken auch auf den männlichen Geschlechtstrakt, aber nur antitestoid, während männliche Hormone auf den weiblichen Geschlechtstrakt nicht nur antifollikuloide, sondern auch typisch follikuloide Wirkungen ausüben. Diese an sich unerwartete Erscheinung findet

sich besonders ausgeprägt beim Androstendiol¹, das man geradezu als bisexuelles Hormon bezeichnen kann. Die natürliche Zwitterbildung wird jedoch nicht durch bisexuelle Hormone bedingt, sondern durch eine Störung im Hormonstoffwechsel, d. h. eine Verschiebung im Mengenverhältnis zwischen weiblichem und männlichem Hormon im Organismus. In diesem Zusammenhang sei erwähnt, dass bei der künstlichen Zuführung männlicher oder weiblicher Hormone in einen in Entwicklung sich befindenden Embryo selbstverständlich keine prinzipielle Abweichung von der vorhandenen Geschlechtsanlage erzielt werden kann, wohl dagegen eine beträchtliche Zwitterbildung.

Die antifollikuloide Wirkung männlicher Hormone findet auch in der gynäkologischen Praxis Verwendung. Die sogenannte paradoxe Behandlung mit Testosteron erwies sich besonders bei der Eindämmung von Blutungen, die infolge Störungen im Ovarium auftreten, erfolgreich.

Man hat anfangs in den männlichen Organismen nach männlichen Hormonen geforscht und sie auch gefunden, sowohl im Harn wie in der Gonade. Im weiblichen Organismus wurden die weiblichen Hormone gesucht und gefunden. Es stellte sich aber bei der Anwendung gleicher Untersuchungsmethoden auf beide Geschlechter heraus, dass sowohl im weiblichen wie im männlichen Harn Träger beider Hormonwirkungen vorkommen. In der männlichen Gonade konnten neben den testoiden auch follikuloide Wirkstoffe physiologisch nachgewiesen und chemisch isoliert werden. Nur in der weiblichen Gonade ist der Nachweis eines testoiden Wirkstoffes nicht gelungen. Das Vorkommen testoider Wirkstoffe im weiblichen Harn kann daher wohl nicht auf die Tätigkeit der Gonade zurückgeführt werden. Einen noch deutlicheren Hinweis darauf, dass die im Harn normaler Individuen vorkommenden Sexualhormone nicht unbedingt aus den Gonaden stammen müssen, bietet die Tatsache, dass auch im Harn kastrierter weiblicher und männlicher Individuen sowohl männliche wie weibliche Wirkstoffe angetroffen werden, und zwar annähernd in der gleichen Grössenordnung wie bei normalen Individuen.

¹ Vgl. unten in der nächsten Formelgruppe.

F. Genese der Steroide

Aus weiteren Untersuchungen folgt mit grosser Wahrscheinlichkeit, dass die im Harn vorkommenden Wirkstoffe zum grössten Teil ihren Ursprung in der Tätigkeit der Nebennierenrinde haben. Es ist besonders REICHSTEIN in vorbildlichen Untersuchungen gelungen, aus der Nebennierenrinde über zwei Dutzend Steroide zu isolieren. Neben den typischen Cortinhormonen und Steroiden ohne Hormonwirkung sind in der Nebennierenrinde auch testoide, follikuloide und luteoide Hormone anwesend. Es ist anzunehmen, dass die in der Nebennierenrinde produzierten Steroide entweder als solche oder aber nach weiteren Umwandlungen im Harn abgeschieden werden. Es steht fest, dass die Nebennierenrinde der hauptsächlichste Ort der Bildung von Steroiden der C₁₉- und C₂₁-Reihe im Organismus ist.

Über den Mechanismus der biologischen Entstehung der Steroide wurden verschiedene Hypothesen aufgestellt. Die ältere, angeregt durch die künstliche Bereitung der Steroidhormone aus Oxydationsprodukten des Cholesterins nahm an, dass auch im Organismus ein ähnlicher Weg beschritten wird und durch Umwandlung des Cholesterins die Steroidhormone gebildet werden. SCHOENHEIMER und RITTENBERG haben aber bei Mäusen, denen ständig Deuteriumoxyd einverleibt wurde, die Entstehung eines stark deuteriumhaltigen Cholesterins festgestellt. Darnach folgt eindeutig, dass Cholesterin im Organismus aus kleinen Bausteinen aufgebaut wird. Man kann dieses Resultat nach REICHSTEIN auf die Entstehung aller Steroide übertragen und annehmen, dass die Bildung des Cholesterins, der Gallensäuren und anderer Steroide unabhängig voneinander vor sich geht und dass im Gegensatz zur älteren Anschauung die höhermolekularen Steroide vielleicht aus den niedrigeren durch Aufbau entstehen.

Über die Mannigfaltigkeit der aus dem menschlichen und tierischen Organismus isolierten Steroide gibt eine tabellarische Zusammenstellung Auskunft. In dieser Tabelle ist die Anzahl der aus der männlichen und weiblichen Gonade sowie aus männlichem und weiblichem Harn und der Nebenniere isolierten Verbindungen getrennt angeordnet nach der Kohlenstoffzahl. Weit aus die meisten dieser Steroide enthalten 21 Kohlenstoffatome. Die Anzahl von 83 einzelnen einheitlichen chemischen Verbindungen muss noch

vermehrt werden um die Anzahl der Gallensäuren, so dass man zur Zahl von mehr als 90 verschiedenen, im menschlichen und tierischen Organismus nachgewiesenen Steroiden kommt.

Steroide	Gonade		Nebenniere	Harn		Insgesamt
	männlich	weiblich		männlich	weiblich	
C ₁₈	2	3	1	13	1	13
C ₁₉	3	—	3	7	6	15
C ₂₁	3	2	24	19	5	50
C ₂₇	5	1	1	1	1	5
Insgesamt	13	6	29	40	13	83

Insgesamt aus tierischen Organen und Harn \approx 90 Steroide

G. Mannigfaltigkeit der physiologischen Wirkung bei Pregnanderivaten

Die Pregnanderivate fallen nicht nur durch ihr häufiges Vorkommen auf, sondern auch durch ihre mannigfaltigen physiologischen Wirkungen. Neben der schon erwähnten, anästhetischen Wirkung des Pregnandions sind noch zwei andere, gleichfalls nicht geschlechtliche Wirkungen von Pregnanderivaten hervorzuheben. Es handelt sich um die von LIPSCHÜTZ beobachtete antifibromatogenetische Wirkung des Progesterons, die übrigens auch bei einigen andern 3-Ketosteroiden angetroffen wird, und ferner um die von SELYE beobachtete spermatogenetische Wirkung des Pregnenolons und einiger anderer Steroide. Die antifibromatogenetische Wirkung besteht darin, dass die Entstehung fibroider Geschwulste, die sonst bei Meerschweinchen infolge langdauernder Einwirkung von Follikuloiden im Unterleib gebildet werden, durch die Anwesenheit des Progesterons verhindert wird. Über die in der Literatur wiederholt beschriebene anticancerogene Wirkung gewisser Sexualhormone, z. B. des Stilboestrols bei Prostatakrebs, ist noch kein abschliessendes Urteil möglich. Die spermatogenetische Wirkung äussert sich darin, dass Pregnenolon die Schädigung der Spermatogenese, die durch Follikuloide oder Hypophysektomie bewirkt werden kann, verhindert. Pregnenolon ist also trotz seiner, wenn auch geringen follikuloiden Wirksamkeit in dieser Hinsicht ein Antagonist der eigentlichen follikuloiden Hormone. Erwähnenswert ist

noch, dass Pregnenolon, wenn auch in geringem Umfang, alle vier Hormonwirkungen aufweist wie auch eine anästhetische Wirkung zeigt. Neuerdings wurde in den Forschungsinstituten der USA-Luftwaffe festgestellt, dass Pregnenolon, als sonst unschädliches Mittel, gegen die Ermüdungserscheinungen wirkt, die bei intensiver Beanspruchung des Organismus eintreten. Diese Wirkung ist als eine recht spezifische zu betrachten, da sie durch Cortinhormone und Progesteron nicht erzielt werden konnte.

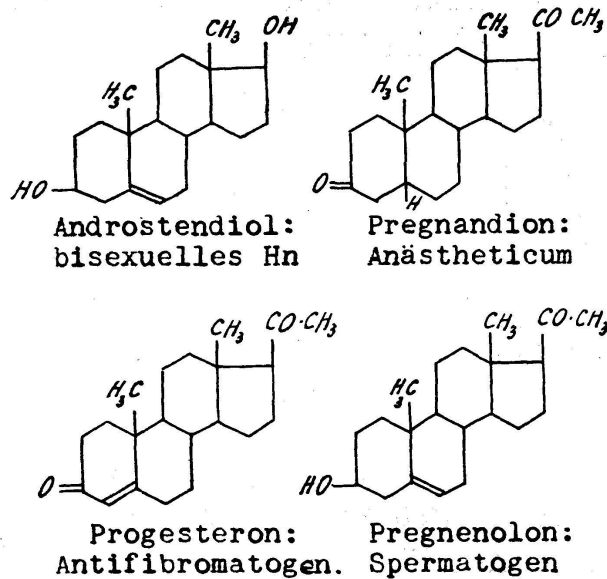


Fig. 18

H. Isolierung neuer Steroide aus Testes — Ausblick

Es ist daher von besonderem Interesse, dass es PRELOG gelungen ist, aus Schweinetestes Pregnenolon zu isolieren, dessen Vorkommen in der Natur früher unbekannt war.

Die weitere Entwicklung der physiologischen Chemie der Steroide dürfte noch zu manchen neuen und unerwarteten Ergebnissen führen. Es wird vor allem nötig sein, bei den schon bekannten Steroiden neue Wirkungen zu suchen. Weiter wird es erwünscht sein, die im Laufe der letzten 15 Jahre analysierten Organextrakte einer nochmaligen Bearbeitung zu unterziehen.

Dabei ist zu erwarten, dass mit Hilfe der immer weiter verfeinerten Methodik früher übersehene Steroide aufgefunden werden können. Eine Aufmunterung, in dieser Richtung weiterzufahren, bildet nicht nur die schon erwähnte Isolierung des Pregnenolons in den Testes, sondern die PRELOG im gleichen Ausgangsmaterial kürzlich gelungene Isolierung eines physiologisch interessanten

Geruchträgers, des α -Androstenols, dem ein ausgeprägter Moschusgeruch eigen ist. Diese Beobachtung führte zur künstlichen Herstellung des Androstenons, das einen ganz eigenartigen, sehr intensiven Geruch aufweist, den man vielleicht als eine Art « Harngeruch » bezeichnen könnte. Der Moschusgeruch beim Androstenol legt den Vergleich mit dem natürlichen Moschusriechstoff Zibeton nahe. Wenn man im Androstenol die 3 Brückenbindungen des Androstangerüsts entfernt, so bleibt ein di-methylierter 17-Ring übrig, in welchem die Doppelbindung und das Sauerstoffatom die gleiche Position einnehmen wie beim Zibeton.

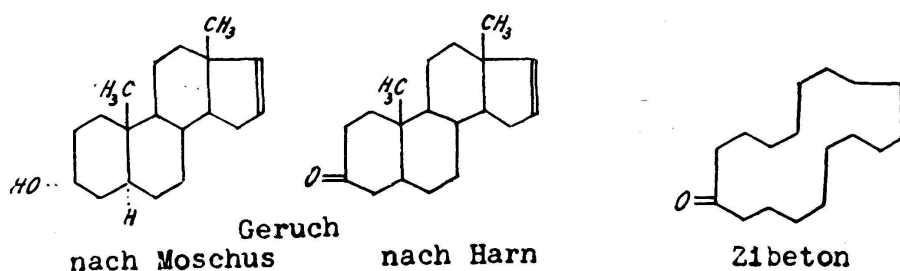


Fig. 19

Zum Schlusse sei noch auf eine andere aussichtsreiche Arbeitsrichtung auf dem Steroidgebiete hingewiesen. In einem bekannten Lehrbuch der chemischen Physiologie steht folgender Satz: « Die aus den Harnen und Hoden verschiedener Tierarten gewonnenen Hormone sind in ihrer Konstitution und ihrer Wirkung identisch, also artunspezifisch » (LEHNARTZ). Als dieser Satz geschrieben wurde, war Testosteron lediglich aus Stiertestes isoliert; vor kurzem kam noch die Isolierung aus Pferdetestes dazu. Es stellte sich ferner heraus, dass die Testesextrakte verschiedener Tierarten in ihrer Zusammensetzung voneinander recht beträchtlich abweichen können.

Es werden also noch viele Tierarten in die Untersuchung einbezogen werden müssen, bevor so allgemein lautende Sätze wie der zitierte berechtigt oder abzuändern sein werden. Wenn auch die Natur beim Aufbau ihrer Wirkstoffe ein gewisses Ökonomieprinzip befolgt, d. h. auf einem chemisch eng umgrenzten Gebiet durch geringe Variationen mannigfaltige physiologische Wirkungen zu erzielen pflegt, so liegt gerade darin ein typischer Zug im Chemismus der Natur, die vielleicht doch in verschiedenen Tierarten chemisch verschiedene, aber physiologisch gleichartig wirkende Hormone produzieren könnte.