

164. Geschlecht und Cholin-esterase bei Meerschweinchen, Maus und Beri-Beri-Ratte.

4. Mitteilung über Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Fermenten¹⁾
von E. A. Zeller, H. Birkhäuser, H. v. Wattenwyl und R. Wenner.

(1. XI. 41.)

In den ersten drei Mitteilungen dieser Untersuchungsreihe²⁾³⁾ wurde bewiesen, dass die Cholin-esterase (ChE) bei Mensch und weisser Ratte in stärkster Weise von der Tätigkeit der primären Geschlechtsorgane abhängig ist. Bei der weiblichen Ratte bewirkt die Geschlechtsreifung eine Steigerung der Leber-ChE um das Mehrfache, ebenso die Applikation von Follikelhormon an Männchen und an kastrierten Weibchen. Schwangerschaft hatte eine noch stärkere Zunahme zur Folge. Bei den Männchen verursachte die Geschlechtsreifung nur eine minimale Zunahme der Leber-ChE, so dass zwischen Männchen und Weibchen zur Reifezeit im Gegensatz zu juvenilen Tieren ein sehr grosser Unterschied hinsichtlich der Leber-ChE besteht. Sichere, wenn auch nicht so grosse Unterschiede liessen sich zwischen der Serum-ChE von Mann und Frau nachweisen, die wie bei der Ratte durch die Gravidität verstärkt werden. In der vorliegenden Mitteilung wird über Versuche berichtet, die an weitem Tierarten durchgeführt wurden, um zu erfahren, ob es sich bei dem geschilderten Zusammenhang zwischen Sexualhormonen und Aktivität der ChE um eine allgemeine Gesetzmässigkeit innerhalb der Säugetierreihe handelt.

Süllmann und *Birkhäuser*⁴⁾ fanden, dass die ChE durch Aneurin (Vitamin B₁) gehemmt wird. Bei B₁-avitaminotischen Ratten wäre demnach eine Steigerung der ChE zu erwarten gewesen, wie das für die Taube auch tatsächlich nachgewiesen werden konnte⁵⁾. Das Gegenteil aber traf ein, die Leber-ChE sank deutlich unter die Norm⁶⁾. Da bekannt ist, dass die Geschlechtstätigkeit, die ihrerseits die Abnahme der ChE bewirkt, durch Vitamin B₁-Mangel reduziert wird, behandelten wir B₁-avitaminotische Tiere mit Follikelhormon und untersuchten das Verhalten der Leber-ChE.

¹⁾ 3. Mitteilung: E. A. Zeller, H. Birkhäuser, H. v. Wattenwyl und R. Wenner, Helv. **24**, 962 (1941).

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

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

⁴⁾ H. Süllmann und H. Birkhäuser, Schweiz. Med. W'schr. **69**, 648 (1940).

⁵⁾ W. Antopol, S. Glaubach und D. Glick, Proc. Soc. exptl. Biol. Med. **42**, 679 (1939).

⁶⁾ E. A. Zeller und H. Birkhäuser, Helv. **23**, 1457 (1940).

Methodik.

Es wurde, wie in den vorhergehenden Mitteilungen, die ChE manometrisch nach der Methode von *Ammon* bestimmt. Die Leber wurde nach der Vorschrift von *Birkhäuser*¹⁾ zerkleinert und aufs Vierzigfache verdünnt, Serum aufs Sechsfache. Die Versuche wurden in der Regel doppelt durchgeführt. Für einen Versuch wurde wie früher 0,5 cm³ der Fermentlösung verwendet. Die angegebenen Werte bedeuten die Zahl der in 60 Minuten freigesetzten Kubikmillimeter Kohlendioxyd. Die sehr kleinen Leerwerte wurden subtrahiert.

Ergebnisse.

1. Versuche mit Meerschweinchenserum.

Die Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1.

Serum-Cholin-esterase bei normalen und kastrierten Meerschweinchen.

Tier	Gewicht	Vorbehandlung	Sektionsbefund	mm ³ CO ₂ /St.
♀	510	—	normal	231
♀	544	—	..	202
♀	570	—	..	143
♀	582	—	..	149
♀	642	—	..	145
Mittelwert				174 ± 40
♀	475	183 Tage nach Kastration	Uterus stark atrophisch	135
♀	552	175 do. do.	do.	98
♀	562	175 do. do.	do.	118
♀	572	175 do. do.	Uterus atrophisch	133
Mittelwert				121 ± 17
♂		—		210
♂		—		229
♂		—		270
♂		—		278
Mittelwert				247 ± 33
♀	445	110 Tage nach Kastration, 103 Tage 50 mg Oestradiol implantiert	starke Uterus-hypertrophie	165
♀	451	110 Tage nach Kastration, 103 Tage 50 mg Oestradiol implantiert	starke Uterus-hypertrophie	176

¹⁾ *H. Birkhäuser, Helv.* **23**, 1071 (1940).

Die ChE ist also nicht nur bei Mensch und Ratte, sondern auch beim Meerschweinchen von der Geschlechtsfunktion abhängig. Der Unterschied der Serum-ChE-Werte der beiden Geschlechter ist sehr deutlich (signifikante Differenz $\Delta = 3,0$). Das Verhältnis beider absoluten Werte beträgt 1,3, beim Menschen 1,4. Hinsichtlich der Grösse dieses Verhältnisses und des absoluten Wertes der Serum-ChE stimmen somit Mensch und Meerschweinchen größenordnungsweise überein, unterscheiden sich aber durch das Verhalten der Serum-ChE bei Ausfall der Ovarialfunktion. Bei erstern nimmt sie zu, bei letztern ab. Das Meerschweinchen reagiert somit ähnlich wie die Ratte. Wenn auch die Unterschiede nicht derart gross wie bei diesem Tier sind, so wurden sie doch schon durch die wenigen Versuche sichergestellt ($\Delta = 2,7$).

Zwei Probeversuche mit kastrierten Tieren, denen Oestradiol appliziert wurde, machen es wahrscheinlich, dass durch diese Behandlung die durch die Kastration bedingte Abnahme wieder ausgeglichen wurde.

2. Versuche mit Mäuseleber.

Die Versuche sind in der Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2.

Leber-Cholin-esterase von juvenilen und geschlechtsreifen Mäusen.

Tiere	Zahl	mm ³ CO ₂ Mittelwert	mm ³ CO ₂ * Ratte
♀ juvenil	4	240 ± 17	17
♀ reif	4	278 ± 21	65
♂ juvenil	4	178 ± 25	11
♂ reif	4	198 ± 49	14

*) Zahlen aus der 1. Mitteilung dieser Versuchsreihe.

Aus diesen Ergebnissen fällt der grosse Unterschied zwischen dem Wert der Leber-ChE der weissen Maus und der Ratte auf. Bei den Männchen ist der Rattenwert dreizehnmal kleiner, bei den Weibchen viermal. Auch bei der Maus lassen sich die beiden Geschlechter durch ihre Leber-ChE charakterisieren ($\Delta = 2,6$). Wie bei der Ratte nimmt die Leber-ChE beim Weibchen bei Eintritt der Geschlechtsreife deutlich zu ($\Delta = 2,8$), beim Männchen nur sehr wenig. Diese letztere Zunahme ist statistisch nicht gesichert.

Nach Abschluss unserer Versuche wurde von *J. M. Beveridge* und *C. C. Lucas¹⁾* gezeigt, dass die gleichen Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen geschlechtsreifen Mäusen bei der Serum-

¹⁾ Science 93, 356 (1941).

ChE auftreten. Während aus unsern Versuchen sich für das Verhältnis der Leber-ChE von Weibchen und Männchen der Wert von 1,5 errechnen lässt, ergeben die Versuche der genannten Autoren mit Serum-ChE einen Wert von 1,55. Die analogen Zahlen für die Ratte sind 4,8 (Leber (1. Mitteilung l. c.)) und 3,7 (Serum¹)). Serum- und Leber-ChE der Maus und Ratte werden somit durch die Geschlechtstätigkeit gleichsinnig beeinflusst.

3. Versuche mit weiblichen Beri-Beri-Ratten.

Es wurden in der früher beschriebenen Weise (Zeller und Birkhäuser l. c.) weibliche Ratten B₁-avitaminotisch gemacht und das Auftreten des Vitamin B₁-Mangels elektrocardiographisch kontrolliert. Ein Teil der Tiere wurde hierauf mit subcutanen Injektionen von Oestradiol behandelt. Es wurden dieselben Mengen Oestradiol verabreicht ($3 \times 100 \gamma$) und die gleichen Zeitabstände zwischen den Injektionen wie in der 2. Mitteilung eingehalten. Dann wurden die Tiere getötet und die Leber-ChE bestimmt.

Tabelle 3.
Leber-Cholin-esterase von weiblichen Beri-Beri-Ratten.

	mm ³ CO ₂ /Std.		mm ³ CO ₂ /Std.
ohne Oestradiol	27	mit Oestradiol	40
” ”	27	” ”	43
” ”	23	” ”	39
” ”	23	” ”	103
Mittelwert . . .	25	Mittelwert . . .	56

Die Behandlung mit Oestradiol hat somit eine deutliche Zunahme der Leber-ChE zur Folge. Das Ergebnis des voranstehenden Versuches ist ein Beweis für die Annahme, dass die früher und auch jetzt wieder gefundene Reduktion der Leber-ChE bei B₁-avitaminotischen Ratten auf die mit dieser Mangelkrankheit verbundenen Unterfunktion des Ovariums zurückzuführen ist.

In einer weitern vorläufigen Versuchsserie behandelten wir die Tiere an Stelle von Oestradiol mit Stilboestrol (Dioxy-diäthylstilben). Obwohl die Menge des letztern derjenigen des Oestradiols entsprach, die beim Menschen die gleiche therapeutische Wirkung ausübt ($3 \times 200 \gamma$), wurde kein deutlicher Einfluss von Stilboestrol auf die Leber-ChE beobachtet. Bei drei Tieren war der Mittelwert 30 mm³ pro Stunde, bei drei unbehandelten Beri-Beri-Tieren 22. Die Differenz ist statistisch nicht gesichert.

¹⁾ Science 93, 356 (1941).

Diskussion der Ergebnisse.

Die ChE einzelner Organe von Mensch, Meerschweinchen, weisser Ratte und weisser Maus wird in eindeutiger Weise von der Tätigkeit der Geschlechtsorgane beeinflusst. Nach den vielfältigen Untersuchungen bei der Ratte (1. und 2. Mitteilung l. c.) ist die Wirkung beim weiblichen Geschlecht dem Follikelhormon zuzuschreiben. Obwohl wir bisher keine analogen Experimente am männlichen Geschlecht durchgeführt haben, geht aus den bisherigen mit Sicherheit hervor, dass das männliche Sexualhormon einen ähnlichen Einfluss wie das Follikelhormon besitzt. So nimmt beim Mann im Alter die Serum-ChE ab, bei der männlichen Ratte die Leber-ChE in der Geschlechtsreifung zu. Kastration vermindert die Serum-ChE des weiblichen Meerschweinchens und vergrössert damit den Unterschied zu der des männlichen, was nach dem bisher bekannten experimentellen Material mit einer ChE-steigernden Wirkung des männlichen Sexualhormones zu erklären ist¹⁾. Über den Mechanismus der Wirkung der Geschlechtshormone auf die ChE und über die biologische Bedeutung dieser Zusammenhänge wird an anderer Stelle berichtet werden.

So eindeutig die Abhängigkeit der ChE von Follikel- und männlichem Sexualhormon ist, so mannigfaltig manifestiert sie sich bei den verschiedenen Spezies. Beispielsweise erniedrigt das Follikelhormon die Cholin-esterase des Menschen und steigert sie bei den Nagetieren. Das hängt u. a. damit zusammen, dass der Grundwert der ChE vor Eintritt der Geschlechtsreife von Art zu Art sich ändert und bei so nahe verwandten Tieren wie Ratte und Maus um mehr als das Zehnfache verschieden ist. Blut- (Serum-) und Leber-ChE scheinen nach den bisherigen Erfahrungen sich gleichsinnig zu verhalten. Als wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Untersuchungsreihe erscheint uns die Möglichkeit, mit Hilfe einer so einfachen Methode, wie sie die manometrische Bestimmung der ChE darstellt, einen Einblick in die geschlechtshormonalen Verhältnisse des Organismus zu gewinnen.

Die Ursache der sich unter dem Einfluss der Sexualhormone so stark und rasch verändernden Aktivität der ChE scheint nicht nur durch das Auftreten und Verschwinden von niedermolekularen Aktivatoren und Inhibitoren bedingt zu sein. Durch 24-stündige Dialyse tritt keine wesentliche Änderung ein²⁾, und durch Mischung des Serums von reifen weiblichen und männlichen Ratten erhält man den erwarteten Mittelwert beider Sera (*Beveridge* und *Lucas* l. c.).

Die vorliegende Publikationsreihe nahm ihren Ausgang von den Cholin-esterase-Bestimmungen der Beri-Beri-Ratte. Dabei wurde

¹⁾ Entsprechende Versuche sind im Gang.

²⁾ E. A. Zeller, unveröff. Versuche.

die Abhängigkeit der ChE von der Funktion der Geschlechtsorgane gefunden, die nun ihrerseits die Erklärung für die damals festgestellte Abnahme der Leber-ChE der B₁-avitaminotischen Tiere brachte.

Zusammenfassung.

1. Im Serum des weiblichen reifen Meerschweinchens findet sich eine deutlich geringere ChE als in dem des Männchens. Kastration vermindert beim Weibchen die Serum-ChE.
2. Die Leber-ChE der Maus nimmt bei Eintritt der Geschlechtsreife beim Weibchen zu und bleibt beim Männchen fast gleich gross, so dass im geschlechtsreifen Zustand ein deutlicher Unterschied zwischen beiden Geschlechtern zu finden ist.
3. Die gegenüber der Norm verminderte Aktivität der Leber-ChE von B₁-avitaminotischen Ratten wird durch Zufuhr von Oestradiol normalisiert.

Frl. A. Buser danken wir für die sorgfältig durchgeführten ChE-Versuche.

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