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: 20 (1964)

Artikel: Klinische Bemerkungen zur pharmakogenen Teratogenese

Autor: Wiedemann, H.-R.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307583

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: 13.07.2025

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

D. K.: 616.012 : 615.7

Aus der Kinderklinik der Christian-Albrechts-Universität, Kiel
Direktor: Prof. H.-R. Wiedemann

Klinische Bemerkungen zur pharmakogenen Teratogenese

Von H.-R. Wiedemann

Die außerordentliche neuerliche Stimulierung des Interesses am Fragenkomplex menschlicher Mißbildungen ist wesentlich in Auswirkung einer *pharmakogenen Teratogenese bisher nie erlebten Ausmaßes* – der *Thalidomidkatastrophe* – erfolgt und bedeutet «einen der wenigen positiven Aspekte des Unglücks» (*Weicker*). Wir haben aus diesem Hauptexempel pharmakogener Teratogenese beim Menschen immer weiter zu *lernen* und stehen – wir alle hier wissen es – wissenschaftlich in mannigfacher Hinsicht vor einer ganz neuen und unbewältigten Situation. Lassen Sie mich Ihnen bitte in knappen Zügen – wenn erlaubt: zeitweilig stichwortmäßig – zunächst den lehrreichen Verlauf des so tragischen Dramas aus z. T. recht genauer persönlicher Kenntnis nochmals vergegenwärtigen.

Synthetisierung des Thalidomids (Abb. 1) anno 1953. Patentanmeldung im Mai 1954. Alsbaldiger Beginn klinischer Prüfungen innerhalb und außerhalb Deutschlands. Ab Herbst 1957, also nach rund 3 Jahren, wird die sowohl pharmakotoxikologisch wie klinisch erprobte und als wertvolles Sedativum und Schlafmittel mit besonderer therapeutischer Breite bejahte Substanz in den Handel gebracht. In der Folge zunehmende Anwendung und Ausbreitung. Dies besonders in Westdeutschland, wo im Sommer 1961 ein Monatsumsatz von rund 1400 kg Thalidomid (das sind 1,4 Tonnen!) erreicht wird (*Lenz* [1]).

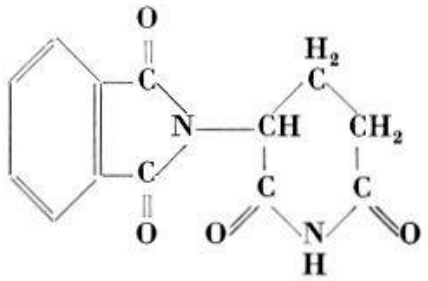


Abb. 1. Thalidomid

Während gleichzeitig noch in Publikationen aus verschiedenen Fachgebieten und verschiedenen Ländern dem Thalidomid Lob erteilt wird, erscheinen 1960/61 in englischen und deutschen Zeitschriften zunächst Hinweise auf Polyneuropathien nach langdauerndem Thalidomidgebrauch [2–10].

Heute wissen wir, daß bereits ab Spätherbst 1958 die Häufung einschlägiger *Embryopathien* in Westdeutschland eingesetzt hat (*Wiedemann* und *Aeissen* [12], *Weicker* und *Hungerland* [13]), so, wie in der Folge überall in der Welt, wo Thalidomid auftaucht und in der Frühgravidität eingenommen wird, im gegebenen Abstand mißbildete Kinder geboren werden. Publikation bzw. Demonstration als selten und eigenartig erfaßter, heute als typisch eingeordneter Einzelfälle bereits 1959 durch *Weidenbach* [14] und vor allem 1960 durch *Kosenow* und *Pfeiffer* [15].

Anno 1960 und wiederum 1961 Vervielfachung entsprechender Mißgeburten, besonders im Rheinland. An mehreren großen Kinderkliniken wird man aufmerksam und besorgt und beginnt zu analysieren. Mitte September 1961 erscheint *meine* erste Mitteilung [11] mit im wesentlichen folgenden Aussagen:

1. *Echte Häufung* hypo- und agenetischer Gliedmaßenfehlbildungen (von leichtesten Graden bis zur Amelie, im Sinne einer systematischen Reihe). Jeweils fakultative Kombination mit weiteren Mißbildungen, prävalierend solchen des Herzens, Aplasien und Atresien von Intestinalorganen sowie Dysplasien im Kopfbereich, vor allem des äußeren Ohres (vgl. die der Arbeit [11] zugehörige Kasuistik). An Häufung auch von entsprechenden Mikrofehlern sei zu denken. Hohe Frühsterblichkeit; Totgeburten- und vor allem Aborthäufung (s. dazu auch bei [12 u. 16]).

2. *Epidemisches Geschehen*, das vermutlich «zumindest ganz Westdeutschland» betreffe, meine anfängliche Mindestschätzung von 95 Fällen bereits weit hinter sich gelassen habe und in der sowjetischen Besatzungszone Deutschlands nicht feststellbar sei.

3. *Exogenese*, und zwar am ehesten die Auswirkung eines in unserem Zivilisationsbereich neuerdings eingeführten und weit oder allgemein verbreiteten *toxischen Faktors*.

Weitere intensive Suche nach der Noxe, besonders in den rheinisch-westfälischen Universitätskinderkliniken, in Hamburg und in Kiel. Am 13. November 1961 ruft *Lenz* mich an: Er sei überzeugt, in dem Präparat *Contergan* die Causa peccans gefunden zu haben. (Contergan figuriert seit längerem auch auf meiner Fragenliste, die Angaben des Gebrauchs anderer Substanzen aber überwiegen – beides wie bei *Weicker*; so bin ich skeptisch.) Auf Grund eines offenbar unbedingten Sicherheitsgefühls

informiert *Lenz* mit einem heute nur hoch anzuerkennenden Mut und Verantwortungsbewußtsein am 16. November die Herstellerfirma: Das Mittel müße s. E. sofort und bis auf weiteres zurückgezogen werden. Am 18. November verdächtigt er während einer regionären Kinderärztetagung in Düsseldorf das bewußte Medikament öffentlich, aber noch ohne Namensnennung, als Ursache der Dysmelien. Nach zwischenzeitlichen, gewiß recht intensiven Verhandlungen werden mit dem 25. bis 27. November 1961 das (damals nach Firmenangabe allein mit 10 bis 15 Millionen *Tabletten* monatlich – andere sprechen von über 50 Millionen – produzierte [17]) Contergan und die thalidomidhaltigen Mittel überhaupt vom deutschen Markt zurückgenommen. Praktisch gleichzeitig erfolgt dasselbe auf dem englischen Markt, zumal bei der englischen Lizenzfirma auch die gleichsinnige Verdachtsmeldung von *McBride* [18, s. auch 19] aus Australien eingegangen ist, die dann am 16. Dezember im Lancet erscheint.

In der Folge entsprechende Bewegung in der Laien- wie Fachpresse, Einleitung einer Fülle verschiedenartiger Untersuchungen sowie Überlegungen und zunächst noch *viele Zweifel*. Diese Zweifel sind glücklicherweise heute *obsolet*, die – hier nicht zu rekapitulierende – Beweisführung durch *Lenz* [20–22, 1] sowie *Weicker* u. Mitarb. [13, 16] hat sie zunehmend erschüttert, und der weitere Verlauf hat sie vollends widerlegt. Der exakte und umfassende Begriff «Thalidomid-Embryopathie» [13] möge die s. Zt von *mir* eingeführte unpräjudizierliche Bezeichnung «Dysmelie-Syndrom» ersetzen!

Das letzte einschlägige Kind eigener Beobachtung wurde am 18. August 1962 geboren. *Lenz* [1] kennt insgesamt 5 noch nach Juli-Ende 1962 in Westdeutschland als Nachzügler zur Welt gekommene Kinder mit Thalidomidembryopathie, deren bedauernswerte Mütter während der gefährdeten Zeit ihrer Frühgravidität noch Thalidomidpräparate eingenommen hatten. In Japan aber, wo Thalidomid unbegreiflicherweise erst vor einem Jahr, ab 13. September 1962, vom Markt genommen ist [23], können noch bis vor kurzen entsprechend mißbildete Kinder in größerer Zahl geboren sein.

Auf dem Höhepunkt der «Epidemie» war in weiten Teilen Westdeutschlands die Frequenz an Geburten schwer dysmeler Kinder, insbesondere im Sinne sogenannter Phokomelien, bis zu mehreren Promille gestiegen, d. h. auf das Mehrhundertfache früheren Phokomelievorkommens. Etwa ein gutes Drittel der Kinder mit Thalidomidembryopathie starb früh. Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes vom laufenden Jahr hat die Bundesrepublik Deutschland 1961 die höchste Sterblichkeit an Mißbildungen während der letzten 10 Jahre gezeigt (*Ebbing* [24], vgl.

auch bei [11 u. 12]); 8 Monate nach Rücknahme des Thalidomids, im Juli 1962, ist diese Sterblichkeit unter das Niveau von 1959 abgesunken. – Berücksichtigen wir nur die Überlebenden des Desasters, und zwar überall dort, wohin eines oder mehrere der insgesamt 58 oder mehr thalidomidhaltigen Mittel gelangt sind, also von Japan und Formosa bis Brasilien, so dürfte eine Schätzzahl von etwa 5000 schwerer mißbildeten Kindern (davon vielleicht gut die Hälfte in der Bundesrepublik) wohl eher viel zu gering als zu hoch gegriffen sein[1]. Betreuung und Eingliederung dieser Kinder bedeuten eine nicht geringe neue friedliche Aufgabe für uns unruhige Menschen.

Nur ganz kurz noch zur *Klinik* der Thalidomidembryopathie. Hauptleitsymptom: *Dysmelie*, die von Minimalausprägung (Abb. 2) im Sinne etwa einer Thenar- bzw. Daumenhypoplasie (oder auch Überschußregeneration vom Typ der Daumentriphalangie oder -vermehrfachung) in «teratologischer Reihe» über Radiushypo- oder -aplasie (Abb. 2 u. 3) zur atypischen Phokomelie (Abb. 3) und schließlich Amelie geht. Analoge Situation natürlich im Bereich der seltener betroffenen unteren Extremität (Abb. 4; Fall 3 von links gesehen ist apropos nicht einschlägig!); besonders tragisch die Fälle von tetrameler Schädigung (Abb. 5). Die alte Erfahrung der Entwicklungsphysiologie und Teratologie von dem häufigeren bzw. stärkeren Betroffensein der linken Körperseite hat sich übrigens bei Betrachtung eines großen Krankengutes bestätigt [25]. Eine Fülle weiterer, teilweise recht bemerkenswerter und seltener Mißbildungen ergänzt das Bild: Unter anderem Vitien von Herz und großen Arterien; Lungenfehllappungen; Stenosen und Atresien im Bereich der Choanen, von Speiseröhre und Magen, im *Duodeno*-Jejunal- und *Recto*-Analbereich; Hypogenesie oder Aplasie der *Gallenblase*, der großen Gallengänge und der *Appendix* sowie vielerlei Anomalien der Harn- und *Geschlechtsorgane* und -wege. Solchen inneren Dysplasien erlagen zahlreiche Kinder (Abb. 6). – Zwei in unterschiedlichem Maße wiederum als «Leitsymptom» brauchbar gewesene Zeichen sind einmal die *Dys*- und *Anotien* [11], oft kombiniert mit Schädigung des 7. ([12], Abb. 7), auch 3., 4. und 6. Hirnnerven [26, 27] sowie gelegentlich mit Labyrinthschäden [28, 27]. Sodann der *Naevus flammeus* des Mittelgesichts bzw. der Oberlippe, wie er als typisches «Schnurrbart»-Kapillärhämangiom (*Kosenow* und *Pfeiffer* [15; 12]) in verschieden starker Ausprägung häufig vorkam (Abb. 8 u. 9). (Wurde uns ein im übrigen ganz verhülltes Kind mit solchem Naevus eingeliefert, so wußten wir, was vorlag). – In summa

[1] Da die Gesamtzahl an Thalidomidembryopathiefällen in Japan inzwischen auf 1400 geschätzt wird (*T. Kajii*, persönl. Mitteilung), dürfte diese Schätzung wirklich einen Minimalwert darstellen.

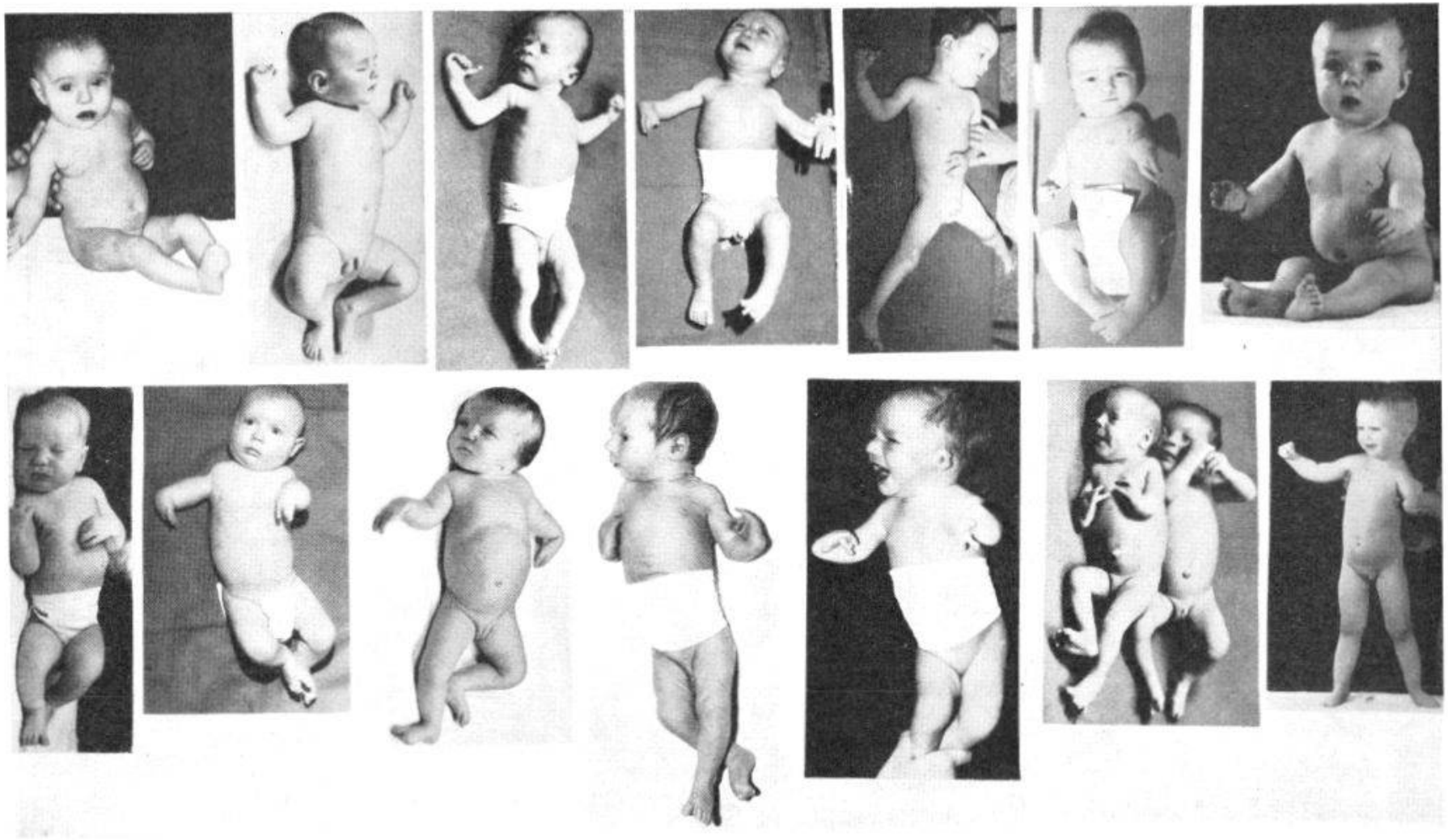


Abb. 2.

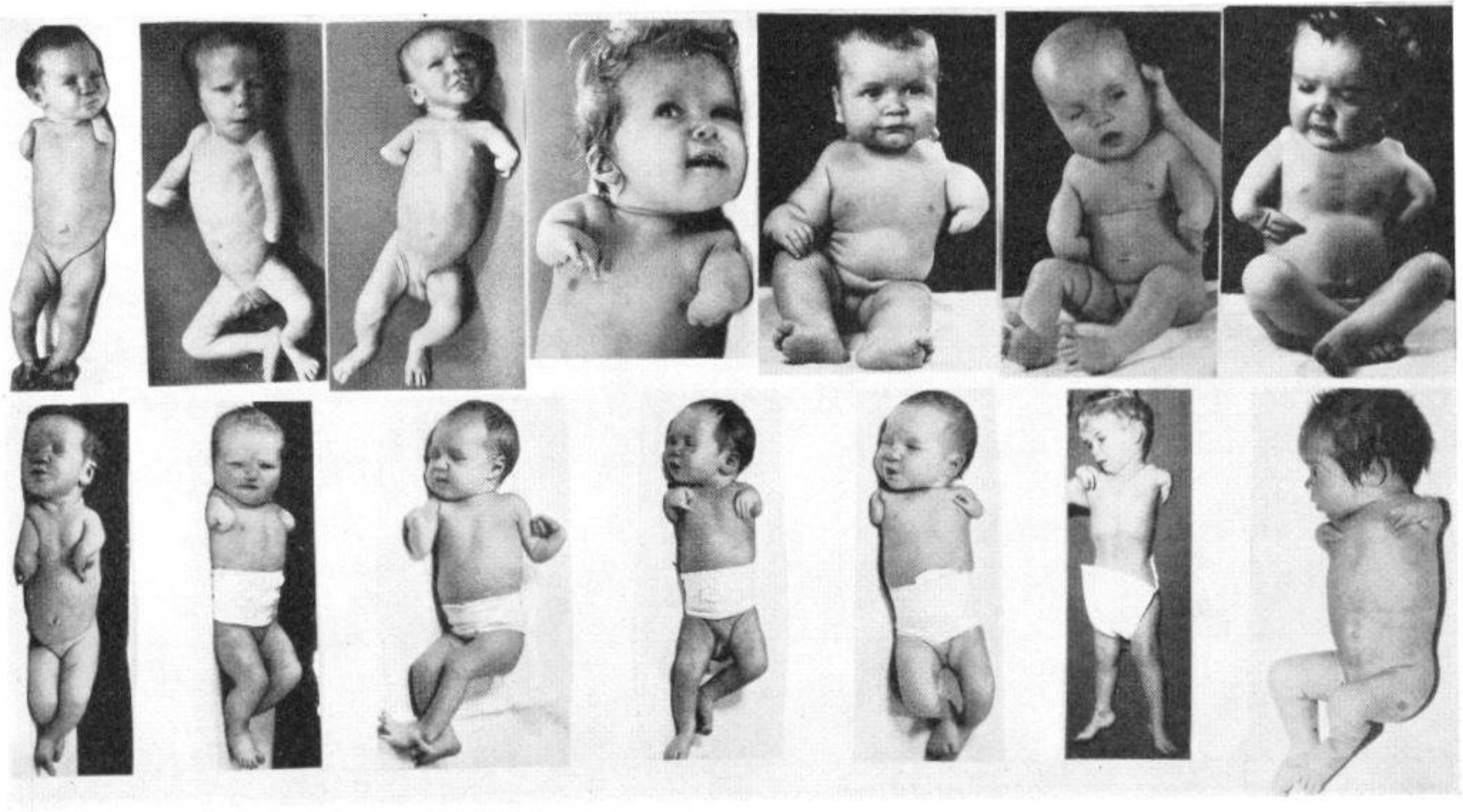


Abb. 3.

Abb. 4.

hat uns die Thalidomidembryopathie ein *weitgehend charakteristisches, neues* Bild bzw. *Syndrom* gebracht mit freilich beträchtlicher Variabilität. Auch isoliertes Vorkommen beispielsweise von Anotie [26] oder von Duodenal- bzw. Rectoanalstenosen (*Imdahl* u. Mitarb. [29]) war zu verzeichnen.

Im wesentlichen folgende *Erkenntnisse* und *Fragen* hat uns die Thalidomidembryopathie bisher gegeben[1]:

1. Eben die Kenntnis eines erschreckenden neuen Beispiels pharmakogener Teratogenese beim Menschen, mit phasenspezifischer, aber auch weitgehend *noxenspezifischer Auswirkung* des verantwortlichen Faktors.

2. Die neue Embryopathie vermag das Bild einiger primär molekularer Krankheiten – ich denke mit *Lenz* [1] an die *Fanconi*sche Panmyelopathie und an einen Typ dominant erblicher Radiusaplasie mit großer Manifestationsvariabilität, in geringerem Grade vielleicht auch an das *Franceschetti-Zwahlen(Treacher-Collins)*-Syndrom (*Schönenberg* [30; 27]; vgl. auch weiter unten unter *Bamatter*) – in einem beim Menschen m. W. bisher kaum bekannten Maße zu kopieren. Solche relativ weitgehenden «*Phänokopien*», in einem beschränkten Zeitraum und nicht wenigen Fällen aufgetreten, stützen uns m. E. wesentlich darin, am *Goldschmidt*schen Phänokopiebegriff entgegen der Kritik *Landauers* (vgl. [31]) festzuhalten.

3. Bezogen auf die Zahl der Frauen, die innerhalb des Zeitraums zwischen dem 34. und 50. Tag post ultimam menstruationem bzw. dem 25.–27. und 44. Tag post conceptionem Thalidomid eingenommen und ein mißbildetes Kind geboren haben, ist die Zahl von Frauen mit ausreichend dokumentierter Thalidomideinnahme während dieser empfind-

[1] Von allen Fragen der Therapie und Sozialeingliederung sei im Rahmen des Themas abgesehen.

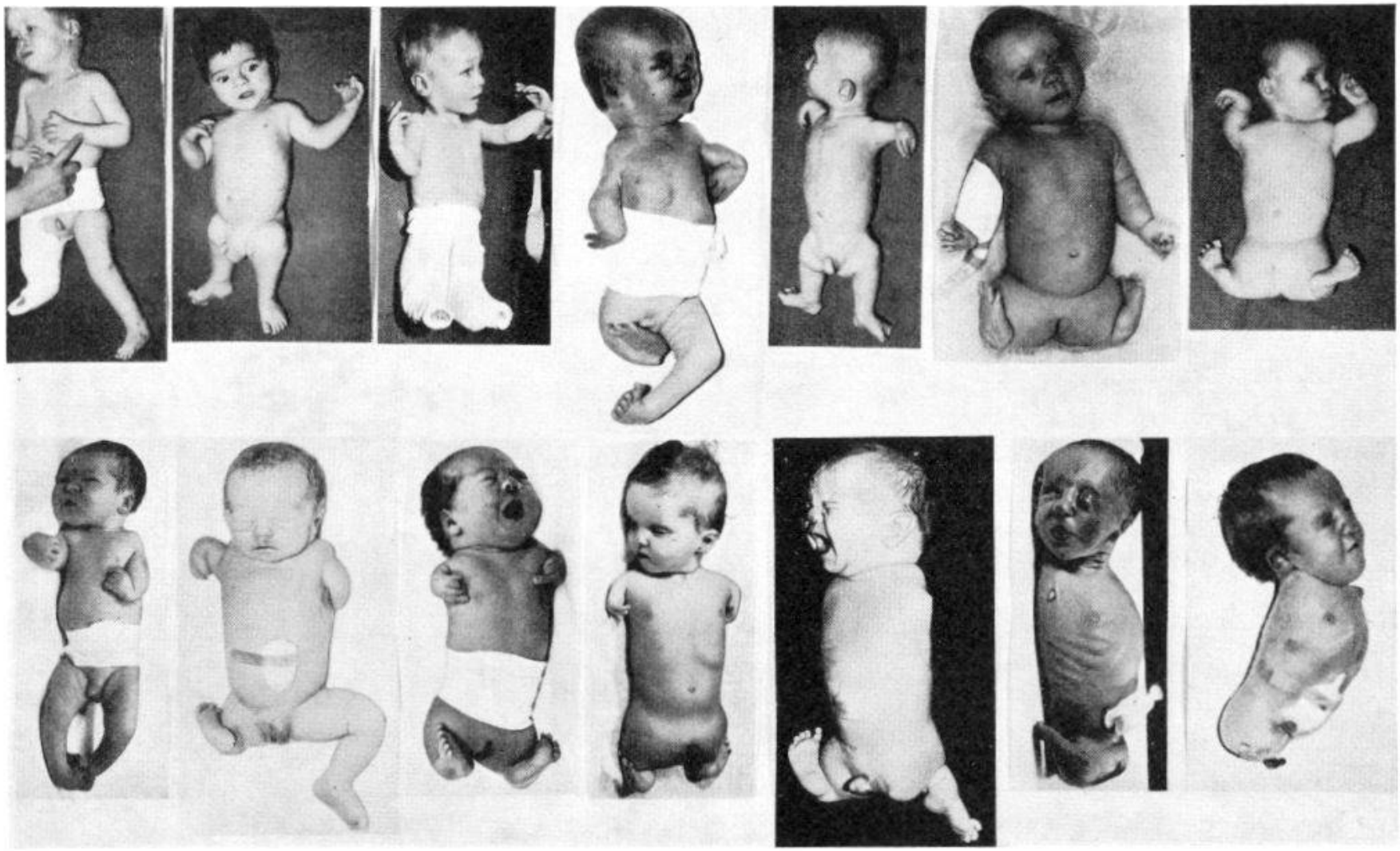


Abb. 5.

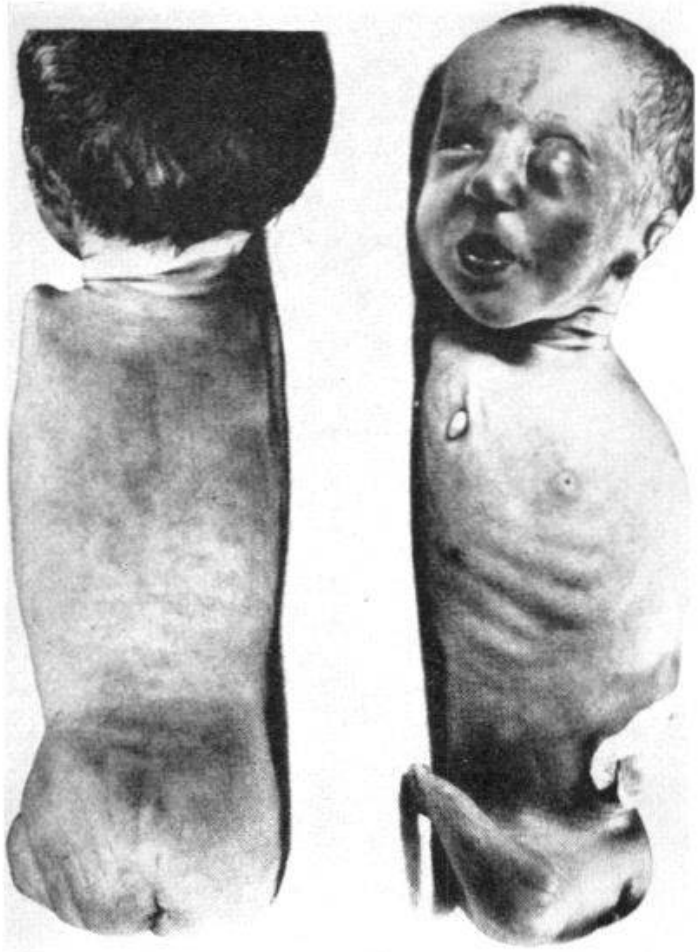


Abb. 6. «Begleitfehlbildungen»: Kleinhirnhypoplasie, Ophthalmodystopie bzw. Mikrophthalmie, Mikrotie mit Aurikularanhängen bds., Naevus teleangiectaticus, Lungenfehllappungen, Duodenalatresie, Gallenblasenaplasie, Sinus urogenitalis. (M.N., 647/61)

lichen Zeit und Geburt von gesunden Kindern offenbar verschwindend gering. Die hinsichtlich ihres genaueren Wertes noch diskutierte *Sensibilität des Embryos* (bzw. der Mutter-Frucht-Einheit) ist also jedenfalls *hoch* (*Weicker* u. Mitarb. [16] rechnen sie offenbar mit 30–50%, *Lenz*, dem ich hier zustimmen möchte, anscheinend mit an die 100%)! *Bamatter* [55] hat mir von einem Thalidomidembryopathie-Kind mit Dysotie, Facialislähmung, Unterkieferanomalie und Doppeldaumen berichtet, dessen Mutter ähnliche Gesichts- und Unterkieferauffälligkeiten bot. Wir selbst haben sippenanamnestische Anhaltspunkte zugunsten eines bemerkenswerten Hereinspielens genetischer Faktoren nicht eruieren können, und auch *Weicker* u. Mitarb. [16] fanden solche ehestens in ganz vereinzelten Fällen. Dürfen wir somit (für die Thalidomidembryopathie) eine Synteratogenese [155], soll heißen eine Mitbedeutung des Genoms, als recht gering veranschlagen und hier gleichsam von einem Musterbeispiel «reiner» Exogenese sprechen, oder sollen wir eher das Gegenteil hervorheben, daß nämlich bestimmte Gen-

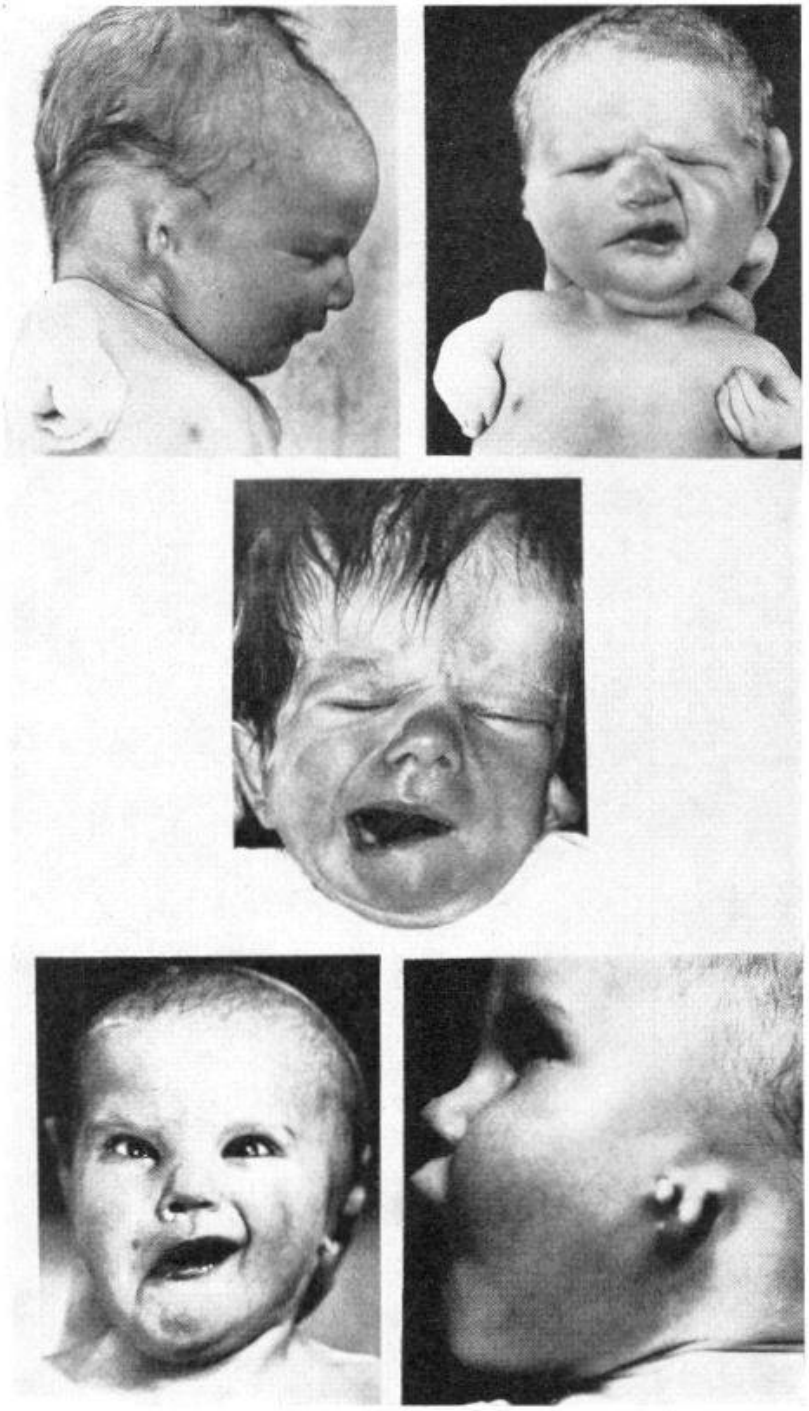


Abb. 7.

gesteuerte Vorgänge der menschlichen Embryonalentwicklung anscheinend recht generell thalidomidstörbar sind?

4. Die auf Grund der Erfahrungen an der Thalidomidembryopathie von *Lenz* u. Mitarb. [26, 1], *Pliess* [32, 33] u. a. empirisch ermittelten *teratologischen Zeitpläne* für Thalidomid und den Menschen haben unsere vorbestehenden Kenntnisse der menschlichen Embryogenese wesentlich bereichert. Dazu eine eigene kleine Anmerkung: Im Lancet las man

Abb. 8. Abb. 9.

unterschiedliche Auffassungen, ob die Ohrmißbildungen (Anotie und schwere Dysotie) die spätestmöglichen [34, vgl. auch 32, 33] oder im Gegenteil die frühestmöglichen Schäden im Rahmen der Thalidomidembryopathie (*Lenz* u. Mitarb. [26]) repräsentieren. (Nach *Lenz* liegt die kritische Zeit für Anotie um den 35. Tag, für geringere Ohrschädigungen zwischen 38. und 46. Tag post menstr., d. h. also für Ohrschäden insgesamt etwa in der Zeit vom 25.–36. Schwangerschaftstag.) Letzteres trifft zu. Nur 1 eigener, absolut vertrauenswürdiger Fall zum Beleg: 1. Tag der letzten Menses 4. Juni 1961, Conceptio am 13. Juni 1961, Autounfall am 9. Juli 1961 = 27. Schwangerschaftstag; an diesem Tage erst- und letztmalig Einnahme von 2 Tabletten Contergan forte – das Kind zeigt schwere Ohrmißbildungen beiderseits nebst Facialislähmung und Schnurrbartnaevus (vgl. auch [28, 27]). – Im gleichen Sinne spricht die von uns mehrfach beobachtete Kombination schwerer Außenohrdysplasien mit früh determinierten Herzfehlerformen.

5. Anscheinende *relative Dosisunabhängigkeit* der Thalidomidembryopathie.

6. *Wirkungsmechanismus* (oder -mechanismen) des Thalidomids beim menschlichen Embryo noch *ungeklärt*. *Pließ* [32, 33] vermutet, daß Thalidomid mit den biochemisch-enzymatischen, prämorphologischen Determinationsprozessen mesodermaler Blasteme interferiert, die über

die weitere Organentwicklung entscheiden. Auf die in der Literatur geäußerten näheren Vermutungen, wie Interferenz des Thalidomids oder von Thalidomidmetaboliten mit dem Glutaminstoffwechsel bzw. Antivitaminwirkung in der B-Gruppe, darf ich verweisen [1, 35–47, 157].

7. Anhaltspunkte für beim Menschen erfolgte Provokation von Chromosomen- bzw. Genom-Mutationen durch Thalidomid liegen m. E. bei Wertung einer ganzen Reihe sorgfältiger diesbezüglicher Arbeiten erfahrener Autoren (*Kosenow* und *Pfeiffer* [48, 49], *Hughes* u. Mitarb. [50], *Tsuda* u. Mitarb. [51]) entgegen einigen neueren Mitteilungen [52, 53] nicht vor.

8. Es hat von der praktischen Einführung des Thalidomids bis zum Auffälligwerden der diesbezüglichen Mißbildungshäufung und weiter bis zur Verdächtigung und Zurücknahme der ursächlichen Noxe insgesamt gut 4 Jahre gedauert. *Es gibt Beispiele, in denen bis zur Erkennung medikamentöser Schädigungsmöglichkeiten Jahrzehnte vergingen* [156]! Wie teilweise *Wilbrandt* [54, s. auch 160] schon dargelegt hat: Hätte das Thalidomid nicht ungewöhnlicherweise in Kürze eine so außerordentliche Verbreitung erfahren, wäre die Thalidomidempfindlichkeit des Menschenembryos nicht so hoch gewesen und hätte die Thalidomidembryopathie nicht so weitgehend syndromhaft einheitliche Bilder mit ganz außergewöhnlichen Leitsymptomen gezeigt, so würden wir den Kausalnexus wohl gewiß bis heute nicht kennen! Es ist indes rückblickend erstaunlich und bedrückend, daß selbst an manchen Stellen, wo gar nicht wenige dieser auffälligen Mißbildungen bereits vorlagen, nicht einmal die Besonderheit der Situation erfaßt wurde [56].

9. Thalidomid, das sich wesentlich wegen seiner so geringen aktuellen Toxizität bei Mensch und Tier (in Nichtberücksichtigung der Embryonalperiode) so sehr hat ausbreiten können, scheint das *beim Menschen* bisher *wirkungsvollste «spezifische» Teratogen* überhaupt zu sein. Nach seiner diesbezüglichen Verdächtigung bzw. Erkennung mußte und muß man sich – während auf klinischem Sektor gleichzeitig die anamnestischen Post-partum-Untersuchungen ihre großen Schwächen deutlicher als zuvor offenbarten – vielerorts nun erst abmühen, teratogene Potenzen dieser Substanz bei Versuchstieren überhaupt nachzuweisen. Sie wissen, daß diese Tierversuche, im ganzen gesehen, wenig befriedigend und teilweise widersprüchlich ausgefallen sind [57, 36, 58–68, 42, 69–73, 159], daß eine zumindest recht weitgehende Nichtreproduzierbarkeit der beim Menschen gegebenen Beobachtungen zu verzeichnen ist, und daß sich somit und wiederum nach *Wilbrandt* [54] die *Diskrepanz zwischen Tierversuch und Humanbeobachtung* nach den Thalidomidereignissen weiter verschärft hat.

Damit genug vom Thalidomid! Wieviele und welche *sonstigen Beispiele pharmakogener Teratogenese beim Menschen* sind uns bekannt? Bei kritischer Wertung nur wenige! Das schließt nicht aus, daß es – unerkannt (ich darf an das über ein Zusammentreffen günstiger Umstände für die Entdeckung der Thalidomidembryopathie Gesagte erinnern) – weitere gibt oder gegeben hat. Das Thalidomidunglück hat Laien wie Ärzten einen in mancher Hinsicht heilsamen Schock versetzt, und an die Stelle von in der Frühgravidität gedankenlos und großzügig eingenommenen sehr zahlreichen vermeidbaren Mitteln ist, um simplifizierend mit dem Lancet zu sprechen, heute vielfach wieder das abendliche Glas heißer Milch getreten [102]. Mit den englischen Autoren *Leck* und *Smithells* sowie *Speirs* [160, 97, 98] halte ich zur Aufdeckung exogener Mißbildungshäufungen eine sorgfältige und rasch funktionierende *regionale Erfassung* für aussichtsreicher als mehr generelle Statistiken, oder doch für deren sehr wichtige Ergänzung. *Weicker* hat erwähnt, in den Familien von Angehörigen des Werkes Grünenthal sei anscheinend eine Häufung von Kindern mit Thalidomidembryopathie zu verzeichnen; zutreffendenfalls hätte das im Rahmen regionaler Mißbildungsregistrierung vielleicht zu wesentlich früherer Erkennung führen können. Im Frankfurter Raum hat es vor wenigen Jahren eine zweifelsfreie, von einem so sorgfältigen und kritischen Beobachter wie *de Rudder* [103] berichtete und, wie sich gezeigt hat, umschriebene Mißbildungshäufung im Sinne der Rhachischisis gegeben. Wer sagt uns, daß die für diesen damaligen «cluster» mit aller Wahrscheinlichkeit verantwortliche Noxe nicht pharmakogener Natur (z. B. im Sinne einer regionären Arzneierprobung oder -bevorzugung) gewesen ist [56]!

Das dem Thalidomid strukturell nahestehende *Glutethimid* (Doriden) sowie Chlorthalidon, *Meclizin*-haltige Präparate [104] (Ancoloxin, Bonamine, Itinerol, Postafen usw.), ferner Phenmetrazin [105] (Preludin) sowie Podophyllin [106] enthaltende Mittel sind unlängst zeitweilig als möglicherweise teratogen verdächtigt worden. Es sei ausdrücklich betont, daß auf Grund zahlreicher zwischenzeitlicher Untersuchungen und diesen Fragen gewidmeter Erörterungen *kein Anhalt* für Teratogenese durch diese Substanzen gegeben ist und sich eine nähere diesbezügliche Erörterung z. Zt. erübrigt [16, 54; 16, 107–113, 85; 107, 114, vgl. auch 115].

Für die teilweise großen und in sich vielartigen Gruppen der *Phenothiazine* [85], der *Glucocorticoide* [116, 117, 87, 118], der *Antiepileptica* [119] und auch der *Antibiotica* [120–123, 54, 154] liegen, soweit ich es übersehe, bei kritischer Wertung bis heute gleichfalls *keinerlei Beweise* für eine Teratogenese beim Menschen vor. Über die allgemeine Indikationsstrenge in der Frühgravidität hinaus wird man heute aber von den

Antibiotica die Tetracycline, auf Grund ihrer in sonstiger Hinsicht neuerdings berichteten Nachteile, bei Verdacht oder Gewißheit einer Gravidität möglichst gänzlich vermeiden [123].

Hinsichtlich der oral zu verabreichenden Antidiabetica ist – hier stimme ich *Tuchmann-Duplessis* [126] völlig zu –, wenn auch Teratogenese beim Menschen nicht belegt ist, weiterhin Vorsicht bei der Schwangeren angezeigt [87, 124, 125, 153].

Gesichert ist der (praktisch, nicht jedoch streng genommen theoretisch hierhergehörende [54]) *iatrogene Pseudohermaphroditismus femininus* [127–129, 133, 154]. Er kann nach Applikation von Androgenen sowie gestagenen Testosteronderivaten resultieren, soll aber ganz ausnahmsweise, und dann wahrscheinlich infolge pathologischer Fermentmechanismen, auch nach Gaben «physiologischer» Hormone (Oestrogene, Progesteron) auftreten können. (Tabelle 1 zeigt eine entsprechende, nicht unumstrittene Aufstellung von *Overzier* 1962 [130]). Der Grad der äuße-

Tabelle 1. Hormone, die einen Pseudohermaphroditismus zu induzieren vermögen

Testosteronönanthat	19-nor-17 α-Äthinyltestosteron
Testosteronpropionat	Progesteron
Methyltestosteron	17 OH-Progesteron
Methyl-nor-testosteron	Äthinyloestradiol
Methylandrostendiol	Diäthylstilboestrol
17 α-Äthinyltestosteron	

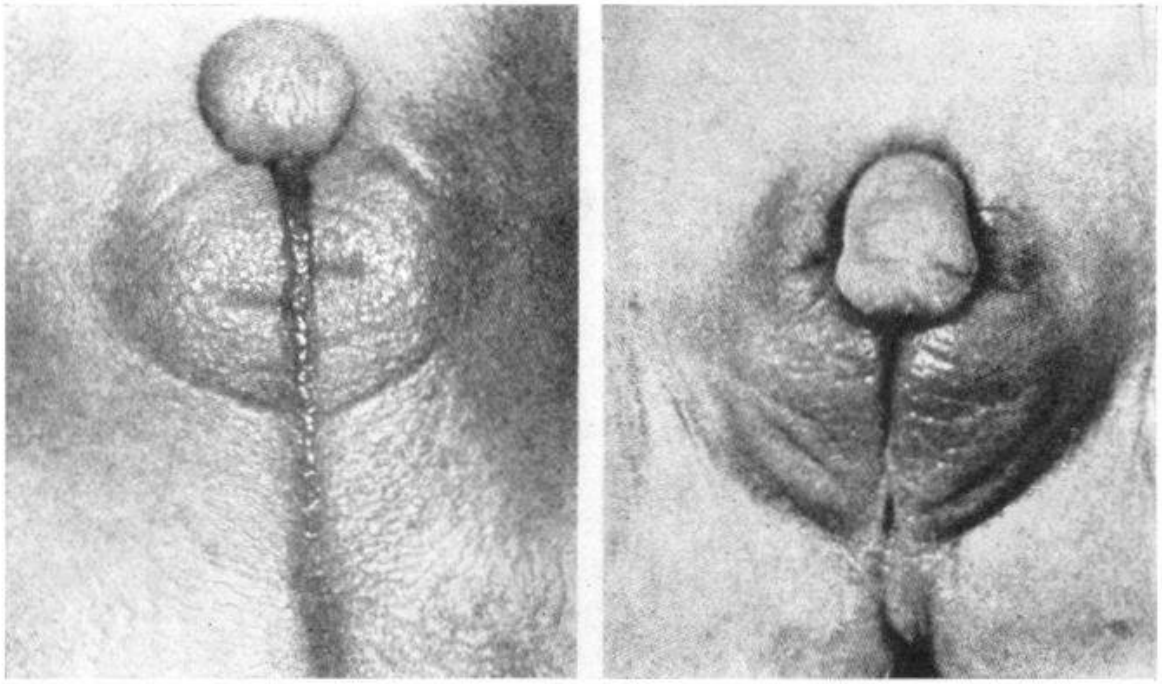


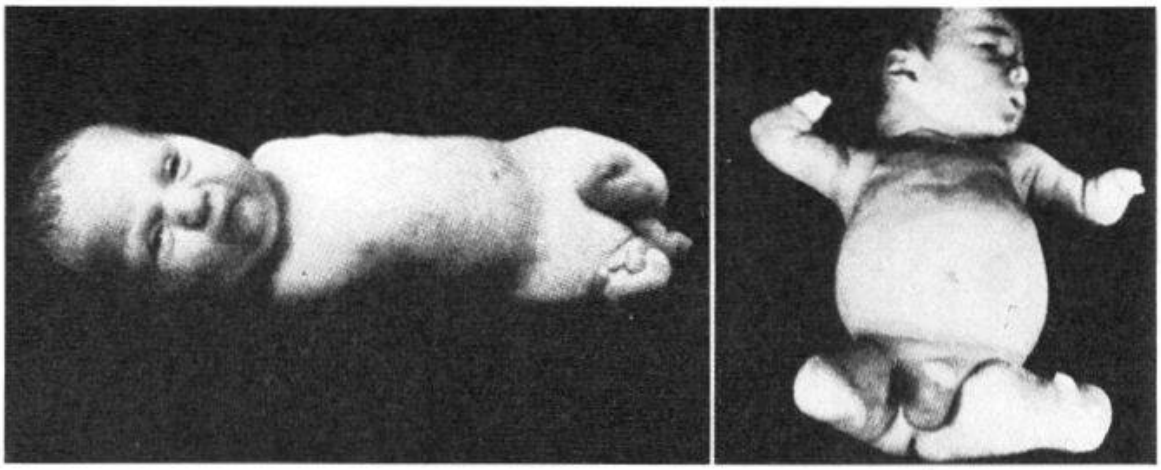
Abb. 10. Rechts fortgeschrittene, links komplette labioskrotale Fusion. Der Urogenitalsinus öffnet sich im rechten Fall an der Basis des Phallus, im linken Fall an der Unterseite der Glans im Sulcus coronarius. (Nach *Wilkins* und Mitarb. [127]).

ren Maskulinisierung der Frucht ist natürlich wesentlich von Beginn, Intensität und Dauer der Hormonapplikation abhängig. So kommt es z. B. zur labio-skrotalen Fusion (Abb. 10) bei Medikationsbeginn vor der 13. Schwangerschaftswoche, bei Spätbehandlung nur noch zur Clitorisvergrößerung. Ein stark maskulinisiertes Mädchen könnte evtl. bis zum Eintritt der Menarche als Knabe mit fehlendem Descensus angesprochen werden. Es sind mehr als 100 Fälle dieses künstlich induzierten weiblichen Scheinzwittertums bekannt geworden, die weit überwiegende Mehrzahl davon freilich in den USA. Wie eine unlängst publizierte Beobachtung von *Waxman* u. Mitarb. gezeigt hat, darf man sich diagnostisch allerdings keineswegs mit der Angabe einer Hormonapplikation in der Gravidität und dem Ausschluß eines Adrenogenitalsyndroms zufriedengeben; im vorliegenden Fall fand sich ein Hermaphroditismus verus mit Chromosomenmosaik [131, 132]. Theoretisch bietet das iatrogene weibliche Scheinzwittertum noch manche Fragen. In praxi sollten solche Fälle heute jedoch nicht mehr vorkommen. – Ich darf noch daran erinnern, daß alle anabolen Hormone mehr oder minder androgen wirken.

Hinsichtlich eines möglichen, im engeren Sinne teratogenen Effekts hochdosierter Oestrogengaben wie auch von anderen Sexualhormonen in der Frühgravidität beim Menschen liegen zwar einige ältere Berichte (*Uhlig* [135, 136], *Martibie-Dubousquet* [137], u. a. jeweils schwere Gliedmaßenfehlbildungen) vor, doch muß dieser Punkt als ungesichert bezeichnet werden [87, vgl. auch 16]. Der Kliniker sollte jedenfalls, um mit *Jost* [134] zu sprechen, «eine Hormonbehandlung bei Schwangeren nur dann vornehmen, wenn dies für die Mutter von Vorteil, für das Kind zugleich aber gefahrlos ist»!

Das früher wohl häufiger als noch heute von Schwangeren zu Abortivzwecken eingenommene *Chinin* kann, bei entsprechender Überdosierung, wohl zweifellos teratogen wirken [135, 139–141, 142, 143]. Anscheinend resultieren dann vielfach mehr oder minder grobe Extremitätenmißbildungen mit oft amputationsartiger Verstümmelung der distalen Abschnitte (Abb. 11), ferner Hirnmißbildungen, Spina bifida u. a. m. Von der Thalidomidembryopathie wären solche Fälle in der Regel unschwer abzugrenzen.

Zu Abtreibungszwecken gewagte Mutter-Frucht-Intoxikationen gehören nun zwar eigentlich nicht in mein Thema. Doch sollte mit dem Chinin ein (übrigens nicht unumstrittener) Hauptvertreter älterer illegaler Abortefazientien, und es muß mit dem *Aminopterin* ein in jüngerer Zeit vorübergehend als therapeutisches Abortivum eingesetztes Mittel genannt werden. Eine ganze Reihe multipel mißbildeter Kinder ist nach fehlgegangenem derartigem (wie auch kriminellem) Einsatz zur Welt



a b

Abb. 11. a) Fall 1. 8 Wochen alter Säugling mit brachialer Amelie und partieller symmetrischer, cruraler Phokomelie sowie Hernia inguinalis bds. b) Fall 2. 8 Wochen alter Säugling mit symmetrischer Peromelie der Glieder (nach *H. Uhlig* [139]).

gekommen, wie auch solche Kinder natürlich nach entsprechender cytostatischer Behandlung der Gravida mit Aminopterin, aber auch mit Mercaptopurin und Myleran wegen Leukämie oder anderer Tumoren geboren wurden [144–149, 150–152]. Das Mißbildungsmuster nach Aminopterin scheint *Ossifikations-*, u. a. *Anomalien* im *Schädel*bereich (wie in den Fällen von *Meltzer* [145], *Warkany* [146], und *Werthemann* [149]), Meningoencephalocelen, Gaumenspalten, Wirbelsäulen- und Gliedmaßenfehler zu bevorzugen. *Werthemann* hat eine jüngst von ihm beschriebene mißbildete Totgeburt nach frühzeitiger Thalidomid- und etwas späterer Aminopterineinnahme bereits selbst mit einem ähnlichen Aminopterinfall von *Warkany* (Abb. 12) konfrontiert. Der Basler Fall ist von hohem Interesse, da er für Thalidomid typische mit bei der Thalidomidembryopathie ungewöhnlichen Dysmelien verknüpft zeigt und sich somit verschiedene Fragen erheben. Hier aber ist jetzt nur folgendes festzustellen: Vor einer wenn irgend vermeidbaren Anwendung von Cytostatica in der Frühgravidität (wie ja, aus jetzt nicht zur Rede stehenden Gründen, in jeder Altersphase vor Abschluß der Fortpflanzungsfähigkeit oder -wahrscheinlichkeit bei beiden Geschlechtern überhaupt) muß auf das ernsteste gewarnt werden!

Damit wäre unsere derzeitige Kenntnis einer pharmakogenen Teratogenese beim Menschen nach bestem Vermögen umrissen. Die zu ziehenden Konsequenzen möchte ich dem Round-table-Gespräch nicht vorwegnehmen. Bedenken wir aber mit allem Ernst ein Wort *Adolf Portmanns*, das ich selbst erst vor wenigen Wochen bei einem Vortrag in Köln von ihm gehört habe: «Das Gesicherte darf sich nie als das Ganze aufspielen»! Ich danke Ihnen!

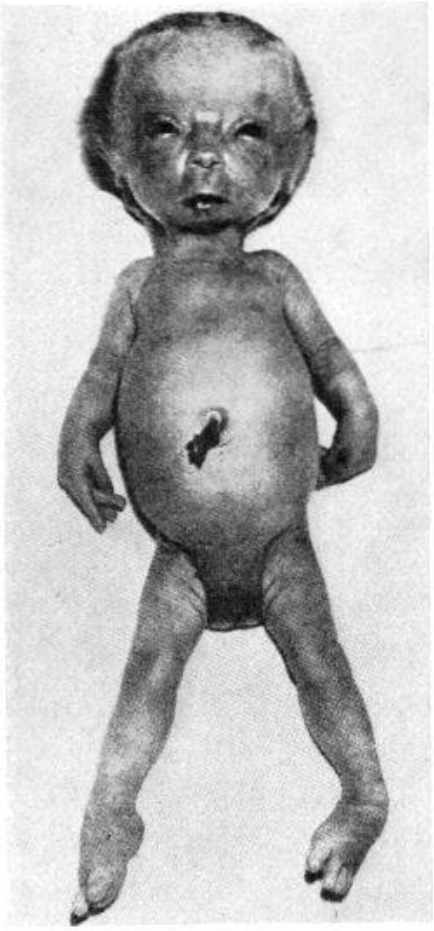


Abb. 12. Nach *Warkany* u. Mitarb. [146].

Zusammenfassung

Das Thalidomiddesaster hat uns wissenschaftlich vor eine ganz neue, noch unbewältigte Situation gestellt. Nach knappgefaßter, auf persönlicher Kenntnis beruhender Schilderung des Verlaufs und der Klinik dieses Hauptexempels pharmakogener Teratogenese beim Menschen wird eine Reihe resultierender Erkenntnisse und Fragen formuliert. Die Erfassung der hochgradigen teratogenen Potenz des Thalidomids wurde durch mehrere außergewöhnliche Umstände begünstigt. Nicht wenige andere Substanzen sind als menschenteratogen verdächtigt worden, aber bei kritischer Wertung bleiben nur vereinzelte Beispiele: androgene und gestagene Testosteronderivate mit ihrer möglichen Maskulinisierung einer weiblichen Frucht, Chinin sowie neuere Abortefazientien aus der Gruppe der Cytostatica. Vor den mehrfachen Gefahren durch die letztgenannten muß besonders nachdrücklich gewarnt werden.

Résumé

Le désastre de la thalidomide nous a placés, au point de vue scientifique, devant une situation toute nouvelle encore non résolue. Selon une

connaissance personnelle reposant sur le cours et le tableau clinique de cet exemple principal de tératogénèse médicamenteuse, chez l'homme, l'auteur formule une série de résultats et de questions. Le dépistage du haut potentiel tératogénique de la thalidomide a été favorisé par plusieurs circonstances extraordinaires. Nombre d'autres substances, en tant que substances tératogènes pour l'homme, sont devenues suspectes; mais par des examens critiques sérieux, il ne reste que des exemples isolés: des dérivés de la testostérone androgènes et gestagènes avec leur possibilité de masculiniser un embryon féminin, la quinine ainsi que de nouvelles substances abortives du groupe des cytostatiques. Devant les multiples dangers que présentent ces derniers, on doit être particulièrement attentif.

Riassunto

Il disastro del talidomide, ci ha posti scientificamente davanti ad una situazione assolutamente nuova non ancora superata.

Dopo una descrizione concisa e basata su cognizioni personali del decorso e dell'aspetto clinico di questo grande esempio di teratogenesi farmacogena nell'uomo, si formulano una serie di risultati e di problemi.

La scoperta della potenza teratogena ad alto grado del talidomide, venne favorita da rare coincidenze.

Non poche altre sostanze sono state sospettate di azione teratogena sull'uomo, ma dopo una valutazione critica, non ne rimasero che esempi solitari: derivati androgeni e gestageni del testosterone, colla loro possibile virilizzazione di un feto femminile, il chinino ed altri abortivi della famiglia dei citostatici. In modo speciale bisogna essere avvertiti dai molti pericoli di questi ultimi.

Summary

The Thalidomide disaster has set us before a scientifically quite new and as yet not solved situation. After a short account based upon personal experience of the process and clinical points of this main example of pharmacogenic teratogenesis in man, a series of resulting facts and questions are formulated. The discovery of the high-grade teratogenic potency of Thalidomide was favoured by several unusual circumstances. Not a few other substances have become suspect as human teratogens, but at critical evaluation only a few single examples remain: androgens and gestagenic testosterone derivatives with their possible action of masculinising a female foetus, also quinine and other newer abort substances from the group of cytostatica. Special warning is given of the many dangers of these last-mentioned substances.

1. *Lenz W.:* Fortschr. Med. **1963,** 148. – 2. *Shafar J.:* Brit. med. J. **1960**/I, 829. – 3. *Florence A. C.:* Brit. med. J. **1960**/II, 1954. – 4. *Burley D.:* Brit. med. J. **1961**/I, 130. – 5. *Kuenssberg E. V., Simpson J. A.* und *Stanton J. B.:* Brit. med. J. **1961**/I, 291. – 6. *Frenkel H.:* Med. Welt **1961,** 970. – 7. *Raffauf H. J.:* Dtsch. med. Wschr. **1961,** 935. – 8. *Scheid W., Wieck H. H., Stammler A., Kladetzky A.* und *Gibbels E.:* Dtsch. med. Wschr. **1961,** 938. – 9. *Voss R.:* Münch. med. Wschr. **1961,** 1431. – 10. *Becker J.:* Nervenarzt **32,** 321 (1961). – 11. *Wiedemann H.-R.:* Med. Welt **1961,** 1863. – 12. *Wiedemann H.-R.* und *Aeissen K.:* Med. Mschr. **1961,** 816. – 13. *Weicker H.* und *Hungerland H.:* Dtsch. med. Wschr. **1962,** 992. – 14. *Weidenbach A.:* Zbl. Gynäk. **81,** 2048 (1959). – 15. *Kosenow W.* und *Pfeiffer R. A.:* 59. Tagung der Dtsch. Ges. f. Kinderheilk., Kassel 1960. – 16. *Weicker H., Bachmann K. D., Pfeiffer R. A.* und *Gleiss J.:* Dtsch. med. Wschr. **1962,** 1957. – 17. *Schrader H. W. v.:* Disk.-Bemerkung Tag. Niederrhein. Ges. Natur- u. Heilk., Bonn 16. 5. 1962. – 18. *McBride W. G.:* Lancet **1961**/II, 1358. – 19. *Freire-Maia N.* und *Freire-Maia A.:* Lancet **1961**/II, 1363. – 20. *Lenz W.:* Lancet **1962**/I, 271. – 21. *Lenz W.:* Ärztl. Mitteil. **1962,** 494. – 22. *Lenz W.* und *Knapp K.:* Dtsch. med. Wschr. **1962,** 1232. – 23. *Kajii T.* und *Shinohara M.:* Lancet **1963**/I, 501. – 24. *Ebbing H. C.:* im Druck (u. persönl. Mitteilung). – 25. *Wiedemann H.-R.:* Mschr. Kinderheilk. **111,** 76 (1963). – 26. *Knapp K., Lenz W.* und *Nowack E.:* Lancet **1962**/II, 725. – 27. *Miehlke A.* und *Partsch C. J.:* Arch. Ohr. Nas.- u. Kehlk.-Heilk. **181,** 154 (1963) – 28. *Rosendal Th.:* Lancet **1963**/I, 725. – 29. *Imdahl H., Hermanns A.* und *Koch W.:* Med. Welt **1963,** 1868. – 30. *Schönenberg H.:* Mschr. Kinderheilk. **110,** 529 (1962). – 31. *Nachtsheim H.:* Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **64,** 63 (1958). – 32. *Pliess G.:* Lancet **1962**/I, 1128. – 33. *Pliess G.:* Med. Klin. **1962,** 1567. – 34. *Pfeiffer R. A.* und *Nessel E.:* Lancet **1962**/II, 350. – 35. *Bassil G. T., Faigle J. W., Keberle H., Riess W.* und *Schmid K.:* Brit. med. J. **1962**/II, 672. – 36. *Boylen J. B., Horne H. H.* und *Johnson W. J.:* Lancet **1963**/I, 552. – 37. *Brücke F.:* Wien. klin. Wschr. **74,** 864 (1962). – 38. *Faigle J. W., Keberle H., Riess W.* und *Schmid K.:* Experientia (Basel) **18,** 389 (1962). – 39. *Frank O., Baker H., Ziffer H., Aaronson S., Hutner S. H.* und *Leevy C. M.:* Science **139,** 110 (1963). – 40. *Kemper F.:* Arzneimittel-Forsch. **12,** 640 (1962). – 41. *Leck J. M.* und *Millar E. L.:* Brit. med. J. **1962**/II, 16. – 42. *MacKenzie R. D.* und *McGrath W. R.:* Soc. exper. Biol. Med. **109,** 511 (1962). – 43. *Narrod S. A.* und *King C. T. G.:* Lancet **1963**/I, 1374. – 44. *Roath S., Elves M. W.* und *Israëls M. C. G.:* Lancet **1962**/II, 813. – 45. *Roath S., Elves M. W.* und *Israëls M. C. G.:* Lancet **1963**/I, 249. – 46. *Robertson W. F.:* Brit. med. J. **1962**/I, 792. – 47. *Williams R. T.:* Lancet **1963**/I, 723. – 48. *Pfeiffer R. A.* und *Kosenow W.:* Lancet **1962**/I, 45. – 49. *Pfeiffer R. A.* und *Kosenow W.:* Münch. med. Wschr. **1962,** 68. – 50. *Hughes D. T., Delhanty J. D. A., Chitham R. G., Playfair J. H. L.* und *Hopper P. K.:* Lancet **1962**/II, 837. – 51. *Tsuda F., Abe K., Kokubun K., Hashimoto T.* und *Nemoto H.:* Lancet **1963**/I, 726. – 52. *Hirsch M.:* Med. Klin. **1963,** 397. – 53. *Benda C. E.* und *Baugham F. A.:* Med. Welt **1963,** 1661. – 54. *Wilbrandt W.:* Schweiz. med. Wschr. **1963,** 1011. – 55. *Bamatter F.:* Persönl. Mitteilung. – 56. *Wiedemann H.-R.:* Med. Welt **1963,** 79. – 57. *Bignami G., Bovet D., Bovet-Nitti F.* und *Rosnati V.:* Lancet **1962**/II, 1333. – 58. *Christie G. A.:* Lancet **1962**/II, 249 und 937. – 59. *Diapolo J. A.:* J. Amer. med. Ass. **183,** 139 (1963). – 60. *Ehmann B.:* Lancet **1963**/I, 772. – 61. *Giroud A., Tuchmann-Duplessis H.* und *Mercier-Parot L.:* Bull. Acad. Méd. (Paris) **146,** 343 (1962). – 62. *Goerttler Kl.:* Schlesw.-Holst. Ärztebl. **1963,** 207. – 63. *Heine W.* und *Kirchmair H.:* Dtsch. Gesundh.-Wes. **17,** 1429 (1962). – 64. *Kemper F.:* Lancet **1962**/II, 836. – 65. *King C. T. G.* und *Kendrick F. J.:* Lancet **1962**/II, 1116. – 66. *Lucey J. F.:* Science **139,** 1295 (1963). – 67. *Mauss H.-J.* und *Stumpe K.:* Klin. Wschr. **1963,** 21. – 68. *McColl J. D., Globus M.* und *Robinson S.:* Experientia (Basel) **19,** 183 (1963). – 69. *Murphy M. L.:* zit. nach Lancet **1963**/I, 705. – 70. *Riemschneider R., Brockmeyer K.* und *Sommer H.:* Z. Naturforsch. **18**b, 167 (1963). – 71. *Somers G. F.:* Lancet **1962**/I, 912. – 72. *Spencer K. E. V.:* Lancet **1962**/II, 100. – 73. *Yang T.-J., Yang T.-S.* und *Liang H.-M.:* Lancet **1963**/I, 552. – 74. *Thomas J.:* Zbl. Gynäkol. **84,** 1633 (1962). – 75. *Schönenberg H.:* Ann. paediat. **200,** 60 (1963). –

76. *Villa L.* und *Eridani S.:* Lancet **1963**/I, 725. – 77. *Gilkes M. J.* und *Strode M.:* Lancet **1963**/I, 1026. – 78. *Dunn P. M., Fisher A. M.* und *Kohler H. G.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **84,** 348 (1962). – 79. *Kajii T.:* Lancet **1962**/II, 151. – 80. *McBride W. G.:* Med. J. Aust. **2**/**26,** 1030 (1961). – 81. *Werthemann A.:* Schweiz. med. Wschr. **1963,** 223. – 82. *Hoeffler D. F.:* J. Pediat. **61,** 483 (1962). – 83. *Woolam D. H. M.:* Brit. med. J. **1962**/II, 263. – 84. *Taussig H. B.:* Pediatrics **30,** 654 (1962). – 85. *Smithells R. W.:* Lancet **1962**/I, 1270. – 86. *Felisati D.:* Lancet **1962**/II, 724. – 87. *Wiedemann H.-R.:* Med. Welt **1962,** 1343. – 88. *Bergström A. L., Nilsson L., Petterson G., Söderling B., Vitorin L.* und *Winberg J.:* Svenska Läk. **1962,** 1012. – 89. *Speirs A. L.:* Lancet **1962**/I, 303. – 90. *Kohler H. G., Fisher A. M.* und *Dunn P. M.:* Lancet **1962**/I, 326. – 91. Editorial Lancet **1962**/I, 307. – 92. *Lenz W.:* Dtsch. med. Wschr. **1961,** 2555. – 93. *Lenz W.:* Lancet **1962**/I, 45. – 94. *Lenz W.:* Med. Welt **1962,** 2554. – 95. *Petersen Cl. E.:* Med. Welt **1962,** 753. – 96. *Manzke H.:* Med. Welt **1963,** 673. – 97. *Speirs A. L.:* Lancet **1963**/I, 222. – 98. *Leck J.* und *Smithells R. W.:* Lancet **1963**/I, 330. – 99. *Smithells R. W.* und *Leck J.:* Lancet **1963**/I, 1095. – 100. *Ives E. J.:* Canad. med. Ass. J. **87,** 670 (1962). – 101. *Schumacher H.* und *Odunjo F.:* Dtsch. med. Wschr. **1963,** 1743. – 102. Editorial Lancet **1962**/II, 336. – 103. *de Rudder B.:* Dtsch. med. Wschr. **1959,** 1809. – 104. *Watson G. J.:* Brit. med. J. **1962**/II, 1446. – 105. *Powell P. D.* und *Johnstone J. M.:* Brit. med. J. **1962**/II, 1327. – 106. *Cullis J. E.:* Lancet **1962**/II, 511. – 107. *McBride W. G.:* Lancet **1962**/II, 1332. – 108. *Diggory P. L. C.* und *Tomkinson J. S.:* Lancet **1962**/II, 1222. – 109. *Sjøvall A.* und *Ursing J.:* Svenska Läk. **59,** 3956 (1962). – 110. *Carter M. P.* und *Wilson F. W.:* Brit. med. J. **1962**/II, 1609. – 111. *Mellin G. W.* und *Katzenstein M.:* Lancet **1963**/I, 222. – 112. *Smithells R. W.:* Brit. med. J. **1962**/II, 1539. – 113. *Hopkins P.* und *Robertson D.:* Med. J. Aust. **1963,** 329. – 114. *Wiedemann H.-R.:* Eig. Untersuchungen, unveröffentlicht. – 115. *Lenz W.:* Lancet **1962**/II, 1332. – 116. *Kless N.:* Vortrag III. Internat. Kongr. für Chemotherapie, Stuttgart, Juli 1963. – 117. *Davis M. E.:* J. Amer. med. Ass. **184,** 522 (1963). – 118. *Lohmeyer H.:* Geburtsh. u. Frauenheilk. **21,** 560 (1961). – 119. *Hottinger H.:* Dtsch. med. Wschr. **1963,** 1810. – 120. *Carter M. P.* und *Wilson F. W.:* Brit. med. J. **1962**/II, 407. – 121. *Carter M. P.* und *Wilson F. W.:* Lancet **1963**/I, 1267. – 122. *Walford P. A.:* Lancet **1963**/II, 298. – 123. Editorial Lancet **1963**/II, 283. – 124. *Sterne J.:* Lancet **1963**/I, 1165. – 125. *Drury M.:* Lancet **1963**/I, 1264. – 126. *Tuchmann-Duplessis H.* und *Mercier-Parot L.:* Lancet **1963**/II, 408. – 127. *Wilkins L., Jones H. W., Holman G. H.* und *Stempfel R.-S.:* J. clin. Endocr. **18,** 559 (1958). – 128. *Bongiovanni A. M., di George A. M.* und *Grumbach M. M.:* J. clin. Endocr. **19,** 1004 (1959). – 129. *Wilkins L.:* Acta endocr. (Kbh.) **35,** suppl. 51, 621 (1960). – 130. *Overzier Cl.:* Arch. Gynäk. **198,** 347 (1962). – 131. *Waxman S. H., Gartler St. M.* und *Kelley V. C.:* J. Pediat. **60,** 540 (1962). – 132. *Gartler S. M., Waxman S. H.* und *Giblett E.:* Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **48,** 332 (1962). – 133. *Ashley D. J. B.:* Human Intersex, chapter XII, E. & S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London 1962. – 134. *Jost A.:* Triangel (De.) **5,** 189 (1962). – 135. *Uhlig H.:* Z. ärztl. Fortb. **51,** 813 (1957). – 136. *Uhlig H.:* Geburtsh. u. Frauenheilk. **19,** 346 (1959). – 137. *Martibie-Dubousquet J.:* Rev. Path. gén. **53,** 1065 (1953). – 138. *Lukjanow G. N.:* Z. Anat. Entw. gesch. **93,** 645 (1930). – 139. *Uhlig H.:* Arch. Kinderheilk. **153,** 255 (1956). – 140. *Uhlig H.:* Kinderärztl. Prax. **1957,** Sonderheft, 103. – 141. *Uhlig H.:* Ärztl. Wschr. **12,** 61 (1957). – 142. *Windorfer A.:* Med. Klin. **48,** 293 (1953). – 143. *Hottinger H.:* Schweiz. med. Wschr. **1963,** 201. – 144. *Thiersch J. B.:* Amer. J. Obstet. Gynec. **63,** 1298 (1952). – 145. *Meltzer H. J.:* J. Amer. med. Ass. **161,** 1253 (1956). – 146. *Warkany J., Beaudry P. H.* und *Hornstein St.:* Amer. J. Dis. Child. **97,** 274 (1959). – 147. *Thiersch J. B.:* Ciba Foundation symposium on congenital malformations, p. 152, Churchill Ltd., London 1960. – 148. *Chassagne P.* und *Lechat P.:* Méd. et Hyg. (Genève) **1962,** 724. – 149. *Werthemann A.:* Schweiz. med. Wschr. **1963,** 223. – 150. *Diamond J., Anderson M. M.* und *McCreadie S. R.:* Pediatrics **25,** 85 (1960). – 151. *Sokal J. E.* und *Lessman E. M.:* J. Amer. med. Ass. **172,** 1765 (1960). – 152. *Diamond D.,* zit. *Murphy M. L.:* Ciba Foundation symposium on congenital malformations, p. 2, Churchill Ltd., London 1960. – 153. *Warkany J.*

und *Kalter H.:* New Engl. J. Med. **265,** 993, 1046 (1961). – 154. *Giroud A.* und *Tuchmann-Duplessis H.:* Path. Biol. **10,** 119 (1962). – 155. *Goerttler Kl.:* Anat. Anz. **109** (Suppl.) 35 (1962). – 156. *Tripod J.:* Ciba-Symposium **11,** 122 (1963). – 157. *Kemper F.:* Dtsch. med. Forschg. **1,** 58 (1963). – 158. «Effects of drugs on the foetus» (Proc. europ. Soc. study drug society, **1**), Excerpta Medica Found., Amsterdam 1963. – 159. *Baker J. B. E.:* Pharmacol. Rev. **12,** 37 (1960). – 160. *Leck J.* und *Smithells R. W.:* Lancet **1963**/I, 101.