

Hans-Georg Peukert*

Adolf Butenandt

Forscherjahre in Danzig

Nach der Verleihung des Friedens-Nobelpreises im Jahre 1936 an *Carl von Ossietzky* war es durch ein Reichsgesetz deutschen Staatsbürgern seitdem verboten, Nobelpreise anzunehmen. Den Nobelpreis für Chemie 1939 erhielten *Adolf Butenandt* für seine Arbeiten zur Isolierung und chemische Ermittlung der Sexualhormone und *Leopold Ružička* für seine Forschungen über vielgliedrige Ringsysteme und Polyterpene. In der deutschen Presse durften auf Anweisung von *Joseph Goebbels* die Verleihung der Nobelpreise nicht erwähnt werden. Preis und Urkunde wurden *Butenandt* formlos erst im Jahre 1947 in Frankfurt durch den Konsul Schwedens überreicht.

Wesentliche Vorarbeiten zur Chemie der Sexualhormone wurden von *Butenandt* und seinen Mitarbeitern an der Technischen Hochschule Danzig durchgeführt. Die TH Danzig war in der Freistaatzeit um internationale Anerkennung bemüht. Eine beachtliche Anzahl bedeutender Professoren lehrte und forschte hier: *Hermann Stremme* vertrat die Mineralogie und Geologie, *Walter Kosel* die Experimentalphysik, *Karl Jellinek* die Analytische Chemie; durch Emeritierung von Prof. Dr. *Alfred Wohl*, Geheimer Regierungsrat, im Jahre 1933 wurde der Lehrstuhl für Organische Chemie frei. Auf diesen Lehrstuhl wurde *Adolf Butenandt* berufen.

Die damalige Wirtschaftskrise und die zunehmende Konkurrenz des Hafens Gdingen führten zu einer Schwächung der Danziger Wirtschaft und damit auch zu einer Verknappung der finanziellen Mittel für die Technische Hochschule. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft stellte nach 1933 keine Gelder für *Butenandt* zur Verfügung, da er für die Nationalsozialisten als politisch unzuverlässig galt. Erst zwei Jahre später kam finanzielle Unterstützung durch die Rockefeller Foundation, die *Butenandt* auch zu einer Reise durch die USA und Kanada einlud. Einen unmittelbar vor Übersiedlung von Danzig nach Berlin an ihn ergangenen Ruf auf den Lehrstuhl für Biologische Chemie an der Harvard University lehnte er ab.

In den Kellerräumen des Chemischen Instituts der Technischen Hochschule Danzig (Abb. 1) wurden die entsprechenden, heute bescheiden anmutenden, Einrichtungen für seine biochemischen Forschungen geschaffen.

Als im Jahre 1933 die Berufung *Butenandts* auf den Lehrstuhl für Organische Chemie an der TH Danzig erfolgte, war der Senat der Freien Stadt Danzig unter dem Senatspräsidenten *Ziehm* noch nicht nationalsozialistisch. Ende Sommersemester 1933 flog *Butenandt* von Berlin nach Danzig; in der Nacht vor seiner Ankunft waren jedoch die Nationalsozialisten in Danzig an die Macht gekommen. Zwar war die Ernennungsurkunde bereits ausgefertigt, doch hatte der Kultussenator noch nicht unterschrieben. Der nationalsozialistische Kultussenator *Böck* konnte sich erst nach mehreren Tagen zur Unter-

* Studiendirektor a.D. Dr. Hans-Georg Peukert, Universität Hamburg.

schrift entschließen. In späterer Zeit hat sich jedoch ein gutes Verhältnis zwischen dem Senator und der Technischen Hochschule aufgebaut.

Es erhebt sich die Frage, warum im Freistaat Danzig die Nationalsozialisten an die Macht gekommen sind. Viele Danziger hatten wohl auf eine Gesundung der wirtschaftlichen Lage gehofft, die in bescheidenem Maße tatsächlich auch eingetreten ist. Vor allem aber hoffte die Bevölkerung auf eine Rückkehr in das Deutsche Reich oder wenigstens auf einen Anschluß an das isolierte Ostpreußen.

Die politischen Verhältnisse in der Freistaatzeit mit einem nationalsozialistischen Senat waren anders als im Reich. Zunächst war die Freiheit der Bürger nicht eingeschränkt, es gab sogar eine Pressefreiheit und vorerst auch keine Gleichschaltung. Der Nationalsozialismus im Freistaat war damit keineswegs vergleichbar mit dem im Deutschen Reich, insbesondere mit dem in Berlin und anderen Großstädten. Erst nach seiner Übersiedlung nach Berlin im Jahre 1936 hat *Butenandt* den Nationalsozialismus richtig kennengelernt.

Dr. *Hermann Rauschnig* wurde nach den Volkstagswahlen am 28. Mai 1933 Senatspräsident eines nationalsozialistischen Senates (die Nationalsozialisten erhielten mit 50,03% der abgegebenen Stimmen die absolute Mehrheit), doch schon nach kurzer Zeit gab es u.a. durch seine polenfreundliche Politik Konflikte mit dem politisch einflußreicheren Gauleiter *Albert Forster*, der ein bedingungsloser Anhänger *Hitlers* war. *Rauschnig* trat 1934 zurück, *Greiser* wurde sein Nachfolger.

Adolf Friedrich Butenandt wurde am 24. März 1903 in Lehe (heute zu Bremerhaven gehörend) geboren; bei seiner Berufung 1933 war er somit 30 Jahre alt, wirkte aber noch viel jünger. Als er vor Aufnahme der Lehrtätigkeit den Rektor der Technischen Hochschule aufsuchen wollte, wurde er von der Sekretärin für einen Studenten gehalten und zunächst zurückgewiesen.

In der Lehre mußte er an der vergleichsweise kleinen Technischen Hochschule, die im Gründungsjahr 1904 für 600 Studenten ausgelegt war und an der in den 1930er Jahren ca. 2000 Studenten immatrikuliert waren, die gesamte Organische Chemie und die Technische Chemie der organischen Verbindungen vertreten. Um in diesen Fachgebieten Vorlesungen und Praktika abzuhalten, waren umfangreiche Vorbereitungen und manche Einarbeitung in ihm weniger bekannte Gebiete der Chemie erforderlich.

An der mathematisch-naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Göttingen hatte *Butenandt* im Jahre 1927 promoviert mit einer Arbeit "Über die chemische Konstitution des Rotenons, des physiologisch wirksamen Bestandteils der *Derris elliptica*." Rotenon ist ein Insektizid aus der Wurzel eines Hülsenfrüchtlers, der in Asien und Afrika heimisch ist. Das Insektizid Pyrethrum enthält z.B. Rotenon. Zwei Jahre später wechselte er das Arbeitsgebiet und widmete sich Forschungen über männliche Sexualhormone. Die Beschäftigung mit den Steroidhormonen, zu denen die Sexualhormone gehören, wurde dann in Danzig fortgesetzt.

Mit einer Arbeit über "Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon" habilitierte sich *Butenandt* 1931 in organischer und biologischer Chemie an der Universität Göttingen im Alter von erst 28 Jahren. Im gleichen Jahre wurde er zum Privatdozenten ernannt, was ihm die *venia legendi*, also die Lehrbefugnis, jedoch keine Einkünfte brachte. Das Jahr 1931 war für ihn ein weiterer Höhepunkt: er heiratete *Erika von Ziegner*. Aus dieser Ehe gingen 5 Töchter und 2 Söhne hervor. Bereits 1932 war *Butenandt* international bekannt. Im Jahre 1933 verließ er Göttingen und siedelte, wie schon mehrfach erwähnt, in die Freie Stadt Danzig über. Im Uphagenweg (Abb. 2) im Stadtteil Langfuhr fand er eine Wohnung im Hause einer jüdischen

Familie, zu der sich bald zum Ärger seiner politisch auf den Nationalsozialismus ausgerichteten Kollegen ein freundschaftliches Verhältnis entwickelte. Die junge Familie *Butenandt* hatte den Wunsch, ein Heim mit Garten ihr eigen zu nennen und zog bald in ein Haus im Torgauer Weg (Abb. 2) im Stadtteil Langfuhr-Nord. In Langfuhr entwickelte sich seine Liebe zu Pferden, er lernte das Reiten und kaufte aus polnischer Zucht eine Stute, die später auch mit nach Berlin übersiedelte.

Dem Umzug nach Danzig folgte seine ganze Göttinger Arbeitsgruppe, einige Doktoranden und ein großer Bestand an Tieren, die für die in Danzig geplanten biochemischen Untersuchungen erforderlich waren. Hier vergrößerte sich der Arbeitskreis auch durch Aufnahme von Wissenschaftlern aus dem Ausland. *Butenandt* wurde Mittelpunkt dieser Gemeinschaft von Forschern, die kaum jünger waren als er.

Zum Verständnis der Arbeiten *Butenandts* über Sexualhormone sei an dieser Stelle eine knappe, sehr vereinfachte Darstellung der wichtigsten Sexualhormone und ihrer biologischen Funktionen gegeben. Auf die beim Vortrag projizierten farbigen Abbildungen muß hier allerdings verzichtet werden.

Die Androgene oder androgenen Sexualhormone sind männliche Keimdrüsenhormone, die chemisch, wie wir heute wissen, zu den Steroiden gehören. Die wichtigsten Vertreter sind Testosteron und Androstendion, die u.a. für die Vitalität der Spermien verantwortlich sind. Die Biosynthese erfolgt in den *Leydigischen* Zwischenzellen der Tubuli seminiferi contorti (Samenkanälchen) der Testes (Hoden). Ausgangsprodukt ist das endogen gebildete Cholesterin. Die komplizierte Steuerung der Biosynthese erfolgt durch die Hypophyse (Hirnanhangsdrüse). Abgebaut werden die Androgene in der Leber zu verschiedenen Abbauprodukten, zum Beispiel zu dem noch erhebliche androgene Wirksamkeit zeigenden Androsteron. Diese Inaktivierungsprodukte werden dann ausgeschieden.

Auch bei der Frau erfolgt die Regulation der Hormone durch die Hypophyse, die ihrerseits durch Releasing-Hormone vom Hypothalamus (kleiner, stammesgeschichtlich alter und nicht genau abgrenzbarer ventraler Teil des Zwischenhirns der Wirbeltiere) gesteuert wird. Die Reifung eines Follikels in einem der beiden Ovarien wird durch das Follikelstimulierende Hormon (FSH) ausgelöst. Der reifende Follikel produziert die Follikelhormone, das sind Hormone aus der Gruppe der Östrogene, wobei das physiologisch wirksame Östrogen das Östradiol ist. Der Abbau erfolgt in der Leber durch Dehydrierung zu Östron bzw. durch Hydroxylierung zu Östriol. Das Östradiol inhibiert über den Hypothalamus die Ausschüttung von FSH und regt über den gleichen Weg die Produktion des luteinisierenden Hormons (LH) an. Die Ovulation wird bei einer bestimmten Konzentration beider Hormone, vor allem aber durch den LH-Peak, ausgelöst; danach wandelt sich der Follikel in den Gelbkörper (Corpus luteum) um. Die Gonadotropinhormone FSH und LH sind Glykoproteine und haben mit den Steroidhormonen chemisch nichts zu tun. Die Östrogene sind ihrer Wirkung nach Wuchsstoffe und sind in diesem Zusammenhang für den Aufbau der Uterusschleimhaut (Endometrium) in der Proliferationsphase verantwortlich. Das Corpus luteum bildet das Gelbkörperhormon Progesteron, das eine Umwandlung der Uterusschleimhaut in der Sekretionsphase zur Vorbereitung für die Einnistung der befruchteten Eizelle (Zygote) bewirkt. Das Inaktivierungsprodukt ist das Pregnandiol-Glucuronid, das im Harn ausgeschieden wird.

Zweifelloos war ein Höhepunkt der Arbeiten über Steroidhormone die Isolierung des Corpus-luteum-Hormons (Gelbkörperhormon, Progesteron). Da im Harn keine entsprechende Aktivität zu finden war, wurde ein Extrakt aus den Ovarien vom Schwein hergestellt und die Aktivität an Kaninchen getestet. Bei Anwesenheit des Hormons ließ sich

im Uterus des Kaninchens die Sekretionsphase nachweisen. Das Verfahren, aus Schweine-Ovarien den gewünschten Extrakt herzustellen, war sehr aufwendig und konnte in den Danziger Laboratorien nicht geleistet werden. Die technische Aufarbeitung übernahm *Schering*. Aus etwa 1 000 kg Schweine-Ovarien ließen sich 20 g einer öligen Substanz gewinnen, die mit Semicarbazid (auch ein Nachweismittel für Ketone und Aldehyde) gefällt das Roh-Semicarbazon ergab, das einer Destillation und fraktionierten Kristallisation unterzogen wurde. Das Produkt von 20 mg ist das reine Hormon. Als Summenformel wurde $C_{21}H_{30}O_2$ ermittelt, was wieder auf ein Steroid deutete und eine nahe Verwandtschaft zum Pregnandiol ($C_{21}H_{36}O_2$) aufwies. Das Pregnandiol war bereits bekannt, es ließ sich aus dem Harn von Schwangeren isolieren.

Schon bei seinen Arbeiten im Jahre 1930 hatte *Butenandt* zeigen können, daß im Kohlenwasserstoff-Grundgerüst Pregnan vier hydrierte Ringe vorliegen. Pregnan ist ein gesättigter C_{21} -Kohlenwasserstoff mit Steroidgerüst ($C_{21}H_{36}$), der am C-17-Atom eine Ethyl-Gruppe trägt; Pregnan ist eine Vorstufe der Gestagene, also der Gelbkörperhormone. Seine Vermutung, daß hier ein gleiches Ringsystem vorliegt wie bei Sterinen und Gallensäuren, wird später bewiesen. Ein Jahr später weist *Butenandt* nach, daß männlicher Harn kein Pregnandiol enthält. Ob ein Zusammenhang von Pregnandiol und dem weiblichen Sexualhormon vorliegt, sollen weitere Untersuchungen zeigen. *Butenandt* formuliert sehr vorsichtig. Heute wissen wir: Pregnandiol ist das Inaktivierungs- und Ausscheidungsprodukt des Schwangerschaftshormons Progesteron.

Die Arbeiten zur Struktur der Androgene werden 1933 ebenfalls wieder aufgenommen. Durch Abbau von Sterinen und Gallensäuren will man das Androsteron gewinnen. Auf diesem Gebiet ist die Arbeitsgruppe um Ruzicka in Zürich erfolgreicher gewesen; allerdings muß festgestellt werden, daß *Butenandt* bereits zuvor die Summenformel und die Zugehörigkeit des Androsterons zur Steroidreihe vermutete (Abb. 3).

Die chemische Struktur eines Naturstoffes gilt erst als gesichert, wenn es gelingt, den Stoff durch eine Synthese oder wenigstens Partialsynthese darzustellen. Folgerichtig schlossen sich nun Arbeiten zum Beweis der Strukturen an. Androsteron und Progesteron wurden partialsynthetisch dargestellt, jedoch nicht Östron und Östradiol. *Butenandt* wählte als Edukt das Cholestanon, das er einer Bromierung unterzog. Schon hier setzten große Schwierigkeiten ein, da die Struktur jeder bromierten Verbindung nachgewiesen werden mußte. Man muß bedenken, daß damals die heute üblichen physikalisch-chemischen Methoden nicht zur Verfügung standen. Nach langen Versuchsreihen erhielt man das Cholesta-1.4-dien-3-on, bei dem auch bei höheren Temperaturen die gewünschte Abspaltung von Methan nicht eintrat. Damit gelang die Reaktion zum Östron nicht. Erst bei *Schering* erhielt man aus der Vorstufe 17-Hydroxy-androsta-1.4-dien-3-on das Östradiol in einer Ausbeute von 60%.

Darüber hinaus beschäftigte sich die Arbeitsgruppe um *Butenandt* mit der Herstellung von Sexualhormonen zu therapeutischen Zwecken. Da die Isolierung aus Harn und Schweineovarien aufwendig und teuer ist, begann man mit Synthesen aus Cholesterin und pflanzlichen Sterinen.

Die Biogenese der Steroidhormone hat *Butenandt* im Jahre 1936 in einem Schema dargelegt (Abb. 4), dessen Grundkonzept er bereits 4 Jahre vorher entwickelte. Die Kernaussage dieses Konzeptes besagt, daß sich alle Steroidhormone durch Abbau von Cholesterin ergeben. Diese Erkenntnis war für die damalige Zeit überraschend und unerwartet: wichtige Botenstoffe (eben die Hormone) leiten sich von ubiquitär vorkommenden chemischen Stoffen ab.

Im Organismus konnte man die Biogenese der Steroidhormone allerdings noch nicht nachweisen; geeignete und Erfolg versprechende Methoden waren aber bereits in der Entwicklung. *Rudolf Schönheimer* (1898 - 1941, seit 1934 in den USA) wendete die Isotopen-Methode an, indem er zur Markierung das Wasserstoffisotop Deuterium oder ein Stickstoffisotop benutzte. Wenn z.B. im Tierversuch ein mit Deuterium markiertes Cholesterin verwendet wird, so muß man Deuterium in allen Abbauprodukten des Cholesterins finden, während Verbindungen, deren Biogenese auf andere Grundkörper als Cholesterin zurückgehen, frei von Deuterium sein müssen.

Eine Zusammenarbeit mit *Schönheimer* war geplant, konnte aber durch die Umsiedlung *Butenandts* nach Berlin nicht realisiert werden. Außerdem verbot der NS-Staat eine Zusammenarbeit mit jüdischen Emigranten.

Eine der letzten im Chemischen Institut der Technischen Hochschule Danzig begonnenen Arbeiten erstreckte sich auf das Pregnandiol, dem Inaktivierungs- und Ausscheidungsprodukt aus dem Harn von Schwangeren. Dieses war ja bereits vor Darstellung des weiblichen Sexualhormons isoliert worden; seine Struktur war ebenfalls bekannt.

An dieser Stelle kann gezeigt werden, daß die Arbeiten von *Butenandt* später praktische Bedeutung für die Medizin erlangt haben. Als Indikator bei der Bestimmung des endogenen Hormonspiegels hatte das Pregnandiol Interesse gewonnen. Heute dient es auch zur Überwachung von Risikoschwangerschaften (in der Regel ab der 28. Schwangerschaftswoche).

Die photometrische Bestimmung der Gesamtöstrogene im Harn ist heute eine Routineuntersuchung. Östriol kann auch im Serum bestimmt werden. Die individuelle Schwankung ist bei gesunden Schwangeren relativ hoch; niedrige Werte sprechen dagegen für eine Notsituation des Föten, deren Ursachen sehr verschieden sein können (z.B. Uteroplazentare vaskuläre Insuffizienz, Diabetes mellitus, Unterernährung, Hypoxie, häufig auch bei Raucherinnen nachweisbar). Beim Föten können in diesem Fall verschiedene Fehlbildungen auftreten.

Der funktionelle Zusammenhang zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung war Thema späterer Arbeiten *Butenandts* in Danzig. Allgemeines Interesse fand damals die Entdeckung, daß oft eine einzige Doppelbindung (Abb. 5) oder die Umwandlung einer Oxogruppe in eine Hydroxylgruppe entscheidet, ob ein Steroid zum männlichen oder weiblichen Sexualhormon wird. Die Frage, wie dieser Unterschied zustande kommt, wurde damals nicht gestellt. Rezeptormoleküle waren noch nicht bekannt.

Im Jahre 1936 siedelte *Butenandt* nach Berlin über. Bis Kriegsende war er Direktor des Kaiser-Wilhelm-Instituts für Biochemie in Berlin-Dahlem. Ab 1945 war er zunächst Direktor des Physiologisch-chemischen Instituts der Universität in Tübingen und ab 1949 Direktor des Max-Planck-Instituts (als Nachfolgerinstitution des Kaiser-Wilhelm-Instituts) in Tübingen. Das MPI wird später nach München (Martinsried) verlegt. Von 1960 - 1972 war *Butenandt* Präsident der Max-Planck-Gesellschaft zur Förderung der Wissenschaften. In dieser Zeit befaßte er sich mit Forschungen zur chemischen Struktur von Viren und mit biochemischen Grundlagen der Krebsentstehung.

Die Forschungen *Butenandts* haben in der Gynäkologie zwei bedeutsame Anwendungsbereiche ermöglicht:

1. Auf seine Grundlagenforschungen geht die Behebung von Zyklusstörungen (z.B. verschiedene Formen der Amenorrhoe, der Dysmenorrhoe) durch die Östrogen-Gestagen-Substitution zurück.

Gilbert Gornig (Hrsg.), Deutsch-polnische Begegnung zu Wissenschaft und Kultur, Schriftenreihe der Danziger Naturforschenden Gesellschaft, 1998, Bd. 2, S. 47-52.

2. Ebenfalls ist die Behebung der Störungen in der Menopause durch Anwendung einer Substitutionstherapie mit Östron-Präparaten wie Estron, Folliculin (3-Hydroxy-1,3,5 (10)-estra-trien-17-on) auf diese Grundlagenforschungen zurückzuführen. Die Präparate bilden einen gewissen Schutz vor Kreislaufstörungen mit Hitzewallungen, Stimmungslabilität, Schlafstörungen, Tachykardie, Osteoporose.

Butenandt starb am 18. Januar 1995 im Alter von fast 92 Jahren.

In seinem Nachruf steht:

- "Er half den Frauen der Welt und veränderte ihr Leben." -

Literatur:

Danziger Hochschulführer 1930 / 31, hrsgg. von der Deutschen Studentenschaft der Technischen Hochschule Danzig; *Dohmen, Karin*, Hormone. Aulis Verlag Deubner & Co, Köln 1995; *Karlson, Peter*, Adolf Butenandt. Biochemiker, Hormonforscher, Wissenschaftspolitiker. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1990; Lexikon der Naturwissenschaftler. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg 1996; *Ruhnau, Rüdiger*, Die Freie Stadt Danzig 1919 - 1939, Kurt Vowinckel Verlag KG, Berg am See 1979; *Schmidt, F. Robert*; *Thews, Gerhard*, Physiologie des Menschen. Springer Verlag, Berlin 1985; *Stryer, Lubert*, Biochemie Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft Heidelberg 1990; *Thomas, Lothar* (Hrsg.), Labor und Diagnose Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. Die Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg 1988.