Untersuchungen über die Spezifität der Asher'schen Methode der Prüfung der Schilddrüsenfunktion durch Sauerstoffmangel.

Inaugural-Dissertation

der

medizinischen Fakultät der Universität Bern

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Hans Wagner

(Walliswil).

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. L. Asher von der medizinischen Fakultät
 als Dissertation angenommen. Datum der Promotion: 28. Februar 1925.

Zusammenfassung.

Aus verschiedenen Untersuchungen im Berner Physiologischen Institut ist hervorgegangen, dass Ratten, welche mit wirksamen Schilddrüsenstoffen behandelt wurden, sich gegen reinen Sauerstoffmangel hochgradig empfindlicher erwiesen als normale Tiere.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand einerseits darin, zu untersuchen, ob auch Meerschweinchen unter gleichen Bedingungen gleich oder ähnlich reagieren, oder ob das charakteristische Verhalten nur bei den Ratten zutrefte. Andererseits galt es zu prüfen, ob die Reaktion auf Sauerstoffmangel, d. h. die Steigerung der Empfindlichkeit, nach Einverleibung von Schilddrüsenstoffen *spezifisch* sei. Es mussten die Tiere somit auch mit andern Organsubstanzen behandelt und ihr Verhalten bei Sauerstoffmangel mit derselben Methode geprüft werden.

So werden verschiedene Versuchsreihen durchgeführt. In der *ersten Versuchsreihe* wurde das Verhalten von weissen Ratten und gewöhnlichen Meerschweinchen nach Vorbehand-

lung mit Schilddrüsensubstanz gegen reinen Sauerstoffmangel geprüft.

Die Versuche gestalteten sich so, dass bei den Ratten gewöhnlich gleichzeitig 1 oder 2 behandelte Tiere mit einer normalen Ratte gleichen Alters beobachtet wurden. Bei den Meerschweinchen dagegen wurde in den meisten Fällen nur *ein* vorbehandeltes Tier mit einem Normaltier verglichen. Die Verabreichung der Organsubstanz geschah bei allen Versuchen entweder mittels Subcutaninjektion unter die Rückenhaut, oder mittels Beimischung zum Futter.

In einer *zweiten Versuchsreihe* wurde das Verhalten von normalen Ratten und Meerschweinchen, welche eine gewisse Zeit mit Milzstoffen behandelt wurden, gegen Sauerstoffmangel geprüft.

Eine *dritte Versuchsreihe* gab Aufschluss über die Reaktionsweise von Ratten und Meerschweinchen, welche eine Zeitlang mit Thymusstoffen behandelt wurden, gegen Sauerstoffmangel.

In einer *weiteren Versuchsreihe* wurde untersucht, wie sich Ratten und Meerschweinchen bei Sauerstoffmangel verhalten, nachdem sie eine Zeitlang *gleichzeitig* mit Thymus- und Schilddrüse behandelt worden sind.

Eine *letzte Versuchsreihe* endlich klärt uns auf über die Empfindlichkeit von noch im Wachstum befindlichen Ratten, nach Vorbehandlung mit Testisextrakt vom Stier, gegen Sauerstoffmangel.

An *Präparaten* wurde bei den Schilddrüsenversuchen ein Extrakt verwendet, welcher subcutan gegeben wurde. Später kamen die Schilddrüsentabletten von *Burrough Wellcome*, zur Verwendung, entweder aufgelöst und subcutan verabreicht oder dem Futter beigemischt. Bei den Milzversuchen wurde längere Zeit ein Extrakt subcutan verwendet. Später ebenfalls die Milztabletten von *Burrough Wellcome*. Daneben wurde auch das Splenoglandol von *Hoffmann La Roche* geprüft.

Für die Thymusversuche wurde das Thymoglandol von *Hoffmann La Roche* verwendet; dazu später die Thymus-tabletten von *Burrough Wellcome*.

Das Versuchstier, ob Ratte oder Meerschweinchen, erhielt durchschnittlich pro dosi 1 bis 2 cm³ Organextrakt subcutan, oder die entsprechende Menge per os. Alle von *Burrough* Wellcome verwendeten Tabletten, sowohl von Schilddrüse, Milz, wie Thymus, entsprechen einem Gehalt von 5 gr. frischer Drüse.

In der letzten Versuchsreihe wurde ein Testisextrakt vom Stier verwendet, welcher einer Ratte subcutan verabreicht wurde.

Die *Versuchsanordnung* war in allen Versuchsreihen dieselbe. Sie ist, kurz gesagt, folgende:

Das Versuchstier wird mit einem normalen Kontrolltier zusammen unter eine luftdicht abgeschlossene Glasglocke gebracht. Die Tiere sitzen auf einem Drahtnetz, welches über eine Glasschale mit 3 Prozent KOH gelegt ist. Die KOH absorbiert die von den Tieren fortwährend ausgeschiedene CO₂. Dadurch entsteht nach einiger Zeit ein geringer Unterdruck in der Glocke, an einem Manometer ablesbar, welcher jedoch durch Einströmenlassen von reinem Wasserstoff aus einem Kippschen Apparat ausgeglichen wird, so dass in der Glocke stets normaler Barometerdruck herrscht und die Tiere nur unter der Wirkung des reinen Sauerstoffmangels stehen.

Bei der Beobachtung wurde festgestellt, wann die Tiere Dyspnoe bekommen und in welcher Weise sich die Atmung und das Allgemeinverhalten der Tiere verändert.

Die *Ergebnisse sämtlicher Versuchsreihen* lassen sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Zahlreiche Versuche mit weissen *Ratten* haben ergeben, dass, wenn den Tieren eine Zeitlang wirksame *Schilddrüsensubstanz* einverleibt wurde, sich bei ihnen konstant eine charakteristische sehr beträchtliche Ueberempfindlichkeit gegen reinen Sauerstoffmangel gegenüber Normaltieren bemerkbar macht.

Dieser Befund bestätigt indirekt die Ergebnisse der Untersuchungen von *Streuli*; direkt und völlig aber die Ergebnisse der Arbeit von *Duran*.

2. Dabei hat sich gezeigt, dass bei *oral*er Verabreichung der Schilddrüsenstoffe diese Steigerung der Empfindlichkeit

gegen Sauerstoffmangel in den meisten Fällen rascher und deutlicher auftritt als bei *parenteraler*.

3. Genau dieselben Ergebnisse haben sich in bezug auf die Schilddrüsenversuche für *Meerschweinchen* gefunden.

4. Sowohl bei Ratten wie bei Meerschweinchen wurden den Schilddrüsenversuchen analoge Versuche mit anderen Organstoffen, wie Milz, Thymus und Testis angestellt.

a) *Versuche mit Milz* haben ergeben, dass sowohl *Ratten* wie *Meerschweinchen* nach Einverleibung von Milzstoffen sich gegen Sauerstoffmangel im allgemeinen ungefähr wie Normaltiere verhalten.

In einzelnen Fällen, sowohl bei Ratten wie bei Meerschweinchen, schienen die Tiere gegen Sauerstoffmangel in geringem Grad resistenter zu sein als Normaltiere.

Aber diese Befunde waren zu wenig deutlich und zu inkonstant, als dass sich daraus sichere Schlüsse für eine Wirkung in anderer Richtung hätten ziehen lassen.

b) *Versuche mit Thymus* haben ergeben, dass sowohl *Ratten* wie Meerschweinchen nach Einverleibung von Thymussubstanz sich gegen Sauerstoffmangel nicht anders verhalten als gleichartige Normaltiere.

c) Sowohl bei den Versuchen mit Milz- wie mit Thymusstoffen hat sich ergeben, dass sich die Wirkung gleich bleibt, ob nun die Organstoffe per os oder subcutan verabreicht werden.

d) *Versuche mit Testis* haben ergeben, dass nicht ausgewachsene *Ratten*, denen Testis-Extrakt subcutan injiziert wurde, sich gegen Sauerstoffmangel gleich verhalten wie Normaltiere.

5. Versuche, bei denen Ratten und Meerschweinchen gleichzeitig Thymus- und Schilddrüsenstoffe einverleibt wurden, haben ergeben, dass diese Tiere sich gegen reinen Sauerstoffmangel ebenfalls erheblich empfindlicher erweisen als Normaltiere.

Da Thymus allein wirkungslos bleibt, so liegt die Vermutung nahe, dass auch Schilddrüse + Thymus zusammen keine stärkere Wirkung ergeben als Schilddrüse allein.

6. Da nach Vorbehandlung mit den andern Organstoffen (Milz, Thymus, Testis) Ratten und Meerschweinchen auf Sauerstoffmangel kaum anders reagieren wie gleichartige Normaltiere, so darf die Steigerung der Empfindlichkeit gegen Sauerstoffmangel nach künstlich erhöhter Schilddrüsenfunktion als echt *spezifische Reaktion* aufgefasst werden.