

Nødvendigheden af en konsekvent standardisering af dyreforsøg belyst ved to forsøgsmodeller

af Hans P. Fortmeyer

oversat af Ernst Hansen og Otto Meyer

En nærværende meget aktuel opgave for forsøgsdyrsvidenskaben er at foranledige en voksende standardisering af dyreforsøg eller nærmere dyrene i forsøg. Det er indlysende for alle, at de stoffer vi arbejder med, eller som vi tester, skal være veldefinerede og have en så høj renhedsgrad som muligt. Med tiden er vores måleteknik og målemetode blevet stadig forbedrede og mere fuldkomne. Såfremt der er tale om dyreforsøg, bør forsøgsdyrene være af en veldefineret kvalitet på samme niveau, som det der gælder for kemiske stoffer, apparatur med videre. I dyreforsøg som med andre ting gælder, at ingen kæde er stærkere end det svageste led. Oftest er det forsøgsdyret selv, der er det svageste led i dyreforsøg, hvilket kan medføre meget divergerende resultater. Det kan gå så galt, at de fundne resultater ikke er reproducerbare, og en sådan reproducerbarhed er af afgørende betydning for vurderingen. Derfor er det vigtigt, for at opnå det optimale udbytte af forsøget, at arbejde med standardiserede forsøgsdyr, således at disse kan betragtes som et biologisk måleinstrument. Et sådant ønske kan dog aldrig opfyldes helt. Man må erkende, at man har med levende organismer at gøre. Selv efter en konsekvent standardisering vil der altid være en naturlig variation, som man ikke kan tage højde for. Det er den »biologiske restvariation«, der er ansvarlig og

nødvendig for naturlig udvikling (*Gärtner et al.*, 1976). På trods af den kendsgerning, at selv den mest konsekvente standardisering af forsøgsdyrene ikke fører til fremstilling af biologiske automater eller robotter, må man dog tilstræbe at komme dette mål så nær som muligt. Derved opnår vi den størst mulige sikkerhed i vores resultater.

Hvad forstår man så ved en omfattende, konsekvent standardisering? Hvad skal der til? Hvad skal der til, før man med god samvittighed kan sige, at ens dyreeksperiment er tilfredsstillende standardiseret?

Et dyrs reaktion i et forsøg er bestemt af dets »status præsens«. I den forbindelse anvendes ofte betegnelsen: Et forsøgsdyrs »dramatype«. Denne er et produkt af et stort antal påvirkninger før og under forsøget. De faktorer, der danner »dramatypen«, kan inddeles i de »eksogene« og de endogene faktorer. Endogene faktorer er de genetiske og prædisponerede egenskaber.

Exogene faktorer er det, der virker i dyrets omgivelser og influerer på dyrets fremtræden. Man kan yderligere gøre som f.ex. *Strasser* (1966), der opdeler de exogene faktorer i biologiske og ernæringsmæssige påvirkninger.

Uanset arten af ens forsøgsplan skal man på forhånd bestræbe sig på at opnå en konsekvent standardisering af exogene såvel som endogene faktorer for at sikre sig at dyrene frem-

træder ens fra gang til gang. Det er på den anden side dog klart, at ikke alle aktuelle parametre er lige afhængige af de exogene og endogene faktorer. Med den viden, man har for nærværende, kan man dog kun i sjældne tilfælde skelne mellem de enkelte faktoreres betydning. Vi kan derfor kun gå ud fra, at indflydelsen er større end vi tror, og at den nuværende viden er yderst tilfældig og utilfredsstillende.

I og for sig blev problemerne vedrørende standardisering af forsøgsdyr tidligt erkendt med etablering af SPF-begrebet med det formål at fremskaffe sunde dyr. Det var den væsentligste anledning til etablering af forsøgsdyrkundskab som et selvstændigt og uafhængigt fag. Den nødvendige standardisering blev brugt som hovedargument for den nødvendige videreudvikling af vores erkendelse og tjente således til etablering af en selvstændig forsøgsdyrsforskning.

Første henvisning til betydningen af en standardisering blev således tilfældigt konstateret. Det var også tilfældigheder, der henledte opmærksomheden på dette kompleks. Dette førte hurtigt til et rimeligt krav om konsekvent standardisering af dyreforsøg. Desværre har dette krav i dag udviklet sig til kun at være et dogme. Den nuværende anden generation af forsøgsdyrskyndige har uden videre overtaget dette krav som værende indlysende og anvender det mere eller mindre konsekvent i deres arbejde. Derfor er vores viden om krav til standardisering, som oftest kun blev støttet på tilfældige fund af exogen og endogen indflydelse, forblevet mangelfuld.

Et endnu i 1980 levedygtigt og

udbytterigt symposium omhandlende forsøgsdyrsfoder blev således strøget. Formålet var en gennemgribende standardisering af forsøgsdyrsfoder ved konsekvent anvendelse af semisyntetisk eller endog syntetisk foder. Tillige ville man opnå, at de mest anvendte almindelige fodertypers sammensætning skulle være sammenlignelige. Betegnende er, at modstridende opfattelser gang på gang blev forfægtet heftigt og længe, uden at man en eneste gang lod sine argumenter understøtte af konkret viden om ernæringsfaktorerens indflydelse på bestemte forsøgsdyrmodeller.

Inden for dette område mangler undersøgelser imidlertid. I talrige eksperimenter er ernæringens indflydelse på forsøget »terra incognita«. Derfor burde forsøg med kun en ringe udvidelse til følge, omfatte en afklaring af spørgsmål om afhængigheden mellem dyremodellen og forsøgsbetingelserne. Dette sker desværre for sjældent, hvorfor der i ikke ringe antal indtræffer tilfældige fund. Der opstår derved yderligere den tilbøjelighed dels ikke at publicere dette, dels at man ikke anvender det til udgangspunkt for en målrettet undersøgelse.

I tidligere års forsøgsdyrlitteratur findes der endnu publikationer, i hvilke der gives eksempler på den principielle betydning af standardiseringen af forsøgsdyr og forsøget (*Weihe*, 1964; *Strasser*, 1966; *Fortmeyer*, 1982, m. fl.). Derfor vil det for enhver pris være magtpåliggende, også af erfaringsmæssige grunde, at påvise den store mangfoldighed af faktorernes mulige indflydelse og deres dermed ikke sjældne arbejdsmæssige belastning. Man træffer dog

stadig i dag forskere, selv erfarne, som selvom de erkender nødvendigheden af en standardisering dog mener, at det lige netop i deres forsøg tilsyneladende ikke spiller nogen rolle. Der findes en lang række forsøgsmodeller, hvor man på forhånd kun i ringe omfang vurderer standardiseringen af dyrene og deres omgivelser. Dertil hører f. eks., og det er måske forklarligt, det eksperimentelt kirurgiske område. Imidlertid gør denne opfattelse sig også for en stor gældende indenfor tumorforskningen, da man betragter deres udvikling mere eller mindre uafhængig af værtsorganismen.

I det følgende skal to forskellige forsøgsmodeller vise, at denne opfattelse er forkert. Valget af modellen er tilfældig og påvirket af, at vi har arbejdet med denne model i årevis og er fortrolig med den. Det drejer sig om narkose med pentobarbitalnatrium, som vi også i dag rutinemæssigt anvender i vores forsøg. Til grund for dette valg er, som det senere nævnes, at der her foreligger væsentlig flere og indgående undersøgelser end i nogen anden forsøgsmodel. I det andet eksempel påvises mulige endogene og exogene faktorer indflydelse på en onkogen model. Her drejer det sig om den nøgne mus, som har fået implanteret maligne tumorer fra mennesker. Vi har gennem nogen tid arbejdet intensivt med denne relative nye model. Parallelt med vores undersøgelser over tumorers kemo-, hormon- og immunterapi tager vores arbejde også sigte på at undersøge tumorernes afhængighed af endogene og exogene faktorer. Derved kommer en del overraskelser for dagen. Den desværre udbredte anskuelse, at transplante-

rede tumorers skæbne ved deres vækst er udstrakt uafhængige af forsøgsbetingelserne, bliver derefter på ingen måde retfærdiggjort.

Ved narkose af forsøgsdyr med pentobarbitalnatrium er det først og fremmest indflydelsen på væsentlige toksikologiske parametre og varigheden af virkningen d. v. s. bedøvelsens længde det handler om. For disse specielle virkninger af narkosen foreligger der således mange og indgående undersøgelser, da det anvendes som modelstof. Pentobarbitalna tilhører de stoffer, hvis virkning (intensitet og varighed) er afhængig af enzymer formeret i mikrosomalfraktionen i leverhomogenatet. Man har vidst længe, at genetiske og miljømæssige faktorer må spille en rolle i enzymaktiviteten (*Conney*, 1971) og narkose med pentobarbitalna anvendes til disse undersøgelser, da de er lette at udføre.

Anæstesidosis og toksisk dosis er forskellig fra rottestamme til rottestamme (*Payne & Chamings*, 1964; *u. a.*). Desuden beskriver *Kornetzky et al.* (1963) samt *Singh & Singh* (1970) forskelle i individuel tolerance. Det er en kendsgerning, at enhver, der har gennemført narkose i smådyr, baserer dette på emperi. Selv rottens alder har tilsyneladende betydning på anæstesivirkningen (*Moir*, 1937; *Carmichael*, 1938; *Homburger et al.*, 1947; *De Boer*, 1948; *Kornetzky et al.*, 1963; *Fortmeyer*, 1974b). Mest markant er dog kønsforskellen. Således er virkningen af pentobarbitalna på varighed af næstesien såvel som den toksikologiske effekt væsentlig større hos hunrotter (*Nicholas & Barron*, 1932; *Holck & Kanan*, 1948; *Jarcho et al.*, 1950; *Collins & Lott*, 1968). Hos os ser vi jævnlige i

overensstemmelse hermed, at hunrotter er 3-4 gange så længe i narkose som hanner fra samme stamme. Den kønsmæssige forskel i reaktionen hos rotten forklares ved testosteronens anabolske virkning (Meier, 1963). Denne forklaring er dog ikke dækkende, da forholdene hos mus er lige omvendt, idet hanmus er i narkose længere end hunmus (Westfall et al., 1964; Stevenson, 1964).

Virningen af pentobarbitalnarkosen synes at afhænge af lysets art og lysrytmen. Således så Davis (1962) kortere sovetid hos mus i mørkeperioden, mens vedvarende belysning ikke gav anledning til svingninger i virningen af pentobarbital-na. Man kan undre sig over dette, fordi man må tage døgnrytmen med i artens stofomsætning. Muligvis kan en sådan effekt skjules i forsøgsdesignet. Ifølge Peters & Leeuwijn (1971) ændrede drægtigheden hos rotter ikke sovetiden i pentobarbitalnarkosen, medens denne var betydelig forkortet i laktationsperioden specielt i begyndelsen. Delv. sociologiske faktorer indvirker på sovetiden. Allerede Davis (1962) iagttog, at hos mus i gruppe var sovetiden længere, end hvis de blev holdt alene. Baumel et al. (1969) bekræftede dette fund og forklarede dette ved at en kronisk undertrykkelse af sociale stimuli hos mus øger aktiviteten af levermikrosomerne.

Winter & Flataker (1962) så, at dødeligheden efter pentobarbital-na var betydelig lavere hos rotter i trådbure end hos rotter i lukkede metalbure. De konkluderede, at når rotter får respirationsdepressive stoffer, må man drage speciel omsorg for, at alle dyrs respirationsveje er fri. De mener, at man opnår et fuld-

stændigt fejlagtigt billede af toksiciteten, hvis man ikke er speciel opmærksom på burtypen. Ifølge Kitagawa (1968) varer nedbrydningen af pentobarbital-na hos mus under formindsket iltspænding længere.

Dyrets væskebalance har også en indflydelse på pentobarbitalnarkosen (Kaufmann, 1955; Borzelleca & Manthei, 1957; Fortmeyer, 1974a). Ganske vist findes hos Borzelleca og Manthei en vis forskel mellem selve publikationen og sammendraget. Man kan dog uddrage, at en kortvarig unddragelse af væske på en dags varighed hos mus forkorter sovetiden. Længerevarende tørst, der varer mere end 2-3 dage, forlænger derimod sovetiden hos mus. Vores undersøgelser (Fortmeyer, 1974a) hos rotter viser imidlertid, at såvel 1 som 2 dages begrænsning af væskeindtagelse i begge tilfælde medfører en nedsat sovetid.

I litteraturen nævnes at også fodersammensætning, måden man fodrer på samt fodringstilstanden har indflydelse på pentobarbital-na-bedøvelse. Således fandt Routtenberg (1968), at hos rotter, som kun fik adgang til foder 1 time daglig, at disse narkotiseredes hurtigere og bedre lige før fodring end efter fodring. Forfatteren undersøgte også indflydelsen af ad libitum fodring over for fodring med afmålte portioner. Sidste fodringsmåde viste sig ved bedøvelsen at give den bedste og længste narkose. Vi (Fortmeyer, 1974a) så allerede efter en dags faste en signifikant forlænget sovetid hos rotter. Faste op til 48 timer bevirkede, at denne effekt var tilstede i op til 6 dage. Også De Boer (1948) kunne fastslå, at rotter efter længere faste havde længere sovetid ledsaget

af en stigning i toksiciteten. Sidstnævnte, såvel som *Higgins & Mann* (1943) rapporterer, at rigelig tilførsel af vitamin B₁ ligeledes fører til udvidelse af sovetiden. Dette var også tilfældet, når man ændrede fodere-
rets indhold af askorbinsyre (*Richardson et al.*, 1941). Dette sidstnævnte er overraskende, da det angives, at rotter er uafhængige af tilførsel af askorbinsyre på grund af egen syntese. Rumtemperaturens indflydelse på narkosen har også haft stor interesse (*Raventos*, 1938; *Fuhrman*, 1947; *Shaw & Shankly*, 1948; *Borzelleca & Manthei*, 1957; *Keplinger et al.*, 1959; *Davis*, 1962; *Setniker & Temmelcon*, 1962; *Ellis*, 1967; *Fortmeyer*, 1974a). Lige som med mange andre stoffer synes toksiciteten i og omkring dyrets termoneutrale område at være væsentlig lavere. Sovetiden synes tydelig kortere og lavere ved bestemte doser under ekstremt høje eller lave temperaturer. Dette er ifølge *Ellis* (1967) gældende for rotter, når temperaturen er over 26°C. Vore egne undersøgelser (*Fortmeyer*, 1974a) kan ikke bekræfte dette, da sovetiden umiddelbart i tilslutning til en 24 timers forhøjet burtemperatur viste sig at være tydeligt forlænget. Hvordan kan dette forklares? I *Ellis'* eksperiment havde den umiddelbart forhøjede rumtemperatur direkte modvirket den sænkning af legemstemperaturen, som pentobarbital forårsager. I vores forsøg derimod havde påvirkningen af den forhøjede temperatur fundet sted, således at der på narkosetidspunktet herskede normal rumtemperatur. *Keplinger et al.* (1959) fandt følgende LD₅₀-værdier ved intraperitoneal dosering til rotter: ved en rumtemperatur på 8°C: 55 mg/kg lgv., 26°C:

80 mg/kg lgv. og ved 36°C: 10 mg/kg lgv. I vore egne undersøgelser (*Fortmeyer*, 1974b) over forskelle i exogene faktorerers indflydelse på sovetiden hos vore rotter observerede vi, at middelsovetiden svingede betragtelig fra dag til dag. Selv under bedst mulige forsøgsbetingelser kunne disse daglige forskelle ikke elimineres. Undertiden kan man se en tydelig sammenhæng mellem effekt af narkosen og vejr-situationen. Det sker også i rum med klimakontrol. En sammenhæng mellem middelsovetid og lufttryk er en mulighed. Imidlertid synes forsøg at vise, at den egentlige årsag synes at være luftens ioniseringsgrad. Gennem visse forholdsregler kan også her skaffe sig bedre forsøgsbetingelser. At behandling med andre stoffer har en indflydelse overrasker ikke ud fra de mange tidligere eksempler. Det er først og fremmest stoffer, der har en indflydelse på leverfunktionen (*Balazs & Grice*, 1963; *Weisburger et al.*, 1965). Man kan for eksempel opnå en eksperimentel induktion af mikrosomale enzymer ved dosering med phenobarbital. En sådan forbehandling vil således forkorte varigheden af pentobarbitalnarkosen kendelig hos mus og rotter. Således fandt *Buzello et al.* (1972), at rotternes sovetid reduceredes 44 % efter dosering med phenobarbital i 5 dage. Vore egne iagttagelser har vist, at pentobarbital selv har en tilsvarende effekt. Ved behandling med chlorpromazin eller reserpin ses en temperatursænkning hos mus, som medfører en forlænget narkose med pentobarbital (*Lessin & Parkes*, 1957). Selv det mindste spor af chloramphenicol har indflydelse på narkosen hos hund. Denne virkning persisterer op til 24 dage

efter applikationen (*Teske & Carter*, 1971). Yderligere formår også bestemte arter af strøelse at reducere pentobarbitalnarkosen hos mus (*Ferguson*, 1966). Dette skyldtes en aktivering af levermikrosomer som følge af indhold af æteriske olier i strøelsen.

Endelig skal omtales, at spredningen i narkosevarigheden kan påvirkes af exogene faktorer. Dette påvistes af *Sharpe et al.* (1972) i et »cross-fostering« forsøg med rotter.

Det andet eksempel er det tidligere nævnte eksempel med den nøgne mus og heterotransplantation af human malignom. Også her, hvor det drejer sig om en ganske ny tumor-model ved vi i dag, at manglende standardisering har indflydelse på en række faktorer og kan føre til, at man helt eller delvist invaliderer forsøget. Af endogene faktorer medregnes først og fremmest information om genetik og egenskaber iøvrigt hos den tumorbærende mus. Således har det betydning i hvilken musestamme man indfører allelen »nu«. *Hansen* (1978a, 1978b) omtaler allene 20 forskellige indavlsstammer, hvor dette kan gøres. Dette viser til dels, at der også er andre genetisk karakteristika så som den x-bundne B-celledefekt. Ifølge *Giovanella et al.* (1982) udvikler humane tumorer sig tydeligt bedre hos nøgne mus, der har delvis eller semitotal B-celledefekt. Det samme gælder for mus, hvor der foruden deres nu/nu betingede thymusaplasi kan påvises den heterozygotiske allel »Dh«, der fører tilbage til miltaplasi, de såkaldte »lasat« mus (*Gershwin et al.*, 1978). Sandsynligvis har den delvis meget forskellige størrelse af produktion af »natural killer« cellepopula-

tionens indflydelse på celletransplantationens skæbne. Antallet af de faktisk eksisterende »præthymiske« celler er ikke kun under indflydelse af exogene faktorer men også genetiske faktorer. Anlæg til en stærk population vil til enhver tid være dominant (*Herberman*, 1978). Generelt er mitosefrekvensen af den menneskelige tumor højere hos den nøgne mus end tilfældet er hos den oprindelige tumorpatient. Den i gennemsnit 2^{1/2} gang højere mitosefrekvens skyldes muligvis specielle egenskaber hos musen. En mulighed kunne for eksempel være, at musens højere stofskifte overføres på den transplanterede humane tumor. Det skal dog nævnes, at forskellige musestammer med såvel højt som lavt stofskifte er beskrevet (*Storer*, 1967).

Flere tumorer er hormonafhængige. Deres muligheder for at blive transplanteret og deres vækst er afhængig af værtsmusens køn eller hormonstatus. Dette gælder ikke kun for gynækologiske (*Michel et al.*, 1978, 19881) eller andrologiske tumorer (*Reid & Shin*, 1978), men måske også for melanomer, myelomer eller osteosarcomer, hvis vækst også er under indflydelse af værtsmusens køn (*Giovanella & Stehlin*, 1974). Denne afhængighed af værtsorganismens køn kan undertiden resultere i, at en tumor overhovedet ikke slår an hos det modsatte køn, men vokser udmærket hos mus af samme køn som den oprindelige tumorpatient (*Taguchi et al.*, 1977, *Romijn et al.*, 1981).

Endvidere har den nøgne mus' alder betydning for heterotransplantationen. Cellekultur fra hundetumorer, som aldrig slår an på gamle nu/nu dyr, trives udmærket undertiden dog

kun i begrænset tid hos nyfødte dyr (*Stiles et al.*, 1976). *Sordat et al.* (1977) viste ligeledes, at et bedre resultat fås ved anvendelse af nyfødte nu/nu dyr. Samme aldersgruppe udviste også en stærkere tilbøjelighed til spontan metastasering. Vore egne undersøgelser (*Bader et al.*, 1981) viste, at også hos ældre mus har aldersforskellen betydning for vækst af tumortransplantat. Således har det vist sig, at tiltagende alder hos værtsmusen nedsætter væksten kraftigt. Selv forholdsvis lille aldersforskelle fører til forskelligt vækstforløb. Samtlige indtil nu undersøgte tumorer udviser samme forhold. Tilbøjelighed til tumorhenfald tiltager ligeledes med alderen.

Fra litteraturen har det længe været kendt, at valg af transplantationssted har betydning. Således udnytter intratestikulær implantationer såvel som implantation under nyrekapselen disse regioners stærke vaskularisering. Nyt er det, at valget af regionen ved subcutan transplantation har betydning for væksten af tumoren (*Kyriazis & Kyriazis*, 1980; *Dipersio*, 1981). Ved implantation i thoraxregionen vokser tumoren 3 gange så stærkt som i knæregionen. Flere arbejdsgrupper har meddelt os, at omfangsrige undersøgelser tyder på, at tumortransplantat vokser bedre på venstre side end højre side. Årsagen er ukendt.

De eneste iagttagelser over exogeners indflydelse på tumorers implantation og vækstforhold i nu/nu mus er, når man ser bort fra målrettede undersøgelser og terapiens indflydelse på anslag og vækst, foretaget af *Kameya et al.* (1976). De fandt, at forsøgsdyrenes hygiejnestatus havde indflydelse på tumorernes vækstrate.

I SPF nu/nu mus voksede et humant chorioncarcinom væsentlig bedre end hos dyr under konventionelle forhold.

Vi har selv beskæftiget os med ernæringsindflydelse på humant malignom transplanteret til nu/nu mus (*Fortmeyer*, 1981; *Fortmeyer et al.*, 1982; *Küsters et al.*, 1982). Her får man beviset for nødvendigheden af en konsekvent standardisering af foder til en sådan dyremodel. I tidligere gennemførte undersøgelser fandtes foderets indhold af protein, B-vitamin samt kalorieindholdet at have indflydelse. Forskel i proteinindhold i foderet har stor indflydelse på overlevelsen af værtsmusen. Tilskud af B-vitaminer har indflydelse ikke blot på anslag men også på tumorens vækst. Også her ses indflydelse på den gennemsnitlige overlevelse hos værtsmusen. Foder med lavt kalorieindhold giver under visse omstændigheder anledning til formindskelse af den transplanterede tumor. Indtil nu har alle humane malignomer transplanteret til nu/nu mus, som vi har undersøgt vist lavere vækst ved tilførsel af mindre energi med føden. Den samme effekt ser vi ved tumor eller terapibetinget anorexi/kakeksi.

I det foregående er der ved hjælp af to forsøgsmodeller forsøgt at illustrere de mange exogene såvel som endogene faktorerers indflydelse på forløbet og udbyttet af forsøg med dyr. Eksemplerne er blandt andet taget fra litteraturen. Trods tilgivelige manglende kendskab på området er opremsningen blevet ret omfangsrig og kan muligvis give et indtryk af emnets kompleksitet. Det vil være glædeligt, hvis fremtidige arbejdsgrupper i deres dyreforsøg vil

undersøge endogene såvel som de exogene faktorerers indflydelse på deres forsøgsmodel. Også meddelelser om tilfældige iagttagelser inden for området vil være værdifulde i un-

derstøttelsen i kravet om standardiseringen af dyreforsøg medførende bedre udbytte og reproducerbarhed af dyreforsøg.

LITERATUR ZU FORTMEYER / SCAND LAS NYT

- Bader, A., H. P. Fortmeyer, C. Lapp & G. Bastert: *Zschr. Versuchstierk.* 23, 161 (1981).
- Balazs, T. & H. C. Grice: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 5, 387 (1963).
- Baumel, I., J. J. de Feo & H. Lal: *Psychopharmacol.*, 15, 153 (1969).
- Borzelleca, J. F. & R. W. Manthei: *Arch. Int. Pharmacodyn. Thèr.*, 111, 296 (1957).
- Buzello, W., K. L. Scholler & E. Fritschi: *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 22, 2117 (1972).
- Cameron, G. R., G. H. Cooray & S. N. De: *J. Path. Bact.*, 60, 239 (1948).
- Carmichael, E. B.: *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 62, 284 (1938).
- Collins, T. B. jr. & D. F. Lott: *Lab. Animal Care*, 18, 192 (1968).
- Conney, A. H.: In: *La Due, Mandel & Way* (eds.): *Fundamentals of drug metabolism and drug disposition*. Williams & Wilkins, Baltimore (1971).
- Davis, W. M.: *Experientia*, 18, 235 (1962).
- De Boer, B.: *J. Amer. Pharm. Ass.*, 37, 302 (1948).
- Dipersio, L. P.: *Lab. Anim.*, 15, 179 (1981).
- Ellis, T. M.: in *Conalby* (ed.): *Husbandry of laboratory animals*. Academic Press, New York, London (1967).
- Ferguson, H. C.: *J. Pharm. Sci.*, 55, 1142 (1966).
- Fortmeyer, H. P.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 24, 1824 (1974 a).
- Fortmeyer, H. P.: *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 24, 2021 (1974 b).
- Fortmeyer, H. P.: *Thymusaplastische Maus (nu/nu) — Thymusaplastische Ratte (rnu/rnu) — Haltung, Zucht, Versuchsmodelle*. Paul Parey, Berlin, Hamburg (1981).
- Fortmeyer, H. P.: *Untersuchungen zu den besonderen nutritiven Bedürfnissen thymusaplastischer Mäuse (nu/nu) wie zur Bedeutung einer standardisierten Ernährung für die Ergebnisse onkologischer Arbeiten an diesen Versuchstieren*. *Habil.schrift Frankfurt* (1982).
- Fortmeyer, H. P., A. Bader, K. Menninger & G. Bastert: *Zschr. Versuchstierk.*, 24 (in press) (1982).
- Fuhrman, F. A.: *Science*, 105, 387 (1947).
- Gärtner, K., P. Bube, A. Flamme, K. Peters & J. Pfaff: *Zschr. Versuchstierk.*, 18, 146 (1976).
- Gershwin, M. E., R. M. Ikeda, K. Erickson & R. Owens: *J. Nat. Cancer Inst.*, 61, 245 (1978).
- Giovanella, B. C. & J. S. Stehlin: in: *Rygaard & Povlsen* (eds.): *Proc. First Intern. Workshop Nude Mice*. G. Fischer, Stuttgart (1974).
- Giovanella, B. C., J. K. McCormick, C. Hansen & J. S. Stehlin: in: *Reed* (ed.): *Proc. 3rd Intern. Workshop Nude Mice*. G. Fischer, New York (in prepar.) (1982).
- Hansen, C. T.: in: *Houchens & Ovejera* (eds.): *Proc. Symp. Use of Athymic Mice in Cancer Research*. G. Fischer, New York, Stuttgart (1978 a).
- Hansen, C. T.: in: *Fogh & Giovanella* (eds.): *The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research*. Academic Press, New York, San Francisco, London (1978 b).
- Herberman, R. B.: in: *Fogh & Giovanella* (eds.): *The Nude Mouse in Experimental and Clinical Research*. Academic Press, New York, San Francisco, London (1978).

- Higgins, G. M. & F. C. Mann: *S. Clin. North America* 23, 1205 (1953).
- Holck, H. G. O. & M. A. Kanan: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 32, 700 (1934).
- Homburger, E., B. Etsten & H. E. Himwich: *J. Lab. Clin. Med.* 32, 540 (1947).
- Jarcho, L. W., C. Eyzaguirre & J. L. Lilienthal, jr.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 74, 332 (1950).
- Kaufman, M. F.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 103, 167 (1955).
- Kameya, T., Y. Shimosato & H. Tsumuraya et al.: *J. Nat. Cancer Inst.*, 56, (1976).
- Keplinger, M. L. & G. E. Lanier: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2, 156 (1959).
- Kitagawa, H.: *Chem. Pharm. Bull.*, 16, 1589 (1968).
- Kornetzky, C., J. Dawson & E. Pelikan: in Rinkel (ed.): *Specific and non-specific factors in psychopharmacology*. Philos. Library, New York (1963).
- Küsters, G., H. P. Fortmeyer, H. Förster & J. Meyer: XXI. Sci. Meet. GV-SOLAS, Salzburg (1982), ref. *Zschr. Versuchstierk.* (in prepar.).
- Kyriazis, A. A. & A. P. Kyriazis: *Cancer Res.*, 40, 4509 (1980).
- Lessin, A. W. & M. W. Parkes: *Brit. J. Pharmacol.*, 12, 245 (1957).
- Meier, H.: *Experimental Pharmacogenetics*, Academic Press, New York, London (1963).
- Michel, R. T., G. Bastert, H. P. Fortmeyer, G. Nord & H. Schmidt-Matthiesen: *Acta endocrinol.*, 87, Suppl. 215, 141 (1978).
- Michel, R. T., G. Bastert, H. P. Fortmeyer, H. Eichholz & H. Schmidt-Matthiesen: in: Bastert, Fortmeyer & Schmidt-Matthiesen (eds.): *Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology*. G. Fischer, Stuttgart, New York (1981).
- Moir, W. M.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 59, 68 (1937).
- Nicholas, J. S. & D. H. Barron: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 46, 125 (1932).
- Payne, J. M. & J. Chamings in: Graham-Jones (ed.): *Small animal anaesthesia*, Pergamon Press, Oxford (1964).
- Peters, J. M. & R. S. Leeuwijn: *Arch. int. Pharmacodyn.*, 189, 370 (1971).
- Raventós, J.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 64, 355 (1938).
- Richards, R. K., K. Kueter & T. J. Klatt: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 48, 403 (1941).
- Romijn, J. C., K. Oishi & F. M. Schröder in: Bastert, Fortmeyer, Schmidt-Matthiesen (eds.): *Thymus aplastic Nude Mice and Rats in Clinical Oncology*. G. Fischer, Stuttgart, New York (1981).
- Routtenberg, A.: *J. Exp. Analys. Behav.*, 11, 52 (1968).
- Setniker, I. & O. Temelcon: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 135, 213 (1962).
- Singh, J. M. & M. D. Singh: *Pharmacologist*, 12, 281 (1970).
- Sharpe, R. M., A. Morris, A. C. Wyatt & P. S. Brown: *Lab. Anim.*, 6, 225 (1972).
- Shaw, F. H. & K. H. Shankly: *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 26, 481 (1948).
- Sordat, B., C. Merenda & S. Carrel in: Nomura et al. (eds.): *Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice*. G. Fischer, Stuttgart, New York (1977).
- Stevenson, D. E. in Graham-Jones (ed.): *Small animal anaesthesia*. Pergamon Press, Oxford (1964).
- Stiles, C. D., W. Desmond, L. M. Chuman, G. Sato & M. H. Saier, jr.: *Cancer Res.*, 36, 1359 (1976).
- Storer, J. B.: *Exp. Gerontology*, 2, 173 (1967).
- Strasser, H.: *Berl. Münch. Tierärztl. Wschr.*, 79, 91 (1966).
- Taguchi, T., M. Fujita & M. Usugane in: Nomura et al. (eds.): *Proc. Sec. Intern. Workshop Nude Mice* (1977).
- Teske, R. H. & G. G. Carter: *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 159, 777 (1971).
- Weihe, W. H. in: Weihe (ed.): *Die Umwelt der Versuchstiere und ihre Standardisierung im biologischen Test*. Huber, Bern, Stuttgart (1964).
- Weissburger, J. H., E. A. Schmehl & S. R. Pai: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 7, 579 (1965).
- Westfall, B. A., B. M. Boulos, J. L. Shields & S. Garbe: *Proc. Soc. Exp. Biol.*, 115, 509 (1964).
- Winter, C. A. & L. Flataker: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 4, 650 (1962).