

# Methodik und Problematik der medikamentös-experimentellen Teratogenese

Autor(en): **Loosli, R. / Theiss, E.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **20 (1964)**

PDF erstellt am: **15.08.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307575>

## **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

## **Haftungsausschluss**

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Institut für biologisch-medizinische Forschung AG, Füllinsdorf und  
Abteilung für experimentelle Medizin der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

## **Methodik und Problematik der medikamentös-experimentellen Teratogenese**

*Von R. Loosli und E. Theiss*

### *Problemstellung*

Mit der bekannten Thalidomid-Katastrophe (Übersicht bei *Wilbrandt* 1963) ist plötzlich eine früher wenig beachtete Problemstellung der Teratologie in den Vordergrund gerückt: Während experimentelle Teratogenese bis vor wenigen Jahren in erster Linie eine Methode der Entwicklungsphysiologie und der physiologischen Genetik war, beschäftigen sich heute zahlreiche Untersucher vorwiegend oder ausschließlich mit Versuchen, die zur Prognose von Medikamentschäden am Embryo führen sollen. Unser Vortrag beschränkt sich auf diese in ihrer Dringlichkeit neue Form der Fragestellung. Dabei bleibt ohne weitere Diskussion vorausgesetzt, daß die Entwicklungsphysiologie Grundlage der Teratogeneseforschung ist, und daß entscheidende Fortschritte in der Prognosestellung am ehesten über vertiefte Kenntnis der Grundlagen zu erwarten sind.

Neben der thematischen Beschränkung auf medikamentöse Teratogenese müssen wir unsere Besprechung auch begrifflich einschränken. Offensichtlich ist es zweckmäßig, aus der Gesamtheit der Lebensphasen, während welcher Entwicklungsvorgänge gestört werden können, zunächst die postnatale Phase auszuklammern (Abb. 1). Ebenso gehört Mutagenese nicht in den Rahmen unserer Diskussion, obschon sie für das Auftreten von Mißbildungen verantwortlich sein kann. Die Spontanrate der Genmutationen und Chromosomenaberrationen kann zwar durch mutagene Chemikalien vielfach gesteigert werden, stets bleibt aber ihre absolute Frequenz viel niedriger als diejenige direkt induzierter Mißbildungen. Zudem sind ja bei weitem nicht alle Mutationen morphologisch erfaßbar, und Rezessive können sich in der ersten Generation nicht

manifestieren. Es soll daher betont werden, daß Mutagenese und Teratogenese niemals in der gleichen Versuchsanordnung, normalerweise nicht einmal am gleichen Objekt, geprüft werden können. Vielmehr sind zur Entdeckung mutagener Agentien genetische Spezialmethoden erforderlich. Der Umstand, daß eine dominante Mutation gelegentlich als «Mißbildung» in unserem Sinn mißdeutet werden kann, ändert an der praktischen Unterscheidbarkeit nichts und kann statistisch vernachlässigt werden.

Im Gegensatz zur Mutagenese, deren Untersuchung aus methodischen Gründen Aufgabe des Genetikers ist, können zwei nichtgenetische Mechanismen von Störung der Gametogenese für den Untersucher medikamentöser Teratogenese von Bedeutung werden:

1. Aus der Entwicklungsphysiologie sind neben physikalischen auch chemische Eingriffe bekannt, z. B. Jodid oder Rhodanid (*Lindahl* 1936, *Kühn* 1955), die bei direkter Wirkung auf das unbesamte Ei – etwa eines Seeigels – dieses so weit zu beeinflussen vermögen, daß es später eine abnorme Entwicklung durchmacht. Obwohl es wenig wahrscheinlich ist, daß derartige Noxen das unbesamte Säugerei erreichen, ohne gleichzeitig beim Muttertier toxische Reaktionen auszulösen, wird man daher in der Interpretation von Mißbildungen auch an die Möglichkeit von Störungen der Eistruktur denken müssen.

2. Ein Präparat kann die Gametenproduktion unterbinden, oder es können funktionsuntüchtige Gameten entstehen. In beiden Fällen resultiert Sterilität, die sich im Endeffekt nicht von früh abortiver Trächtigkeit unterscheidet und erst in genaueren Untersuchungen dagegen abzugrenzen ist. Wie die Erfahrungen mit Thalidomid an verschiedenen Versuchstieren deutlich zeigen, kann früher Keimtod ein experimenteller Hinweis auf teratogene Wirksamkeit sein (*Giroud* u. Mitarb. 1962, *Lucey* u. Mitarb. 1963). Für eine richtige Interpretation ist daher genaue Kenntnis der Ursache einer verminderten Trächtigkeitsrate entscheidend.

Für unsere Diskussion bleibt schließlich die Phase von der Konzeption bzw. Zygotenbildung bis zur Geburt relevant. Nach Vorschlägen von *Goerttler* (1960/61), *Töndury* (1962) und *Werthemann* (1963) gliedern wir diese intrauterine Phase (Abb. 1) nach embryologischen Kriterien in Blastogenese (bis zur Gastrulation bzw. Implantation), Organogenese (Differenzierung der Organe) und Fetogenese (Wachstum, histologische Differenzierung). Aus entwicklungsphysiologischen Gründen, die hier nicht zu besprechen sind, können Noxen besonders in der Organogenese teratogen wirken; experimentell teratologische Arbeiten werden sich daher in der Regel auf diese Entwicklungsphase konzentrieren.

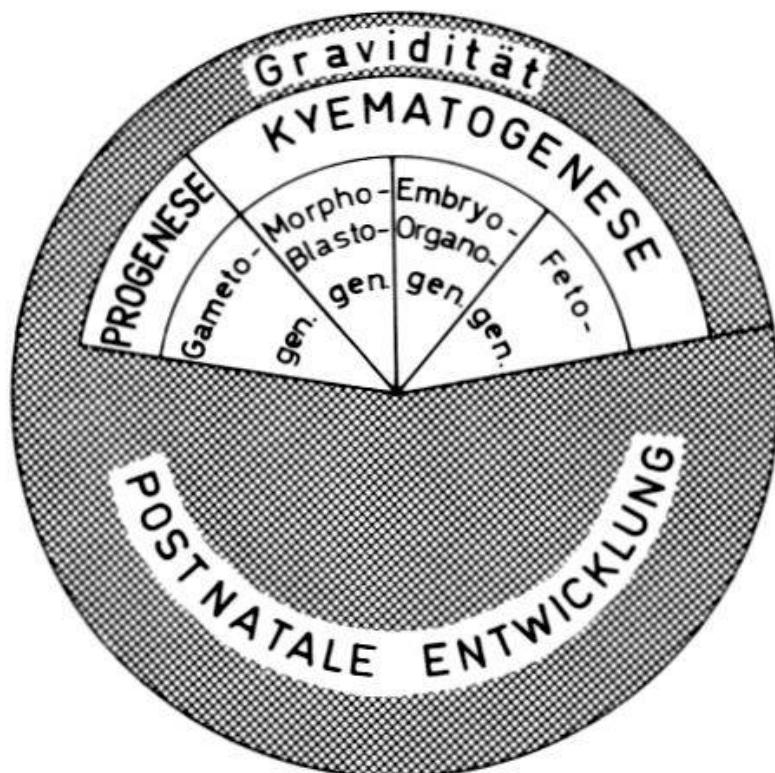


Abb. 1. Schema der ontogenetischen Entwicklungsphasen. Schattiert: Postnatale Lebensphase. Erklärung im Text.

### *Problematik des teratologischen Screening*

Die Thalidomid-Katastrophe hat nicht nur eine früher verkannte Notwendigkeit der eingehenden Prüfung von potentiellen Medikamenten auf teratogene Aktivität klar gemacht, sondern gleichzeitig die Schwierigkeiten einer derartigen Prüfung aufgedeckt. Es sei hier nur kurz an die wichtigsten experimentellen Einzelheiten der ganzen Tragödie erinnert: Erst auf Grund der am Menschen erkannten Gefährlichkeit von Thalidomid gelang es, mehr oder weniger überzeugende Mißbildungen auch bei Versuchstieren zu erzeugen (Somers 1962). Die im Tierversuch benötigten Dosen variieren je nach Tierart und Autor von minimal 30 bis 50 mg pro kg bis zu sehr viel höheren Werten, während beim Menschen schon Dosen von rund  $\frac{1}{2}$ –1 mg pro kg teratogen wirken (Tab. 1). Diese human teratogene Dosis ist niedriger als die human therapeutische Höchstdosis, die nach bisher bewährten Arbeitsregeln als völlig ungefährlich bezeichnet werden durfte. Können aus dem Thalidomidfall Lehren gezogen werden, um eine ähnliche Katastrophe in Zukunft zu verhindern? Wenn man nicht auf jede Abgabe neuer oder wenig bekannter Medikamente an Frauen in gebärfähigem Alter verzichten will, wird letzten Endes vom experimentellen Pharmakologen bzw. Toxikologen die Beantwortung der Frage erwartet werden. Die Flut der Publikationen, die sich seit 1961 mit dem Thema beschäftigen, hat bis

**Tabelle 1**  
**Teratogene Dosen von Thalidomid bei Versuchstieren und beim Menschen**

Spezies	Rasse bzw. Stamm	Tagesdosis mg/kg	Autor
Kaninchen	Hasenkaninchen	30	Loosli (unpubliziert)
	—	50	Felisati (1962)
	—	125	Giroud u. Mitarb. (1962)
Ratte	Sprague-Dawley	50*	King u. Mitarb. (1962)
	Wistar MS	500	Bignami u. Mitarb. (1962)
	Sprague-Dawley	1500*	McCull u. Mitarb. (1963)
Maus	A/ST	31	Di Paolo (1963)
	A/He; Swiss-Albino	50	Giroud u. Mitarb. (1962)
	Albino Füllinsdorf	3000	Loosli (unpubliziert)
Mensch		0,5*	Bergström u. Mitarb. (1962)
		1,0*	Ferguson (1962)
		1,2*	Kajii u. Mitarb. (1963)

Angegeben sind die kleinsten Dosen, die in den Untersuchungen verschiedener Autoren teratogen aktiv waren.

\* Dosen aus anderen Angaben umgerechnet auf mg/kg.

heute indessen viel Verwirrung gestiftet und wenig integrierte Kenntnis gebracht.

Nach bisherigen Erfahrungen liegt die Hauptschwierigkeit der tierexperimentellen Bestimmung teratogener Aktivität in den großen art- und rassenspezifischen Unterschieden, die durch die Überlagerung mit Umweltfaktoren weiter kompliziert werden. Als Beispiel artspezifischer Unterschiede präsentieren wir einige Ergebnisse aus unseren laufenden Untersuchungen mit Thalidomid an Mäusen und Kaninchen. Wir arbeiten mit einem ausgezuchteten weißen Mausstamm und mit Hasenkaninchen, beide aus geschlossenen Eigenzuchten unserer Tierfarm in Füllinsdorf. Bei Mäusen bewirkte die wiederholte Behandlung mit Dosen bis zu 1000 mg/kg zwar einen signifikanten Rückgang der Trächtigkeitsrate, dagegen wurde im Gegensatz zu Befunden von *Di Paolo* (1963) und von *Giroud* u. Mitarb. (1962) keine Induktion von Mißbildungen beobachtet. Erst mit Dosen ab 3000 mg/kg per os sind nach Applikation am 9. Trächtigkeitstag Mißbildungen in zunehmender Häufigkeit aufgetreten, und zwar ausschließlich im Achsenskelett, insbesondere in Thorakalwirbelsäule und Rippen (Abb. 2–4). Am Hasenkaninchen bewirkten dagegen bereits Dosen von 30 bzw. 100 mg/kg per os ein Spektrum von Mißbildungen, das – im Gegensatz zu den Achsendefekten der Maus – sehr viel Ähnlichkeit mit menschlichen Thalidomid-Embryopathien hat.

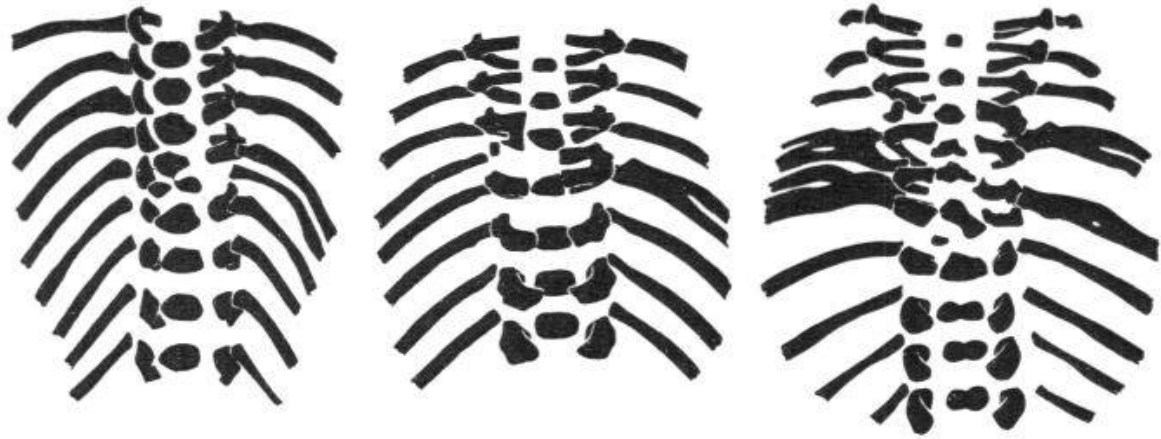


Abb. 2. Neugeborene Maus, Mutter am 9. Trächtigkeitstag mit 8 g/kg Thalidomid per os behandelt. Zeichnung nach Foto von Alizarinpräparat. Brustwirbelsäule: Spaltbildung des 9. Wirbelkörpers, Aplasie des zugehörigen Neuralbogens, Asymmetrie des 10. Wirbelkörpers.

Abb. 3. Wurfgeschwister des Tieres in Abb. 2. Brustwirbelsäule: Aplasie des 6. Wirbelkörpers, asymmetrische Verwachsung der zugehörigen Neuralbogen mit den Bogen benachbarter Segmente, Asymmetrie der benachbarten Wirbelkörper, Verwachsung der 6. Rippe mit der 7.

Abb. 4. Wurfgeschwister des Tieres in Abb. 2. Brustwirbelsäule: Multiple Wirbeldefekte (Spaltwirbel, Hypo- bis Aplasie einzelner Elemente, Blockbildung von Wirbelkörpern sowie Neuralbogen), begleitet von Rippenverwachsungen und -ausfällen.



Abb. 5. Kaninchen, 5 Tage alt, Mutter vom 8. bis 16. Trächtigkeitstag mit 100 mg/kg Thalidomid als Futterzusatz behandelt. Anormale Krümmung im linken Handgelenk.

Neben Rippen- und Schwanzanomalien fallen vor allem Hemimelien beider Extremitätenpaare, Daumenaplasie oder Polydaktylie und Beckenanomalien sowie Augenmißbildungen auf. Achsendefekte im für die Maus typischen Bereich der Cervical-, Thorakal- und Lumbarwirbel wurden dagegen keine gefunden, während umgekehrt bei der Maus weder Sacral- noch Schwanzdefekte aufgetreten sind (Abb. 5–11). Alle genannten Mißbildungen sind nach Thalidomid-Behandlung wiederholt aufgetreten, wurden dagegen weder in Kontrollserien noch im großen

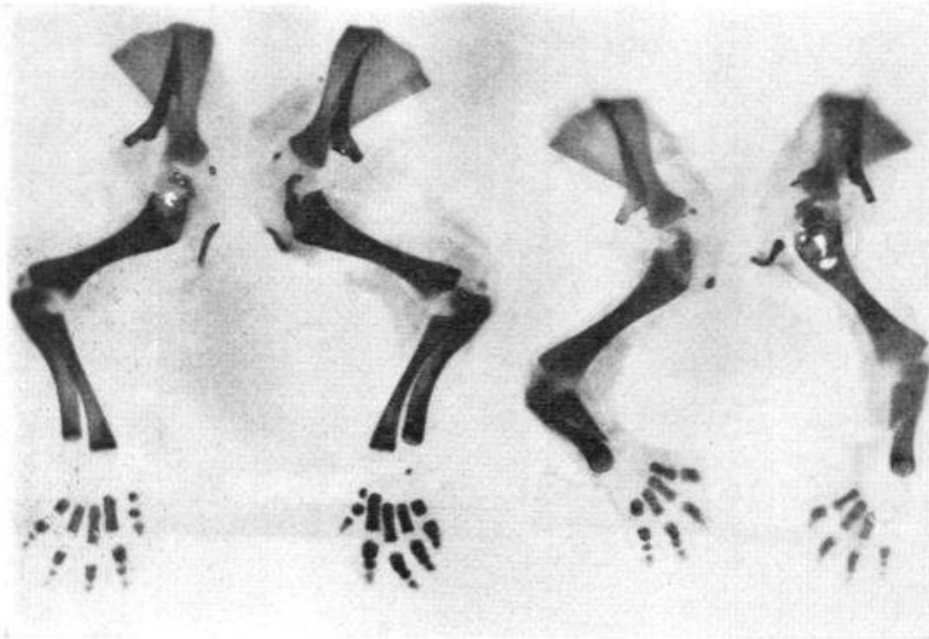


Abb. 6. Neugeborene Kaninchen, Alizarinpräparate, links Kontrolle, rechts Behandlung wie bei Abb. 5. Beidseitig Radiushypoplasie, atypische Form der Ulna, Daumenaplasie.

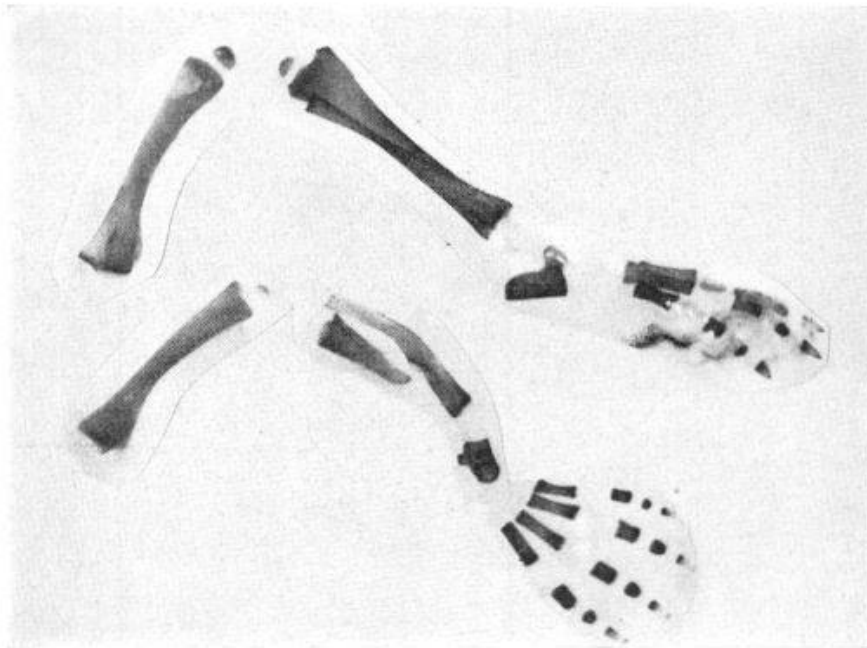


Abb. 7. Neugeborenes Kaninchen, Behandlung wie bei Abb. 5. Linkes Bein (unten) mit Tibiahypoplasie und atypischer Form der Fibula; rechtes Bein (oben) normal. (Haltung des mißgebildeten Beines mit Fotomontage dem normalen angeglichen.)

Vergleichsmaterial aus unseren Produktionszuchten derselben Stämme jemals beobachtet.\*

Ein eindruckliches Beispiel von Umwelteinflüssen berichten *Warburton* u. Mitarb. (1962): In der Erzeugung von Gaumenspalten mit Cortison

\* Nach der Drucklegung wurde unter den Kontrollen eines anderen Versuches mit Hasenkaninchen eine spontane Polydaktylie gefunden (Loosli 1964). Somit kann der Fall von Abb. 8 eine Koinzidenz darstellen und gehört – im Gegensatz zur Daumenaplasie – wohl nicht zum Thalidomid-syndrom.

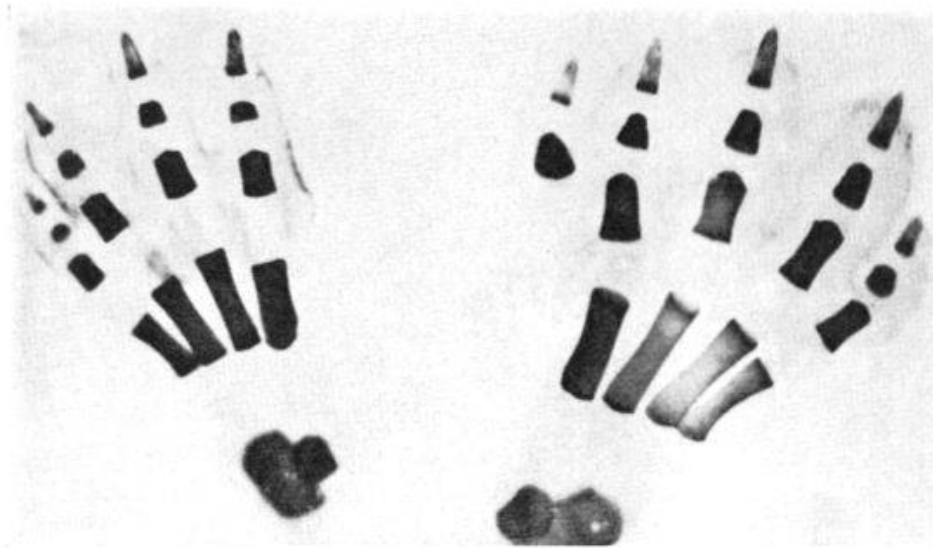


Abb. 8. Gleiches Tier wie Abb. 6 rechts. Rechter Fuß polydaktyl, linker Fuß normal.

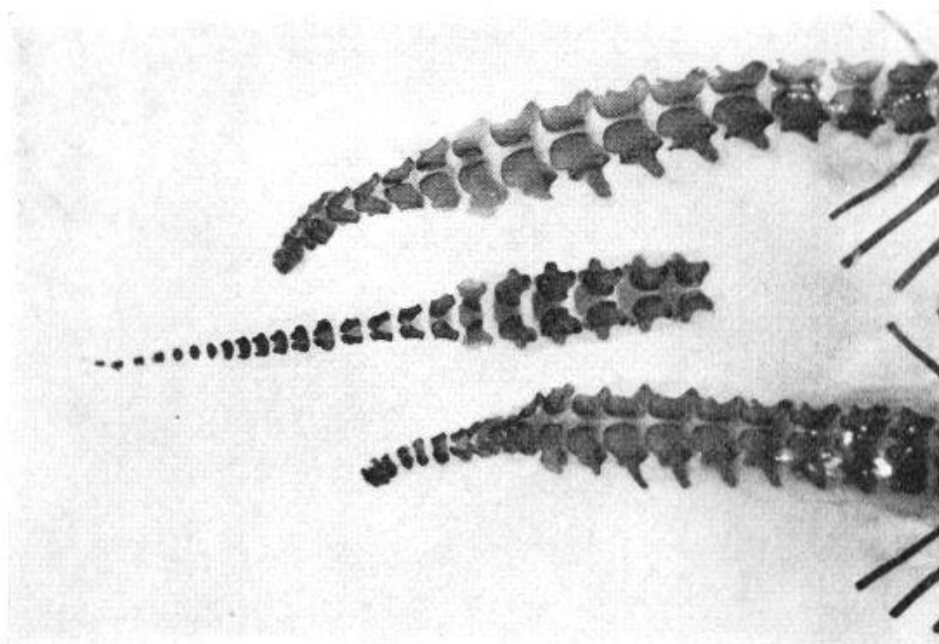


Abb. 9. Neugeborene Kaninchen, oben gleiches Tier wie Abb. 6 rechts, unten gleiche Behandlung; Mitte Kontrolle. Reduktion und Mißbildung der Schwanzwirbel, Flexur der Schwanzachse nach ventral.

bei Mäusen haben sich Diät, Mutteralter und Dosierung gegenseitig so weit beeinflußt, daß von den zwei verwendeten Inzuchtstämmen A/Jax und C56BL/6 je nach Versuchsanordnung einmal der eine, in einer andern Versuchsanordnung der andere relativ resistent gegen Cortison-schäden war. Beispielsweise war die Gaumenspaltenfrequenz beim Stamm A/Jax mit Diät A 72 %, mit Diät B 26 %, beim Stamm C57BL/6 dagegen war sie mit Diät A nur 6 %, dafür mit Diät B 52 %. Anlaß zur zitierten Untersuchung gab die Beobachtung, daß die Resultate bei vermeintlich konstanten Methoden völlig verändert waren, als ein Mitarbeiter von





Abb. 10. Neugeborenes Kaninchen, Behandlung wie bei Abb. 5. Ventralansicht des mißgebildeten Lumbar-Schwanz-Bereiches, mit Verwachsung bzw. Asymmetrie von Wirbelkörpern.

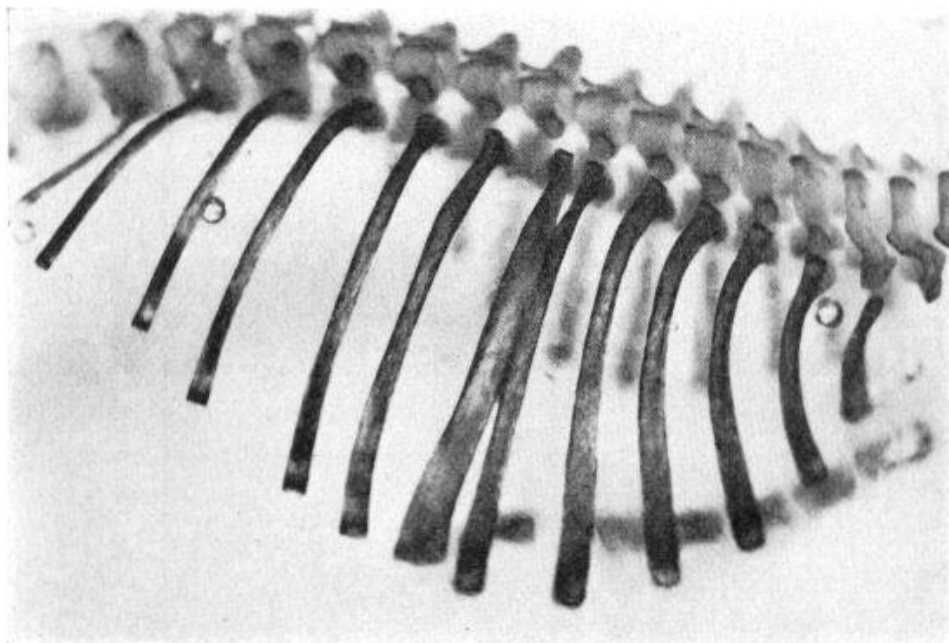


Abb. 11. Gleiches Tier wie Abb. 7. Teilweise Verwachsung der Rippen 6 und 7 rechts, bei völlig normaler Entwicklung der zugehörigen Thorakalwirbel.

*Fraser* seine in Montreal begonnenen Versuche in Vancouver weiterführte.

Wegen der artspezifisch verschiedenen relativen Empfindlichkeit für teratogene Noxen kann die Gefährlichkeit eines Präparates für den Menschen anhand des Tierversuches sowohl überschätzt als auch unterschätzt werden. Die Möglichkeit der Überschätzung wird durch die aus Sicherheitsgründen praktizierte hohe Überdosierung im Tierversuch natürlich gefördert. Andererseits hat das Thalidomid-Ünglück gelehrt, daß das

Fehlen von Mißbildungen bei scheinbar hoher Versuchsdosierung nicht unbedingt auf gefahrlose therapeutische Verwendung beim Menschen schließen läßt. Glücklicherweise scheint die exzessive Empfindlichkeit des menschlichen Keimes auf Thalidomid präparatspezifisch zu sein und nicht allgemein für teratogene Noxen zu gelten. Die Möglichkeit, daß ein zukünftiges Präparat eine ähnlich spezifische Gefährlichkeit wie Thalidomid aufweisen könnte, bleibt indessen bestehen. Es ist diese Möglichkeit, die uns nach verfeinerten Methoden der Prognosestellung suchen läßt.

Ein ideales Versuchstier für das Teratogenese-Screening gibt es wahrscheinlich nicht. Wie die zitierte Untersuchung von *Warburton* zeigt, genügt eine kleine Verschiebung der Umweltfaktoren, um bei unveränderter Noxe aus einem sensiblen ein resistentes Tier zu machen.

Dem entspricht die Erfahrung, daß je nach Untersucher verschiedene Rassen von Kaninchen bald als besonders geeignet, bald als ungeeignet für die Erzeugung von Thalidomid-Mißbildungen bezeichnet werden (*Somers* 1962, *Seller* 1962, *Riemschneider* u. Mitarb. 1963). Während die Ratte in vielen teratologischen Untersuchungen Verwendung findet und auch Berichte über Thalidomid-Mißbildungen bei Ratten vorliegen, berichtet *Fraser* (1963), daß sie nach Cortisonbehandlung keine Gaumenspalten entwickelt. Es muß also mit Bestimmtheit erwartet werden, daß ein Versuchstier für ein Präparat hoch empfindlich, für ein anderes aber wenig empfindlich oder völlig resistent sein kann. In praxi müssen daher Untersuchungen mit verschiedenen Tierarten durchgeführt werden und die Wahrscheinlichkeit einer teratogenen Gefährdung wird mit der Zahl von Versuchstierarten, die mit Mißbildungen reagieren, ansteigen.

### *Teratogenese als Spezialfall der Toxizitätsprüfung*

Die medikamentöse Mißbildung ist – als Reaktion auf eine chemische Noxe – eindeutig ein toxikologisches Phänomen. Sie unterscheidet sich von toxischen Reaktionen im engeren Sinne primär durch den entwicklungsphysiologischen Zeitpunkt der Schädigung, sekundär durch die Irreversibilität des Schadens. Die dargelegten Probleme, welche die Prognose medikamentöser Teratogenese behindern, sind aber auch der eigentlichen Toxikologie nicht fremd. Die Interpretation teratogenetischer Versuche kann daher von den Voraussetzungen ausgehen, die sich in der pharmakologischen und toxikologischen Bearbeitung von Wirkstoffen bewährt haben, und es wird zweckmäßig sein, medikamentöse Teratologie als fetale Toxikologie zu definieren.

Die Interpretation der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen von Wirkstoffen beruht auf Voraussetzungen, die in zwei Punkte zusammengefaßt werden können:

1. Es ist heute nicht nur üblich, sondern es wird von Klinikern und Behörden ausdrücklich verlangt, daß bei Toxizitätsprüfungen am Tier die Toleranzgrenze überschritten, d. h. ein toxischer Effekt erzeugt und qualitativ nachgewiesen wird. Somit wird in Theorie und Praxis anerkannt, daß von einem Präparat, das überhaupt wirksam ist, auch toxische Wirkungen zu erwarten sind (*Paget und Spinks 1959*). Die Beurteilung des Präparates erfordert tatsächlich toxische Reaktionen, denn sie richtet sich weniger nach Art und Häufigkeit der beobachteten Schädigungen, als vielmehr nach dem Verhältnis der toxischen zur therapeutischen Dosis. Je größer die Differenz zwischen diesen beiden kritischen Dosiswerten ist, um so geringer wird das Risiko bei einer Anwendung des Präparates am Menschen sein.

2. Tierexperimentelle Daten sind lediglich als Hinweise zu betrachten, die eine zu erwartende Reaktion des Menschen zwar ungefähr abstecken lassen, aber keine präzise Voraussage erlauben. Im klinischen Versuch am Menschen sind daher sowohl qualitative wie auch quantitative Abweichungen von den Tierresultaten zu erwarten, weshalb die menschlichen Reaktionen zunächst vorsichtig abgetastet werden müssen. Die klinische Prüfung ist die absolut erforderliche letzte Stufe vor der Freigabe eines neuen Präparates.

Schon die klassische Toxikologie kann aus den Tierversuchen keine unbesehen auf den Menschen übertragbaren Resultate erarbeiten. Um so weniger dürfen wir auf dem relativ schlecht bekannten Gebiet der medikamentösen fetalen Toxizität unantastbare Garantien erwarten. Statt dessen wird man sich einstweilen mit abwägend begründeten Prognosen begnügen müssen. Diese Aufgabe ist schwierig genug, weil in hinreichend hoher Dosierung im Tierversuch wahrscheinlich mit allen pharmakodynamisch aktiven Substanzen Mißbildungen ebensogut wie postnatal toxische Reaktionen erzwungen werden können. Eine scheinbare Ausnahme kann dann erwartet werden, wenn die toxische Wirkung bei der Mutter schneller eintreten sollte als beim Foetus. Solche Überdosismißbildungen können – als sekundäre Folge der generellen Intoxikation – ätiologisch wohl ganz verschieden von der klinisch bedenklichen Mißbildung nach therapeutischer Dosierung entstehen (*Wilbrandt 1963*). In diese Gruppe der klinisch irrelevanten teratogenen Agenzien gehören z. B. verschiedene konventionelle Schlafmittel, die in unseren Versuchen an Mäusen nur in subletalen Dosen aktiv waren. Auf jeden Fall darf das

Auftreten von tierexperimentellen Mißbildungen mit hohen Dosen nicht dazu führen, ein Präparat ohne weitere Kritik von der Klinik fernzuhalten.

Das zweite toxikologische Postulat – vorsichtiges Abtasten der menschlichen Reaktionen – ist bei Verdacht auf teratogene Aktivität eines Medikamentes wegen der Irreversibilität der Embryopathien nicht durchführbar. Daher muß der zweite Punkt für Teratogeneseprüfungen dahin modifiziert werden, daß bei experimentell begründetem Verdacht auf teratogene Wirkung ein Präparat zunächst nicht an Frauen in gebärfähigem Alter verabreicht werden soll, falls nicht eine ganz dringliche Indikation besteht. Ein definitiver Schluß könnte später grundsätzlich auf drei Wegen erreicht werden:

a) Mit zunehmender Erfahrung mag es möglich werden, teratogene Potenzen aus anderen Wirkungen zu implizieren. So wurde z. B. das Thalidomid wegen der Erzeugung von Polyneuritiden suspekt, bevor die Embryopathien bekannt wurden (*Hultsch* und *Hartmann* 1961). Ebenso muß eine hochgradige Senkung der Trächtigkeitsrate im Tierversuch mit Dosen, die keine weitere toxische Reaktion erkennen lassen, an die Möglichkeit einer teratogenen Aktivität denken lassen.

b) Ähnlich wie die menschliche Frühentwicklung (*Hertig* u. Mitarb. 1954) oder Fragen des fetalen Stoffwechsels (*Mikhail* u. Mitarb. 1963) bei klinisch indizierter Histerektomie experimentell untersucht worden sind, könnten indizierte Schwangerschaftsunterbrechungen nach medikamentöser Vorbehandlung entscheidende Beiträge zur Kenntnis teratogener Medikamentwirkungen leisten. Diese Möglichkeit tangiert indessen zu viele ethische und juristische Fragenkomplexe, als daß sie über die akademische Erwähnung hinaus hier diskutiert werden könnte.

c) Schließlich ist zu hoffen, daß aus der zunehmenden Kenntnis biochemischer Wirkungen eine direkte Voraussagbarkeit von teratogener Aktivität ermöglicht werde. Heute scheinen wir indessen noch weit von der Realisation dieses Wunsches entfernt zu sein.

Wie soll nun entschieden werden, ob eine experimentell erzeugte Mißbildung klinisch von Bedeutung ist oder nicht? Wir haben schon angedeutet, daß experimentelle Mißbildungen nicht absolut Gefahr bedeuten. Eine klinisch relevante Teratogenität muß aus den Relationen der Dosiswerte von mütterlicher  $DL_{50}$ , fetaler  $DL_{50}$  bzw. Dosis-fetaler-Mißbildung $_{50}$  und therapeutischer Dosis bzw.  $ED_{50}$  ermittelt werden. Je weiter die teratogene Dosis von der therapeutischen Dosis entfernt liegt, und je mehr sie sich der mütterlichen  $DL_{50}$  nähert, um so geringer wird die klinische Bedeutung des Befundes. Wenn die teratogene Dosis

auch beim adulten Tier toxische Reaktionen auslöst, können Organtoxizität und fetale Toxizität überhaupt gemeinsam gewertet werden (Abb. 12). Voraussetzung für einen sinnvollen Vergleich ist, daß eine experimentell teratogene Dosis in Beziehung zur therapeutischen Dosierung bzw. zur  $ED_{50}$  beim betreffenden Versuchstier und nicht beim Menschen gestellt wird. Die teratogene Dosis von Thalidomid, gemessen in mg/kg Körpergewicht, ist z. B. bei Versuchstieren rund 100 bis 1000 und mehr mal größer als beim Menschen. Nach einer Untersuchung von Somers (1963) sind die Serumspiegel nach Applikation der mengenmäßig so unterschiedlichen teratogenen Dosen bei Mensch und Kaninchen jedoch sehr ähnlich. Der Vergleich von Tierversuchen mit klinischen Versuchen soll somit nicht auf Gewichts Dosen pro kg Körpergewicht, sondern auf pharmakodynamischen Einheiten eines Präparates beruhen.

Als weitere Verfeinerung des Auflösungsvermögens im Teratogenescreening ist noch die mögliche Bedeutung der Phasenspezifität zu erwähnen. Wir wissen von einer Anzahl teratogener «Alltagserscheinungen», die heute gerne zitiert werden, um den Sinn des Tierversuches im Terato-

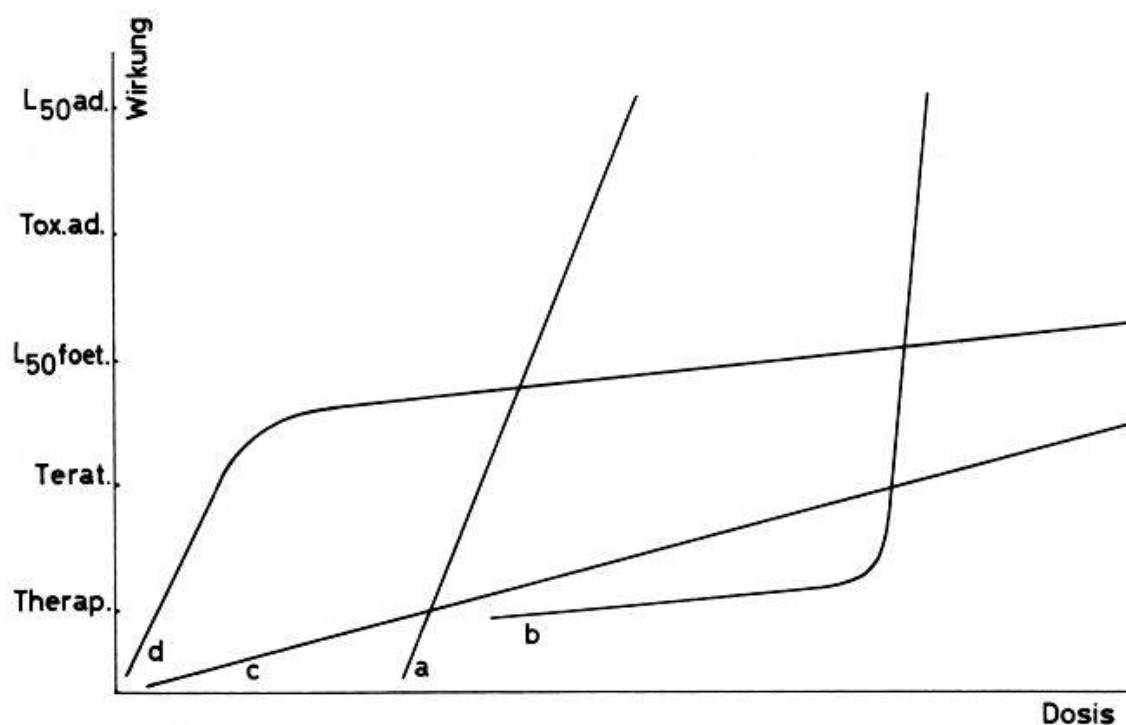


Abb. 12. Hypothetische Dosis-Wirkungs-Kurven. Abszisse: Dosis. Ordinate: pharmakologisch-toxikologische Wirkung. – a) Häufig realisierte Kurve einer Substanz, deren Toxizität von höheren Dosen unschwer erkannt und vermieden wird. – b) Ideales Medikament mit großer therapeutischer Breite bei leicht erkennbarer Toxizität. c) Eine Substanz, deren teratogene Wirkung übersehen wird, wenn sie auf Grund der kaum realisierbaren Adulttoxizität als ungefährlich beurteilt wird. – d) Eine Substanz vom besonders gefährlichen Thalidomid-Typus, dessen teratogene Dosis mit der therapeutischen zusammenfällt, während eine kaum erreichbare Adulttoxizität Sicherheit vortäuscht.

geneseproblem allgemein in Frage zu stellen, daß sie unspezifisch während der ganzen Phase der Organogenese wirken. Je nach dem physiologischen Zeitpunkt der Noxe entstehen dabei ganz verschiedene Defekte. So entstehen bei der Maus unter Hypervitaminose A vom 7. bis 14. Trächtigkeitstag zuerst Anencephalie, später Spina bifida, Nierenläsionen, Augen- und Ohrdefekte, Gliedmaßenanomalien und schließlich Gaumenspalten (*Giroud und Martinet* 1956, 1960). Ähnliche Spektren sind im Tierversuch für Folsäuremangel (*Nelson u. Mitarb.* 1955), Hypoxie (*Degenhardt* 1954, *Ingalls und Curley* 1957) und andere Noxen ermittelt worden. Im Gegensatz dazu haben die anamnestic Erhebungen eine kurze kritische Phase der Thalidomid-Einwirkung beim Menschen ergeben (*Lenz und Knapp* 1962). Dementsprechend ist das Spektrum der menschlichen Thalidomid-Embryopathie relativ schmal. An der Maus haben wir in unseren Versuchen mit Dosen von 3000 bis 6000 mg/kg eine Anhäufung der Mißbildungen bei Behandlung am 9. Trächtigkeitstag gefunden. Vereinzelt Mißbildungen vom 8. bzw. 10. Tag dürfen wahrscheinlich mit Differenzen zwischen chronologischem und physiologischem Alter erklärt werden. Entsprechend der kurzen kritischen Phase ist das Spektrum der Thalidomidschäden auch bei der Maus schmal. Diese Beobachtungen könnten dahin interpretiert werden, daß eine kurze kritische Phase Ausdruck einer sehr spezifischen teratogenen Aktivität ist. Sie wird sich dem Nachweis im Tierversuch leichter entziehen als die offenbar unspezifische Teratogenität allgemein toxischer Substanzen, deren Wirkungen dank ihrer weiten kritischen Phasen und geringer Neigung zu Artspezifität relativ leicht nachweisbar sind, und die in der Klinik dank ihrer generellen Toxizität kaum je in gefährlicher Dosierung zur Verwendung gelangen. Beobachtungen von kurzer kritischer Phase einer teratogenen Aktivität sollten daher unseres Erachtens ein Argument für ungünstige Beurteilung eines Präparates bieten.

Die skizzierten Interpretationsregeln berücksichtigen einerseits Unterschiede der Wirkungsspektren von Präparaten, andererseits artspezifische Besonderheiten im Reaktionsvermögen, und eliminieren daher eine Anzahl Fehlerquellen. Eine zusätzliche Sicherung gegen Fehlurteile bietet die Verwendung von verschiedenen Tierarten. Damit kann sowohl aberrante Resistenz wie aberrante Sensibilität einer einzelnen Art erkannt werden, und die Wahrscheinlichkeit fötotoxischer Wirkung auf den Menschen wird mit der Zahl der reagierenden Testarten zunehmen. Als Damoklesschwert bleibt allerdings eine aberrante Sensibilität des Menschen bei absoluter Resistenz der Versuchstiere. In einem solchen Fall, der nach heutiger Erfahrung nicht sehr wahrscheinlich ist, müßte jedes Tierexperiment versagen. Als Warnung sei hier beigefügt, daß der

morphologische Habitus der Mißbildung irrelevant ist. Eine Schwanzmißbildung eines Versuchstieres muß so ernst genommen werden wie eine Amelie, obschon der Mensch, auf dessen Sicherheit die Untersuchung bezogen ist, keinen mißzubildenden Schwanz hat. Und als Erweiterung des gleichen Prinzipes sei nochmals betont, daß reduzierte Trächtigkeitzahl oder vermehrte Resorption wie Mißbildungen zu betrachten sind.

### *Diskussion*

Die Summe der Publikationen über experimentelle Teratogenese ergibt, daß anscheinend alle beim Menschen nachgewiesenen teratogenen Agenzien auch im Tierversuch wirksam sind. Eine Ausnahme macht allenfalls Alkohol, bei dem wahrscheinlich ein Komplex von toxikologischen, pathophysiologischen und psychosomatischen, vielleicht auch genetischen Faktoren an der Gefährdung menschlicher Feten beteiligt ist (*Hottinger* 1963). Auch diese Überlegung stützt die Ansicht, daß der Tierversuch als Methode in der Untersuchung medikamentöser Teratogenese nicht weniger bedeutsam ist als in der allgemeinen Toxikologie oder Pharmakologie von Medikamenten. Die Sonderstellung der Teratologie gegenüber andern Zweigen der Medikamentenprüfung liegt technisch in der langen Zeitspanne zwischen Noxe und Sichtbarwerden des Schadens, und insbesondere emotionell im Umstand, daß ein klinischer Schaden irreversibel ist und ein Kind in seiner ersten Lebensphase trifft.

Embryopathien können entweder durch primäre Schädigung des Embryos, z. B. mit Röntgenstrahlen, oder als sekundäre Reaktion auf Störung der Mutter, wie etwa bei Rubeolen, Ernährungsstörungen, Hypoxämie, entstehen. Zwischen den zwei möglichen Wirkungsorten nimmt die Placenta eine Schlüsselstellung ein. Es sind Berichte publiziert, wonach am Hühnerembryo mit wahrscheinlich ganz unspezifischen Mitteln, z. B. mit einem komplexen Thalidomid-Träger mit tiefem pH, aber ohne Wirksubstanz (*Rickenbacher* 1964), oder gar durch Behandeln des Embryos mit Glaspulver (*Williamson* u. Mitarb. 1963) Mißbildungen ausgelöst werden. Nun sind extremer pH und Glaspulver Faktoren, welche den Säugerembryo dank der Placentarschranke nicht erreichen können. Nach Untersuchungen von *Jost* (1963) ist es wahrscheinlich, daß bei der Ratte keine Cortisonmißbildungen ausgelöst werden, weil die Rattenplacenta für das Hormon undurchlässig erscheint und den Foetus somit vor einem erhöhten Cortisonspiegel der Mutter schützt.

Andererseits hat *Krone* (1963) in klinischen Untersuchungen am Menschen gezeigt, daß eine abnorme Placenta allein anscheinend häufig teratogen wirkt. Ein Testsystem ohne Muttertier und Placenta kann da-

her beim heutigen Stand der Kenntnisse keine verlässlichen Angaben über potentielle klinische Teratogeneseaktivität einer Substanz liefern. Einerseits kann eine am Modell realisierte Mißbildung klinisch durch die Placentarschranke verhindert werden, andererseits ist es nicht ausgeschlossen, daß eine Substanz, die via mütterlichen Organismus wirkt, im einfacheren Modell kein Erfolgssystem findet. Erst die gründliche Kenntnis der teratogenen Primärreaktionen kann es allenfalls in Zukunft erlauben, neue Medikamente an relativ einfachen Systemen, wie Vogelembryonen, Amphibienlarven, Organ- und Gewebeskulturen oder Protozoenkulturen, auf teratogene Aktivität beim Menschen zu prüfen.

Wir haben die Ansicht begründet, daß der Tierversuch zwar gewichtige Aussagen über allfällig teratogene Nebenwirkungen liefern kann, daß aber, als Folge der art- bzw. umweltbedingten Spezifität toxischer Reaktionen, erst aus der klinischen Arbeit gesicherte Kenntnis resultieren wird. Es ist eine direkte Konsequenz dieser Beziehung von Tierversuch zu Klinik, daß eine experimentelle Bestätigung der unbedenklichen Verwendbarkeit bereits etablierter Medikamente gegenstandslos ist, wenn auch eine solche nachträgliche Prüfung immer wieder gefordert wird. Dabei muß allerdings betont werden, daß ein Medikament erst in diesem Sinn als etabliert gelten sollte, wenn genügend klinische Berichte über unkomplizierte Therapieerfolge an schwangeren Frauen, speziell während der kritischen drei ersten Monate, vorliegen.

### *Zusammenfassung*

Die Referenten diskutieren die Möglichkeiten, aus Tierversuchen Prognosen über teratogene Risiken neuer Medikamente zu stellen. Das Problem wird als neues Spezialgebiet der Toxikologie interpretiert, für das die Arbeitsregeln der klassischen Toxikologie volle Gültigkeit haben. Artspezifische Unterschiede führen häufig bei verschiedenen Versuchstieren und beim Menschen zu unterschiedlichen pharmakodynamischen Reaktionen. Sie können mit jeder Versuchstierart, mit jedem Präparat und auch mit verschiedenen Umweltbedingungen wechseln und folgen keinem heute bekannten Gesetz. Die Diskrepanz zwischen artspezifisch verschiedenen Reaktionen kann aber oft ausgeglichen werden, wenn vergleichende Untersuchungen mit wirkungsgleichen anstatt gewichtsgleichen Dosen geführt werden. Die Wahrscheinlichkeit, aus Versuchen mit mehreren Tierarten bei pharmakodynamischer Interpretation eine teratogene Aktivität prognostisch zu erfassen, ist so gut wie diejenige der Erfassung einer anderweitigen Toxizität. Gleich wie in der klassischen Toxizität, darf indessen auch in der Teratologie gegenwärtig keine unbe-



denkliche Übertragung tierexperimenteller Resultate auf den Menschen erwartet werden, sondern der endgültige Entscheid muß der Klinik überlassen bleiben. Möglichkeiten für eine künftige Sicherung der Klinik vor teratogenen Risiken, die sie nicht einkalkulieren darf, werden gestreift.

### *Résumé*

Les auteurs discutent, d'après des essais sur des animaux, les possibilités de faire des pronostics sur les risques de tératogénèse de nouveaux médicaments. Le problème est interprété comme un domaine nouveau et spécial de la toxicologie; pour cela, les règles de travail de la toxicologie classique sont tout à fait valables. Des différences spécifiques, correspondant au genre, amènent fréquemment, chez différents animaux expérimentaux et chez l'homme, des réactions pharmacodynamiques différentes. Elles peuvent varier avec l'espèce animal, la préparation et aussi avec différents milieux; elles ne suivent aucune des règles connues jusqu'à présent. Le désaccord entre ces différentes réactions correspondant aux genres spécifiques peut aussi être souvent aplani, si des recherches comparées sont conduites avec des doses d'égale efficacité au lieu de doses de même poids. La probabilité de saisir, par une interprétation pharmacodynamique, le pronostic d'une activité tératogène à partir de recherches faites sur plusieurs animaux, est aussi bonne que celle de découvrir une autre toxicité. En tératologie, comme dans la toxicologie classique, on ne peut s'attendre à transposer sans autre, sur les hommes, les résultats d'expériences faites sur des animaux; la décision finale doit rester à la clinique. Les auteurs indiquent brièvement les possibilités qui permettent à la clinique de s'assurer à l'avenir contre les risques tératogéniques, qu'elle ne saurait prévoir.

### *Riassunto*

I conferenzieri discutono le possibilità di stabilire a mezzo di esperimenti sugli animali, delle prognosi sui rischi teratogeni di nuovi medicinali.

Si interpreta il problema quale nuovo campo speciale della tossicologia, per il quale i procedimenti della tossicologia classica mantengono piena validità. Differenze specifiche di ogni specie, provocano spesso in diversi animali da prova e nell'uomo, reazioni farmacodinamiche diverse. Esse possono cambiare a seconda della specie di animali, dei preparati, dei fattori esterni, e non seguono nessuna legge finora conosciuta. La discrepanza tra reazioni di specie specifica diversa, può però essere

sovente compensata, se si procede a esperimenti con dosi a effetto uguale invece che a peso uguale.

La probabilità di mettere in evidenza un'attività teratogena, a mezzo dell'interpretazione farmacologica di esperimenti su classi di animali, è altrettanto buona di quella di mettere in evidenza ogni altra tossicità. Come nella tossicità classica non si deve attendere per il momento a che in teratologia, risultati sperimentali ottenuti su animali vengano applicati senza accurata riflessione all'uomo, ma la decisione finale deve spettare alla clinica.

Le possibilità di una prevenzione futura della clinica da rischi teratogeni, che essa non deve calcolare, vengono scartate.

### *Summary*

The authors discuss the possibilities of judging from animal experiments the prognosis of teratogenic risks of new medicaments. The problem is regarded as a new special field of toxicology for which the working rules of classical toxicology have full validity. Species-specific differences frequently lead to different pharmacodynamic reactions in various species of experimental animal and in humans. These can change with every species of experimental animal, with every preparation and also with varying environmental conditions, and the differences follow no known law. The discrepancy between species-specific different reactions can, however, often be compensated for when comparative tests are made with equally active doses instead of with weight-equal doses. The probability of obtaining a teratogenic activity prognosis by pharmaco-dynamic interpretation from tests with several species of animal, is as good as the judgment of any other type of toxicity. Just as in classical toxicity, teratology cannot at present expect an uncritical transfer of results from animal experiments to humans; the final decision must be left to the clinician. Possibilities of a future insurance of the clinic from teratogenic risks which must not be calculated, is also touched upon.

*Bergström A.-L., Nilsson L., Pettersson G., Söderling B., Victorin L. und Winberg J.:* Talidomid-embryopati. Svenska Läk.-Tidn. **59**, 1012-1021 (1962).

*Bignami G., Bovet D., Bovet-Nitti F. und Rosnati V.:* Drugs and congenital abnormalities. Lancet **1962/II**, 1333.

*McCull J. D., Globus M. und Robinson S.:* Drug induced skeletal malformation in the rat. Experientia **19**, 183-184 (1963).

*Degenhardt K.-H.:* Durch O<sub>2</sub>-Mangel induzierte Fehlbildungen der Axialgradienten bei Kaninchen. Z. Naturforsch. **9b**, 530-536 (1954).

- Felisati D.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/II**, 724–725.
- Ferguson A. W.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/I**, 691.
- Fraser F. C.*: Methodology of experimental mammalian teratology. In: *Methodology in mammalian genetics*. W. J. Burdette, editor, Holden-Day, San Francisco 1963.
- Giroud A. und Martinet M.*: Tératogénèse par hautes doses de vitamine A en fonction des stades du développement. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* **45**, 77–98 (1956).
- Giroud A. und Martinet M.*: Action tératogène de l'hypervitaminose A chez la souris en fonction du stade embryonnaire. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* **154**, 1353–1355 (1960).
- Giroud A., Tuchmann-Duplessis H. und Mercier-Parot L.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/II**, 298–299.
- Goertler K.*: Die Ätiopathogenese angeborener Entwicklungsstörungen vom Standpunkt des Pathologen. *Anat. Anz., Ergänzung zu Bd. 9*, 35–69 (1960/61).
- Hertig A. T., Rock J., Adams E. C. und Mulligan W. J.*: On the preimplantation stages of the human ovum: a description of four normal and four abnormal specimens ranging from the second to the fifth day of development. *Contr. Embryol. Carneg. Inst.* **35**, 199–220 (1954).
- Hottinger A.*: Risiken therapeutischer Maßnahmen für die Frucht. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 201–207 (1963).
- Hultsch E. und Hartmann J.*: Die Thalidomid(Contergan)-Polyneuritis. *Münch. med. Wschr.* **103**, 2141 (1961).
- Ingalls T. H. und Curley F. J.*: Principles governing the genesis of congenital malformation induced in mice by anoxia. *New Engl. J. Med.* **257**, 1121–1127 (1957).
- Jost A.*: Désordres hormonaux et tératogénèse. Mitgeteilt am Symposium über Teratogenesis, Schweiz. Akad. Med. Wiss., Basel 26./27. Oktober 1963.
- Kajii T. und Shinohava M.*: Thalidomide in Japan. *Lancet* **1963/I**, 501.
- King C. T. G. und Kendrick F. J.*: Teratogenic effect of thalidomide in the Sprague Dawley rat. *Lancet* **1962/II**, 1116.
- Krone H. A.*: Klinische Untersuchungen zur Ätiologie menschlicher Mißbildungen. *Dtsch. med. Wschr.* **88**, 567–576 (1963).
- Kühn A.*: Vorlesungen über Entwicklungsphysiologie. Springer, Berlin 1955.
- Lenz W. und Knapp K.*: Die Thalidomid-Embryopathie. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 1232–1242 (1962).
- Lindahl P. E.*: Zur Kenntnis der physiologischen Grundlagen der Determination im Seeigelkeim. *Acta zool. (Stockh.)* **17**, 179–365 (1936).
- Loosli R.*: Erzeugung fetaler Mißbildungen an Kaninchen mit Thalidomid. *Pathol. et Microbiol.*, im Druck (1964).
- Lucey J. F. und Behrmann R. E.*: Thalidomide: effect upon pregnancy in the rhesus monkey. *Science* **139**, 1295–1296 (1963).
- Mikhail G., Wiquist N. und Diczfalusy E.*: Oestradiol metabolism in the human foeto-placental unit. *Acta endocr. (Kbh.)* **43**, 213–219 (1963).
- Nelson M. M., Wright H. V., Asling C. W. und Evans H. M.*: Multiple congenital abnormalities resulting from transitory deficiency of pteroylglutamic acid during gestation in the rat. *J. Nutr.* **56**, 349–369 (1955).
- Paget G. E. und Spinks A.*: Experimental evaluation of the toxicity of potential drugs. In: *Quantitative methods in human pharmacology and therapeutics*. D. R. Laurence, editor. Pergamon Press, New York 1959.
- Di Paolo J. A.*: Congenital malformation in strain A mice. *J. Am. med. Ass.* **183**, 139–141 (1963).
- Rickenbacher J.*: Zur Wirkung von Contergan auf die Keimscheibe des Hühnchens. In: *Medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen*. Th. Koller und H. Erb, Herausgeber, Karger, Basel und New York 1964.
- Riemschneider R., Brockmeyer K. und Sommer H.*: Über die teratogene Wirkung organischer Verbindungen. I. Eine Laboratoriums-Testmethode. *Naturf.* **18b**, 167 bis 168 (1963).

- Seller Mary J.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/II**, 249.
- Somers G. F.*: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1962/I**, 912-913.
- Somers G. F.*: The foetal toxicity of thalidomide. *Proc. Europ. Soc. Study Drug Tox.* **1**, 49-58 (1963).
- Töndury G.*: Embryopathien. Über die Wirkungsweise von Viren auf den menschlichen Keimling. Springer, Berlin 1962.
- Warburton D., Trasler D. G., Naylor A., Miller J. R. und Fraser F. C.*: Pitfalls in tests for teratogenicity. *Lancet* **1962/II**, 1116-1117.
- Werthemann A.*: Allgemeine und spezielle Probleme bei der Analyse von Mißbildungsursachen, in Sonderheit bei Thalidomid- und Aminopterinschäden. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 223-227 (1963).
- Wilbrandt W.*: Die Bedeutung der Thalidomid-Unfälle. *Schweiz. med. Wschr.* **93**, 1011-1016 (1963).
- Williamson Alice O., Blattner R. J. und Lutz H. R.*: Abnormalities in chick embryos following thalidomide and other insoluble compounds in the amniotic cavity. *Proc. Soc. exp. Biol (N. Y.)* **112**, 1022-1025 (1963).