

107. Geschlechtsfunktion und Serum-Cholinesterase des Menschen.

3. Mitteilung über Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Fermenten¹⁾²⁾
von E. Albert Zeller, Hans Birkhäuser, Hubert v. Wattenwyl und Robert Wenner.

(2. VII. 41.)

Bei einer Anzahl Tierarten: Ratte¹⁾³⁾⁴⁾, Meerschweinchen⁵⁾, Maus⁴⁾⁵⁾ und Frosch⁶⁾ wurden Unterschiede der Aktivität der Cholinesterase (ChE) zwischen beiden Geschlechtern gefunden. So sind in der Leber der Ratte die ChE-Werte bei juvenilen Tieren in beiden Geschlechtern gleich hoch, um in der Geschlechtsreifung beim Weibchen auf das Mehrfache anzusteigen, während die Werte bei den Männchen sich nicht so deutlich verändern. Kastrierte Weibchen weisen die gleiche ChE-Aktivität auf wie die Männchen, während kastrierte Weibchen, die mit Follikelhormon behandelt wurden, hinsichtlich ihrer Leber-ChE den reifen Weibchen glichen. Corpus luteum-Hormon hatte nicht die gleiche Wirkung. In der Gravidität nahm die ChE nochmals zu.

In diesem Zusammenhang interessierte uns die Frage, ob beim Menschen sich ähnliche Unterschiede der ChE zwischen beiden Geschlechtern im Serum finden lassen würden, und ob diese wie bei der Ratte durch das Follikelhormon bedingt seien, womit die Bestimmung der Serum-ChE als eine einfache Methode herangezogen werden könnte, um einen Einblick in die hormonalen Verhältnisse zu gewinnen.

Methodik.

Wir verwendeten die manometrische Bestimmung der ChE nach Ammon⁷⁾, die in einer früheren Arbeit ausführlich geprüft und beschrieben worden ist⁸⁾. Es dürfte sich bei dieser um die genaueste und um eine verhältnismässig einfache ChE-Methode handeln. Die Spaltung des Acetylcholins geschieht in einer Hydrogencarbonatlösung, in der jede in Freiheit gesetzte Molekel Essigsäure eine Molekel Kohlendioxyd in den Gasraum des Versuchsgefäßes übertragen lässt. Es werden in den nachfolgenden Tabellen die Anzahl mm³ Kohlendioxyd angegeben, die in 60 Minuten gebildet werden,

¹⁾ 2. Mitteilung: E. A. Zeller und H. Birkhäuser, *Helv.* **24**, 120 (1941).

²⁾ Vorläufige Mitteilung: E. A. Zeller, H. Birkhäuser, H. v. Wattenwyl und R. Wenner, *Science* (im Druck).

³⁾ H. Birkhäuser und E. A. Zeller, *Helv.* **23**, 1460 (1940).

⁴⁾ J. M. R. Beveridge und C. C. Lucas, *Science* **93**, 356 (1941).

⁵⁾ E. A. Zeller, H. v. Wattenwyl und R. Wenner, unveröffentlicht.

⁶⁾ Wense und Grauzner, *Z. vergleich. Physiol.* **27**, 316 (1939).

⁷⁾ R. Ammon, *Arch. ges. Physiol.* **233**, 486 (1933).

⁸⁾ H. Birkhäuser, *Helv.* **23**, 1071 (1940).

und die nach der zitierten Arbeit ein gutes Mass für die Aktivität der ChE bilden.

Das frische Blut wurde nach der Gerinnung zentrifugiert und das Serum mit dem fünffachen Volumen Hydrogencarbonat-Ringer verdünnt, und von dieser Verdünnung $0,5 \text{ cm}^3$ in den seitlichen Anhang eingefüllt, während in den Hauptraum des kegelförmigen Gefäßes $1,5 \text{ cm}^3$ einer 0,4-proz. Acetylcholin-Lösung in Hydrogen-carbonat gegeben wurde. Die Gefäße wurden nach Befestigung am Manometer mit einem Gasgemisch von 95 % N_2 und 5 % CO_2 durchströmt.

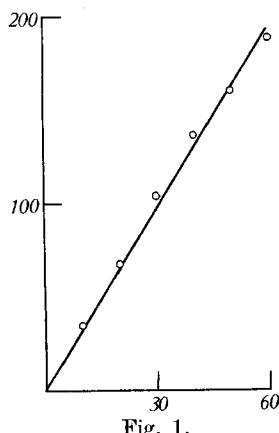


Fig. 1.

Spaltung von Acetyl-cholin durch Serum-Cholinesterase.

In Fig. 1 ist ein typischer Versuch dargestellt, aus dem hervorgeht, dass der Reaktionsverlauf während der ersten Stunde durch eine Gerade annähernd wiedergegeben werden kann, sodass es erlaubt ist, die Aktivität durch den 60-Minutenwert anzugeben. In der Mehrzahl der Fälle wurden Doppelversuche durchgeführt, die innerhalb der für diese Fermentversuche üblichen Grenzen miteinander übereinstimmten.

1. Die Serum-Cholinesterase beim weiblichen Geschlecht.

In der Fig. 2 sind die Cholinesterasewerte für weibliche Personen verschiedenen Alters dargestellt. Aus dieser geht ohne weiteres hervor, dass vor Eintritt der Geschlechtsreife die Werte im Durchschnitt über 300 mm^3 liegen, während derselben zwischen 200 und 300 und bei Aufhören der Geschlechtsfunktion wieder wesentlich über 300. Die Streuungsbreite ist für ein Ferment verhältnismässig klein. Die Aktivität ist für ein bestimmtes Individuum sehr konstant, wie aus den Zahlen in Tabelle 1 hervorgeht, die dadurch gewonnen wurden, dass bei drei gesunden Frauen während eines ganzen Menstruationscyclus die ChE mehrmals bestimmt wurde.

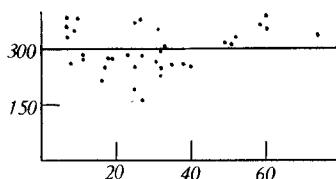


Fig. 2.

Serum-Cholinesterase bei Frauen verschiedenen Alters.
Abszisse: Alter. Ordinate: $\text{mm}^3 \text{ CO}_2$ in 60 Minuten.

Tabelle 1.

Wiederholte Bestimmung der Serum-Cholinesterase während eines ganzen Menstruationscyclus.

Tag des Menstruationscyclus	Bö. 25 J.	Na. 31 J.	Wa. 32 J.	Tag des Menstruationscyclus	Bö. 25 J.	Na. 31 J.	Wa. 32 J.
1	235			15	252		
3	243			17			207
4			208	18			225
5		271		20	237	262	
7	246			23		266	
9		272	227	24	259		
10	237			25			222
13		238	247	28		271	234

Die Werte schwanken für ein und dieselbe Person innerhalb enger Grenzen, wie die fettgedruckten Maxima und Minima ergeben. Die einzige Gesetzmässigkeit scheint darin zu bestehen, dass in allen drei Fällen die höchsten und die niedrigsten Werte beisammen liegen, und dass die erstern den letztern vorangehen. In einem analogen Versuch mit 3 andern Frauen schwankten die Werte innerhalb einer Menstruationsperiode zwischen 296—319, 333—385, 261—287.

Aus diesen Ergebnissen geht eindeutig hervor, dass auch beim Menschen die ChE von der Funktion des weiblichen Geschlechtsapparates abhängig ist, und dass die Serum-Cholinesterase für ein betreffendes Individuum eine charakteristische Grösse besitzt.

Die Abhängigkeit von der Tätigkeit der Ovarien geht auch daraus hervor, dass nach Kastration ausnahmslos sehr hohe ChE-Werte zu finden sind (Maximum 386 mm³ CO₂), wie sie sonst Frauen über 50 Jahren entsprechen. Interessanterweise waren bei 2 Frauen mit ausgedehntem Ovarialcarcinom die niedrigsten Werte anzutreffen, die überhaupt bisher gefunden wurden, nämlich 79 und 125 mm³. Bei verschiedenen Affektionen wurden ebenfalls sehr deutlich abweichende Werte gefunden, wie das in einer späteren Mitteilung an anderer Stelle gezeigt werden soll.

2. Serum-Cholinesterase in der Schwangerschaft.

Wie aus den Zahlen der Tabelle 2 hervorgeht, ist die Serum-ChE in der Schwangerschaft allgemein etwas niedriger. Die Zahl der untersuchten Fälle ist allerdings klein, aber trotzdem lässt sich mit einiger Sicherheit sagen, dass die Unterschiede zu den übrigen Frauen der Geschlechtsreife signifikant sind (vgl. Diskussion der Ergebnisse).

Tabelle 2.
Serum-Cholinesterase bei schwangern Frauen.

No.	Schwanger-schaftsmonat	mm ³ CO ₂ /Stunde	No.	Schwanger-schaftsmonat	mm ³ CO ₂ /Stunde
1	V	263	5	V—VI (Abort)	176
2	V	290	6	VIII	230
3		270	7	VII	152
4		193	8	VII	231

3. Die Serum-Cholinesterase beim männlichen Geschlecht.

In analoger Weise wie beim weiblichen Geschlecht sind die Serum-ChE-Werte graphisch dargestellt worden (Figur 3).

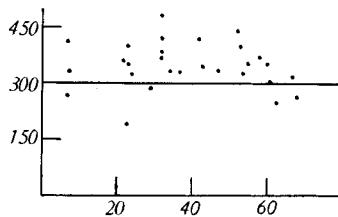


Fig. 3.

Serum-Cholinesterase beim männlichen Geschlecht.

Abszisse: Alter, Ordinate: $\text{mm}^3 \text{ CO}_2$ in 60 Minuten.

Die Figur zeigt hier ein ganz anderes Bild als beim weiblichen Geschlecht. Mit wenigen Ausnahmen liegen die Werte über 300 mm^3 Kohlendioxyd, während sie bei den geschlechtsreifen Frauen mit wenigen Ausnahmen unter diesem Wert lagen. Bei Männern mit einem Alter von über 60 Jahren nimmt die ChE ab, was auf einen Einfluss auch des männlichen Geschlechtshormons auf die ChE hinweist.

Zusammenfassung und Diskussion der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der Serum-ChE-Bestimmungen an gesunden Menschen sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst.

Tabelle 3.

Statistische Auswertung der Serum-ChE-Bestimmungen an normalen Menschen.

σ = mittlere Abweichung der Einzelbestimmung, $(\sigma = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}})$,

ε = mittlere Abweichung des Mittelwertes $(\varepsilon = \frac{\sigma}{\sqrt{n}})$.

Bezeichnung	Geschlecht und Alter	Anzahl der Fälle	Mittelwert M	σ	ε
♀ 1	Mädchen unter 14 J. . .	7	334	49	18,6
♀ 2	Frauen, geschl. reif . . .	21	270	53	11,6
♀ 3	Frauen, schwanger . . .	8	225	49	17,2
♀ 4	Frauen über 48 J. . . .	12	326	41	14,7
♂ 1	Knaben unter 14 J. . .	3	338	70	40
♂ 2	Männer, geschl. reif . .	22	359	60	13
♂ 3	Männer über 60 J. . . .	4	285	32	16

In der Tabelle 4 ist die Grösse $A = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2}}$ berechnet worden.

Sie gibt bekanntlich die Möglichkeit, ein Urteil darüber zu gewinnen, ob die Mittelwerte zweier Versuchsreihen zufällig oder wirklich von einander verschieden sind. Die Differenz wird als signifikant bezeichnet, wenn sie mindestens den Wert 2 besitzt.

Tabelle 4.

Vergleich der Serum-ChE zwischen den verschiedenen Altersstufen und Geschlechtern.

Bezeichnung	Δ
♀ 2/♂ 2	5
♀ 1/♀ 2	2,9
♀ 2/♀ 4	3,0
♀ 2/♀ 3	2,2
♂ 1/♂ 2	0,5
♂ 2/♂ 3	3,6

Die oben stehenden Tabellen lassen ohne weiteres erkennen, dass der Serum-ChE-Gehalt von Männern von dem der Frauen wesentlich verschieden ist. Bei früheren Untersuchungen sind keine derartigen Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern gefunden worden. Allerdings wurde damals eine biologische Methode der ChE verwendet¹⁾.

Bei der Frau ist die Abgrenzung der durch die Geschlechtsreife bestimmten Altersstufen durch die ChE recht deutlich. Beim Eintritt der Geschlechtsreife tritt eine Senkung, nach Aufhören der Geschlechtsfunktion eine Erhöhung der Serum-ChE auf. Auch der Durchschnittswert für die schwangeren Frauen liegt deutlich unter dem der übrigen Frauen.

Beim männlichen Geschlecht lässt sich wegen der geringen Zahl der untersuchten Fälle das jugendliche Alter noch nicht mit Sicherheit vom reifen abgrenzen, umso deutlicher aber die Altersstufen von unter- und oberhalb 60 Jahren. Wir erhalten so eine gerade gegenläufige Bewegung der Serum-ChE bei beiden Geschlechtern, indem sie in der Geschlechtsreife beim Manne gegenüber den andern Lebensaltern erhöht, bei der Frau erniedrigt ist.

Analoge Erfahrungen wurden früher an Ratten gemacht. Bei diesen bedingt die Geschlechtsreifung ein besonders beim Weibchen stark ausgeprägtes Ansteigen der ChE. Beim Männchen ist sie weniger deutlich, doch sind die Unterschiede zwischen unreifen (weniger als 6 Monate alten) und reifen Männchen signifikant. Aus der Tabelle 2 der ersten Mitteilung²⁾ ergibt sich für Δ der Wert von 2,5. Wird die weibliche Ratte kastriert, so sinkt die ChE auf die den juvenilen Tieren entsprechende Stufe, erhält sie nach der Kastration Follikelhormon, so werden die Werte normal. Corpus luteum-

¹⁾ v. Verébely jun., Klin. Wschr. **14**, 11 (1936).

²⁾ H. Birkhäuser und E. A. Zeller, Helv. **23**, 1460 (1940).

Hormon ist wirkungslos, wenn es allein verabreicht wird. In der Gravidität, die mit einer sehr grossen Produktion von Follikelhormon einhergeht, findet sich eine entsprechende nochmalige Steigerung der ChE. Diese Versuche zeigen, dass die bei der Ratte gefundenen geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der ChE auf die Einwirkung des Follikelhormons zurückzuführen sind. Wir dürfen deshalb annehmen, dass auch bei der Frau das Follikelhormon die bewegende Ursache ist. Der Einwand, dass in einem Fall die Serum-, im andern Fall die Leber-ChE untersucht worden ist, fällt dahin, seitdem erst kürzlich *Beveridge* und *Lucas* (l. c.) gezeigt hatten, dass die gleichen Unterschiede zwischen den beiden Geschlechtern und Altersstufen im Serum der Ratte zu finden sind, wie sie in der ersten und zweiten Mitteilung dieser Untersuchungsreihe für die Leber dieses Tieres beschrieben wurden.

Mit dem Nachweis des Absinkens der Serum-ChE während der Schwangerschaft ist neben der Diamin-oxydase¹⁾ ein weiteres Ferment des Basenstoffwechsels im Serum bekannt geworden, das sich unter der Schwangerschaft verändert. Nur sind die Unterschiede zwischen Schwangern und Nichtschwangern nicht derart, dass daraus wie bei der Diamin-oxydase eine fermentchemische Diagnostizierung der Schwangerschaft entwickelt werden könnte²⁾.

Die in dieser Arbeit zum ersten Male für den Menschen festgestellte Abhängigkeit der ChE von der Funktion des Geschlechtsapparates muss bei künftigen Untersuchungen über die normale und pathologische Verteilung und Aktivität der ChE berücksichtigt werden. Es dürfen nur die Werte miteinander verglichen und in Beziehung zueinander gesetzt werden, die vom gleichen Geschlecht und von der gleichen Altersgruppe herstammen.

Einerseits sollte sich eine rationelle Therapie mit den heute in ausgedehntem Masse verwendeten Sexualhormonen auf die genaue Kenntnis des Hormonspiegels stützen, anderseits bereitet die direkte Bestimmung der Sexualhormone im Körper noch erhebliche Schwierigkeiten. Jede Methode, die, wie die manometrische Bestimmung der Serum ChE, welche einfach und rasch durchgeführt werden kann, einen Einblick in die hormonalen Verhältnisse verspricht, scheint uns daher von allgemeinerem Interesse. Wir sind damit beschäftigt, diese Beziehungen zwischen ChE und Sexualhormonen beim Menschen weiter aufzuklären.

Zusammenfassung.

1. Zwischen Frau und Mann besteht ein ausgeprägter Unterschied im Cholinesterase-Gehalt des Serums. Während der Zeit der

¹⁾ 10. Mitteilung: *E. A. Zeller*, Helv. **24**, 539 (1941).

²⁾ *E. Werle* und *G. Effkemann*, Arch. Gynäk. **170**, 82, 173 (1940); *E. A. Zeller*, *H. Birkhäuser*: Schweiz. med. Wschr. **70**, 975 (1940); *E. A. Zeller*, Helv. **23**, 1509 (1940); *E. A. Zeller*, Klin. Wschr. **20**, 220 (1941).

Geschlechtsreife ist der Cholinesterase-Wert beim Mann im Mittel um ein Viertel höher als bei der Frau.

2. Bei der Frau nimmt der ChE-Gehalt des Serums beim Auftreten der Produktion von Sexualhormonen ab, um beim Aufhören derselben wieder auf den ursprünglichen Wert anzusteigen.

3. Beim Manne findet nach dem 60. Altersjahr eine Abnahme der Serum-ChE statt.

4. Es wird die Ursache dieser Veränderungen der ChE im Zusammenhang mit den früheren ausgedehnten Versuchen an der weissen Ratte diskutiert und einige Konsequenzen aus den Versuchsergebnissen für die künftige Forschung erwähnt.

Hrn. Prof. Dr. E. Freudenberg, Direktor des Kinderspitals Basel, sind wir für die Überlassung von Blut von Kindern zu grossem Dank verpflichtet. Frl. A. Buser führte die Cholinesterase-Bestimmungen mit grösster Sicherheit und Sorgfalt aus.

Physiologisch-chemisches Institut, Medizinische Klinik
und Frauenklinik der Universität Basel.

108. Beiträge zur Fermentchemie des männlichen Geschlechtsapparates.

2. Mitteilung¹⁾.

Über das Vorkommen der Cholinesterase, der Mono- und Diamin-oxydase in Sperma und Prostata, und über die Beeinflussung der Spermien-Beweglichkeit durch Fermentinhibitoren

von E. Albert Zeller und Charles A. Joël.

(2. VII. 41.)

Es ist in der ersten Mitteilung gezeigt worden, dass, verglichen mit dem Serum, im menschlichen Sperma eine beträchtliche Konzentration an Diamin-oxydase (DO) nachweisbar ist. Da sich ausserdem im menschlichen Sperma die Polyamine Spermin und Spermidin vorfinden, deren Entdeckung bis auf Leeuwenhoek zurückgeht²⁾, und die neben Histamin, Cadaverin, Putrescin, Agmatin usw. als Substrate der DO von dieser abgebaut werden³⁾, so muss ein Teil des im Sperma gefundenen Sauerstoffverbrauchs⁴⁾ auf dieses Fermentsystem zurückgeführt werden. In Ergänzung zu den früheren Untersuchungen bestimmten wir diesmal nicht nur den DO-Gehalt des Sperma-Plasmas⁵⁾, sondern auch den der Spermien.

¹⁾ 1. Mitteilung: E. A. Zeller, Helv. **24**, 117 (1941).

²⁾ Zusammenfassende Darstellung bei M. Guggenheim: Die biogenen Amine, 3. Auflage, Basel-New York 1940, S. 227.

³⁾ E. A. Zeller, Helv. **21**, 1645 (1938).

⁴⁾ K. Windstosser, Klin. Wschr. **14**, 193 (1935).

⁵⁾ In Analogie zu der beim Blut üblichen Nomenklatur wird hier die zellfreie Flüssigkeit als Spermaplasma bezeichnet, das den cellulären Elementen des Spermias gegenübergestellt wird.