Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen

Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences

médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 4 (1948)

Heft: 4

**Artikel:** Zum Problem der Nidationsverzögerung bei der säugenden Maus

Autor: Bloch, Suzanne

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-306941

## Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

## **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

#### Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

**Download PDF: 29.11.2025** 

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Aus dem Zoologischen Institut der Universität Basel. Vorsteher: Prof. A. Portmann

# 8. Zum Problem der Nidationsverzögerung bei der säugenden Maus

## Von Suzanne Bloch

I.

# Einleitung und Problemstellung

In einer früheren Arbeit (1) war versucht worden, gestützt auf die besonderen Verhältnisse bei der Maus, gewisse hormonale Grundlagen des Nidationsprozesses abzuklären. Es findet nämlich bei vielen Tierarten (Pferd, Esel, Kuh, Ungulaten, Nager) im Anschluß an den Wurf eine Ovulation statt (36). Bei den Muriden, bei denen die neue Brunst in den ersten 24 Stunden nach der Geburt der Jungen eintritt, wird nun bei den Weibehen, die bei dieser post-partum-Ovulation befruchtet werden, und die, jungträchtig, zugleich den vorhergehenden Wurf säugen, die Nidation des Keimes verzögert. Die Blastocyste bleibt tagelang im Uteruslumen frei suspendiert, ohne sich zu implantieren und ohne sich weiterzuentwickeln; in der Uterusschleimhaut treten keinerlei deciduale Veränderungen auf. Nach erfolgter Nidation schreitet die Keimentwicklung normal weiter, die Tragzeitverlängerung beruht nur auf der Implantationsverzögerung (36, 10, 31). Die normale Tragzeit beträgt bei der Maus drei Wochen; bei säugenden Weibchen haben wir Trächtigkeiten beobachtet, die bis zu 38 Tagen dauerten, also einen Stillstand in der Entwicklung der Embryonen von über 2 Wochen oder <sup>2</sup>/<sub>3</sub> der ganzen Tragzeit.

Nach verschiedenen Autoren tritt diese Verzögerung der Nidation nur dann ein, wenn eine gewisse Anzahl von Jungen gesäugt wird (mehr als 2 Junge bei der Maus [35, 29]; mehr als 5 Junge bei der Ratte [21, 31]; mehr als 5 Junge und mehr als 5 Embryonen bei der Ratte [28]). Ferner verhält sich nach zahlreichen Angaben die Dauer der Tragzeitverlängerung proportional zur Zahl der gesäugten Jungen (36, 65, 3, 6, 12). Andere Autoren bestreiten diese Proportionalität (21, 30, 31, 41).

Ebenso widersprechen sich die Befunde der Beobachter in bezug auf die Aufhebung der offensichtlich durch die Laktation bewirkten Hemmung der Nidation nach Wegnahme der Jungen (3, 36, 30). Nach Kreh-

biel (31) erfolgt die Implantation nur jeweilen in den «Nidationsperioden», bestimmten Terminen im Verlaufe der auch während der Gravidität unterschwellig verlaufenden Genitalzyklen (13), an denen ein Höhepunkt an Oestronproduktion erreicht wird.

Dieses eigenartige Phänomen der Nidationshemmung bei säugenden Tieren scheint uns geeignet, zur Klärung der physiologischen Vorgänge, die sich bei der Implantation des Säugereies abspielen, beizutragen. Denn es gibt uns die Möglichkeit, an der Maus (und Ratte) die Wirkung eines experimentellen Eingriffs auf den Nidationsvorgang zu prüfen, indem wir bei Weibchen, die viele Junge säugen, die dadurch verzögerte Einnistung des Keimes rechtzeitig zu provozieren oder sie bei solchen, die keine oder nur wenige Junge säugen (Maus 1–2, Ratte 1–5) zu verzögern suchen. Die Auswertung dieser Möglichkeiten erlaubt uns. Schlüsse zu ziehen auf die normalerweise bei der Nidation sich abspielenden Vorgänge.

Die Provozierung der Nidation bei laktierenden Mäusen war, wie früher (1) gezeigt wurde, durch Injektion von Follikelhormon gelungen, und es wurde auf Grund des Entwicklungszustandes der Jungen angenommen, daß die rechtzeitige Nidation eine Folge der Herabsetzung der Milchsekretion durch dieses Hormon sei. Es wurde daher vorläufig angenommen, daß durch die sezernierende Milchdrüse oder unter ihrem Einfluß ein Stoff in die Blutbahn gelangt, der die Nidation hemmt, und daß bei verminderter Milchsekretion der für die Hemmung nötige Schwellenwert dieser Substanz nicht erreicht wird.

Krehbiel (32) bewirkte bei säugenden Ratten durch Injektion von Follikelhormon (Theelin) rechtzeitige Implantation, ebenso Weichert (66) infolge oraler Aufnahme von im Käfig verspritztem Stilboestrol durch Ratten, allerdings in beiden Fällen mit nachfolgender Resorption der Feten. Die Autoren sagen nichts aus über den Entwicklungszustand der gesäugten Jungen.

Mit der Möglichkeit, die Nidationsverzögerung durch Herabsetzung der Milchsekretion aufzuheben, ist aber das Phänomen seinem Wesen nach nicht geklärt, und es schien uns angezeigt, es weiter zu untersuchen. Courrier (5) widmet der Nidationsverzögerung während der Laktation in seiner Monographie über die Endokrinologie der Gravidität ein ganzes Kapitel, in dem er vor allem die Komplexität des Phänomens und die Widersprüche in seiner Deutung durch die Autoren hervorhebt. In der Tat ist das Problem immer wieder bearbeitet worden, aber sowohl die beobachteten Tatsachen und die experimentellen Resultate wie auch die Deutung der Ursachen und Wirkungen sind sehr widersprüchsvoll.

Die vorliegenden Untersuchungen möchten als Beitrag zur Klärung der Frage einiges Licht auf verschiedene Aspekte des Problemes werfen und können auch da, wo sie negativ verlaufen, in diesem Sinne dienen. Es ist zunächst zu sagen, daß die meisten Bearbeiter ihre Ergebnisse auf eine zu kleine Zahl von Beobachtungen oder Versuchen stützen und dadurch oft ein Zufallsresultat fälschlich als Regel interpretieren. Wir versuchten deshalb, bevor wir an die experimentelle Bearbeitung des Problems gingen, das Phänomen als solches auf breiter Basis zu beobachten und zu beschreiben.

## II.

# Beobachtungen zum Problem der Nidationsverzögerung

Es wurden zunächst die Angaben über die Verzögerung der Nidation bei der säugenden Maus in größeren Versuchsreihen nachgeprüft, zuerst die Abhängigkeit der Verzögerung von der Zahl der gesäugten Jungen, also die Beobachtung, daß nur, wenn mehr als zwei Junge gesäugt werden, die Nidation verhindert wird. Es zeigte sich, daß auch bei Tieren, die nur zwei Junge säugen, die Implantation des Keimes verzögert werden kann. Die Versuche, bei denen einer Reihe von Weibehen, die nach dem Wurfe begattet worden waren, nur je zwei Junge zum Säugen gelassen wurden, ergaben nämlich folgendes Bild.

# Tabelle 1 Weibchen, die zwei Junge säugen Zahl der Beobachtungen . . .

Unter den trächtigen Weibchen (25) wurde also die Nidation bei 64% (16) verzögert. Die Dauer der Verzögerung verteilte sich folgendermaßen.

Tabelle 2

Dauer der Verzögerung

Trächtigkeits- dauer Tage <sup>1</sup> )
24
25
26
27
29
30

1) Normale Tragzeit 21 Tage.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>) Die vollzogene Begattung wird bei der Maus durch Feststellung des sogenannten Vaginalpfropfes oder von Spermien im Vaginalabstrich konstatiert. Es erweist sich aber in der Folge immer ein gewisser Prozentsatz der Tiere als nicht trächtig, wobei wahrscheinlich keine Befruchtung zustandekommt oder die Keime auf frühen Entwicklungsstadien absterben.

Es fiel bei diesen Kontrollversuchen auf, daß der Entwicklungszustand der beiden gesäugten Jungen sehr verschieden sein kann, und es schien sich dabei die früher aufgestellte Vermutung zu bestätigen, daß die Wirkung der Milchdrüsensekretion auf die Nidation quantitativ bedingt ist, nämlich so, daß ein Schwellenwert an Milchsekretion erreicht werden muß, um die Verzögerung zu bewirken, und daß schon beim Säugen von zwei Jungen, wenn diese sich gut entwickeln, demnach reichlich Milch produziert wird, dieser Schwellenwert erreicht oder überschritten werden kann. Um festzustellen, ob dies auch beim Säugen eines einzigen Jungen der Fall sein kann, wurde eine Reihe von Versuchen durchgeführt, bei denen jedes Weibehen nur ein einziges Junges säugte. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 3 Weibchen, die nur ein Junges säugen

Zahl der Beobachtur	ıg	en			2			50
Trächtige Weibchen		8 58	32	*3	80	38	536	37
Nidation verzögert	Ç.	32	8%				100	5

Tabelle 4

Dauer der Verzögerung

Zahl der Tiere	Trächtigkeits- dauer Tage
3	24
1	27
1	29
5	

Also auch bei Weibchen, die nur ein einziges Junges säugten, wurde die Nidation in 13,5% der Fälle verzögert, wobei in diesen Fällen das gesäugte Junge immer besonders groß und gut entwickelt war.

Es wurde nun weiter die von einzelnen Autoren angenommene, von andern bestrittene Proportionalität zwischen der Zahl der gesäugten Jungen und der Dauer der verlängerten Tragzeit nachgeprüft.

#### Tabelle 5

Weibchen, die mehr al	s :	$w\epsilon$	i.	Ju	ng	e s	äugen
Zahl der Beobachtun	ge	n		39			165
Trächtige Weibchen							
Nidation verzögert .	100	*	96	838	3.0	**	41

Wir sehen zunächst, daß, wenn mehr als zwei Junge gesäugt wurden, die Nidation immer verzögert wurde. (Vereinzelte Ausnahmen ergaben sich bei späteren Versuchen, s. Tabellen 7 und 8.) Die Nidation wird demnach verzögert, wenn das Weibchen

1 Junges säugt (Tab. 3) .	135	1050	Ų,			¥8		in	13,	5%	der	Fälle
2 Junge säugt (Tab. 1) .			¥3	9				in	64	%	der	Fälle
über 2 Junge säugt (Tab.			.53		980	26	20	in	100	%	der	Fälle

Die Tragzeitverlängerung verhält sich, wenn viele Junge gesäugt werden, wie folgt:

Tabelle 6

Zahl der gesäugten Jungen	Trächtigkeit Tage	Tage	Nidationstag	Zahl der Embryonen
3	23 )		8	8
3	23		8	8 ?
3	24	23-28	9	6
3	28		13	6 ? 5
4	23 )		8	5
4	25		10	10
4	31	20 05	16	4
4	33	23-35	18	8
	35		20	4
4.	35		20	6
5	27		12	6
4 4 5 5 5 5 5 6	29	27-30	14	6
5	29	21-30	14	7
5	30		15	6
6	25 )		10	
6	27		12	8 3 5 5
6	27		12	5
6	27		12	5
6	27	07 07	12	8
6	28	25—37	13	5
6	29		14	4
6	29		14	9
6	34		19	7 5
6	37 J		22	5
7	34 ]		19	4
7	34 }	34-36	19	8
7	36 J		21	8
8	29 ]		14	?
8	30		15	10
8	31		16	8
8	31 (	29—35	16	?
8	34 (	22 00	19	? 5 6 7
8	34		19	6
8	34		19	7
8	35 ]		20	8
9 9	27		12	7 4 7 7 6
9	33	27—37	18	4.
9	35	21-01	20	7
9	37		22	7
10	36	36	21	
12	29	29	14	11

Den Nidationstermin errechnen wir, indem wir vom Datum der Geburt 15 Tage abziehen, die der Zeitspanne Nidation – Geburt entsprechen.

Von einer eigentlichen Proportionalität der Tragzeitverlängerung zur Zahl der gesäugten Jungen können wir nach der vorstehenden Tabelle nicht sprechen, wenn auch die Tragzeiten mit zunehmender Jungenzahl etwas nach oben zu tendieren scheinen. Jedenfalls läßt sich das

Tabelle 7

	Gewicht der	Gewichts-		1	·
Zahl der gesäugten Jungen	Jungen 6. Tag	Zunahme 16. Tag	Tragzeit Tage	Nidations- tag	Zahl der Embryone
				-	
1	3	2	21	6	6
1	3	2 3	22	7	6
1	4	3	21	6	3
1	4	2	22	7	3
3(2)	4		22	7	9
$1^{1}$ )	8	2	22	7	6 3 ? 9
2	9	4	21	6	6
2	9	5	22	7 7 7 6	6 ? 8
2	9	4	21	6	8
2 ' 2 2 6(5)	10	4	21	6	4
2	13	8	23	8	8
2 5 5	15	8	23	8	4
5	16	9	21	6	9
31)	14	8	32	17	4
$4^{1}$ )	14	9	31	16	4
$4^{2}$ )	15	8	31	16	?
6 <sup>2</sup> )	15	7	38	23	? 5 7
$7^{2})(5)$	15	7	25	10	7
$6^{2})(4)$	16	8	29	14	6
6	17	7	29	14	9
6	17	8	29	14	4
61)	18-	10	34	19	4
81)	18	8	30	15	9
5	19	10	30	15	6
$6^{2}$ )	19	10	30	15	
71)	19	9	27	12	9 3 ? 5
$6^{2}$ )	20	9	27	12	?
$8^{2})$	20	10	30	15	5
6	21	12	25	10	8
72)	21	10	34	19	7
81)	21	12	28	13	7
$8^{2}$ )	22	12	27	12	8
$6^{2}$ )	26	16	28	13	6

<sup>1)</sup> Einseitig kastrierte Weibchen.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>) Bei diesen Tieren war versucht worden, die Nidation experimentell zu provozieren, aber ohne Erfolg.

Die eingeklammerten Zahlen bedeuten die neue Wurfgröße, wenn ein oder mehrere Junge vor dem 6. Tage starben.

von einzelnen Autoren angegebene, mathematisch genaue Verhältnis (1 Tag pro Junges [6, 29], 21 Stunden pro Junges [12]) nicht bestätigen, wenn man sich auf zahlreicheres Versuchsmaterial stützt. Doch möchten wir auch den von vielen Bearbeitern betonten «willkürlichen Charakter» dieses biologischen Vorganges nicht annehmen, obwohl einzelne Ausnahmen und individuelle Schwankungen vorkommen können. Wir versuchten deshalb, die Resultate unserer Beobachtungen nach anderen Gesichtspunkten zu ordnen. In Tab. 7 ist eine Gruppe von Weibchen zusammengestellt, die nach dem Gesamtgewicht der Jungen am 6. Tage, dem präsumptiven Nidationstage (bei nicht verlängerter Trächtigkeit), geordnet sind. Diesem Gewicht ungefähr proportional verhält sich die Gewichtszunahme des Wurfes bis zum 6. Tage, die die Leistung des mütterlichen Organismus an Milchsekretion darstellt.

Wir sehen zunächst, daß die Nidation dann verzögert wird, wenn das Gewicht des Wurfes am 6. Tage eine gewisse Höhe übersteigt (ca. 13 g), und daß dieses Gewicht, nicht die Zahl der Jungen, der maßgebende Faktor ist. Ist das Gewicht überschritten, so wird die Tragzeit verlängert und zwar ohne Proportionalität zwischen der Zahl bzw. dem Gewicht der Jungen und der Dauer der Verlängerung.

Wir betrachten Trächtigkeiten von 22, evtl. 23 Tagen als nicht verlängert, da bei allen vorliegenden Beobachtungen Differenzen von 1-2 Tagen innerhalb der Fehlergrenze liegen, wenn die Kontrollen einmal täglich vorgenommen werden.

Die von Krehbiel für die Ratte angegebenen Nidationsperioden können wir für die Maus nicht bestätigen. Wie aus den Tab. 6, 7 und 10 erhellt, erfolgte die Nidation an jedem Tage vom 6.–23. Tage der Gravidität.

In Tab. 8 sind die Daten einiger Tiere angeführt, für die das oben angegebene, für die Nidationsverzögerung kritische Grenzgewicht scheinbar nicht zutrifft.

Gewichts-Gewicht der Zahl der Jungen Zunahme Tragzeit Nidations-Zahl der gesäugten 6. Tag 1.-6. Tag Embryonen Tage tag Jungen  $\mathbf{g}$ g  $6^{1})(4)$ 8(7)8(6) 

Tabelle 8

<sup>1)</sup> Einseitig kastrierte Weibchen.

Es handelt sich hier um einen Stamm von Mäusen, deren Gewicht dasjenige der üblicherweise im Handel erhältlichen Tiere um ca. <sup>2</sup>/<sub>3</sub> übersteigt. Die Jungen sind schon bei der Geburt entsprechend schwerer, und ebenso liegt das für die Nidationsverzögerung kritische Grenzgewicht höher. Die Aussonderung eines solchen Stammes und die Feststellung seiner Besonderheiten mag manche Widersprüche früherer Beobachtungen erklären.

Die Zahl der Embryonen hat, wie Tab. 6, 7 und 8 zeigen, keinen Einfluß auf die Tragzeitverlängerung. Dieses Faktum, das auch von den meisten früheren Bearbeitern festgestellt worden ist, ist nicht erstaunlich, wenn wir annehmen, daß infolge irgendeiner Hemmung die Nidationsbereitschaft der Uterusschleimhaut ausbleibt, wobei die Zahl der Blastocysten ohne Einfluß bleibt. Überdies ist die Zahl der Keime keine für den Gesamtverlauf der Embryonalentwicklung maßgebende Größe; denn die Anzahl der aus den Follikeln befreiten Eier ist größer als die Zahl der sich implantierenden Keime, und die Zahl der geborenen Jungen ist niedriger als die der ursprünglichen Nidationsstellen (44). Wir fanden auch bei den meisten Würfen, deren Geburt wir beobachten konnten, ein bis zwei totgeborene Junge, die unter der Geburt gefressen wurden.

Aus den Tab. 1, 3 und 5 ergibt sich ferner folgende Feststellung:

# Tabelle 9 Prozentsatz der trächtigen Weibchen

Beim Säugen eines einzigen Jungen (Tab. 3) .			*8	**	$74^{0/}_{70}$
Beim Säugen von zwei Jungen (Tab. 1)					50%
Beim Säugen von mehr als 2 Jungen (Tab. 5).	800 800	55 55	***	: C	25%

Auch hierin zeigt sich der hemmende Einfluß der Laktation auf die Genitalfunktion, wie er in der Nidationsverzögerung zum Ausdruck kommt. Je mehr Junge gesäugt werden, desto weniger oft kommt die Gravidität zustande.

Nehmen wir der Mutter alle Junge sogleich nach dem Wurfe weg, so müssen wir demnach einen noch höheren Prozentsatz an trächtigen Weibchen erwarten, als wenn ein Junges gesäugt wird. In der Tat fanden wir bei einer Gruppe von 30 solcher Weibchen (im Frühjahr) 23 trächtige, also 76,6%, jedoch bei einer andern Gruppe von 30 Weibchen (im Herbst) nur 9 trächtige, also 30%. Wir messen diesen Zahlen keinen absoluten statistischen Wert zu. Sie sind dafür nicht groß genug, und es spielen bei der Beurteilung der Fertilität noch verschiedene andere Faktoren eine Rolle, denen hier keine Beachtung geschenkt wurde, z. B. das Alter der Tiere, die Zeugungsfähigkeit der Männchen, Jahres-

zeit, Temperatur usw. Immerhin scheint uns die Deutung der in Tab. 9 zum Ausdruck kommenden Verhältnisse als hemmende Einwirkung der Laktation auf die Gravidität erlaubt.

Nimmt man der Mutter die Jungen vor dem normalen Nidationstermin weg, so erfolgt die Implantation des Keimes rechtzeitig, wie zu erwarten war und wie schon frühere Bearbeiter bemerkt haben (36, 31). Wenn die Jungen am 5. Tage oder später weggenommen werden, so implantiert sich der Keim nach einer Latenzperiode von 2–4 Tagen. Auch bei Wegnahme der Jungen können wir die von Krehbiel (31) für die Ratte angegebenen Nidationsperioden für die Maus nicht bestätigen.

Tabelle 10 Nidation nach Wegnahme der Jungen

Zahl der gesäugten Jungen	Wegnahme Tag	Tragzeit Tage	Nidations- tag	Latenzzeit	Zahl der Embryoner
6	5 5 5 5 5 5	22	7	2	7
6	5	22	7 7 7 7 9 8	2 2 2 2	7 9 8
8	5	22	7	2	9
10	5	22	7	2	8
5	5	24	9	4	8
5 5	5	23	8	3	1
4	6	23	8	3	7
4	8	25	10	4 3 3 2	7 8
6	8	25	10	2 2	6
6	8	25	10	2	7
6 6 5 8	8	26	11	3	8
8	8	27	12	3 4	3
7(6)	9	26	11	2	6
7(6) 7	9	26	11	2 2	.6
3	9	27	12	3	8
3 5	9	27	12	3 3	8
	9	28	13		-1
4 7	9	28	13	4 4	5
7	10	27	12	2	7
8	10	28	13	2 3	7 7 7 7
6	11	28	13	2	7
6 7	11	30	15	-1	7
7	13	30	15	2	9
8	13	30	15	2 2 2	6
7	17	31	19	2	7

Wir sehen, daß die Zahl der gesäugten Jungen keinen Einfluß auf die Latenzperiode hat. Wird die Laktation abgebrochen, so fällt die Hemmung weg, und der Keim implantiert sich innerhalb einer Zeitspanne von 2-4 Tagen.

Tab. 11 zeigt den Zeitpunkt der Wiederkehr des ersten Oestrus, also der ersten Ovulation, nach dem Säugen. Sie tritt noch während des Säugens ein, da die Jungen wohl nach drei Wochen entwöhnt werden können, aber bis zu sechs Wochen saugen, wenn sie bei der Mutter gelassen werden. Wie Tab. 11 zeigt, verhält sich die Zeitspanne bis zur neuen Ovulation ungefähr proportional zur Zahl der gesäugten Jungen und zu ihrem Gewicht, aber eine ganz genaue Relation läßt sich nicht aufstellen. Wir haben früher gezeigt (1), daß die Angaben, wonach das Säugen von nur zwei Jungen den Eintritt des Oestrus während der Laktation nicht verhindert, nicht bestätigt werden konnten.

Tabelle 11
Zeitpunkt des ersten Oestrus nach dem Säugen

Zahl der gesäugten Jungen	Gewieht der Jungen 5. Tag g	Gewicht der Jungen 15. Tag	Gewicht der Jungen 20. Tag g	1. Oestrus Tag	Gewicht der Jungen Zeitpunkt d. 1. Oestrus
3	10	24	29	22	32
3	12	24	29	23	36
	12	26	25	22	30
5(4) 5	15	23	29	26	42
6	14	31	37	22	44
	17	37	38	26	46
6 7	18	30	38	23	48
7(5)	17	30	29	26	50
7	20	49	56	27	91
8	24	49	56	23	75
8	23	37	50	27	71
9	22	43	54	27	84
11(8)	23	40	42	25	53

Einseitig kastrierte Weibchen verhalten sich in bezug auf die Nidation und ihre Verzögerung genau gleich wie intakte Tiere. Die Entfernung eines Ovariums vor dem Nidationstermin bewirkte keine Verzögerung oder Verhinderung der Nidation, wie sie Krehbiel (31) für die Ratte angibt. Auch spätere Trächtigkeiten einseitig kastrierter Weibchen waren nicht verlängert. Ebenso fanden wir die Dauer der Tragzeitverlängerung bei säugenden Weibchen und die Nidation nach Wegnahme der Jungen ganz analog dem Verhalten bei intakten Weibchen.

Das Verhältnis Ovar-Uterus ist ja beim einseitig kastrierten Tiere dasselbe wie beim intakten Weibchen, da ein Ovar einem Uterushorn und je ein corpus luteum einem Embryo entspricht. Doch scheint sich die ovulatorische Aktivität des verbliebenen Ovars in kompensatorischer Weise zu erhöhen. Wir fanden bei intakten Tieren einen Durchschnitt von  $6.3\pm0.65$  Junge pro Geburt bei 1800 beobachteten Würfen, bei einseitig kastrierten Weibchen  $5.4\pm0.7$  bei 45 Würfen. Die Differenz

dieser beiden Werte ist statistisch nicht signifikant. Abb. 1 und 2 veranschaulichen die Häufigkeit der Wurfgrößen.

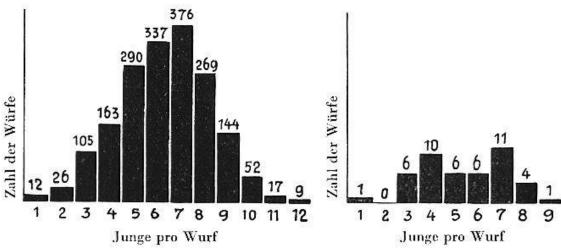


Abb. 1 veranschaulicht die Verteilung der Würfe nach der Jungenzahl auf 1800 Geburten.

Abb. 2 veranschaulicht die Verteilung der Würfe nach der Jungenzahl auf 45 Geburten bei einseitig kastrierten Weibchen.

Es fiel auf, daß öfters das gleiche Weibehen mehrere Male hintereinander dieselbe Zahl von Jungen hatte. Bei Sektionen einseitig kastrierter Weibehen fanden wir immer alle Embryonen (bis zu 8) im fertilen Horn des Uterus.

Zusammenfassend stellen wir fest, daß die Verzögerung der Nidation von der Tätigkeit der Milchdrüse abhängt, und zwar von der sezernierten Milchquantität. Der Saugreiz, dem als Stimulans der Milchdrüse und der Hypophyse eine große Bedeutung zugeschrieben wird (14, 25, 51, 58, 60, 61, 69), die ihm ohne Zweifel auch zukommt, hat auf die Nidationsverzögerung keinen Einfluß. Weichert (65) schreibt die Verzögerung dem Saugreiz zu, doch können wir uns dieser Auffassung nicht anschlie-Ben; denn wenn die Milchproduktion gering ist, so wird der Saugreiz um so stärker ausgeübt, da die Jungen um so heftiger saugen, je weniger Milch sie bekommen. Bei geringer Milchabsonderung saugen sie so vehement, daß die Papillen der Milchdrüsen blutig erscheinen. Hätte der Saugreiz einen Einfluß auf die Nidationsverzögerung, so müßte demnach, wenn die Milchsekretion z. B. durch Follikelhormon herabgesetzt wird, die Nidation verzögert werden, was nicht der Fall ist, auch nicht beim «Säugen» von unterlegten Jungen durch nicht laktierende Weibchen (1). Maßgebend für die Nidationsverzögerung ist die Quantität der sezernierten Milch.

Versuche, die Nidation bei nicht säugenden Weibchen zu verzögern

Von der Annahme ausgehend, daß als direkte oder indirekte Folge der Laktation oder als für die Milchsekretion notwendiger Faktor eine Substanz neu oder in erhöhter Quantität im Stoffwechsel auftreten könnte, welche die Nidationsverzögerung bewirkt, untersuchten wir verschiedene Stoffe in ihrer Wirkung auf die Implantation des Keimes bei nicht säugenden Weibehen. Es wurde also versucht, bei nicht säugenden, trächtigen Tieren die Verhältnisse der Laktation herzustellen und die Nidation zu verzögern. Ferner versuchten wir, bei Weibehen, die bei der post-partum-Ovulation befruchtet worden waren und denen vom vorhergehenden Wurf nur ein Junges zum Säugen gelassen wurde, die Tätigkeit der Milchdrüse zu steigern und auf diesem Wege die Nidation hinauszuzögern. Da, wie wir gesehen haben, auch beim Säugen eines einzigen Jungen die Nidation in einem kleinen Prozentsatz von Fällen verzögert wird, hätte bei diesen Tieren nur eine ausnahmslose Tragzeitverlängerung als Folge der experimentellen Beeinflussung bewertet werden dürfen.

Die Substanzen wurden den frisch begatteten Weibehen subeutan oder intraperitoneal injiziert, in einzelnen Fällen auch auf die Papillen der Milchdrüsen aufgetragen.

Es sei gleich vorweggenommen, daß es nicht gelang, auf diesem Wege die Nidation experimentell zu verzögern.

1. Präparate aus frischem Kuheuter. Diese Versuche wurden durchgeführt in der Annahme, daß das während der Laktation wirksame Agens in der Milchdrüse enthalten bzw. gespeichert sein könnte. Es wurde sowohl ein Präparat, das die Eiweißstoffe, wie eines, das die lipotropen Anteile der Extraktivstoffe, und eines, das die wasserlöslichen Extraktivstoffe enthielt, untersucht.

Aus denselben Erwägungen heraus wurden ferner

- 2. Käufliche Mammapräparate oral verabreicht. (Mammatotal, Extrait Mammaire Choay, Substance Mammaire P.D.)
- 3. Kuhcolostrum. Das Colostrum als Sekret der Milchdrüse wurde in seiner Wirkung auf die Nidation geprüft, da möglicherweise Bestandteile dieses Sekretes in die Blutbahn bzw. ein Inkret der Milchdrüse in das Colostrum oder die Milch gelangen könnten (23, 27).
- 4. Kuhmilch. Die Wirkung der Kuhmilch wurde auf Grund derselben Erwägungen untersucht wie die des Colostrums, ebenso
  - 5. Frauencolostrum.
  - 6. Frauenmilch.

7. Hypophysenvorderlappenhormon (Präglandol Roche). Diese Versuchsreihe wurde durchgeführt in der Annahme, daß der HVL bzw. eines seiner Inkrete, die ja an der Laktation beteiligt sind, direkt oder auf dem Wege über die Milchdrüse die Nidationsverzögerung bewirken könnte.

Nach denselben Erwägungen wurden Versuche angestellt mit

- 8. Prolaktin z. T. kombiniert mit Progesteron (Lutocyclin Ciba) (64). Dem Prolaktin, dem laktogenen Hormon des HVL, wird sowohl eine stimulierende Wirkung auf die Milchdrüse (67) als auch eine inhibierende Wirkung auf die Genitalorgane zugeschrieben (4, 9, 34). Es findet sich während der Laktation im Blute (52). Es ließ sich daher sehr wohl annehmen, daß es an der Nidationshemmung während der Laktation beteiligt sein könnte. Prolaktin bewirkte in unseren Versuchen keine Nidationsverzögerung, auch wenn die Jungen der Mutter bis zum 5. Tage gelassen und die Prolaktininjektionen noch einige Tage fortgesetzt wurden, um die Involution der Milchdrüsen zu verzögern (25).
- 9. Hypophysenhinterlappenhormon (Hypophysin Bayer, Posthypophyse Choay, Piton [Organon]). Da auch dem HHLH eine laktationsstimulierende Wirkung zugeschrieben wird (8, 40, 46, 62, 63), wurden auch mit diesem Hormon Versuche angestellt.
- 10. Nebennierenrinden-Hormon (Percorten Ciba). Nach vielen Autoren ist das Hormon der Nebennierenrinde bei der Milchsekretion maßgebend beteiligt (18, 19, 53, 55). Es wurde daher die Wirkung dieses Stoffes auf die Milchdrüse und die Nidation ebenfalls untersucht.
- 11. Testosteronpropionat (Perandren Ciba). Nach zahlreichen Mitteilungen in der Literatur vermag das männliche Geschlechtshormon das Wachstum der Milchdrüse zu befördern und Milchsekretion zu provozieren (43, 45, 54, 59). Es wurde deshalb versucht, durch Injektion von Testosteronpropionat bei nicht säugenden, jungträchtigen Weibehen den Aufbau der Milchdrüsen zu bewirken und bei solchen, denen alle Jungen bis auf eines weggenommen worden waren, deren Involution zu verzögern.

In analoger Weise wurden Tiere, die nur ein Junges säugten, oder denen alle Jungen vor dem Implantationstermin weggenommen worden waren, mit

12. Terpentin behandelt. Nach Mixner und Turner (42) sowie Hooker und Williams (24) wird die Involution der Milchdrüsen nach der Entwöhnung der Jungen durch täglich zweimalige Reizung der Papillen mittels Terpentin verzögert.

Da ferner auch der Thyreoidea ein Einfluß auf die Milchsekretion zugeschrieben wird (16, 18), wurden 13. Das Schilddrüsenhormon (Thyreoglandol Roche, Thyroxin Roche) sowie das thyreotrope Hormon des HVL ebenfalls in ihrer Wirkung auf die Verzögerung der Nidation auf dem Wege über die Milchdrüse untersucht.

Es wurde ferner, von der Annahme ausgehend, daß ein zur Zeit der Laktation auf den Uterus oder die Blastocyste wirkender Stoff auf dem Blutwege zum Erfolgsorgan gelangen müßte,

- 14. Blut von laktierenden Mäusen; 15. Blut von laktierenden Kaninchen injiziert. Beim Kaninchen bewirkt das Säugen von mehr als zwei Jungen nicht Verzögerung der Nidation, wohl aber Absterben der Embryonen in utero (22). Es scheint somit auch hier von der sezernierenden Milchdrüse ein hemmender Einfluß auf das Genitalgeschehen ausgeübt zu werden, der mit dem Phänomen der Nidationsverzögerung vergleichbar ist.
- 16. Kurzwellen. Nach Roth (56) war die Tragzeit von Mäusen, die kurz nach der Begattung mit Kurzwellen bestrahlt worden waren, um 8-10 Tage verlängert. Da der Autor für diese Tragzeitverlängerung keine Erklärung gefunden hatte, vermuteten wir, daß vielleicht die Bestrahlung auf dem Wege über die Hypophyse eine Verzögerung der Nidation hervorgerufen hatte. Es wurden deshalb die Versuche Roths an frisch begatteten Mäusen wiederholt. Die von diesem Autor beobachtete Verlängerung der Tragzeit konnte nicht bestätigt werden. Die begatteten Weibehen, die sich als trächtig erwiesen (rund 10%), warfen rechtzeitig, hatten aber kümmerlich entwickelte Junge, die in den ersten Tagen starben. Auch schien die Fruchtbarkeit der bestrahlten Weibehen in der Folge herabgemindert zu sein, es wurden wenig Tiere trächtig, die meisten abortierten, warfen tote Junge oder fraßen diese nach der Geburt.
- 17. Traumatisierungen. Lataste (36) führt die Nidationsverzögerung auf die vermehrte Beanspruchung des mütterlichen Organismus durch die Laktation zurück und vermutet, daß man durch anderweitige Provozierung einer «erhöhten physiologischen Aktivität» des mütterlichen Körpers, z. B. durch Traumatisierung, dasselbe Ergebnis erreichen könnte. In der Tat gelang es ihm, die Nidation zu verzögern, indem er einen Ovidukt des begatteten Tieres operativ durchtrennte, und zwar dauerte die Verzögerung um so länger, je später in der Vorimplantationsperiode der Eingriff vorgenommen worden war. Wurde er sehr früh nach der Begattung durchgeführt, so war die Wunde im Zeitpunkt der rechtzeitigen Nidation schon verheilt und nicht mehr wirksam. Durch Kumulierung von Laktation und Trauma, nämlich wiederholtes Setzen einer Brandwunde am Schenkel eines säugenden Weibchens,

dem die Jungen nach und nach weggenommen wurden, konnte Lataste die Nidation so lange hinausschieben, daß die Keime sich am 42. Tage im Entwicklungsstadium des 10. Tages befanden, die Gravidität also 52 Tage gedauert hätte.

Da Lataste, der Entdecker des Phänomens der verzögerten Nidation bei den Muriden (35), ein äußerst zuverlässiger Beobachter ist, da ferner Rothchild und Fraps (57) durch Traumatisierung (Laparotomie, Lazerierung der Brustmuskulatur) beim Huhn Verzögerung der Ovulation und Follikelatresie provozieren konnten, versuchten wir, die von Lataste beschriebenen Experimente zu wiederholen. Es wurden säugenden und nicht säugenden Weibehen die von Lataste angegebenen Brandwunden gesetzt, es wurde ein Ovidukt durchtrennt sowie Tiere einseitig kastriert, aber es konnte in keinem Falle die Nidation über den zu erwartenden Termin hinaus verzögert werden.

## IV.

Versuche, die Nidation bei säugenden Weibehen rechtzeitig zu provozieren In einer weiteren Reihe von Experimenten versuchten wir, die Nidationsverzögerung bei Tieren, die viele Junge säugten, aufzuheben, um die Ursache der Hemmung zu ergründen. Dabei gingen wir wiederum von verschiedenen Überlegungen aus.

- 1. Vitamin E. In der Annahme, daß ein während der Laktation auftretender Mangel an diesem Vitamin sich hindernd auf den Nidationsvorgang auswirken könnte, unternahmen wir den Versuch, durch Zufuhr von Tocopherol (Ephynal Roche) die Implantation bei säugenden Weibehen rechtzeitig zu provozieren, aber ohne Erfolg.
- 2. Die Vitamine des B-Komplexes. Nach denselben Erwägungen wurden auch diese Vitamine (Becozym Roche) untersucht.
- 3. Vitamin C. Nach Pincus (49) erreicht die Ascorbinsäure-Konzentration im Uterus des Kaninchens ein Maximum am 6. Tage der Gravidität, gerade vor der Implantation, und fällt dann ab. Analog zum Uterus verhält sich das corpus luteum sowie das übrige Ovarialgewebe, und auch das Wachstum des Gelbkörpers folgt derselben Kurve (50). Es ließe sich hieraus schließen, daß eine erhöhte Quantität an Ascorbinsäure für die Vorbereitung der Nidation notwendig ist und daß sie vielleicht während der Laktation für diese Leistung des Organismus verbraucht wird und daher für die Keimimplantation nicht mehr in genügendem Maße vorhanden ist. Nach Hupperth (26) werden große Mengen von Vitamin C in der Frauenmilch ausgeschieden.

Wir versuchten daher, durch Injektion von Vitamin C (Redoxon

Roche), z. T. kombiniert mit Progesteron (Lutocyclin Ciba) die Nidation zu beschleunigen, aber ohne Erfolg.

4. Glutathion. Der Gehalt des Uterusgewebes an Glutathion verhält sich entgegengesetzt zu demjenigen an Ascorbinsäure, er sinkt bis zum Zeitpunkt der Nidation ab (37, 49). Diese Abnahme beruht darauf, daß das Glutathion unter dem Einfluß des Progesterons abgebaut und verbraucht wird. Es ließe sich nun denken, daß dieser Abbau durch das während der Laktation bei der Maus reichlicher vorhandene Progesteron (48) beschleunigt wird und daß daher ein erhöhtes Angebot an Glutathion den verbrauchten und für die Nidation nötigen Stoff ersetzen und dadurch die Implantation ermöglichen könnte. Auch diese Versuche verliefen negativ.

Courrier (5), S. 61, erwähnt die Möglichkeit, daß die Hypophyse, die während der Laktation vorwiegend Prolaktin sezerniert, nicht gleichzeitig genügend gonadotropes Hormon abgeben könne, um die Ovarien zur Abgabe ihrer für die deciduale Umwandlung der Uterusmucosa notwendigen Hormone zu stimulieren und daß infolgedessen eine ovarielle Insuffizienz der Grund der Nidationsverzögerung sein könnte. Wir versuchten deshalb zunächst, durch

5. Extrakt aus ganzen Ovarien (Ovoglandol Roche) diese Insuffizienz zu beheben, konnten aber auf diese Weise die Nidation nicht provozieren.

In Ergänzung dieser Versuche behandelten wir eine Gruppe von säugenden, trächtigen Weibehen mit

6. Prolaktin, von der Annahme ausgehend, daß die Hypophyse, wenn dieses Hormon dem Organismus anderweitig zugeführt wird, vermehrtes gonadotropes Hormon produzieren kann. Auch diese Versuche verliefen ergebnislos.

Auf analogen Erwägungen basierend, nämlich eine Insuffizienz der Hypophyse vermutend, untersuchten wir weiter die Wirkung eines HVL-Extraktes:

- 7. Präglandol (Roche) sowie
- 8. Prolan. Doch keines dieser Hormone bewirkte die rechtzeitige Nidation bei säugenden Weibehen.

Zondek (68) konnte mit Prolan die Nidation bei trächtigen Rehen und Dachsen, bei denen ein monatelanger Unterbruch in der Embryonalentwicklung eintritt, nicht provozieren.

## Ebenso verliefen

 Verschiedene F\u00fctterungsversuche negativ. Nach Greenman und Duhring (20) wird die Periode der Nidationsverz\u00f6gerung verk\u00fcrzt, wenn die Tiere (Ratten) besonders gut ernährt werden. Wir verfütterten daher Stoffe, die nach verschiedenen Angaben die Laktation fördern sollen oder für die bei säugenden Weibchen ein großes Bedürfnis vorzuliegen scheint, an säugende, trächtige Mäuse (Hefe, Malz, Ochsenleber, Plazenta, neugeborene Mäuse), ohne dadurch die Implantation beschleunigen zu können.

10. Follikelhormon. Es ließe sich denken, daß bei unseren früheren Versuchen (1) das Follikelhormon zwar die Laktation beeinträchtigt, aber daneben auf anderem Wege die Nidation bewirkt hätte. Wir versuchten deshalb festzustellen, ob man durch kleinere Mengen dieses Hormons die Nidation beschleunigen kann, ohne die Laktation zu beeinflussen. Zwar wird die Milchsekretion bei der Maus schon durch eine einmalige Injektion von 0,17 Oestradioldipropionat (Ovocyclin Ciba) etwas beeinträchtigt, aber die Schädigung der Jungen zeigt sich erst nach mehreren Tagen, so daß bei großen Würfen am 6. Tage das Gewicht noch nicht unter der für die Nidationsverzögerung entscheidenden Grenze liegt, auch wenn die Injektion schon am Tage des Wurfes gegeben wird.

In dieser Versuchsreihe erhielten 55 säugende Weibchen  $0.01-0.2\gamma$  Oestradioldipropionat am 1.–10. Tage der Trächtigkeit. Es erwiesen sich nur 3 Tiere als trächtig.

Tabelle 12

Zahl der gesäugten Jungen	Gewicht der Jungen 6. Tag g	Oestrad, dipr, Ovocyclin g	Behandlung Tag	Trächtigkeit Tage
5	22	0,1	2,	22
7	20	0,1	4.	21
8	23	0,1	1.	31

Wie man sieht, war das Gewicht der Jungen am 6. Tage in allen 3 Fällen weit über dem Gewicht, das wir als Grenzgewicht für die Nidationsverzögerung bezeichnet haben. Trotzdem erfolgte in zwei Fällen die Nidation rechtzeitig. Es besteht also die Möglichkeit, mit kleinen Dosen von Follikelhormon die Nidation zu provozieren, ohne die Laktation maßgebend zu beeinträchtigen. Auf welchem Wege in diesen Fällen das Hormon wirkt, ist schwer zu sagen. Da das Follikelhormon. das «Brunsthormon», nicht der Faktor ist, der die deciduale Umwandlung der Uterusmucosa hervorruft, ist nicht anzunehmen, daß die rechtzeitige Nidation die Folge einer direkten Einwirkung des Hormons auf die Uterusschleimhaut ist. Die Wechselwirkung zwischen Follikelhormon und Gelbkörperhormon andererseits ist so umstritten, und

vielfache Untersuchungen haben diametral entgegengesetzte Resultate und Erklärungen gezeitigt (Courrier [5], S. 66 ff. [7, 32]), daß wir es nicht wagen, die nidationsfördernde Wirkung des Follikelhormons aus dem Synergismus oder Antagonismus der beiden Ovarialhormone zu erklären, obwohl die Möglichkeit dazu nicht zu leugnen ist.

Die Erklärung Krehbiels (32), daß das Follikelhormon die inhibitorische Wirkung der Laktation auf die Hypophyse aufhebt und zur erhöhten Sekretion von gonadotropen Hormonen führt, ist nicht bewiesen, aber eine Wirkung über die Hypophyse scheint uns annehmbarer als eine solche über die Ovarien. Möglicherweise deuten diese Versuche in dieselbe Richtung wie die folgenden Experimente.

Nach Kyriakis (33) werden mit dem Colostrum und der Milch der Frau bis zum 6. Wochenbettage gonadotrope Hormone ausgeschieden. Es ließe sich denken, daß dies auch bei den Muriden und andern Tierarten der Fall ist und daß infolge der durch diese Ausscheidung entstehenden Insuffizienz an gonadotropen Hormonen die Nidation aus-

Tabelle 13

Zahl der gesäugten Jungen	Gewicht der Jungen 6. Tag	Colostrum täglich ccm	Nidation	
6	17	0,5	Abort	11. Tag
6 7 5 6 6	24	0,5	Abort	10. Tag
5	15	1,0 + Prolan	Abort	11. Tag
6	17	1,0	rechtzeitig implantiert	8. Tag
6	20	1,0 + Prolan	Abort	10. Tag
71)	22	1,0 + Prolan	Abort	12. Tag
$7^{1})^{2}$	29	1,0	Tragzeit 21 Tage	888
9	22	1.0 + Prolan	Abort	8. Tag
10	24	1,0	rechtzeitig implantiert	7. Tag
9(4)	8	2,0	rechtzeitig implantiert	7. Tag
$8^{1})(7)$	16	2,0	rechtzeitig implantiert	8. Tag
8	23	0,5	Tragzeit 31 Tage	
6	17	1.0	freie Blastocysten	7. Tag
8(6)	14	1,0	freie Blastocysten	7. Tag
8	17	1,0	freie Blastocysten	7. Tag
8	19	1,0	freie Blastocysten	7. Tag
11	28	1,0	freie Blastocysten	8. Tag
5	14	2,0	freie Blastocysten	7. Tag
8	17	2,0	freie Blastocysten	7. Tag

<sup>1)</sup> Diese Weibchen sind Tiere des schweren Stammes.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>) Dieser Fall gewinnt an Wert dadurch, daß dasselbe Weibchen, das in dieser Trächtigkeit bei einem Wurfgewicht von 29 g am 6. Tage rechtzeitig implantierte, in der folgenden Trächtigkeit ohne Behandlung bei einem Wurfgewicht von nur 24 g eine verlängerte Trächtigkeit von 31 Tagen aufwies.

bleibt und erst dann eintritt, wenn die Ausscheidung durch die Milch aufhört. Wir versuchten deshalb, durch intraperitoneale Injektion von 11. Frauencolostrum bei säugenden, trächtigen Mäusen die ausge schiedenen Hormone zu ersetzen und die Nidation zu provozieren.

Wir behandelten 36 Tiere, wovon 20 sich als trächtig erwiesen. Es fiel auf, daß bei 2 Weibehen am 10. und 11. Tage sich Blut in der Vagina fand, das nicht mit dem von Long und Evans als «placental sign» bezeichneten Blutkoagulum identisch war, sondern eher auf einen erfolgten Abort hindeutete. Da das Colostrum bei der Maus in späteren Stadien der Trächtigkeit abortiv wirkt (2), nahmen wir an, daß die Nidation erfolgt war, daß die Tiere aber später abortiert hatten. Die histologische Untersuchung der Uteri bestätigte diese Vermutung, so daß sich die Ergebnisse dieser Versuchsreihe folgendermaßen ausnehmen (Tab. 13).

Es wurde bei diesen Tieren nicht das Ende der Trächtigkeit abgewartet, sondern durch histologische Untersuchung der Uteri die Nidation oder der Abort festgestellt.

Es wurden 8 Weibehen mit Frauenmilch vom 9./10. Tage behandelt. Nur zwei Tiere waren trächtig, beide mit verlängerter Trächtigkeit.

# V. Diskussion

Von 20 trächtigen Weibehen konnte somit bei 11 Tieren durch die Colostrum-Injektionen die Nidation provoziert werden. Wenn dieses Ergebnis auch nicht eindeutig ist, so ist die rechtzeitige Nidation in diesen Fällen bei z. T. sehr hohem Gewicht der Jungen sicher als Folge der Colostrumzufuhr zu werten. Es darf vermutet werden, daß vielleicht in einigen Fällen die Nidation noch erfolgt wäre, wenn die Tiere nicht, um den Abort zu vermeiden, möglichst früh getötet worden wären.

Die Resultate dieser Versuche erinnern an die Weicherts (65). Weichert ging von der Annahme aus, daß durch den Saugreiz die Hypophyse zu vermehrter Prolaktinsekretion und verminderter Ausschüttung von gonadotropen Hormonen stimuliert wird. Er injizierte daher säugenden, trächtigen Ratten ein luteinisierendes gonadotropes Hormon (Antuitrin S) und erzielte damit rechtzeitige Implantation, aber mit nachfolgendem Absterben und Resorption der Feten. Dasselbe Ergebnis läßt sich also mit menschlichem Colostrum, wahrscheinlich mit den in diesem enthaltenen gonadotropen Hormonen, erzielen. Welches diese Hormone sind, wissen wir nicht; möglicherweise handelt es sich um mehrere, synergistisch wirkende Komponenten. Die Tatsache, daß die 4 Fälle, in denen wir das Colostrum mit Prolan kombiniert zuführten, alle positiv waren, während Prolan allein ohne Wirkung auf die Nidation war, deutet vielleicht darauf hin.

Man kann einwenden, daß die Möglichkeit, mit Colostrum die Nidation zu provozieren, kein direkter Beweis dafür ist, daß der Wegfall der mit der eigenen Milch ausgeschiedenen Gonadotropine die Verzögerung der Nidation veranlaßt. Es lassen sieh aber durch die Ausscheidung der gonadotropen Hormone in der Milch verschiedene Vorgänge erklären, deren Deutung bisher schwer war. Die Involution der Genitalorgane, namentlich des Uterus, ist viel stärker während der Laktation, als wenn nicht gesäugt wird. Hammond und Marshall (22) zeigen den auffallenden Größenunterschied im Genitaltrakt des säugenden und nicht säugenden Kaninchens. Wie der Uterus zeigt auch das Ovar des säugenden Weibchens alle Anzeichen starker Involution. Daß bei einer an den Wurf sich anschließenden Gravidität beim säugenden Kaninchen die Embryonen absterben, haben wir schon erwähnt (22). Die fördernde Wirkung der Laktation auf die Involution des Uterus bei der Frau ist aus der gynäkologischen Literatur bekannt (39). Nach Long und Evans involuieren auch die corpora lutea gestationis viel schneller bei säugenden als bei nicht säugenden Ratten (22). Nach denselben Autoren nimmt bei der Ratte das Vaginalepithel während der Laktation an Höhe deutlich ab, es wird nach Wegnahme der Jungen sofort regeneriert.

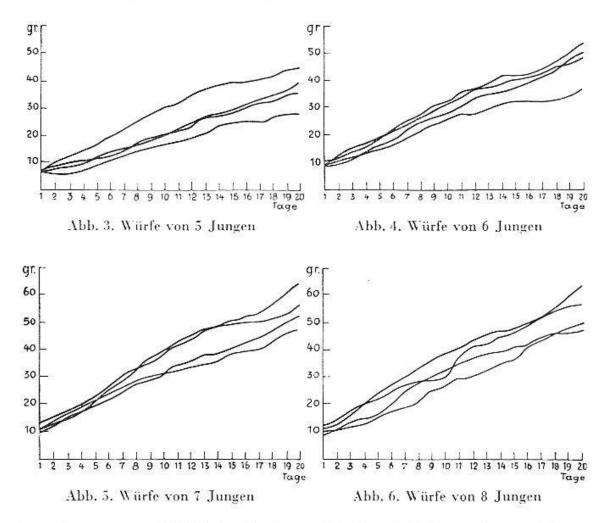
Desclin und Grégoire (7) verpflanzten Ovarien juveniler Ratten in die Nieren von nach dem Wurf kastrierten, säugenden und nicht säugenden Ratten. In den nicht säugenden Wirtstieren wurden die Implantate groß, deren Follikel verwandelten sich in corpora lutea. In den säugenden Tieren blieben die eingepflanzten Ovarien 20mal kleiner, sie blieben juvenil und enthielten nur junge Follikel. Die Uteri der nicht säugenden Tiere waren voluminös, das Epithel hoch, die Drüsen entwickelt und das Vaginalepithel typisch oestrisch. Die säugenden Weibehen zeigten schlaffe, kastratenähnliche, dünne Uteri und ein anoestrisches Vaginalepithel.

Nach Fauvet (15) tritt beim Schwein, das viele Junge säugt, die nächste Brunst erst nach der Entwöhnung ein, bei kleiner Jungenzahl schon bald nach dem Wurf.

Alle diese Erscheinungen lassen sich durch den Wegfall der in der frühen Milch ausgeschiedenen gonadotropen Hormone erklären.

Nach Parkes (47) erreicht das Wachstum der jungen Mäuse einen Höhepunkt am 7. Tage; Parkes und Bellerby (48) finden diesen Höhepunkt am 10. Tage. Nach Enzmann (11) erreicht die Kurve der aus den Wägungen der Jungen ermittelten Milchproduktion der säugenden Maus ein Maximum am 10. Tage und fällt dann bis zur Entwöhnung ab. Wir nahmen daher mit andern Autoren an, daß die Nidation beim laktierenden Weibehen erst dann eintritt, wenn der Höhepunkt an Milchproduk-

tion überschritten ist und die Sekretion abnimmt. Doch können wir nach unsern eigenen Beobachtungen diese Höhepunkte für das Wachstum der Jungen nicht bestätigen. In Abb. 3-6 haben wir die Wachs-



tumskurven von 16 Würfen (je 4 von 5, 6, 7 und 8 Jungen) verzeichnet, die wir wahllos aus unseren Beobachtungen herausgegriffen haben. Wie man sieht, verlaufen die Kurven mit mancherlei Schwankungen, aber im ganzen eindeutig steigend.

Es wäre somit nicht verständlich, daß die Nidation im normalen Zeitpunkt nicht erfolgt, während sie später, bei quantitativ gleichbleibender Milchsekretion, eintritt. Wenn wir aber eine qualitative Veränderung der Milch annehmen, nämlich die Abnahme der Milch im Gehalt an gonadotropen Hormonen (die nach Kyriakis bei der Frau schon am 6. Tage vollständig ist), erscheint es verständlich, daß die Nidation dann eintreten kann, wenn die Ausscheidung dieser Hormone aufgehört hat. Es ist auch verständlich, daß, je mehr Milch sezerniert wird, desto mehr Hormone ausgeschieden werden, daher die Abhängigkeit der Nidationsverzögerung von der Quantität der sezernierten Milch.

Das Aufhören der Hormonausscheidung seheint nicht auf einen be-

stimmten Termin zu fallen; vermutlich nimmt die Ausscheidung allmählich ab, so daß der Zeitpunkt, in dem genügend gonadotrope Hormone vorhanden sind, um die Nidation zu gewährleisten, variabel ist.

Diese Erwägungen sind nicht experimentell erwiesen, stehen aber alle im Einklange mit der Annahme, daß die Nidationsverzögerung durch die Ausscheidung der gonadotropen Hormone in der Milch hervorgerufen wird, und mit der Möglichkeit, die Nidation durch Zufuhr von Colostrum zu provozieren.

# Zusammenfassung

Die bei der Maus durch die Laktation bewirkte Nidationsverzögerung wird auf Grund zahlreicher Beobachtungen beschrieben.

Es ist nicht gelungen, die Nidation bei nicht säugenden Mäusen experimentell zu verzögern.

Es gelingt, durch Injektion von menschlichem Colostrum die Nidation bei säugenden Mäusen rechtzeitig zu provozieren. Es wird angenommen, daß die Ausscheidung von gonadotropen Hormonen in der Milch der Grund zur Verzögerung der Nidation bei der säugenden Maus ist.

## Résumé

Le phénomène du retard de la nidation chez la souris qui allaite est décrit d'après de nombreuses observations.

Nous avons tenté, par une série d'expériences, de retarder la nidation chez la souris qui n'allaite pas, mais sans obtenir ce résultat.

L'injection de colostrum humain peut provoquer la nidation à terme chez la souris qui allaite. Nous supposons que l'élimination de gonadotropines dans le lait est la cause du retard de la nidation chez la souris qui allaite.

## Riassunto

Il ritardo della nidazione del uovo nel topo allattante è descritto sulla base di numerosi osservazioni.

Nel topo non allattante non è stato possibile provocare il ritardo della nidazione.

Siamo riusciti di ottenere la nidazione in tempo normale nel topo allatante per mezzo di iniezioni di colostro umano. È supposto che gli ormoni gonadotropi eliminati nel proprio latte siano la causa del ritardo della nidazione nel topo allatante.

# Summary

Based upon numerous observations, a description of the phenomenon of delayed pregnancy in lactating mice is presented. Unsuccessful attempts were made to delay the implantation of the ovum in non lactating mice.

Delayed pregnancy in lactating mice could be successfully antagonized by injection of human colostrum. It is suggested that the elimination of gonadotropic hormones within the own milk may cause the failure of implantation at the normal time in lactating pregnant mice.

Die vorliegenden Untersuchungen wurden z. T. mit Unterstützung der Roche-Studienstiftung und der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften durchgeführt, wofür an dieser Stelle der beste Dank ausgesprochen sei.

Ferner habe ich zu danken: Der Firma Hoffmann-La Roche & Co. in Basel für die Herstellung der Präparate aus Kuheuter sowie für die Überlassung von Becozym, Ephynal, Präglandol, Prolan und Thyroxin; der Ciba Aktiengesellschaft in Basel für die Bereitstellung von Lutocyclin, Ovocyclin, Percorten und Perandren; den Glaxo Laboratories Ltd., Greenford, Middlesex, England, für die freundliche Übersendung von Prolaktin; der Firma Doetsch, Grether & Cie in Basel für die Überlassung diverser Mamma- und Hypophysenpräparate; der Direktion des Instituts für Physikalische Therapie des Bürgerspitals Basel für die Benützung der Kurzwellen-Apparatur; der Direktion des Frauenspitals für die Bereitstellung des Colostrums, und der Direktion des Zoologischen Gartens für das Kaninchenblut.

1. Bloch, Suzanne: Schweiz. med. Wschr. 73, 245 (1943). - 2. Bloch, Suzanne: Gynaecologia 121, 204 (1946). - 3. Brambell, F. W. R.: Amer. J. Obstetr. 33, 942 (1937). -4. Coujard, R., und Coujard-Champy, Christiane: Ann. Endocrin. 2, 25 (1941). -5. Courrier, R.: Endocrinologie de la Gestation, Paris, Masson & Cie, 1945. - 6. Daniel, J. F.: J. exper. Zool. 9, 865 (1910). - 7. Desclin, L., und Grégoire, Ch.: C. r. Soc. Biol. 126, 250 (1937). - 8. Dietel, F. G.: Zbl. Gynäk. 57, 1202 (1933). - 9. Dresel, J.: Science 82, 173 (1935), zit. in Lahr and Riddle (34). - 10. Enzmann, E. V.: Anat. Rec. 62, 31 (1935). - 11. Enzmann, E. V.: Anat. Rec. 56, 345 (1933). - 12. Enzmann, E. V., Saphir, N. R., und Pincus, G.: Anat. Rec. 54, 325 (1932). - 13. Evans, H. M., und Sweezy, O.: Mem. Univ. Calif. 9, 3, 119 (1931). - 14. Fauvet, E.: Zbl. Gynäk. 65, 580 (1941). - 15. Fauvet, E.: Arch. Gynäk. 171, 328 (1941). - 16. Folley, S. J.: Vet. Rec. 56, 10 (1944). 2. -17. Folley, S. J., und White, P.: Proc. Roy. Soc. Lond. 120 B, 346 (1936). - 18. Folley, S. J., und Young, F. G.: Proc. Roy. Soc. Lond. 126, B, 45 (1938). - 19. Gomez, E. T., und Turner, C. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 365 (1936). - 20. Greenman, M. J., und Duhring, F. L.: Breeding and Care of the Albino Rat for Research Purposes. The Wistar Institute, Philadelphia Pa, 1923, zit. in Krehbiel (31). - 21. Hain, A. M.: J. exper. Biol. 11, 279 (1934). - 22. Hammond, J., und Marshall, F.: Reproduction in the Rabbit, London 1925, zit. in Courrier (5). - 23. Healy, Daniel J., und Kastle, Joseph H.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 9, 48 (1911). - 24. Hooker, Charles W., und Williams, W. L.: Yale J. Biol. a. Med. 12, 559 (1940), ref. Springer, Ber. ges. Biol. 55, 615 (1941). - 25. Hooker, Charles W., und Williams, W. L.: Endocrinology 28, 42 (1941). - 26. Hupperth, Otto: Zbl. Gynäk. 65, 2163 (1941). - 27. Kastle, Joseph II., und Healy, Daniel J.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 9, 44 (1911). - 28, King, H. D.: Biol. Bull. Woods Hole 24, 377 (1913), zit, in Brambell (3). - 29. Kirkham, W. B.: Anat. Rec. 11, 31 (1916). - 30. Kirkham, W. B.: J. exper. Zool. 27, 49 (1918). - 31. Krehbiel, R. H.: Anat. Rec. 81, 43 (1941). - 32. Krehbiel, R. H.: Anat. Rec. 81, 381 (1941). - 33. Kyriakis, Loukas: Zbl. Gynäk. 65, 1268 (1941). - 34. Lahr, E. L., und Riddle, O.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 880 (1936). - 35. Lataste, Fernand: Actes Soc. Linn. Bordeaux 40, Sér. 4. T 10, 293 (1886); 41, Sér. 5, T 1, 201 (1887). – 36. Lataste, Fernand: C. r. Soc. Biol. 43, 21 (1891). - 37. Lemeland, H-J., und Delétang, R.: C. r. Soc. Biol. 115, 383 (1934). - 38. Long, J. A., und Evans, H. L.: Mem. Univ. Calif. 6, 1 (1922). -39. Mahlke, H.: Zbl. Gynäk. 63, 2691 (1939). - 40. Maxwell, A. L. J., und Rothera,

A. C. H.: J. Physiol. (Brit.) 49, 483 (1915). - 41. Mirskaia und Crew: Proc. Roy. Soc. Edinb. 51, 1 (1930/31). - 42. Mixner, J. P., und Turner, C. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 46, 437 (1941). - 43. Nelson, W. O., und Gallagher, T. O.: Science 84, 230 (1936). 44. Nicholas, J. S., und Allen, Edgar: Anat. Rec. 70, Suppl. 1, 53 (1938). – 45. Noble, R. L.: J. Endocrinology 1 (1939). - 46. Ott, Isaac, und Scott, John D.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 8, 48, 49 (1910/11). - 47. Parkes, A. S.: Ann. appl. Biol. 13, 374 (1926). zit. in Brambell (3). - 48. Parkes, A. S., und Bellerby, C. W.: J. Physiol. (Brit.) 62, 301 (1927). - 49. Pincus, G.: Cold Spring Harb. Sympos. quant. Biol. 5, 44 (1937). - 50. Pincus, G., und Berkman, J.: Amer. J. Physiol, 119, 455 (1937). - 51, Reece, R. P., und Turner, C. W.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 35, 367 (1936). - 52. Riddle, O.: Cold Spring Harb. Sympos, quant. Biol. 5, 218 (1937). - 53. Riddle, O.: Carnegie Inst. Wash. Suppl. Publ. Nr. 40 (1938). - 54. Riddle, O.: Ann. Rev. Physiol. 3 (1941). - 55. Rokhlina und Petrowskaia: Bull. Biol. et Méd. exp. URSS. 8, 37 (1939), ref. Endokrinologie 24, 96 (1941/42). - 56. Roth, F.: Schweiz, med. Wschr. 74, 835 (1944). - 57. Rothchild Irving, und Fraps, R. M.: Endocrinology 40, 55 (1947). - 58. Selye, H.: Amer. J. Physiol. 107, 535 (1934). - 59. Selye, H., McEuen, C. S., und Collip, J. B.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 201 (1936). - 60. Selve, H., und McKeown, T.: Surg. etc. 59, 886 (1934). - 61. Selye, H., und McKeown, T.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 31, 683 (1934). - 62. Takahashi, Shiro: Kyoto Med. Z. 1927, ref. Pituglandol Roche Nr. 882. -63. Völz, K.: Zbl. Gynäk, 59, 2061 (1935), – 64. Voβ, H. E.: Zbl. Gynäk, 65, 79 (1941). 65. Weichert, Charles, K.: Anat. Rec. 77, 31 (1940). - 66. Weichert, Charles K.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 53, 203 (1943). - 67. Williams, W. L.: Anat. Rec. 93, 171 (1945). - 68. Zondek, Bernhard: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien, Jul. Springer, 1935. - 69. Zuckerman, S.: Proc. zool. Soc. Lond., part. II, 593 (1931).