

Beobachtungen zur Fortpflanzungsfähigkeit juveniler Mäuseweibchen

Obwohl man gelegentlich bei der Maus bei sehr jungen Weibchen Graviditäten mit wohl ausgebildeten Jungen beobachten kann, die gesäugt werden und gedeihen¹, ist doch im allgemeinen der juvenile Organismus noch nicht fähig, die Gravidität zu realisieren. Die Kriterien der Geschlechtsreife: Öffnung des Vaginalverschlusses, erste Ovulation und Östrus, erste Begattung, Beginn der regelmässigen Zyklizität, treten beim einzelnen Weibchen nicht gleichzeitig ein. Die mangelnde Synchronie verhindert das Zustandekommen der Gravidität im unreifen Organismus, denn erst das harmonische Zusammenwirken dieser Kriterien führt zur Fortpflanzungsfähigkeit. Die «*adolescent sterility*» beruht wahrscheinlich auf der Diskrepanz unter den verschiedenen Faktoren, die die Befruchtung bewirken und das uterine Milieu schaffen, in dem der Keim die zu seiner Entwicklung notwendigen Bedingungen findet. Die grosse Zahl der Vorgänge, die zur Gravidität führen: Reifen der Eier und Spermatozoen, Zusammentreffen der Geschlechtspartner, Vollzug des Deckaktes, «*Capacitation*» der Spermien im weiblichen Genitaltrakt, rechtzeitiges Vereinigen der Gameten und Syngamie, zeitgerechter Transport der Zygoten, Gelingen der Nidation durch den synchronen Ablauf der von beiden Partnern, Uterus und Keim, zu treffenden Vorbereitungen, Weiterentwicklung der eingenisteten Blastozysten, macht es verständlich, dass dieser vielfältige Ablauf sich erst abspielen muss und dass er im unreifen Organismus nur ausnahmsweise gelingt.

Die weibliche Maus wird im allgemeinen mit 2–3 Monaten fortpflanzungsfähig. Begattungen erfolgen zwar häufig schon viel früher, führen aber oft nicht zur Gravidität. Nach MIRSKAJA und CREW² zum Beispiel kommt es nach den ersten Begattungen junger Weibchen nur in 24% der Fälle zur Trächtigkeit, während bei 3–6 Monate alten Tieren der Prozentsatz 80–90 beträgt. Diese Feststellung können wir auf Grund unserer eigenen Beobachtungen bestätigen: Von 20 Weibchen im Alter von 4–6 Wochen wurden nach erfolgter Begattung 6 Tiere trächtig (30%), während bei einer Gruppe von 50 jungen, geschlechtsreifen Weibchen der Prozentsatz 84 betrug. Von 20 Weibchen im Alter von 6–8 Monaten, also im besten Fortpflanzungsalter, warfen 19 (95%) nach 20 bis 28 Tagen, nachdem sie mit Männchen zusammengebracht worden waren, wurden also beim ersten Östrus und nach der ersten Begattung trächtig. Im Gegensatz dazu erfolgen bei juvenilen Weibchen viel zahlreichere Kopulationen, weil die Deckakte sehr oft nicht zur Trächtigkeit führen und die Tiere in der Folge erneut begattet werden.

Wir haben drei Gruppen von je 30 Weibchen beobachtet, die, jeweils 6 Weibchen mit 3 gleichaltrigen Männchen zusammen in einem Käfig untergebracht waren. Die Weibchen wurden einen Monat lang täglich untersucht und die Zahl der Deckakte (Vaginalpfropfe) und der daraus resultierenden Graviditäten registriert. Die Resultate sind in der Tabelle I zusammengestellt. Wie aus der Tabelle hervorgeht, ist der Prozentsatz der zur Gravidität führenden Begattungen bei den juvenilen Weibchen viel niedriger, es braucht bei ihnen dafür mehr als die doppelte Zahl von Deckakten als bei den 3 Monate alten. Ausserdem ist bei den jungen Weibchen die Zahl der Aborte und Totgeburten höher, so dass also die Tatsache bestätigt wird, dass bei ihnen die Gravidität viel weniger oft gelingt. Zudem gedeihen die ersten Würfe nicht immer, da wohl auch der Brutpflegeinstinkt und die Laktationsfähigkeit bei der ersten Trächtigkeit noch nicht voll ausgebildet sind.

Das etwas niedrigere Resultat der letzten Gruppe in Tabelle I führen wir darauf zurück, dass die frühzeitige

erste Gravidität den Organismus zu stark belastet hat. Wir haben beobachtet, dass Weibchen, die im juvenilen Alter Junge werfen und säugen, später in ihrer Fortpflanzungsfunktion beeinträchtigt sind. Sie werfen weniger häufig, die Jungen sind oft untergewichtig und entwickeln sich schlecht. Auch die Mütter bleiben vielfach körperlich geschwächt.

Morphologisch erscheint der Genitaltrakt der jungen Weibchen schon sehr früh voll entwickelt. Grosse Reifefollikel im Zeitpunkt der Ovulation, Eier, Morulae und Blastozysten im Ovidukt und Uterus in den auf die Begattung folgenden Tagen, neugebildete Corpora lutea im Ovar sowie ein wohl ausgebildetes Endometrium zeigen im histologischen Präparat schon bei sehr jungen Weibchen das normale Bild der Frühträchtigkeit. Man kann aber vermuten, dass, da das Genitalgeschehen vorwiegend hormonal gesteuert wird, ein für die Nidation notwendiges Hormon im unreifen Organismus im richtigen Zeitpunkt nicht in genügender Menge vorhanden ist. Man kann einen Mangel an Progesteron annehmen, denn es liesse sich denken, dass das phylogenetisch jüngste Glied im Genitaltrakt der Wirbeltiere, das Corpus luteum des Säugers, auch in der Ontogenese am spätesten funktionell wird. Ein weiteres Hormon, das für die Ovo-Implantation bei der Maus unentbehrlich ist, das Östrogen, könnte ebenfalls im unreifen Organismus in ungenügender Menge produziert werden.

Wir haben versucht, einen eventuellen Mangel an beiden Ovarialhormonen im juvenilen Organismus experimentell nachzuprüfen. 140 Weibchen wurden im Alter von 3 Monaten mit Männchen zusammengebracht. Im Laufe eines Monats beobachteten wir 200 Deckakte. Nach 50 dieser Begattungen wurden die Weibchen nicht behandelt. Sie brachten 27 Graviditäten (54%) (Tabelle II). Der Prozentsatz ist etwas höher als bei den 1 Monat alten Weibchen in Tabelle I, weil ein Teil der Tiere im Laufe des Experiments etwas älter geworden war.

Bei einer weiteren Gruppe von Weibchen wurde 60mal am 1–4. Tage p.c. Progesteron injiziert (Lutocyclin CIBA, 2mal 1 mg pro Tag). Es wurden zum Teil dieselben

Tabelle I

| Alter (je 30 Weibchen) | Deck- akte | Gravi- ditäten | Deck- akte, die zur Gravi- dität führen (%) | Störungen |
|-------------------------------------|---------------|-------------------|--|---|
| 1 Monat | 78 | 24 | 30 | 7 Aborte 2 Totgeburten 3 Weibchen † |
| 3 Monate | 38 | 29 | 76 | 1 Tier am Partus † |
| 3 Monate 2. Wurf der Weibchen | 41 | 25 | 61 | 2 Aborte 3 Weibchen † |

¹ S. BLOCH, *Experientia* 14, 141 (1958).

² L. MIRSKAJA und F. A. E. CREW, *Proc. R. Soc. Edinburgh* 50, 179 (1930).

Weibchen mehrmals behandelt, wenn die Deckakte nicht zur Trächtigkeit geführt hatten. Es ergaben sich 24 Graviditäten (40%), also weniger als bei den nicht behandelten Tieren. Somit kann nicht ein Mangel an Progesteron die Ursache der geringeren Fertilität der juvenilen Weibchen sein.

Ferner wurden begattete Weibchen 60mal mit Östrogen behandelt (Ovocyclin CIBA 2mal 0,1 γ am 1./2. oder 4./5. Tage p.c.). Diese Tiere brachten 35 Trächtigkeiten (58%). Es ergab also auch diese hormonale Behandlung keine wesentliche Steigerung der Zahl der Graviditäten. Endlich erhielten 30 Weibchen gleichzeitig Progesteron und Östrogen an 2 Tagen der Präimplantationsperiode. Diese Behandlung ergab 10 Trächtigkeiten (33%). Die Resultate sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Da nicht ein Mangel an Ovarialhormonen die Ursache der verminderten Fertilität sein kann, nehmen wir an, dass nicht eine einzelne Komponente der zur Gravidität führenden Faktoren im jungen Organismus fehlt, sondern dass, wie eingangs erwähnt, die Koordination der zahlreichen Faktoren gestört ist.

Tabelle II

| Behandlung | Begattungen | Graviditäten | Deckakte, die zur Gravidität führen (%) |
|-----------------------------|-------------|--------------|---|
| Ohne Behandlung | 50 | 27 | 54 |
| Progesteron | 60 | 24 | 40 |
| Östrogen | 60 | 35 | 58 |
| Progesteron und Östrogen | 30 | 10 | 33 |

Eine analoge Erscheinung zeigt sich im alternden Organismus, wo das Erlöschen der Fruchtbarkeit zunächst auf einer funktionellen Störung des hormonalen Gleichgewichts beruht. Bei der Ratte vermögen in der Nachfruchtbarkeitsperiode die Hypophyse, die Ovarien, der Uterus und die Vagina auf exogene Zufuhr von Hormonen zu reagieren. Die endokrine Funktionsfähigkeit der Gonaden ist, im Gegensatz zur generativen, nicht erloschen. Sie kann nach zeitweiligem Sistieren wieder auftreten, aber die Koordination der verschiedenen Faktoren ist gestört und verhindert die Fruchtbarkeit. Bei alternden Rattenweibchen finden, wie bei den juvenilen, zahlreiche Kopulationen statt, die aber meist nicht zur Gravidität führen: 6,6% gegenüber 76% bei jungen zyklischen Weibchen führten zur Trächtigkeit^{3,4}.

Zu Beginn und am Ende der Fertilitätsperiode ist die harmonische Koordination der Fruchtbarkeitsfaktoren noch nicht eingespielt oder gestört, dadurch ist das Zustandekommen der Gravidität erschwert.

Summary. Prepuberal female mice often mate normally, but, although the genital organs are fully developed, a great number of matings is not followed by pregnancy. Progesterone, estrogen or both hormones administered during the first days p.c. did not enhance the number of pregnancies. It is concluded that the impaired fertility of the juvenile female is not due to the failure of one of the factors which bring about pregnancy, but, like in the senescent female, to the imbalance of the various functions.

SUZANNE BLOCH

*Universitäts-Frauenklinik,
CH-4000 Basel (Schweiz), 29. Januar 1970.*

³ S. BLOCH, *Gynaecologia* 152, 414 (1961).

⁴ S. BLOCH und E. FLURY, *Gynaecologia* 143, 245 (1957); 147, 414 (1959).

Sex Hormones as a Factor Controlling the Blood Plasma Arylesterase Activity in Rats

It has been suggested previously that arylesterase activity (EC 3.1.1) is probably controlled by certain sex hormones. The fact that the arylesterase activity of pig blood plasma decreased as the boars reached maturity proved to be due to the effect of male sex hormones on the biosynthesis of active protein rather than to a direct inhibitory effect of these hormones on the enzyme¹. A similar observation was made with dogs, in which castration caused an increase in plasma arylesterase activity of males². The level of certain plasma esterases of mice may be manipulated by hormone treatment and/or gonadectomy³. The present paper describes the effect of estradiol on blood plasma arylesterase activity after short and long periods of time following the hormone treatment of rats.

The arylesterase activity was determined with a gasometric technique using phenyl acetate as the substrate². All experiments were carried out on rats of a Wistar strain. The animals were allowed food and water ad libitum.

Injection of estradiol benzoate (3 times 0.1 mg of Ovex, Leo, Hälsingborg) into rats caused an initial rapid decrease in arylesterase activity in the plasma; this was followed on the 5th–10th day after treatment by an increase in activity to values about 100% above the normal

starting activity level. The activity then slowly decreased, reaching the normal starting activity after about 40–50 days. This effect to estradiol treatment, demonstrated in the Figure, is much more pronounced in male rats than in female animals; the effect, however, is significant also in the latter group of test animals (Table I).

It is known that polyesteradiol phosphate, a water-soluble high molecular weight polyester of phosphoric acid and estradiol-17 β , produces a greatly prolonged estrogenic effect⁴. To study the long-term effect of this hormone preparation on the plasma arylesterase activity, each animal was injected i.m. with 0.6 mg of polyesteradiol phosphate (Estradurin, Leo, Hälsingborg, Sweden) at 43, 60 and 74 days of age, and the esterase activity determined on 74, 90 and 145 days of age. As can

¹ K.-B. AUGUSTINSSON and B. OLSSON, *Nature* 192, 969 (1961).

² K.-B. AUGUSTINSSON and B. HENRICSON, *Acta Endocrin.* 50, 145 (1965).

³ R. C. ALLEN and D. J. MOORE, *Endocrinology* 78, 655 (1966).

⁴ E. DICZFALUSY, U. BORELL, A.-M. MAGNUSSON and R. A. WESTMAN, *Acta Endocrin.* 21, Suppl. 24 (1956).