

soll in einer spätern Mitteilung berichtet werden. Nach den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit scheint es sich nicht um die Folgen von Hunger zu handeln.

Zusammenfassung.

Bei der B₁-Avitaminose von Ratten ist der Cholin-esterase-Gehalt der Leber sehr stark herabgesetzt, während im Gehirn keine Änderung auftritt. Akuter Hunger vermindert den Gehalt beider Organe nur geringfügig.

Wir danken Fr. T. Müller für die Vorbereitung der Tiere und Fr. A. Buser für die Durchführung der ChE-Bestimmungen.

Physiologisch-chemisches Institut und
Medizinische Klinik der Universität Basel.

162. Cholin-esterase und Sexualhormone

1. Mitteilung über Beziehungen zwischen Sexualhormonen und Fermenten

von Hans Birkhäuser und E. Albert Zeller.

(26. X. 40.)

Im Verlauf von Untersuchungen über die Beziehung zwischen Cholin-esterase und B₁-Haushalt bei Ratten¹⁾ fiel eine starke Unregelmässigkeit im Cholin-esterase(ChE)-Gehalt der Leber auf, während das Ferment im Gesamtgehirn geringere Schwankungen zeigt.

Dieser Erscheinung wurde nachgegangen und dabei ein klarer Zusammenhang zwischen dem ChE-Gehalt der Leber und weiblichen Sexualhormonen festgestellt.

1. Methode.

Manometrische Messungen des Kohlendioxyds, das durch die enzymatische hydrolytische Spaltung des zugesetzten Acetyl-cholin-chlorid (*Roche*) in bicarbonathaltigem Milieu freigesetzt wird. *Warburg-Apparatur*²⁾.

Organextrakt: 0,5 cm³ einer Zerreibung im Verhältnis 1 g Gewebe zu 40 cm³ *Ringer-30*, in den Anhang gebracht. Zubereitung siehe *H. Birkhäuser*³⁾.

Acetyl-cholin-chlorid: 1 cm³ einer Lösung von 0,1 g in 25 cm³ *Ringer-30* im Hauptgefäss.

Kontrollen: Extrakt allein + *Ringer-30*. Extrakt + Acetyl-cholin + 0,2 cm³ einer 0,02-proz. Physostigmin-sulfatlösung. Spezifische Hemmung der ChE. Acetyl-cholin allein. Spontanhydrolyse entsprechend rund 10 mm³ CO₂/60 Min.

Endvolumen in allen Gefässen: 2 cm³, wenn nötig erreicht durch Auffüllen mit *Ringer-30*.

¹⁾ Zeller und Birkhäuser, *Helv.* **23**, 975 (1940).

²⁾ Ammon, *Arch. ges. Physiol.* **233**, 486 (1934).

³⁾ Birkhäuser, *Helv.* **23**, 1071 (1940).

Versuchstemperatur: 38°.

Zukippen des Organextrakts nach Temperaturengleich, der nach rund 15 Minuten erreicht ist.

Tiere: Sie stammen aus einer sehr homogenen Zucht und erhielten ein abwechslungsreiches Futter („Wochenspeiseplan“).

2. Ergebnisse.

Tabelle 1.

Cholin-esterase-Gehalt in Gehirn und Leber normaler Weibchen.

| Versuch | Alter | Hirn | Leber | Körpergewicht | Bemerkungen |
|---------|--------|------|-------|---------------|-------------------------------|
| 169 | 5 Mon. | 146* | 45* | | |
| 170 | 5 „ | 144 | 73 | | |
| 172 | 5 „ | 123 | 52 | | |
| 173 | 5 „ | 144 | 66 | | |
| 174 | 5 „ | 129 | 48 | | |
| 175 | 5 „ | 111 | 60 | | |
| 177 | 5 „ | — | 68 | | |
| 182 | 5 „ | 125 | 53 | 182 g | |
| 183 | 7 „ | 115 | 69 | 270 | |
| 184 | 6 „ | 102 | 50 | 230 | |
| 185 | 5 „ | 119 | 53 | 165 | |
| 333 | 15 „ | 102 | 93 | 205 | Am 22. I. 40 8 Junge geworfen |
| 333 | 15 „ | 93 | 98 | 220 | Am 23. I. 40 8 Junge geworfen |
| 334 | 15 „ | 92 | 85 | — | Nullipare. Vagina: Schollen |
| 289 | 4 Mon. | — | 26 | | |
| 289 | 4 „ | — | 32 | | |
| 186 | 1 „ | 131 | 13 | 77 | |
| 188 | 1 „ | 129 | 17 | 48 | |
| 281 | 1 „ | — | 11 | 60—65 | |
| 281 | 1 „ | — | 17 | 60—65 | |
| 281 | 1 „ | — | 13 | 60—65 | |
| 281 | 1 „ | — | 10 | 60—65 | |

* = mm³ CO₂/60 Min.

Tabelle 2.

Cholin-esterase-Gehalt in Gehirn und Leber normaler Männchen.

| Versuch | Alter | Hirn | Leber | Körpergewicht |
|---------|-----------|------|-------|---------------|
| 182 | 11 Monate | 100* | 13* | 405 g |
| 184 | 6 „ | 127 | 11 | 225 |
| 185 | 4 „ | 118 | 10 | 175 |
| 223 | 2 „ | 122 | 9 | 94 |
| 282 | 1—2 Jahre | — | 16 | 340—410 |
| 282 | 1—2 „ | — | 12 | 340—410 |
| 282 | 1—2 „ | — | 17 | 340—410 |
| 282 | 1—2 „ | — | 11 | 340—410 |

* = mm³ CO₂/60 Min.

Aus den Tabellen 1 und 2 ist folgendes ersichtlich:

1. 14 erwachsene Weibchen zeigten bei der hier gebräuchlichen Versuchsanordnung die stärkste ChE.-Aktivität in der Leber. Die durchschnittliche Kohlendioxyd-Produktion beträgt $65 \text{ mm}^3 \pm 4,6$ (mittlere Fehler).

2. Unreife Weibchen (8 Tiere) haben in der Leber eine ChE-Menge, die nur durchschnittlich $17 \text{ mm}^3 \pm 2,4$ in dieser Versuchsanordnung zu produzieren vermag.

3. Männchen (8 Tiere) weisen unter denselben Versuchsbedingungen eine durchschnittliche Kohlendioxyd-Produktion von $12 \pm 0,9 \text{ mm}^3$ auf.

4. Im Gehirn (Gesamtorgan) sind die entsprechenden Werte für 15 Weibchen $120 \pm 4,6 \text{ mm}^3$ Kohlendioxyd, für 4 Männchen 117 mm^3 . — Ein Geschlechts- und Altersunterschied scheint hier nicht nachweisbar zu sein.

Nach diesen Befunden werden am 6. VI. 40 5 weibliche Ratten kastriert¹⁾. Die Tiere waren am 22. I. 40 geboren worden, und ihre Leber hätte nach den Ergebnissen von Tabelle 1 dieselbe Kohlendioxyd-Produktion zeigen sollen wie diejenige gleichaltriger Tiere. — Etwas mehr als 6 Wochen nach der Kastration wurden sie am 29. VII. 40 wie alle übrigen Tiere durch Dekapitation getötet. Bei allen Tieren fanden sich bei der Autopsie keine Ovarien mehr, im Vaginalabstrich nur Schleim, Leukocyten und wenig kernhaltige Epithelien.

Tabelle 3.

Cholin-esterase-Gehalt in Gehirn und Leber kastrierter Weibchen.

| Versuch | Alter | Hirn | Leber | Körpergewicht |
|---------|----------|------|-------|---------------|
| 327 | 6 Monate | 104 | 34 | ca. 220 g |
| 327 | „ | 105 | 37 | „ 220 |
| 330 | „ | 104 | 31 | „ 170 |
| 330 | „ | 109 | 31 | „ 210 |
| 332 | „ | 106 | 25 | „ 230 |

Aus Tabelle 3 geht hervor, dass 5 kastrierte weibliche Ratten in geschlechtsreifem Alter eine Kohlendioxyd-Produktion von durchschnittlich $32 \pm 1,7 \text{ mm}^3$ aufweisen gegenüber einem Durchschnitt von $65 \pm 4,7 \text{ mm}^3$ bei Normaltieren. Auch im Gehirn ist der Durchschnittswert mit $106 \pm 1,1 \text{ mm}^3$ bei diesen 5 Kastraten niedriger als bei den Normaltieren, doch ist der Unterschied zu gering, als dass aus diesen wenigen Versuchen ein Schluss gezogen werden dürfte.

¹⁾ Kastration (Rückenschnitt, Diathermiemesser) im Laboratorium der *Gesellschaft für Chem. Industrie*, Basel (*Ciba*), der wir für die Ermöglichung dieser Operation wie auch für die Lieferung von Oestradiol-dipropionat und Progesteron bestens danken.

Nachdem festgestellt war, dass die ChE-Aktivität in der Leber bei fehlender Ovarialtätigkeit geringer ist als bei tätigem Ovarium, wurde versucht, ob sich durch Zugabe von Sexualhormon an die kastrierten Tiere die ChE-Aktivität nicht aufs normale Mass zurückführen lasse. Dazu wurden wiederum Ratten gleichen Alters verwendet, wie diejenigen, die zu den Versuchen 327, 330 und 332 gedient hatten (Tabelle 3). Kastration am 6. VI. 40.

2 Monate nach der Kastration Injektion von je 50 γ Oestradiol-dipropionat am 5.—7. VII. 40, also insgesamt 150 γ . (Je 0,5 cm³ der Sesamöl-Lösung unter die Rückenhaut.)

Versuch am 8. VIII. 40.

Tabelle 4.

Cholin-esterase-Gehalt in Gehirn und Leber kastrierter und mit Oestradiol-dipropionat behandelte Tiere.

| Versuch | Alter | Hirn | Leber | Bemerkungen |
|---------|----------|------|-------|--|
| 335 | 6 Monate | 105 | 31 | Im Vaginalabstrich beider Tiere nur noch Schollen. Reichliches, krümeliges Sekret. Ovarien fehlen. Uterus zart |
| 335 | „ | 99 | 25 | |

Trotz der sehr hohen Dosis Oestradiol-dipropionat ist es am ersten Tag nach Eintritt des Oestrus am kastrierten Weibchen zu keiner Zunahme der ChE-Aktivität in der Leber gekommen. Die Kohlendioxyd-Werte sind wiederum abnorm niedrig und lassen sich unter diejenigen von Tabelle 3 einordnen.

Da die Vorbehandlung nur 3 Tage gedauert hatte, was also nicht genügt hatte, um die Cholin-esterase-Aktivität der Leber zu erhöhen, wurden weitere drei Ratten aus dem gleichen Wurf vom 22. I. 40 untersucht. Da wenig Tiere zur Verfügung standen, und es darauf ankam, eine möglichst vollständige Hormonwirkung zu erzielen, wurde diesmal am 31. VIII. 40 1 mg Progesteron in öliger Lösung injiziert. Ausserdem erhielten die Tiere am 9. und 27. VIII. sowie am 5. IX. 40 je 100 γ Oestradiol-dipropionat subcutan.

Kastration am 6. VI. 40. — Dekapitation und Versuch am 12. und 13. IX. 40.

Tabelle 5.

Cholin-esterase-Gehalt in Gehirn und Leber kastrierter und mit Oestradiol-dipropionat und Progesteron behandelte Tiere.

| Versuch | Alter | Hirn | Leber | Bemerkungen |
|---------|----------|------|-------|---|
| 364 | 7 Monate | 95 | 120 | Uterus schlank. Ovarien fehlen. Vagina: Schollen. |
| 364 | „ | 95 | 85 | Uterus flüssigkeitsgefüllt. Ovarien fehlen. Vagina: Schollen. |
| 365 | „ | 114 | 113 | Uterus schlank. Ovarien fehlen. Vagina: Schollen. |

Nach Verteilung der Oestradiol-dipropionat-Dosen über vier Wochen und Zugabe von 1 mg Progesteron lässt sich an der kastrierten weiblichen Ratte in der Leber eine Zunahme der ChE-Aktivität bis auf über-normale Werte nachweisen.

Diskussion der Ergebnisse.

Der in der vorliegenden Arbeit eindeutig festgelegte Zusammenhang zwischen weiblichen Sexualhormonen und dem ChE-Gehalt der Leber beruht nicht auf einer einfachen Aktivatorwirkung der Hormone auf das Enzym, sonst hätte schon nach der dreitägigen Behandlung, die beim kastrierten Weibchen einen Voll-Oestrus erzeugt hatte, eine Erhöhung des ChE-Gehalts gefunden werden müssen. Die Zunahme scheint vielmehr sekundär durch eine Verstärkung der Acetyl-cholinbildung bedingt zu sein, da es bekannt ist, dass die Behandlung mit Oestrin den Acetyl-cholingehalt des nichtschwangers Kaninchenuterus erhöht¹⁾.

Auch die Tatsache, dass wohl die Leber, aber nicht das Gehirn, das doch eines der ChE-reichsten Organe ist²⁾, Acetyl-cholin in vermehrter Masse zu hydrolysieren vermag, spricht für diese Vorstellung einer sekundär-reaktiven Neubildung von ChE. Die Leber scheint als das wichtigste Stoffwechselorgan den Acetyl-cholingehalt des Gesamtorganismus zu regulieren, während die ChE des Gehirns mit der bekannten Aufgabe bei der chemischen Übertragung von Nervenreizen betraut ist, wofür auch die starke Differenzierung des ChE-Gehalts der einzelnen Gehirngebiete spricht²⁾. Möglicherweise beruht die Besserung der peripheren Durchblutung beim Menschen, wie sie nach Verabfolgung oestrogenen Substanzen beobachtet wird, auf einer ähnlichen Beziehung zwischen Sexualhormon und Acetyl-cholin, wie sie hier für die Rattenleber nachgewiesen worden ist³⁾.

Zusammenfassung.

1. In der Rattenleber findet sich beim reifen Weibchen ein Vielfaches der Cholin-esterase-Mengen, die bei jugendlichen Weibchen und beim jugendlichen und erwachsenen Männchen angetroffen werden.

2. Nach Kastration erwachsener Weibchen nimmt der Cholin-esterase-Gehalt ihrer Leber ab.

3. Bei Zufuhr von Oestradiol-dipropionat und Progesteron findet sich beim kastrierten Weibchen wieder soviel und mehr Cholin-esterase in der Leber wie beim normalen erwachsenen Tier.

Wir danken Fr. A. Buser für ihre wertvolle Mitarbeit bei der Durchführung der Versuche.

Medizinische Klinik und Physiologisch-chemisches
Institut der Universität Basel.

¹⁾ Reynolds, J. Physiol. **95**, 258 (1939). ²⁾ Birkhäuser, Helv. **23**, 1071 (1940).

³⁾ Bühler, Klin. Wschr. **18**, 1353 (1939); Assmann, Münch. med. Wschr. **86**, 457 (1939).