

Round Table Conference

Autor(en): **Löffler, W. / Giroud, A. / Jost, A.**

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-307587>

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.

Round Table Conference

Moderator: W. Löffler

D. K. : 616.012.02 : 615.7 : 618.2

1. *W. Löffler*: Ich möchte Sie zur Round Table Conference begrüßen. Wir müssen anfangen, weil wir wieder aufhören müssen. Als Internist darf ich vielleicht nur zwei Worte zur Einleitung sagen. Ich bin als Internist überwältigt von der Fülle des Materials, das geboten worden ist, und es ist schwierig, aus diesem schönen Dokumentar-material das herauszugreifen, was vielleicht gerade das Aktuellste ist. Als Internist wundert man sich, nach allem, was wir gehört und gesehen haben, daß Mißbildungen nicht häufiger sind. Es ist allerdings klar: was Sie hier demonstriert haben, sind die wichtigsten, augenfälligsten Schäden. Es ist wahrscheinlich, daß es somatisch und psychisch eine ganze Reihe von Veränderungen gibt, die auf ähnliche Basis zurückzuführen sind, Veränderungen, die man gewissermaßen als «*formes frustes*», als «*ébauches*» (oder wie man immer sagen will) von derartigen Läsionen betrachten kann. Ich glaube, ein zweiter Sektor ist von großer Bedeutung: Die Konferenz wirkt der Spezialisierung entgegen. Sie bildet ein vereinigendes Band, das nun eine ganze Reihe von Disziplinen und Spezialforschern zusammenschließt und uns wieder daran erinnert, besonders auch die jungen Kollegen, daß die Heilkunde doch ein- und unteilbar ist als Lehre. Als Forschung ist die Spezialisierung notwendig. Ein Drittes: Es gibt drei Sorten Medikamente: solche, die nützen, solche, die nichts nützen, und solche, die schaden. Es gibt aber auch solche, die nützen *und* schaden. Es sind Nebenwirkungen der Medikamente, die wir besprochen haben. Sie haben mit aller Energie unterstrichen, daß Dignität und Hauptwirkung eines Mittels in einem Verhältnis stehen muß zur Schwere einer gegebenen Erkrankung, daß man nicht alkylierende Stoffe geben soll dort, wo es nicht absolut notwendig ist, daß man sich mit einfacheren Medikamenten bescheiden soll. Ich glaube, die instinktive Scheu des Arztes, des Praktikers vor eingreifender Medikation bei graviden Frauen ist intuitiv, aber recht wertvoll. Tonnen von Mitteln werden in gewissen Gegenden verbraucht. Besonders eindrücklich sehen wir das, wenn etwa in die Kliniken Patienten eingewiesen werden, gefolgt von Waschkörben, gefüllt mit den Packungen ihrer gebrauchten Tabletten. Das bedeutete einen furchtbaren Abusus, der jetzt wohl etwas zurückgegangen ist.

Es möchte Ihnen vielleicht belieben, zunächst einmal über die zuletzt angezogenen Fragen zu diskutieren, bevor wir zu den Grundlagen übergehen, also die *Nebenwirkungen von Heilmitteln auf das werdende Individuum*. Das menschliche Individuum ist etwas höchst Kostbares und ein allzu kostbarer Indikator für Tests in dieser Richtung, und ich möchte daher die Frage anschneiden, wieweit das Tierexperiment dafür brauchbar ist. Darüber sind Ihre Meinungen, glaube ich, ziemlich verschieden. Wieweit kann das Tierexperiment hier weiterhelfen, denn die Chemie, die Formel, die Struktur kann uns zurzeit nicht weiterhelfen?

Wen darf ich bitten? – Darf ich einen der Herren bitten, die heute morgen gesprochen haben? *S'il vous plaît, M. Giroud.*

2. *A. Giroud*: *Maints problèmes semblent soulevés, mais, avant toute discussion, je crois que nous devons dire un mot d'un fait indiscutable. Tous nous pouvons dire*

que ce symposium sur la tératogénèse, auquel vous nous avez si aimablement conviés, a un succès considérable; nous vous sommes tous très reconnaissants de l'avoir si parfaitement organisé.

3. *W. Löffler*: Je vous remercie très sincèrement. *M. Jost* a la parole. S'il vous plaît

4. *A. Jost*: C'est une question qui a été discutée plusieurs fois ces temps derniers, que de savoir si l'expérimentation animale peut apporter des renseignements suffisants en ce qui concerne le risque tératogène de l'emploi d'un médicament chez la femme enceinte.

Deux tendances, essentiellement, se sont partagées l'opinion à ce sujet. Les uns ont rappelé les succès de l'expérimentation animale et ont insisté sur son importance. D'autres – il s'agit souvent de spécialistes connaissant admirablement le domaine – ont souligné les difficultés de l'expérimentation animale et de la transposition de l'animal à l'homme: ils ont souvent abouti à des conclusions assez pessimistes. Je citerai comme exemple de cette deuxième attitude, le rapport de *Cl. Fraser* au 2e Congrès international sur les malformations congénitales, qui s'est tenu à New-York en juillet dernier. *Fraser* a analysé les difficultés et les incertitudes d'une recherche des effets tératogènes chez l'animal et a discuté la valeur informative des essais animaux pour ce qui est de l'espèce humaine. Il est évident que pour les biologistes une telle analyse est fondamentale. Nous devons retenir les difficultés et les limitations actuelles d'une telle expérimentation, savoir qu'il existe des différences selon les espèces ou les lignées animales, etc.

Mais, je veux dire ici combien je tiens pour indispensable l'expérimentation sur l'animal avant tout essai clinique. La solution de facilité, qui consiste à prendre argument des difficultés, parfois même des incertitudes, de l'expérimentation animale, pour renoncer à faire cette expérimentation préalable, est très dangereuse. Notre responsabilité serait lourdement engagée si, d'une manière ou d'une autre, nous favorisions l'idée que l'expérimentation animale peut être négligée parce que trop incertaine.

Dans le cas de la thalidomide, on n'avait fait aucune recherche sur les femelles pleines avant l'utilisation clinique de la substance, et l'on a vérifié sur l'animal, ensuite, ce que l'on aurait pu démontrer avant. En ce qui concerne les progestatifs de synthèse, nous avons avec *M. Courrier* montré dès 1942 leurs dangers pour le fœtus femelle. Les prédictions que nous avons faites pour la clinique, après une expérimentation sur la lapine, se sont avérées entièrement fondées.

Bien entendu insister sur la nécessité de l'expérimentation animale, c'est aussi insister sur la nécessité d'une expérimentation de qualité. Il est évident que, dans bien des cas, nos méthodes d'expérimentation sont encore terriblement sommaires et aveugles, les rapporteurs de ce symposium ne m'en voudrons pas de le dire. Bien des progrès restent à faire.

Donner une drogue à une femelle pleine et examiner certains aspects du nouveau-né pour voir s'ils sont ou non normaux, c'est laisser bien des choses au hasard. En réalité pour que la recherche d'une activité tératogène de tel ou tel médicament soit faite avec des bases scientifiques solides, il faut tout d'abord mieux connaître le développement normal du fœtus et ses processus biochimiques. Lorsque nos connaissances auront progressé dans ce sens, les interférences des substances étrangères avec les étapes normales du développement seront plus faciles à déceler, à comprendre et probablement à prédire.

En conclusion, je voudrais insister sur deux points: d'une part, sur la *nécessité de continuer et d'étendre les recherches de tératogénèse expérimentale en connexion avec la recherche médicale*, et d'autre part, sur l'impérieux besoin qu'il y a à *consacrer davantage d'efforts à l'étude du développement normal du fœtus*.

Il est important de se rappeler que, chaque fois qu'un processus fondamental du développement est découvert, à chaque fois on a fait un pas important dans l'analyse des effets des médicaments chez le fœtus et de leur emploi chez la femme enceinte.

5. *W. Löffler*: Le point de vue de *M. Jost* se rapproche beaucoup de la manière de voir des cliniciens. Je prierais peut-être un de ces Messieurs de défendre le point de vue opposé, je ne dirais pas directement opposé, mais qui donnerait peut-être quelques aperçus sur les difficultés de l'expérimentation animale.

6. *H. Tuchmann-Duplessis*: Je voudrais faire quelques remarques sur la validité de l'expérimentation animale. Sans vouloir être le contradicteur de *M. Jost*, je pense que les données recueillies au laboratoire sont extrêmement précieuses mais que, dans l'état actuel de nos connaissances, leur transposition à l'homme s'avère souvent difficile. Je citerai d'abord un cas où l'expérimentation animale a donné une indication inexacte, car elle fut infirmée par l'observation clinique. *M. Courrier* a montré je crois le premier que la Cortisone traversait la barrière placentaire chez le rat et qu'elle pouvait inhiber le développement de la surrénale fœtale. Cet effet de la cortisone a été ensuite confirmé et on a constaté que chez d'autres espèces, notamment la souris et le lapin, la Cortisone traversait la barrière placentaire et produisait un grand nombre de malformations.

Pratiquement, les effets de la Cortisone sur ces 3 espèces de rongeurs sont analogues à ceux obtenus après administration de Thalidomide, c'est-à-dire une espèce résistante, le rat et deux espèces sensibles à l'action tératogène: la souris et le lapin.

En se basant sur de tels résultats on aurait pu conclure que la Cortisone, médicament très utile, devait être proscrite de la thérapeutique. Or, nous avons maintenant 10 années d'expérience clinique et savons qu'une telle déduction aurait été injustifiée.

Dans son rapport sur les effets de la Cortisone chez la femme enceinte, le Prof. *Varangot* (Paris) note que sur plusieurs milliers de femmes enceintes traitées par la Cortisone, 5 seulement ont eu des enfants anormaux. La signification de ces malformations est discutable car il est évident que des femmes qui ont été traitées pendant toute leur grossesse par la Cortisone avaient des raisons pathologiques variées qui, à elles seules, pouvaient être responsables de malformations. Aussi *M. Varangot* conclut-il, que la Cortisone n'est pas dangereuse pour le fœtus humain. Cette opinion est maintenant partagée par la majorité des auteurs. Nous voyons donc qu'une transposition des données expérimentales à la clinique aurait été en l'occurrence erronée et aurait conduit à priver les malades d'un médicament très efficace.

J'ai cru devoir attirer l'attention sur cet aspect particulier de l'interprétation des résultats expérimentaux qui n'avait pas été mentionné par *M. Jost*. Mais en général, l'étude biologique fournit des indications extrêmement précieuses sur les inconvénients et les dangers éventuels d'un médicament.

Cela m'amène à faire une autre remarque ayant trait à l'opinion exprimée par notre collègue gynécologue de Tübingen.

Vous vous étonniez tout à l'heure des fréquentes discordances entre les résultats expérimentaux et cliniques. Le fait est exact mais n'est pas particulier au seul problème tératogène; on le retrouve aussi pour des questions pharmacologiques (substances très actives chez une espèce et inactives chez d'autres, comme par exemple l'acide doisyologique, 1000 fois plus active chez le rat que l'hormone œstrogène naturelle et pratiquement inactive chez la femme) et aussi pour des questions de toxicologie. Ce qui est particulier au problème de la tératogénèse c'est la difficulté de la démonstration de l'effet nocif d'un médicament chez l'homme.

Nous avons examiné ce matin les antitumoraux et avons constaté que la plupart d'entre eux était tératogène chez l'animal. Il est probable que beaucoup le sont aussi pour le fœtus humain. Or, malgré l'utilisation fréquente de ces médicaments la preuve de leur action nocive possible pour l'homme n'a pu être établie que dans 4 à 5 cas. Le Prof. *Justin-Besançon* vient de nous révéler une observation qui établit l'action tératogène pour le fœtus humain du chlorambucil. Il est remarquable de constater que c'est précisément ce médicament qui s'est avéré le plus dangereux chez l'animal. Il existe donc une bonne corrélation entre les données cliniques et expérimentales mais il faut souvent que des circonstances très particulières soient réalisées pour qu'une telle corrélation puisse être effectivement établie.

Je pense donc, comme la plupart de mes collègues, que chaque fois qu'une substance chimique destinée à la clinique s'avère dangereuse chez une espèce et à plus forte raison chez plusieurs espèces, la plus grande prudence doit être conseillée aux cliniciens. Il appartiendra à ces derniers de juger si, en raison de propriétés thérapeutiques exceptionnelles, une telle substance peut être prudemment essayée et cela malgré les limitations imposées par l'expérimentation animale. Cette dernière reste en l'état actuel de nos connaissances le meilleur moyen pour déceler le danger tératogène éventuel des médicaments.

7. *K. Knörr*: Ich glaube, es ist ein Mißverständnis entstanden. Ich habe gesagt, es besteht noch eine große Diskrepanz zwischen den wissenschaftlichen Erkenntnissen über die möglichen ätiologischen Faktoren für die Entstehung von kongenitalen Defekten und der praktischen Auswertung dieser Erkenntnisse in unserer Sprechstunde. Diese große Diskrepanz beschäftigt den praktisch tätigen Gynäkologen, denn er soll ja die Ergebnisse der experimentellen Forschung für die tägliche Praxis auswerten und ausnutzen. Einstweilen kann er jedoch die im Tierexperiment gewonnenen Erkenntnisse nur in begrenztem Umfange bei der Beratung der graviden Frauen heranziehen.

Die Diskrepanz zwischen den im Experiment erarbeiteten Ergebnissen und den Beobachtungen in der Humanmedizin erlaubt es uns einstweilen auch nicht, ein neues Medikament an Schwangere, insbesondere in den ersten Monaten der Gravidität, zu verabreichen. Wenn mir heute ein Präparat in die Hand gegeben wird mit der Bitte, ich möge es an Schwangere verabreichen, um zu prüfen, ob dieses Medikament a) gut verträglich ist und b) keine Nebenwirkungen auf den embryonalen Organismus hat, so muß ich sagen, daß ich diese Prüfung nicht guten Gewissens ausführen und diese neue Substanz einer graviden Frau nicht geben kann, auch wenn große Reihen von Tierversuchen an verschiedenen Spezies durchgeführt wurden.

8. *W. Löffler*: Darf ich die Zwischenfrage stellen: Es muß ja nicht dasselbe Wirkungs- und Nebenwirkungsbild im Tierversuch entstehen!

9. *H.-R. Wiedemann*: Nein, keineswegs. Wie *Fraser* jüngst in New York wieder gezeigt hat, kann die Organmanifestation, können also Mißbildungsort, Morphe und Ausprägung bei Mensch und Tieren ganz verschieden sein.

10. *W. Löffler*: Es spielt doch offenbar der *Zeitpunkt* der Einwirkung der Noxe eine ausschlaggebende Rolle, wenn ich Herrn *Töndury* richtig verstanden habe. Das ist doch ein entscheidender Punkt. Darf ich noch fragen: Herr *Töndury*, Sie haben die Fälle gezeigt mit Schnürfurchen. Heute morgen hat Herr *Wiedemann* Schnürfurchen gezeigt, die *medikamentös* entstanden sind, wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr *Wiedemann*?

11. *H.-R. Wiedemann*: Ein Kind in meiner Abbildung 4 konnte Sie an eine «Schnürfurche» erinnern. Es zeigte ein peromelicartiges Bild und war nur an den unteren Extremitäten betroffen. Dieser Fall gehört *nicht* in die Thalidomidembryopathie!

12. *W. Löffler*: Ich hätte darin eine Brücke gesehen zwischen den medikamentösen Läsionen und den mechanischen.

13. *A. Jost*: Je voudrais attirer l'attention sur un aspect de cette discussion. La cortisone, l'hydrocortisone ou d'autres corticoïdes sont des substances naturelles, normales et indispensables à l'organisme, en particulier à la femelle gestante. Constater que la femme enceinte supporte les corticoïdes, au fond ce n'est pas très étonnant. Ce qui est important à préciser c'est la dose thérapeutique normale de cette hormone, et

à partir de quel seuil elle risque de devenir dangereuse lorsqu'on la donne en excès. Il faudrait également mieux étudier la perméabilité placentaire à cette hormone aux divers stades de la grossesse.

Le problème de l'action tératogène d'une substance synthétique artificielle et étrangère à l'organisme est naturellement tout différent. Il faut d'innombrables recherches avant de connaître les divers effets sur les diverses cellules d'une substance médicamenteuse synthétique nouvelle; l'étude de son action sur les divers organes ou tissus du fœtus en développement est un problème extrêmement long et difficile.

14. *K. Knörr*: Bei Substanzen mit hormonaler Wirkung ist es etwas anderes als bei Stoffen, die keinen hormonalen Effekt entfalten. Ich bin, wenn ich Herrn *Jost* richtig verstanden habe, auch der Meinung, daß die experimentellen Ergebnisse über den Einfluß von Hormonen auf die Gestationsorgane auch auf die Humanmedizin übertragen werden können und daß sie für uns wegweisend sind. Die Wirkungen von Hormonen auf den Embryo sind wesentlich intensiver erforscht als diejenigen nichthormonaler Substanzen.

15. *S. Kullander*: Meiner Ansicht nach haben wir im Moment keine Möglichkeiten zur Testung von Medikamenten auf humane teratogene Eigenschaften. Experimentelle Versuche an graviden Tieren sind vollkommen zwecklos, außer bei den Substanzen mit hormonaler Wirkung. Betrachten wir z. B. Penicillin, Koffein, Salicylsäure, Cortison, sie wären ohne weiteres auf die schwarze Liste gekommen, wenn wir damals Tierexperimente gehabt hätten. Es gibt eine Möglichkeit, wenn man eine kontinuierliche Registrierung des Auftretens von Mißbildungen in einem zentralen Mißbildungsregister macht. Wir wissen ja, daß man in vielen Ländern solche zentralen Mißbildungsregister plant, um eine plötzliche Steigerung zu sehen. Was soll man aber dann unternehmen, wenn man eine Steigerung einer bestimmten Mißbildung beobachtet?

16. *W. Löffler*: Was für ein Beispiel können Sie nennen? Penicillin?

17. *S. Kullander*: Wir haben ein zentrales Mißbildungsregister und da sehen wir plötzlich eine Steigerung von einer speziellen Mißbildung. Was dann?

18. *A. Jost*: En ce qui concerne l'utilité de l'expérimentation animale, je pense qu'on peut poser la question de la manière suivante: connaît-on le cas d'une substance qui soit tératogène chez l'homme et non chez l'animal?

19. *Kl. Goertler*: Wir sollten das Kind nicht mit dem Bade ausschütten. Ich kann die pessimistische Vorstellung nicht teilen, daß uns mit dem Tierexperiment keine Möglichkeiten gegeben seien, rechtzeitig den Verdacht auf eine potentielle Humanteratogenität einer Substanz zu fassen. Es wäre meines Erachtens verfehlt, unter dem Eindruck der nicht voraussehbaren Thalidomidkatastrophe die Aussagemöglichkeiten teratologischer Experimente generell in Frage zu stellen. Wir sind wahrscheinlich in der Lage, anhand der im teratologischen Experiment mit antimetabolisch wirksamen Substanzen erzielten Ergebnisse auf entsprechende Wirkungen beim Menschen zu schließen; auch sind die Auswirkungen eines allgemeinen oder örtlichen Sauerstoffmangels bei Tier und Mensch die gleichen, und Entsprechendes dürfte für Substanzen mit hormoneller Wirksamkeit gelten, allerdings mit gewissen Einschränkungen. Ich nehme an, daß die Einwirkung von Fermentgiften gleiche Wirkungen zeitigt, falls die in Betracht kommenden Fermente in vergleichbaren Entwicklungsphasen nachweisbar und wirksam sind. Wenn wir jetzt mit dem Thalidomid eine Substanz kennengelernt haben, die ganz und gar nicht mit früher in teratologischen Experimenten getesteten Wirkstoffen zu vergleichen ist, mit der wir zurzeit «noch nichts Rechtes anfangen» können, dann handelt es sich um eine Ausnahme, nicht aber um den Regelfall.

20. *K. Knörr*: Dazu möchte ich noch ergänzend sagen: Herr *Jost* hat in New York auf der zweiten Internationalen Konferenz über angeborene Mißbildungen gezeigt, wie gut wir über die Entwicklung der Genitalorgane informiert sind, und es liegen viele gut fundierte Experimente vor.

21. *H.-R. Wiedemann*: Ich möchte gerne noch einmal zurückkommen auf das, was Herr Kollege *Kullander* gesagt hat. Die Kluft zwischen Tierversuch und Humanbeobachtung sehe auch ich nach dem Thalidomidunglück größer aufgerissen, als Kollege *Goerttler* es tut, bezüglich neueingeführter oder neueinzuführender und vielleicht in ihrer chemischen Grundstruktur wirklich neuartiger Substanzen. Nachgewiesene teratogene Potenzen im Tierversuch bedeuten eine Warnung, ohne für den Menschen etwas *beweisen* zu können. Das Fehlen einer teratogenen Potenz im Tierversuch (bei noch so vielen Mammaliern verschiedener Spezies, genetisch wohlbekanntem Stämmen usw.) beweist uns dagegen keine Unschädlichkeit für den Menschen. Die Entscheidung, ob ein Medikament menschteratogen ist, muß also, wie *Fraser* bereits gesagt hat, und kann nur beim Menschen fallen!

Vielleicht darf ich hier rasch etwas anfügen: Auf dem internationalen Kongreß für Chemotherapie im Juli in Stuttgart wurde auf die Möglichkeit hingewiesen, mit Fibroblastenkulturen von menschlichen Embryonen und auch von erwachsenen Menschen zu arbeiten. Möglicherweise – Herr *Loosli* wird dazu Besseres sagen können – wäre das eine teratologische Testmethode mit Aussichten.

Im übrigen wird sich der Kliniker, und da stimme ich Herrn Kollegen *Knörr* völlig zu, jetzt strikt scheuen, eine grundsätzlich neu erscheinende Substanz bei der schwangeren Frau zu testen. Ich darf hier aber vielleicht auf etwas hinweisen, was Herr *Wolf-Heidegger* während des Mittagsgesprächs geäußert hat*. Er hat gesagt, man dürfe vielleicht neue Substanzen (nach günstigem Abschluß aller Vorprüfungen) ohne ethische Bedenken bei solchen Schwangeren auf freiwilliger Basis zur Prüfung einsetzen, denen ein legaler Abort bevorsteht und bei denen diese rechtsgültige Unterbrechung noch für eine gewisse Medikationsdauer hinausgeschoben werden dürfe – mit anschließender genauer Untersuchung der Früchte. Vielleicht wäre das ein weiterer Weg, der Beachtung verdient. Nur habe ich Sorgen, daß einerseits die Fallzahl viel zu gering sein könnte, um Aussagen zu erlauben. Andererseits erhebt sich die Frage, ob Schwangere mit gewissen Krankheiten oder Störungen nicht ganz anders auf die Medikamente reagieren können als gesunde Schwangere!

22. *G. Wolf-Heidegger*: Zunächst möchte ich betonen, daß ich als Nichtkliniker zu dieser Frage das Wort nicht ergriffen hätte, wenn ich nicht von Herrn Kollegen *Wiedemann* ausdrücklich apostrophiert worden wäre. Weiter liegt es mir am Herzen zu betonen, daß ich bezüglich Versuchen am Menschen nach allem, was wir in dieser Hinsicht erlebt haben, mehr als empfindlich bin. Trotzdem glaube ich, daß man es verantworten könnte, in Fällen von legaler Schwangerschaftsunterbrechung aus psychiatrischer oder sonstiger Indikation – in der Schweiz ist deren Anzahl beispielsweise nicht so klein – natürlich in vollem Einverständnis mit der jeweiligen Patientin ein Medikament auf seine Wirkungen am Embryo zu testen. Da diese Unterbrechungen zumeist in frühen Schwangerschaftsmonaten erfolgen, wäre die Möglichkeit einer experimentellen Einwirkung in der sensiblen Phase des Embryo sicher in vielen Fällen gegeben. Wenn man einer solchen Frau sagen würde, sie könnte durch Einnehmen eines für sie selbst sicher unschädlichen, klinisch erprobten Mittels tatkräftig mithelfen, andere werdende Mütter und vor allem deren Kinder vor einer allfälligen Katastrophe nach Art der auch im Laienpublikum nur allzu bekannten Thalidomidaffäre zu schützen, glaube ich, daß nicht wenige dieser Frauen, die ja sowieso das Kind nicht auszutragen wünschen und sich mit der Entfernung der Frucht abgefunden haben, bereit wären, sich zu einem derartigen Versuch zur Verfügung zu stellen. So könnte man allenfalls ein Medikament, das

* Herr *Wolf-Heidegger* ist anwesend und stimmt der Aussage zu.

natürlich vorher an mehreren Tierspezies und im klinischen Versuch an nichtschwangeren Individuen auf seine Ungefährlichkeit hinreichend geprüft sein müßte, in einem freiwilligen und meines Erachtens durchaus humanen Menschenversuch hinsichtlich seiner Wirkung auf den Embryo untersuchen. Wenn dann bei diesen Fällen nach der einige Zeit später durchgeführten Interruptio der Embryo ebenso genau, wie es Herr Töndury bei seinen Fällen von Embryopathie getan hat, in Schnittserien untersucht würde, gäbe uns dies doch eine recht große Sicherheit, nicht noch einmal eine Katastrophe vom Ausmaß der Thalidomidschäden erleben zu müssen. Als Nichtkliniker habe ich für die Stellungnahme der Herren *Knörr* und *Wiedemann* vollstes Verständnis. Wenn ich Kliniker wäre, hätte ich heute ebenfalls nicht den Mut, irgendein neues, als noch so erfolgreich bezeichnetes Pharmakon einer Schwangeren zu verabfolgen. Andererseits darf man den Fortschritt der pharmazeutisch-industriellen Forschung, der wir gerade in den letzten Jahrzehnten so viele wertvolle neue Mittel verdanken, nicht blockieren. So sehe ich zusammenfassend nur die Möglichkeit, in der vorerwähnten Weise im freiwilligen und ethisch verantwortbaren Humanversuch nach vorheriger Durchführung aller anderen üblichen Prüfungsmethoden Medikamente auf ihre teratogene Wirkung am menschlichen Embryo zu testen.

23. *J. B. Mayer*: Bei den meisten Medikamenten, die im Tierversuch geprüft wurden, wurden für das einzelne Tier die Verträglichkeit, die therapeutische und die toxische Dosis ermittelt; vorwiegend mit der letzteren wollte man erfahren, welche Wirkungsrichtung eingeschlagen wird. Unsere jetzigen Erfahrungen mit Medikamenten als teratogenen Substanzen bei Mensch und Tier müßten Anlaß dazu sein, den Prüfungsplan grundsätzlich zu ändern. Zweifellos müßten verschiedenste Tierspezies, und zwar schwangere und nichtschwangere Tiere in die Prüfung miteinbezogen werden. In diesem Prüfungsplan kämen der Ort und die Schwere der Einwirkung bei verschiedensten Tierspezies zur Darstellung und man käme aufgrund dieser Wirkungsstreuung zur Empfehlung oder zur Ablehnung eines Medikamentes für die Anwendung bei der schwangeren Frau. Die Wachstumsvorgänge beim Embryo, beim Foetus und während der ganzen Kindheit haben ihre eigenen Gesetze. Der Pädiater kann den Unterschied der Wirkungsweise von bakteriellen Toxinen, von Viren und Medikamenten beim wachsenden und ausgewachsenen Organismus tagtäglich beobachten. Ein solch breit angelegtes Prüfungsmodell könnte den Wert von Tierversuchen unterstreichen. Ohne den Nachweis solcher Prüfungen sollte man kein Medikament einer schwangeren Frau, besonders in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten verabreichen.

24. *W. Löffler*: Dann käme dazwischengeschaltet das, was uns Herr *Wolf-Heidegger* gesagt hat.

25. *T. Reichstein*: Darf ich als Chemiker auch noch etwas dazu sagen? Ich werde von Ärzten und von anderen Kreisen oft gefragt, ob es sinnvoll und wünschenswert ist, daß heute so viele neue Heilmittel produziert werden und daß die Chemiker ständig nach weiteren suchen. Bei objektiver Prüfung ist aber doch für jedermann ersichtlich, daß dem Mediziner heute in vielen Arzneistoffen mächtige Mittel zur Verfügung stehen, die vor 20 Jahren unbekannt waren und die dazu beitragen können, das Leben unzähliger Menschen zu retten oder zu erleichtern. Jedes dieser Mittel mußte aber einmal auch am Menschen ausprobiert werden. Daß die Einführung eines neuen Arzneimittels in die Therapie nicht ohne Gefahren sein kann, ist selbstverständlich. Es handelt sich also darum, das Risiko soweit irgend möglich zu verringern. Die Möglichkeit einer teratogenen Wirkung ist nur eine der vielen gefährlichen Möglichkeiten. Es ist wahrscheinlich so, daß bisher in der Tat mit dieser speziellen Gefahr zu wenig gerechnet wurde. Jedes neue Medikament wird heute vom Hersteller, das sind ja meistens die Industrien, nach allen Kanten zunächst einmal gründlich an Tieren ausprobiert, und es wird niemandem einfallen, irgendwo eine klinische Prüfung zu veranlassen, bevor das Medika-

ment an möglichst verschiedenen Tierspezies untersucht wurde. Es handelt sich in Wirklichkeit nicht um die Frage, ob man überhaupt Tierversuche vornehmen soll oder nicht, sondern darum, wie man den Tierversuch so gestalten kann, daß er ein relevantes Resultat ergibt. Dies ist eine Sache, die man den Biologen und Pharmakologen überlassen muß. Bisher ist es noch bei jeder Wirkung, die am Menschen irgendwie zutage tritt, gelungen, auch eine Tierspezies zu finden, die ähnlich reagiert. Ich glaube daher, daß die Pharmakologen auch in der Lage sein werden, die teratogene Wirkung durch geeignete Tierversuche nachzuweisen. Vielleicht haben die tragischen, durch das Thalidomid verursachten Unfälle dazu geführt, daß diese Gefahr erst wirklich erkannt wurde. Daher bin ich überzeugt, daß die verantwortungsbewußten Firmen der pharmazeutisch-chemischen Industrien in ihrem eigensten Interesse in Zukunft das Menschenmögliche tun werden, um auch biologische Prüfungsmethoden zur Erkennung einer teratogenen Wirkung auszuarbeiten.

26. *Hans Löffler*: Ich möchte als Gegenbeispiel zum Thalidomid die Polioimpfung erwähnen. Beim Thalidomid war man nicht durch Tierversuchsergebnisse gewarnt worden; bei der Polioimpfung verfügen wir aber über gewisse Ergebnisse im Tierversuch, die der Arzt meiner Ansicht nach nicht einfach verdrängen darf.

In Lebend- und in Formolvaccinen wurden gelegentlich Viren nachgewiesen, welche aus den Affennierenzellen stammten. Mit einem bestimmten Virustyp, dem SV 40, konnten in neugeborenen Hamstern in loco und im Zentralnervensystem neoplastische Veränderungen erzeugt werden. Eine analoge Wirkung beim Menschen wurde bis jetzt nicht beobachtet; in Anbetracht der langen Latenzperiode solcher Phänomene ist aber die Unschädlichkeit des SV 40 oder allfälliger anderer Begleitviren für den Menschen noch nicht sichergestellt.

Man bemüht sich seither, durch erweiterte Kontrollen derartige adventitielle Viren zu erkennen, um kontaminierte Impfstoffe eliminieren zu können. Es drängt sich aber zum mindesten noch eine andere Konsequenz auf, nämlich neugeborenen Kindern überhaupt keine Impfstoffe zu verabreichen, welche aus Zellkulturen stammen.

27. *Kl. Goertler*: Wir wollen heute von einem Medikament wissen, ob teratogene Effekte unter Umständen zu befürchten sind, und möchten die potentielle Gefährdung, das «Mißbildungsrisiko» abschätzen. Der Begriff des «kalkulierten Risikos» ist uns aus der pharmakologischen Forschung bekannt, und wir sollten ihn in gleicher Weise im Hinblick auf die potentielle Teratogenität einer Substanz diskutieren. Man kann mit vielen Substanzen Mißbildungen erzeugen, ohne daß sich allein hieraus eine Gefährdung des Menschen ableiten läßt. Wahrscheinlich ist die potentielle Teratogenität einer Substanz an den Besitz bestimmter Eigenschaften geknüpft, die wir genauer kennenlernen müssen. Erst dann sind wir in der Lage, Wirkstoffe systematisch gegen jede einzelne Komponente der Teratogenität zu testen. Ein derartiges Vorgehen erscheint mir sinnvoller als eine allgemeine «Prüfung auf Teratogenität». Dies ist bei der Fülle der Heilmittel bzw. Chemikalien ein fast uferloses Unterfangen und läßt dennoch – wie beim Thalidomid – wichtige Fragen offen. Wir sollten zweckmäßiger nach bestimmten, uns bekannten teratogenetisch wirksamen Mechanismen suchen, etwa nach cytostatischer Wirksamkeit, nach allgemeiner oder spezieller Stoffwechseldepression oder nach einer anderen uns noch bekannt werdenden Komponente. Dann sind wir wenigstens in der Lage, Teilfaktoren der Teratogenese, bei denen eine Übertragbarkeit der Aussagen vom Tierexperiment auf den Menschen gestattet ist, auszuschließen, sei es durch die schnell, einfach und mit geringem Kostenaufwand auszuführenden Untersuchungen in der Gewebekultur oder im teratologischen Grundversuch am Hühnchenkeim. Erst dann sollten Experimente mit Kleinsäugetern angeschlossen werden. Möglicherweise können uns auch biochemische Testmethoden weiterhelfen, bestimmte Stoffwechselprozesse zu prüfen, deren Störung teratogen sein kann. Am Ende derartiger Untersuchungen wäre festzustellen, daß ein Wirkstoff in dieser oder jener Richtung getestet wurde. Wir

können – bei negativem Ausfall – in unserem Urteil eine Gefährdung für den Menschen zwar nicht ausschließen, sie aber als wenig wahrscheinlich bezeichnen. Dann haben wir der betreffenden Substanz zwar keine Ateratogenität bescheinigt, wohl aber eine wichtige Teilaussage auf dem Boden unserer jeweiligen Kenntnisse nach bestem Wissen gemacht. Damit werden wir uns vorläufig begnügen müssen.

28. *G. Töndury*: In diesem Zusammenhang möchte ich auf das, was heute morgen über das Stilböstrol gesagt wurde, zurückkommen. Stilböstrol scheint auf den menschlichen Keimling keine schädigende Wirkung zu haben. Anders im Experiment. Hühnchenembryonen oder Amphibienlarven werden durch Stilböstrol schwer geschädigt. Angriffspunkt ist die Mitose. Unter seinem Einfluß werden die Zellteilungen noch eingeleitet, aber frühzeitig gestoppt. Im Nervenrohr z. B. ist die Matrixzone kurze Zeit nach Behandlungsbeginn von Mitosen übersät, Mitosen, die sich alle in der frühen Metaphase befinden und nicht zu Ende ablaufen können, sondern schließlich zerfallen. Das Stilböstrol hat sich also als schweres Mitosegift entpuppt; das gleiche gilt übrigens vom Östradiol. Geht die Entwicklung bei den durch Stilböstrol geschädigten Keimlingen weiter, dann entstehen Mißbildungen wie Mikrocephalie und Mikrophthalmie u. a. Gerade diese Versuchsergebnisse zeigen, daß man Experimentalbefunde nicht kritiklos auf den Menschen übertragen kann. Stilböstrol oder Östradiol scheinen im menschlichen Körper in eine mitoseinaktive Form übergeführt zu werden. Experimente, die *v. Moellendorff* mit männlichen Sexualhormonen durchführte, zeigen, daß sie nur in der ungesättigten Form auf Fibrocyten mitoseschädigend wirken.

29. *F. Büchner*: Ich unterstütze das, was Herr *Goertler* soeben gesagt hat. Wir sind auf unserem Symposium von dem Phänomen der durch Thalidomid verursachten Mißbildungen beim Menschen ausgegangen. Das Experiment hat sich bemüht, Mißbildungen durch Thalidomid zu erzeugen. Es ist die Frage: Ist es in Zukunft notwendig, jede Substanz auf morphologisch faßbare Mißbildungen zu testen, oder ist es nicht viel wichtiger, solche Veränderungen des Keimes, die biochemisch definierbar zu Mißbildungen beim Menschen führen, im Experiment nachzuprüfen, um sich auf die biochemische Untersuchung des Embryo zu konzentrieren? Ich darf dazu einiges sagen. Wir haben uns ja selbst im Experiment um die Reproduktion von Mißbildungen verschiedener Art durch temporäre Atmungshemmung bemüht. Das ist in unseren und anderen Experimenten gelungen. Durch kurzfristige Atmungshemmung kann man die verschiedensten Mißbildungen erzeugen, zum Teil genügt eine Viertelstunde einer Atmungshemmung im Strom eines normalen Stoffwechsels. Prüft man biochemisch den Effekt der temporären Atmungshemmung, so werden ein rapider Anstieg der Milchsäure und ein rapider Abfall von Adenosintriphosphat beobachtet, also die Veränderungen, die wir auch am reifen Organismus bei akuten Atmungsstörungen in den verschiedenen Geweben beobachten. Es liegt also die Frage für uns nahe, wenn wir zunächst einmal beim Thalidomid bleiben: Sind schon irgendwelche Untersuchungen gemacht über die Wirkung von Thalidomid im Atmungsstoffwechsel des Embryo? Ich möchte aber noch auf etwas anderes aufmerksam machen. Die neueren Untersuchungen ergeben, daß da, wo die Atmung gestört wird, der Protein-, Ribonucleinsäure- und Desoxyribonucleinsäurestoffwechsel gestört wird. Das können wir histoautoradiographisch erfassen. Das ist geschehen. Es wird durch eine schwere Atmungsstörung dieses System nach kurzer Zeit lahmgelegt, und die Reproduktion von Proteinen, von Ribonucleinsäure und von Desoxyribonucleinsäure hört auf. Also ist wieder die Frage gestellt: Sind solche Untersuchungen für Thalidomid und für andere Substanzen, die als teratogen verdächtig sind, durchgeführt? Ich möchte mit diesen Bemerkungen anregen: Wir müssen jetzt viel mehr von der morphologischen Mißbildung in die biochemischen Voraussetzungen der Mißbildungen hineindenken, in die Vorstadien, die als Stoffwechselstörung notwendig sind, damit eine Mißbildung überhaupt entstehen kann. Und da hat bei unserer Tagung ein Referat des Biochemikers gefehlt. Ich darf darauf

aufmerksam machen, daß der Heidelberger Zoologe *Duspiva*, mein früherer Mitarbeiter, ein ausgezeichnetes Referat über die Pathochemie der Entwicklung in Mosbach gehalten hat auf der Tagung der physiologischen Chemiker im vorigen Jahr. Was ich eben an Andeutungen gemacht habe, habe ich diesem Referat und den Freiburger Arbeiten von *Duspiva* teilweise entnommen. Also hier liegt ein großes Feld, das nunmehr beackert werden muß.

30. *S. Kullander*: Ja, selbstverständlich muß man die wertvollen Laboratoriums-experimente mit aller Kraft fortsetzen. Aber ich komme zurück auf meine praktisch-klinisch wichtige Frage. Ich bekam keine Antwort: Wie sollen wir vorgehen, wenn wir eine Zunahme von Mißbildungen plötzlich konstatieren können? Sollen wir da eine retrospektive Analyse vornehmen, so wie vor einigen Jahren, also mit einem riesigen Arbeitsaufwand und kostspielig und wo wir auch relativ späte Resultate erwarten können? Oder sollen wir eine kontinuierliche Registrierung der Arzneikonsumation Schwangerer unter den ersten Graviditätsmonaten durchführen? Es wäre ja denkbar, daß wir eine kontinuierliche Registrierung der Arzneikonsumation aller graviden Frauen, z. B. in dieser Klinik oder überall machten.

31. *R. Courrier*: Je pense que le médecin est une fois de plus devant le vieux problème: soulager les malades, mais sans leur nuire. Il a le devoir de les soigner, de les soigner avec des remèdes. Et quand des médicaments nouveaux apparaissent qui doivent exercer une action efficace sur certaines maladies, le médecin peut les employer à condition que ces médicaments ne soient pas nocifs.

Comment le savoir? Une première action s'impose sans nul doute: l'essai sur les animaux. Mais comment effectuer cet essai? Il semble que jusqu'ici, il ait été trop partiel. Il est indispensable d'étudier la nouvelle drogue sur les diverses fonctions d'espèces animales différentes. L'examen doit être pratiqué en effet chez plusieurs espèces, non seulement sur les animaux les plus communs des laboratoires, mais aussi chez les singes, chez les primates. Les industries pharmaceutiques ont sans doute les moyens de procéder à de tels essais.

Un autre point essentiel doit être souligné: parmi les substances absorbées par une femme enceinte, certaines sont capables de traverser le placenta et d'agir sur le fragile fœtus en développement. Il est donc nécessaire d'essayer les médicaments nouveaux chez les femelles gestantes. Je rappelle un exemple que nous avons vécu, le Prof. *Jost* et moi: en 1939, nous avons publié que la prégnéninolone est non seulement progestative, mais aussi androgène. En 1942, nous avons affirmé que ce stéroïde artificiel, donné à la lapine gestante, traverse le placenta et exerce son action virilisante chez les fœtus femelles.

On nous a fait remarquer qu'il s'agissait seulement du lapin. Or, 16 ans plus tard, on pouvait lire dans certains périodiques que des femmes enceintes ayant ingéré des comprimés de prégnéninolone avaient donné naissance à des petites filles présentant des signes de masculinisation. Dans ce cas, les hommes de laboratoire avaient fait leur devoir.

Le drame de la thalidomide est une sévère leçon. Aurait-on pu l'éviter? Je ne répondrai pas, mais je poserai une question: si la thalidomide avait été essayée au préalable chez des femelles gestantes appartenant à plusieurs espèces animales, aurait-on découvert ses propriétés tératogènes chez l'une ou l'autre de ces espèces? Certains m'ont répondu: Oui. Qu'en pensent nos collègues?

32. *W. Löffler*: Sie hörten die Frage. Vielleicht will ein Nichtmediziner antworten? Darf ich Herrn *Reichstein* fragen?

33. *T. Reichstein*: Ich kenne die Verhältnisse im speziellen gar nicht. Es dürfte aber in der Tat so sein, daß an die Möglichkeit einer teratogenen Wirkung bei der Prüfung von neuen Arzneimitteln wenigstens in Europa bisher zu wenig gedacht wurde. Neue

Arzneimittel werden in der Regel nach einem bestimmten System auf ungefähr 20 verschiedene Wirkungen hin geprüft, bevor sie zur klinischen Prüfung zugelassen werden. Ich weiß nicht, ob es bereits eine zuverlässige Prüfungsmethode gibt, die es erlaubt, eine teratogene Wirkung im Tierversuch oder auf anderem Wege sicher zu erkennen. Ich glaube aber, daß die Pharmakologen auch diese Aufgabe lösen werden, nachdem die Notwendigkeit dazu evident ist. Gesetzgeberische Maßnahmen allein würden wenig nützen.

34. *D. Lorenz*: Wir haben ein ganz einfaches Experiment mit Thalidomid durchgeführt, welches an sich nicht unüblich ist in der Pharmakologie und Toxikologie, nämlich den Generationsversuch. Es wurde dabei so vorgegangen: Wir haben weibliche Ratten mit 150 mg/kg KG, also einer durchaus nicht sehr hohen Dosis, 14 Tage vor der Kreuzung und während der Tragzeit behandelt. Danach warfen sie völlig normale Junge. Es waren keine Mißbildungen zu sehen. Auch die intrauterine Resorptionsrate war nicht erhöht. Nun haben wir die Jungtiere im Futter das Thalidomid weiter fressen lassen mit einer Dosis von etwa 150 mg/kg KG pro Tag, und zwar sowohl die Weibchen als auch die Böcke. Bei der Geschlechtsreife haben wir sie dann wieder gekreuzt, und siehe da, die Weibchen warfen erheblich weniger. Wir haben eine intrauterine Resorptionserhöhung von ungefähr einem Faktor 1:5, d. h. also, es waren fünfmal mehr Junge angelegt worden als zum Wurf kamen. Wir gingen nun von der Frage aus, es könne ja auch theoretisch an den Böcken liegen, daß hier eine so verminderte Wurfzahl vorhanden ist. Wir haben darauf diese Thalidomidweibchen mit normalen Böcken gekreuzt und bekamen wieder eine erhöhte Resorption. Also, sagten wir, liegt es wahrscheinlich doch nur an den Weibchen. Trotzdem haben wir die Thalidomidböcke auch mit normalen Weibchen gekreuzt, und siehe da, auch die normalen Weibchen haben erheblich weniger geworfen, so daß also auch bei den Böcken eine teilweise Sterilität vorlag. Wir haben histologische Untersuchungen durchgeführt, haben jedoch kein histologisches Äquivalent für diese Sterilität der Böcke und für die erhöhte Resorption bei den Weibchen gefunden. Es war jedoch auffallend bei den Thalidomidweibchen in der F_1 -Generation, daß nicht nur vermehrte Resorptionsstellen vorhanden waren, sondern auch die Zahl der Implantationsstellen im Vergleich zu den Kontrollen ganz erheblich vermindert war. Während normalerweise Implantationsstellen von 12–14 vorhanden waren, hatten die Thalidomidweibchen der zweiten Generation etwa im Durchschnitt nur 2–3 Implantationsstellen. Wir schließen daraus, daß diese Weibchen in der F_1 -Generation entweder eine Verminderung der zur Ovulation gekommenen Eier aufwiesen oder daß der Keimling frühzeitig so geschädigt wurde, daß er gar nicht mehr implantiert worden ist.

Diese Untersuchungen stehen vor der Veröffentlichung. Wären diese Untersuchungen frühzeitig durchgeführt worden, so glaube ich, daß Thalidomid nicht freigegeben worden wäre.

35. *S. Kullander*: Haben Sie Kontrollversuche mit anderen Sedativa, mit Barbituraten vorgenommen?

36. *D. Lorenz*: Wir haben bisher Kontrollversuche mit Chinazolonderivaten und Thioxanthenen gemacht. Solche Dinge haben wir bisher bei diesen Substanzen nicht beobachtet. Sie scheinen für Thalidomid spezifisch zu sein, zumal wir keinerlei allgemein toxische Erscheinungen bei Ratten beobachtet haben. Sie entwickeln sich ganz normal wie die Kontrolltiere. Wir haben noch nicht viele Vergleiche gemacht. Ich möchte aber bemerken, daß in der Literatur mittlerweile schon seit 10 Jahren über Generationsversuche berichtet wird, und es sind diese Dinge vor allem von Amerika gekommen, wo Versuche über drei Generationen gefordert werden. Warum diese Untersuchungen dort mit Thalidomid nicht durchgeführt wurden, wissen wir nicht.

37. *A. Giroud*: Je pense que tout le monde a partiellement raison. Les questions sont en effet complexes. Les connaissances embryologiques et les faits expérimentaux sont de première importance, mais les données cliniques sont également indispensables.

Il est certain qu'il est nécessaire de s'assurer une connaissance précise des stades d'organisation de l'embryon humain pour connaître les périodes sensibles où les malformations peuvent se produire. Nous posséderons ainsi les bases suffisantes pour savoir si une thérapeutique ou un médicament donné à un stade défini peut être ou non incriminé.

La recherche expérimentale de l'action tératogène possible des substances utilisées en thérapeutique s'avère de plus nécessaire. Il est impossible de faire des expériences sur l'homme quel qu'en soit l'intérêt. Les expériences ne peuvent être faites que sur l'animal, mais nous nous trouvons alors en présence du problème de l'extension des conclusions à l'homme. Les faits ne sont pas en effet aussi généraux qu'on l'a cru tout d'abord. Il y a des cas où l'action tératogène s'étend à des groupes les plus divers. C'est ainsi en ce qui concerne l'anoxie; nous la voyons tératogène chez un poisson, chez un batracien, chez un oiseau, chez un mammifère. Mais malheureusement il n'en est pas toujours ainsi.

Pour en rester aux mammifères, qui semblent plus indiqués pour ces études, les données de la tératogénèse expérimentale révèlent en effet que toutes les espèces ne se comportent pas de la même façon. On l'a bien vu notamment en ce qui concerne la cortisone et la thalidomide.

Ces variations se retrouvent d'ailleurs dans les divers domaines biologiques. Les endocrinologistes ont bien su le reconnaître en ce qui concerne les réactions variables d'hormones sexuelles vis-à-vis de la gestation. Les pharmacologues se sont aperçus eux aussi qu'une drogue donnée produit un résultat sur une série d'espèces animales, ou peut rester inactive ou même produire des effets opposés sur d'autres. Ces variations se retrouvent dans la recherche de l'action tératogène et nos conclusions ne peuvent être absolues ni dans un sens ni dans un autre.

Il y a quand-même dans ces expériences des résultats qui peuvent inspirer notre ligne de conduite. L'expérimentation animale nous permet en effet de savoir si un danger existe et quelle est son importance. Si l'action tératogène s'observe chez une espèce et surtout si elle se rencontre chez plusieurs, nous devons en thérapeutique devenir très prudents.

Devant ces hésitations, je crois être d'accord avec les cliniciens en affirmant la nécessité immédiate d'enquêtes médicales approfondies. Les plus démonstratives seront les enquêtes du type prospectif.

Mais déjà je pense qu'il y a intérêt à ne pas hésiter à publier les faits suspects: ils peuvent susciter des expériences ou éveiller l'attention des médecins. Dans l'intérêt de notre documentation il y aurait peut être avantage à décider une déclaration officielle des cas de malformations comme il en existe une pour les maladies infectieuses. Cette dernière n'est pas parfaite, mais néanmoins elle reste instructive. Maints cas de malformations restent certainement inconnus. Ce matin on vous disait qu'on avait signalé peu de cas de tératogénèse à la suite de l'usage de l'aminoptérine si largement utilisé en certains pays en vue d'obtenir des avortements. Cette substance étant manifestement tératogène, il y a sûrement nombre de cas qui ne sont pas signalés. Malgré les imperfections de ces déclarations officielles il semble qu'il y ait avantage à ce que ces dispositions légales soient prises, car elles nous permettraient de mieux connaître l'étendue des cas de malformations.

En résumé: Après des essais expérimentaux qui nous dirigeront et grâce aux résultats des enquêtes cliniques qui nous fixeront définitivement sur les dangers ou l'innocuité des médicaments on peut espérer utiliser avec profit les abondantes ressources que nous offre la pharmacopée moderne.

38. *G. Wolf-Heidegger*: Mir ist folgendes aufgefallen: Sie bekunden eine gewisse Skepsis gegenüber Tierversuchen, und zwar zu Recht. Trotzdem sollte man sie durch-

führen; auch darüber sind wir uns einig. Weiter sind Prüfungen an Fibroblastenkulturen genannt worden. Was mich besonders gewundert hat, ist, daß gerade Herr *Töndury* so sehr für die Prüfung an Gewebe- und Organkulturen eingetreten ist. Dabei hat er uns gestern in überzeugender Weise gezeigt, daß die Hauptviruschäden bei den von ihm untersuchten Embryopathien auf einer Gefäßwandläsion beruhen, nach der es zu Blutaustritten ins Gewebe mit sekundärer Schädigung des Organparenchyms kommt. Also spielen das Blutgefäßsystem und der vitale Blutstrom in der Pathogenese von Fehlbildungen eine nicht zu unterschätzende Rolle. Andererseits könnte man sagen, daß bei der Gewebezüchtung die Kultur unter Umständen durch einen recht harmlosen Metaboliten vergiftet wird; diese werden im Organismus laufend durch den Blutkreislauf abtransportiert und durch Umbau an anderer Stelle unschädlich gemacht bzw. ausgeschieden, während sie in der Gewebekultur liegenbleiben und am Orte ihrer Entstehung Zellschädigungen hervorrufen können. Zusammenfassend würde ich also vor Durchführung eines Menschenversuches außer den Prüfungen an verschiedenen Tierspezies noch eine solche an Kulturen von menschlichen Fibroblasten als wünschenswert ansehen; doch würde ich die Ergebnisse dieser Prüfung in positiver wie in negativer Hinsicht noch skeptischer beurteilen als die im Tierversuch erzielten, und zwar nicht etwa, weil ich eine Abneigung gegen diese Methode hätte, sondern gerade weil wir an unserem Institut über eine gewisse Erfahrung mit Gewebekulturen verfügen.

39. *E. v. Nemes-Balogh*: Als Pathologe gedachte ich eigentlich hier über meine mit placentarogenen Autakoiden erreichten, weiteren Versuchsergebnisse zusammenfassend zu berichten, damit ich die Aufmerksamkeit auf die so wichtige Pathophysiologie des Mutterkuchens, des größten endokrinen Organs der Schwangeren, lenke. Um so mehr, da es mir glückte, durch seine Extrakte, d. h. mit Tyramin-Acetylcholin, Histamin auf den Pathomechanismus der Eclampsia gravidarum, der «Krankheit der Theorien», ein klares Licht zu werfen.

Da mir aber das Wort zur Diskussion der teratogenetischen Schäden der Pharmaka erteilt wurde, gestatten Sie mir, auf die großen Schwierigkeiten anhand von wohlbekanntem Beispielen hinweisen zu dürfen, wo uns das Verständnis der fundamentalen Mechanismen zur Beantwortung dieser so komplexen Frage noch fehlt.

Meines Erachtens bleibt es eine Utopie, einzig aus den höchst interessantesten tierexperimentellen Ergebnissen, wie etwa von winzigen Pünktchen des Archimedes ausgehend, unsere grundlegenden, humanen teratogenetischen Probleme aus ihren biologischen «Angeln» herausheben und klären zu wollen.

Sicherlich können an vorangehend biologisch gründlich durchstudierten, dem Menschen näherstehenden, schwangeren Tieren erreichte Versuchsergebnisse Vermutungen, ja sogar wertvolle Richtlinien liefern. Als zuverlässigstes *Testobjekt* sollen aber der eigenartig funktionierende, leider noch biomikromorphologisch, physiologisch, pathophysiologisch ungenügend erforschte Organismus der Schwangeren, der Frucht sowie die Placenta selbst in den Vordergrund gestellt werden! Sämtliche zur Verfügung stehenden wissenschaftlichen Methoden müssen angewendet werden.

Um einen zum Ziele führenden Ausweg aus der alten makromorphologischen Sackgasse zu finden und wirklich grundlegende Erkenntnisse zu erreichen, müssen Embryologen, Physiologen, Pathologen, Pädiater, Geburtshelfer, Neurologen, at last but not least Biochemiker usw. zusammenarbeiten. Aufgrund meiner Eigenbeobachtungen möchte ich den Pathologen aufs wärmste empfehlen, bei der Autopsie von mißgebildeten Früchten u. a. folgendem nachzugehen: systematische biomorphologische, mikroskopische Überprüfung des autonomen Nervensystems, des endokrinen Systems sowie anderer lebenswichtiger Organe mit histochemischen, physiko-chemischen, biophysikalischen Methoden. So können sie Kennzeichen der Hypoxybiose, des Histoazotismus, ja sogar von gewissen dyshormonalen, dysfermentativen Vorgängen ins Auge fassen. Die übrigen Mitarbeiter vermögen über funktionelle, metabolische, humorale usw. konnatale Abweichungen von der Norm wertvolle Aufschlüsse zu geben. Von einer solchen, entsprechend organisierten Zusammenarbeit ist es zu erwarten, daß die Tera-

tologen von einer monokausalen Denkart sicher bewahrt und selbst auch die teratogenetischen Schäden bestimmter Pharmaka weitgehender enthüllt werden können. Vor der erwähnten Zusammenarbeit darf man nicht zurückschrecken! Prof. W. Bernhardt verlangte dieselbe in seinem im Jahre 1961 in Münster gehaltenen Referat, z. B. zur Lösung der Cancerisation der Zelle, wobei «*Biochemiker und Morphologen, Genetiker und Physiker sich treffen und die gleiche Sprache sprechen werden!*» Ich wünsche, daß auch die teratologische Forschung dieses Ziel in der nächsten Zukunft erreiche!

40. A. Jost: A la suite de cette discussion on pourrait peut-être essayer de tirer quelques conclusions. Après l'affaire de la thalidomide on a enfin pris conscience du risque tératogène médicamenteux de certaines substances naturelles ou artificielles. Le problème étant reconnu, comment peut-on agir?

1. Il est évident que l'expérimentation animale fournit des renseignements indispensables que l'on doit toujours exiger avant tout emploi clinique. Aux nombreux tests de toxicité et autres utilisés en pharmacologie, on doit en ajouter d'autres concernant l'action des médicaments sur le fœtus.

Mais il faut retenir que nos techniques d'études actuelles doivent être perfectionnées, que, par exemple, l'action des médicaments sur divers métabolismes – ainsi que leur propre métabolisme – doivent être étudiés. Au fur et à mesure qu'on les pratiquera en plus grand nombre, les essais s'amélioreront, surtout si la physiologie normale du développement est également suffisamment étudiée.

Avant d'utiliser quelque médicament que ce soit chez la femme enceinte, nous devons savoir qu'il a déjà été étudié chez l'animal. Obtenir cette information est une exigence minimum. Personne certainement n'aura d'objection.

2. Dans la plupart des pays les enfants ne sont pas suffisamment examinés par un pédiatre au moment de la naissance. Il semble pourtant indispensable que tout enfant fasse l'objet d'un examen approfondi dès la naissance, et que le pédiatre puisse toujours entrer en contact avec le gynécologue ou le médecin qui a suivi la femme enceinte.

Une maternité devrait être le domaine conjoint du gynécologue, de l'obstétricien et du pédiatre.

Non seulement un grand nombre d'anomalies graves, en dehors des monstruosité, peuvent être décelées (par exemple l'hypothyroïdisme), mais il me semble nécessaire que toute anomalie, immédiatement apparente ou non, soit constatée le plus tôt possible. Si une enquête sur l'épidémiologie de malformations, même légères, doit être faite, les pédiatres présents au moment de la naissance seraient bien placés pour la faire.

3. Les essais de médicaments se font habituellement sur des tests simples et aisément reproductibles. On demande actuellement souvent au biologiste de définir et de fournir ce test simplifié, en ce qui concerne l'effet des médicaments sur le fœtus. Or la plupart des processus biochimiques et physiologiques responsables de la différenciation fonctionnelle et morphologique normale des diverses parties de l'embryon et du fœtus sont encore trop peu connues. Une somme immense de recherches est encore nécessaire et il serait dangereux de vouloir dès maintenant limiter les investigations à quelques tests trop schématiques. Il est évident que l'avenir a encore beaucoup à nous apprendre.

41. A. Hottinger: Auf die Aufforderung von Herrn Prof. Löffler gestatte ich mir, ein paar Worte als Kliniker zu sprechen. Es sind 4 Punkte, die ich hervorheben möchte.

1. Vielleicht darf ich zuerst schildern, welches der Eindruck dieses Symposiums für den Kliniker ist: Wir sind froh, heute endlich Grundlagen diskutieren zu hören, welche auf augenscheinlichen und deutlich faßbaren Veränderungen fußen. Die Methoden scheinen mir aber noch sehr «grob» zu sein, denn diese Veränderungen sind ja nur teratologisch zu beobachten. Ich möchte daher die Idee äußern, daß es von jetzt an viel wichtiger sein könnte zu wissen, wie die einzelnen Organsysteme des Foetus und des Neugeborenen sich entwickeln, nicht nur morphologisch, sondern auch physiologisch und physiologisch-chemisch. Diese Idee ist uns auch schon von Nutzen bei der

Untersuchung von Problemen der Frühgeborenen- und Neugeborenenaufzucht. Diese Kinder sind in jeder Hinsicht noch gar nicht reif.

2. Seit vielen Jahren sind wir in Basel dabei, an diesen Problemen zu arbeiten, und wir konnten zeigen, daß z. B. in der Leber gewisse Enzymsysteme zwar bereits beim Frühgeborenen von 1000 g vorhanden sind, aber nicht in genügender Menge. Ich nenne bekannte Dinge, z. B. die Kupplungsmöglichkeiten an Glukaronid. Diese Fähigkeiten entwickeln sich erst ungefähr 8 Wochen nach der Geburt eines reifen, 3000 g schweren Kindes. Ich könnte mir denken, daß auch die experimentelle Erforschung des Stoffwechsels einzelner Organe oder des ganzen Fötus zugänglich wird und daß Schlüsse, die sich hier ziehen lassen, ganz neue, viel tiefere und differenziertere Einblicke erlauben werden, als jene aus den teratogenen Erscheinungen. Wenn wir das so ansehen, so ist die Thalidomidkatastrophe, extrem ausgedrückt, als Anregung vielleicht ein glücklicher Zufall, denn er richtet unser Augenmerk auf externe Einflüsse.

3. Die Anregung von Herrn Jost, eine bessere Zusammenarbeit zwischen Geburtshelfer und Pädiater durchzuführen, ist in Basel schon seit 1933 verwirklicht. Alle Neugeborenen des Frauenspitals – das sind etwa 90% der Basler Kinder – werden von einem Pädiater kontrolliert. Wir verfügen darum über ziemlich viele, recht ordentliche und interessante Beobachtungen von Einflüssen krankhafter Natur von seiten der Mutter auf das Kind. Wir sehen z. B., daß die eigentlichen Mißbildungen in Basel nicht zugenommen haben mit Ausnahme von 7 sogenannten Thalidomidkindern. Wir sehen aber, um mit Herrn Löffler zu sprechen, viele «formes frustes», die durch krankhafte Einflüsse der Mutter auf das Kind zustande gekommen sind, z. B. die Cortisoninaktivierung der Nebennierenrinde, die Inaktivität der Nebenschilddrüsen bei Hyperparathyreoidismus der Mutter usw. Ich glaube, daß wir als Kliniker zu den Problemen, die hier aufgeworfen worden sind, beitragen können. Darum gehört die genaue Kontrolle der Neugeborenen, die genaue Meldung dieser Fälle und eine genaue Registratur dazu. Das ist der Grund, warum heute auch der «Antabus»-Fall gemeldet worden ist. Die experimentelle Abklärung des Chemismus sollte sich anschließen und auch die weitere Beobachtung der Kinder mit Dysplasien bis ins spätere Leben.

4. Hier darf ich vielleicht noch berichten über eine kurze Beobachtung bei sogenannten Diabeteskindern. Wir verfügen über eine bescheidene Reihe von 14 Fällen. Sie stammen alle von sehr genau kontrollierten und ausbalancierten «Diabetesmüttern», welche zwischen 60 und 120 Einheiten Insulin täglich gebraucht haben. Keine dieser Mütter hat hypoglykämisierende Sulfonamide erhalten. 10 dieser 14 Kinder sind mit den üblichen Erscheinungen der Kardiomegalie, des Hydrops usw. zur Welt gekommen. Alle 10 sind ganz gesund geworden trotz hyalinen Membranen und allen möglichen andern Komplikationen. Diese 10 Kinder beobachten wir heute noch. 4 weitere Kinder aber zeigten eine ganz andere Symptomengruppierung. Sie waren alle 4 untergewichtig, d. h. unter 2 kg Geburtsgewicht. Eines davon ist an einer hämorrhagischen Diathese gestorben (Nr. 4, eine 5. Gravidität). Eines ist an einer Nierenvenenthrombose gestorben und wies eine Gaumenspaltbildung und eine Mikrocephalie auf (Nr. 2, eine 10. Gravidität, d. h. in dieser Geburtenfolge blieb nur das erste Kind am Leben, dann folgten 8 Tot- und Fehlgeburten und das 10. Kind war unser Patient).

Das 3. Kind, das hierher gehört, hatte bei der Geburt eine Struma, einen Plasmajodwert von 1,5 γ , d. h. also eine Hypothyreose. Außerdem bestand Mikrocephalie und dabei fand sich auch ein pathologisches EEG.

Das letzte Kind, das hier genannt werden muß, zeigte bei der neuroradiologischen Abklärung ebenfalls ein pathologisch verändertes Gehirn.

Wenn wir nun diese Beobachtungen an sogenannten Diabeteskindern ordnen, dann können wir sehen, daß das «Diabetesproblem» wahrscheinlich zuerst einmal grosso modo in zwei Gruppen einzuteilen ist. Die eine betrifft den üblichen Typus, von dem heute gesprochen wurde. Er ist sicher häufig vom Diabetes der Mutter abhängig. Wir wissen aber noch nicht, was das bedeutet. Bei der zweiten Gruppe interferieren sekun-

däre Fragen, z. B. der Schilddrüse oder des Stoffwechsels, oder andere pathologische Einflüsse, wie vielleicht der Zustand der mütterlichen Arterien usw.

Diese Dinge können wir als Kliniker nur als Fragestellung formulieren. Nachher müssen wir das Problem aufgeben und sind froh, wenn uns die experimentelle Medizin einige Anhaltspunkte über das Wesen der Sache mitteilen kann.

42. *H.-R. Wiedemann*: Als Kliniker möchte ich noch folgendes sagen. Die Entwicklung auch für den Menschen bis zu einem gewissen Grade aussagekräftiger und zugleich praktikabler Methoden der experimentell-teratologischen Testung müssen wir den Fachleuten überlassen. Bei der Prüfung einer neuen medikamentösen Substanz am Menschen sind Schwangere und potentiell Schwangere, also Frauen im generationsfähigen Alter, zunächst unbedingt auszuschließen. Eine etwaige spätere Prüfung der betreffenden Substanz nun auch bei der Gravida dürfte nur unter strengster Indikationsstellung erfolgen; sie würde sorgfältige Kontrollen mit exakter Fixierung aller Befunddaten sowie sorgfältige Untersuchung und Weiterbeobachtung des Schwangerschaftsresultates, also des Kindes, über mindestens die Dauer des 1. Lebensjahres, besser länger, erfordern.

Ganz allgemein aber sollten wir Ärzte es aufnehmen, über alle Medikamente, die einer Frau in der Frühgravidität gegeben werden bzw. verabreicht werden müssen, nach Zeit und Menge der Medikation sowie hinsichtlich aller etwaigen Beobachtungen, Stoffwechselbefunde usw. sorgfältig Buch zu führen – so, wie Herr *Kullander* es offenbar macht und wie es ja in offenbar vorbildlicher Weise seit 1953 an der Columbia-Universität von Dr. *Mellin* im Sinne einer bisher 10jährigen großen prospektiven Studie an über 3000 Schwangeren bereits geschehen ist. Wenn so vorgegangen wird, glaube ich, Herr Kollege *Kullander*, daß man eine plötzliche Mißbildungshäufung doch zumindest in einer ganzen Reihe von Fällen wird in Kürze auf ihre Ursache zurückführen können!

Und, wenn ich das noch anfügen darf, wir Ärzte sollten noch in anderer Hinsicht an uns selber appellieren. Besonders wir Ärzte an Universitätskliniken sollten erstens bereit sein zu einer verantwortungsbewußt gestrengen Arzneimittelprüfung. Ich glaube, daß auf diesem Gebiet viel im argen liegt und daß wir der chemisch-pharmazeutischen Industrie sehr würden helfen können. Wir sollten solche Arzneiprüfungen möglichst nach einheitlichen Richtlinien durchführen, in natürlich weitmöglicher Annäherung an ein naturwissenschaftliches Experiment und gegebenenfalls unter vergleichender Mitprüfung von bereits bewährten, also älteren, entsprechenden Medikamenten. Wir sollten zweitens aufpassen bei unseren Medikationen, für sorgfältige Eintragungen sorgen und jede Auffälligkeit vorsorglich melden. In der Schweiz gibt es eine derartige Stelle, in Deutschland gibt es die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, und m. W. arbeitet die WHO zurzeit eine rasche internationale Verständigungsmöglichkeit über diese Fragen aus. Drittens und zuletzt sollten wir uns verpflichtet fühlen, jeder im Bereich seiner Möglichkeiten, auf eine bestmögliche Ausbildung unserer Studenten in der Pharmakologie und speziell auch in der Methodik einer klinischen Arzneimittelprüfung hinzuwirken!

43. *H. Tuchmann-Duplessis*: Le Prof. Hottinger vient de dire que les accidents de la Thalidomide pouvaient être considérés comme un événement heureux.

Je pense comme lui, et voudrais à ce propos envisager à nouveau le problème de la valeur pratique de l'expérimentation animale. Cela m'amène d'abord à répondre à la question posée tout à l'heure par M. *Courrier* «Les accidents de la Thalidomide auraient-ils pu ou non être évités?»

En toute objectivité on peut répondre par l'affirmative car si les essais avaient porté sur plusieurs espèces animales comme nous l'avons toujours préconisé, on aurait vu que ce somnifère était capable de déterminer des malformations chez certains animaux comme la souris et le lapin.

Pour le biologiste, les accidents de la Thalidomide constituent un tournant important car avant que l'étiologie médicamenteuse des malformations des membres n'ait été établie, l'expérimentation animale était considérée par beaucoup de cliniciens comme une curiosité de laboratoire. C'est seulement depuis ces récents événements que le corps médical est devenu conscient de la nécessité de connaître non seulement les effets immédiats des médicaments mais également leurs retentissements lointains sur la progéniture.

M. *Jost* vient de nous dire, et je pense que nous sommes tous d'accord, qu'il faut tout mettre en œuvre pour que de pareils accidents ne se renouvellent pas.

Parmi les mesures qu'il propose un certain nombre ont déjà été prises. En effet, depuis décembre 1962 nous avons, sur la demande des services du Ministère de la Santé, élaboré un protocole expérimental pour la détection des effets tératogènes éventuels des médicaments. A la suite de réunions communes avec des pharmacologues et des cliniciens, nous sommes tombés d'accord pour demander que l'introduction sur le marché français de nouveaux médicaments soit précédée par l'examen de leurs effets sur la gestation et le développement embryonnaire. Il est souhaité que l'expérimentation porte au moins sur 3 espèces, rat, souris et lapin et, si cela est nécessaire, sur des carnivores ou sur le singe. Dans ce protocole on suggère que les effets des médicaments soient examinés d'une part en sacrifiant les mères avant la mise-bas, et d'autre part en observant chez certains sujets le développement postnatal: développements somatique et sexuel.

Ainsi l'administration française a déjà reconnu la valeur et la nécessité de l'expérimentation animale. Je dois dire que l'industrie pharmaceutique a été très compréhensive. Les responsables des laboratoires sont conscients de la nécessité de tels examens malgré les difficultés qu'ils comportent.

Il est évident que le degré de sécurité que l'on peut tirer d'une expérimentation dépend non seulement de la valeur de l'équipe qui effectue le travail mais aussi du nombre des animaux utilisés et de l'étendue des doses essayées.

La méthode de contrôle tératogène que nous avons proposée a l'inconvénient d'être un peu longue et onéreuse, mais je ne pense pas que pour l'instant on dispose de techniques plus simples donnant des indications valables pour orienter les décisions thérapeutiques. Les essais *in vitro*, de même que les méthodes qui préconisent le prélèvement quelques jours après la fécondation et avant l'implantation, bien que rapides, ne paraissent pas satisfaisants. En effet, lorsqu'on trouve des anomalies ovulaires, il est impossible de savoir si on se trouve en présence d'un effet embryotoxique ou tératogène.

Actuellement le test sur l'animal gestant reste, malgré ses multiples aléas, le seul moyen pour déceler le danger éventuel des médicaments. Sa valeur sera accrue lorsque les biochimistes viendront se joindre plus nombreux aux biologistes.

44. *W. Löffler*: Merci. Darf ich jetzt nochmals zurückkommen auf die Frage an Herrn *Lorenz*? Sie haben doch jetzt eine Methode, und, wenn ich richtig verstanden habe, bietet diese Methode mehr als das Bisherige, sie ist gezielter.

45. *D. Lorenz*: Nein, das möchte ich nicht sagen. Es handelt sich um eine ganz allgemeine, in der Toxikologie gängige Methode, Substanzen über mehrere Generationen zu prüfen, ob sie die Fortpflanzungsfähigkeiten, also die Fertilität der Versuchstiere, gefährden können. Eine ganz allgemeine Methode. Wir glauben allerdings, auf unsere speziellen Ergebnisse gestützt, sagen zu müssen, daß wir skeptisch sind, ob dem Thalidomid überhaupt eine derartige phasenspezifische teratogene Wirkung zukommt, wie sie ihm bis jetzt zugeschrieben wird, oder ob nicht doch ganz allgemeine toxikologische Dinge hier noch eine Rolle spielen, denn die Fertilitätshemmung bei den männlichen Tieren hat ja mit einer teratogenen Wirkung sicher nichts zu tun. Vielleicht liegen die Ursachen wirklich anders, auch wenn man an Grundlagenuntersuchungen denkt, wie sie heute morgen von Herrn Prof. *Goertler* genannt wurden; es ist vielleicht ein me-

senchym- oder ein bindegewebsartiger Prozeß da. Diesen Test, den wir bei Thalidomid angewendet haben, haben wir auch angewendet auf andere Substanzen, die ebenfalls hypnotisch wirken. Wir haben dieselben Beobachtungen wie bei Thalidomid bisher nicht gemacht. Dieser Test ist nichts Spezifisches, und wir wagen auch nicht, Ihnen nun zu sagen, daß, wenn dieser Test negativ ausfällt, wir absolut sicher sind. Aber er ist im Fall des Thalidomids positiv ausgefallen, und wir glauben, wenn er mit Thalidomid frühzeitig durchgeführt worden wäre, wäre Thalidomid nicht eingeführt worden, ohne zu sagen, daß das Ergebnis etwas mit teratogener Wirkung zu tun hat.

46. *S. Kullander*: Darf ich fragen: Kann man nicht eine unspezifische Fehlerquelle mit Thalidomid testen, also die Schlafmittelwirkung von Thalidomid? Daran muß man immer denken, glaube ich, wenn man Thalidomid prüft.

47. *D. Lorenz*: Ja. Aber ich darf vielleicht nochmals dazu sagen, daß wir auch andere sedative Substanzen verglichen haben, sogar in wesentlich höheren Dosierungen. Da ist dieses Ergebnis nicht aufgetreten. Auch ist bei diesen Thalidomidosen, die wir verwendet haben, die also bei 150 mg/kg lagen, irgendeine andere Beeinflussung der Tiere nicht aufgetreten, auch keine Sedierung. Sie sehen den Tieren sonst weder in der Entwicklung noch bei der histologischen Untersuchung irgendeine unspezifische toxische Noxe an, während das, was Sie sagten, ja sicherlich doch bei hohen Dosen auch mit anderen unspezifischen Erscheinungen, wie z. B. Gewichtsverminderung der Tiere, einhergeht.

48. *R. Loosli*: Auch im Versuch mit Thalidomid entstehen Mißbildungen, ohne daß ein pharmakodynamischer Einfluß auf das Muttertier erkennbar wäre. Bei unseren Kaninchen entstehen z. B. mit 30 mg/kg Mißbildungen in jedem Wurf, mit 100 mg/kg sogar in jedem Foetus, dagegen erscheinen die Muttertiere während der Behandlung selbst mit noch höheren Dosen nicht sediert. Wir verfügen allerdings noch über keine Motilitätsstudien, um diese subjektive Beobachtung zu objektivieren. Das Entstehen der sehr ausgeprägten Mißbildungen beim Kaninchen, nachdem das Muttertier die Thalidomidgaben scheinbar reaktionslos vertragen hat, erinnert an die klinischen Unglücksfälle mit Thalidomid beim Menschen. Ich muß beifügen, daß unsere Mäuse unter den sehr hohen Dosen, die zur reproduzierbaren Auslösung von Thalidomidmißbildungen erforderlich sind, deutlich sediert erscheinen. Diese Sedierung ist in Motilitätsuntersuchungen meines Kollegen Dr. *Steiner* auch objektiviert worden.

Ich glaube, daß wir mit Thalidomid im Tierversuch spezifische Mißbildungen reproduziert haben und daß ein Präparat heute, nachdem wir aus dem Thalidomidunglück viele neue Einsichten gewonnen haben, eine bedeutend schlechtere Chance hätte, uns erneut so peinlich zu überraschen. Ich möchte allerdings nicht so weit gehen, dafür einzustehen, daß ein ähnliches Unglück heute unmöglich wäre, sondern spreche ausdrücklich von verminderter Wahrscheinlichkeit. Diese halte ich aber bereits für einen wesentlichen Fortschritt, der weitere intensive Anstrengungen zur Entwicklung des Tierexperimentes rechtfertigt und aussichtsreich macht.

Ich möchte noch auf die in früheren Voten bereits diskutierte Alternative zwischen biochemischen und tierexperimentell morphologischen Versuchen zurückkommen. Nach meiner Meinung sollte man das eine tun und das andere nicht lassen. Die Biochemie hat in den letzten Jahren so große Fortschritte gemacht, daß die Entdeckung einer biochemischen Reaktion zur Erfassung teratogener Aktivitäten wohl erwartet werden darf. Bis dahin wird aber noch viel Zeit vergehen, welche die präparativen Chemiker nicht untätig verbringen wollen. Es werden laufend neue Substanzen synthetisiert, und wir wollen und müssen wissen, ob nützliche Stoffe dabei sind. Wir können nicht auf eine Perfektionierung der Prüfmethode warten, sondern müssen bereits heute testen, so gut wir können. Wir können Substanzen im morphologischen Tierversuch prüfen,

um daraus nach biologischen, pharmakologischen und toxikologischen Richtlinien, nicht nach einem starren System, zu einer Prognose des Risikos zu gelangen.

Die klinische Prüfung, die hier bis jetzt nicht in die Diskussion gebracht worden ist, stellt auch für Probleme der fetalen Toxikologie einen entscheidenden Schritt dar. Genau wie in Prüfungen der klassischen Toxikologie, kann der Tierversuch auch in der fetalen Toxikologie ein Präparat nicht für die Klinik, sondern nur für die klinische Prüfung freigeben. Das Tierexperiment kann nur das Risiko abwägen helfen und uns berechtigen, ein anscheinend sicheres Präparat mit äußerster Vorsicht klinisch zu prüfen. Es ist aber der Kliniker, der schließlich grünes Licht gibt. Ich machte gestern den Vorschlag, in Fällen von medizinisch indizierter Schwangerschaftsunterbrechung vorher Präparate zu geben, die im Tierexperiment ungefährlich erscheinen und die der klinischen Bestätigung bedürfen. Als Nichtmediziner präsentierte ich den Vorschlag mit aller Vorsicht, und ich bin enorm dankbar, daß er nun von einem Kliniker aufgegriffen worden ist. Ich glaube, daß die Zusammenarbeit von Tierversuch und Klinik uns erlauben wird, Feten vor toxischen Medikamenteeinflüssen auf empirischer Basis zu bewahren, solange uns das Verständnis der grundlegenden Mechanismen noch fehlt.

49. *J. B. Mayer*: Herr Angel von der Universitätsfrauenklinik in Homburg kam aufgrund ausgedehnter tierexperimenteller Untersuchungen mit Endoxan zu folgenden Ergebnissen:

Bei weiblichen Mäusen, die von Beginn der Gravidität an mit einer gewichtsadäquaten Dosis Endoxan behandelt wurden, kam es zur Fruchtresorption bzw. zu spärlichem, mißbildetem Nachwuchs. Die Muttertiere blieben bei späteren Deckversuchen steril. Wenn weibliche Mäuse 4 Wochen lang mit Endoxan behandelt wurden und einige Wochen nach Absetzen des Mittels gedeckt wurden, hatten sie gesunde Junge in normaler Zahl. Daraus könnte man entnehmen, daß ein biochemisch wirksames Mittel beim schwangeren Tier ganz andere Wirkungen entfaltet als beim nichtschwangeren Tier; es führte beim schwangeren Tier im Gegensatz zum nichtschwangeren Tier zur Unfruchtbarkeit.

50. *A. Jost*: Le métabolisme de la grossesse est très différent du métabolisme en dehors de l'état gravide. Pour citer un exemple typique, je rappellerai la rétention azotée chez la femelle gestante; le rôle exact des diverses hormones, en particulier de l'hormone somatotrope, est encore trop peu connu. On a également montré que le métabolisme glucidique et ses réactions à diverses hormones présentent des particularités pendant la gestation. Il est sûr que l'équilibre physiologique et métabolique de la gestation est un problème qui mérite d'être étudié en soi.

51. *K. Knörr*: Ich will gleich anknüpfen an das, was Herr *Jost* sagte. Wenn der Metabolismus in der Gravidität ein anderer ist als außerhalb der Schwangerschaft, dann durfte die Klinik noch nie für eine Substanz – außer für Steroidhormone – grünes Licht geben, wie Herr *Lossli* sich ausdrückt. Denn üblicherweise wurde niemals ein Medikament (außer Hormone) auf seine Nebenwirkungen auf den fetalen Organismus geprüft. Damit ergibt sich die praktisch wichtige Frage: Wie sollen wir eine Substanz prüfen? Bei einer Interruptio gewinnt man in praxi den Feten nur ganz selten in toto. Also wird man an solchen Feten nur selten ein auswertbares Ergebnis gewinnen. Zweite methodische Schwierigkeit: Die Schwangeren sollen im 2., 3., 4. Monat die Testsubstanz erhalten. 6, 7, 8 Monate später, wenn das Kind geboren wird, ist die erste Auswertungsmöglichkeit gegeben. Was in den dann folgenden Monaten bei dem Kind abläuft, wissen wir noch nicht. Das Vorgehen bei der Prüfung einer Substanz muß also exakt standardisiert sein. Ich möchte meinen, daß wir in den nächsten Jahren kein Medikament vorgelegt bekommen mit der Frage, ob es eine teratogene Wirkung entfaltet oder nicht. Solche Prüfungen werden wir nicht eher durchführen, als bis die Industrie, bis die Laboratorien die Methoden entwickelt haben, die heute angeklungen

sind, einschließlich der Aufklärung der biochemischen Mechanismen. Erst nach Entwicklung dieser Methoden zur Prüfung teratogener Effekte und nach Aufklärung der biochemischen Mechanismen kann mit der klinischen Testung begonnen werden. Dann müssen wir selbst ebenfalls ein ganz präzises Programm zur Überprüfung teratogener Wirkungen entwerfen. Wir dürfen nicht in der bisher üblichen klinischen Arzneimittelprüfung fortfahren, denn diese war nicht zuverlässig genug.

Herrn *Kullander* möchte ich noch antworten auf seine Frage «Was geschieht, wenn plötzlich die Rate an bestimmten Mißbildungen ansteigt? Was sollen wir tun?» Er ist der Antwort am nächsten, denn er hat die prospektive Serie begonnen. Herr *Mellin*, der schon seit Jahren an der Columbia-Universität in New York eine prospektive Serie laufen läßt, ist soweit, daß er in dem Bezirk, den er in New York erfaßt, jeden Monat sagen kann, welche Anomalierate ansteigt. Da aber prospektive Untersuchungen infolge des Aufwandes nur in begrenztem Umfange durchgeführt werden können, bleibt uns nichts anderes übrig, als im Falle einer Frequenzsteigerung bestimmter Mißbildungen doch wieder retrospektive Erhebungen anzustellen.

52. *W. Löffler*: Kann man nicht sagen, die einzelnen «Pionier»patienten fallen nicht auf, aber wenn dann eine größere Anzahl von Fällen auftritt, so merkt man's. Und darf ich vielleicht einen ganz trivialen klinischen Vergleich bringen? Man wird als Kliniker von den Assistenten oft gefragt: Ich habe hier eine Lösung, sagt er, sehen Sie, die ist so trübe, normal ist sie klar. Darf ich das einspritzen? Es gibt ein ganz einfaches Mittel, das zu entscheiden: Spritzen Sie sich das selbst ein oder nicht? Er wird sofort sagen, nein. Und ich glaube, das ist doch so: Der Tierversuch, der irgend etwas Teratogenes macht und irgendwie die Fertilität beeinflußt, ist doch die trübe Lösung, und wenn wir die trübe Lösung haben, so werden wir warten und nicht spritzen bzw. wir werden eben das Präparat nicht geben. Es ist also praktisch nicht so kompliziert.

53. *E. Theiss*: Es ist aber so, daß man im Tierversuch bei einer bestimmten Dosis sehr häufig diese «trübe Lösung» finden kann. Es wundert mich eigentlich, daß bei diesem Symposium zwar sehr eindrücklich von der teratogenen *Wirkung* bestimmter Substanzen gesprochen worden ist, ohne aber näher auf die teratogene *Dosis* einzugehen. Ich glaube, daß sich mit sehr vielen Substanzen bei genügend hoher Dosierung ein teratogener, d. h. für den Feten toxischer Effekt erzwingen läßt, sei es in Form von eigentlichen Mißbildungen oder in Form von fetalen Resorptionen. Zur Beurteilung des Risikos muß dann die teratogene zur therapeutischen Dosis in Relation gesetzt werden. Von den verschiedenen Gesundheitsbehörden wird ausdrücklich gefordert, daß experimentell-toxikologische Untersuchungen eines neuen Präparates über die Toleranzgrenze hinaus vorgetrieben werden müssen. Man erzeugt also beim Tier bewußt eine toxische Schädigung, um Auskunft über den *Locus minoris resistentiae* zu erhalten. Wesentlich ist hierbei vor allem das Verhältnis der pharmakologisch aktiven zur toxischen Dosis, d. h. die Sicherheitsmarge. Das gleiche Beurteilungsprinzip sollte auch auf dem Gebiet der fetalen Toxizität (Teratogenese) zur Anwendung kommen.

54. *W. Löffler*: Aber ich glaube, ich sah doch eine ganze Reihe von Stoffen, die in ansteigender Dosierung gegeben wurden und einzelne Stoffe wirkten ja paradoxerweise stärker in stärker verdünnter Lösung, wenn ich recht verstanden habe, als in hoher Dosierung.

55. *E. Theiss*: Das stimmt, wenn man nur auf die Mißbildungen achtet; viele Substanzen, die in größeren Dosen weniger Mißbildungen erzeugen, bewirken aber dann gleichzeitig einen erhöhten Prozentsatz an fetalen Resorptionen. Wenn 50–60% der Feten resorbiert werden, bleiben natürlich entsprechend weniger zur Manifestierung von Mißbildungen übrig.

56. *F. Büchner*: Ich möchte daran anknüpfen: das ist sehr wichtig, diese Fakten mit-zuberücksichtigen. Dasselbe ist ja bei chemischen Karzinogenen so. Wir können, sagen wir, in der Leber ein Karzinom nur in einer bestimmten relativ niedrigen Dosis erzeugen. Dosieren wir höher, dann machen wir das Leberparenchym nekrotisch. Dann entsteht kein Karzinom. So auch hier bei den Teratogenen. Überhaupt ergeben sich ja sehr interessante Beziehungen zur Biologie und Pathologie.

57. *Kl. Goertler*: Wir müssen in unseren teratologischen Experimenten bei der Dosierung in einer vernünftigen Größenordnung bleiben. Je höher man dosiert, um so eher wird jedes Pharmakon teratologische Eigenschaften annehmen oder die weitere Entwicklung der Frucht verhindern und den intrauterinen Fruchttod induzieren.

58. *G. Töndury*: Unsere Kenntnisse der Embryologie des Menschen sind noch sehr mangelhaft; darüber belehrt uns jedes Lehrbuch. Wir sind zwar über Fragen der Primitiventwicklung und der Placentation recht gut, besonders vergleichend-embryologisch orientiert. Im Hinblick auf die Organogenese versagt aber jedes Buch. Die genaue Kenntnis der normalen Entwicklung stellt die Voraussetzung für das Verständnis der abnormen Vorgänge dar, die schließlich zu einer Mißbildung führen. Zur vollständigen Erfassung der normalen Vorgänge gehört aber auch das Experiment. Herr *Goertler* hat uns in seiner Analyse der normalen und abnormen Herzentwicklung ein ausgezeichnetes Beispiel für erfolgreiches Arbeiten gegeben. Alle zur Verfügung stehenden Methoden müssen angewendet werden. Zu diesen gehört auch die biochemische Analyse. Herr *Jost* hat uns gezeigt, wie der Embryologe in systematischer Arbeit zu tiefgründigen Kenntnissen kommt, auf welche dann das teratologische Experiment aufgebaut werden kann. Das Ziel jeder Analyse einer Mißbildung muß sein, vom Normalen aus ein besseres Verständnis für das Abnorme zu finden.

59. *S. Kullander*: Wir haben heute von Registrierung gesprochen, von zentralen Mißbildungsregistern, von Arzneimittelkonsumationsregistern usw. Was aber dann, wenn es – sagen wir 10 Jahre – bis zum Auftauchen des nächsten gefährlichen Medikamentes mit teratogenen Eigenschaften dauert? Sind wir da nicht alle an der ewigen Registriererei von Arzneikonsumationen müde geworden, Patientinnen, Ärzte, Gesundheitsbehörden? Die Registrierung würde ja dabei von immer schlechterer Qualität und Zuverlässigkeit.

60. *W. Löffler*: Ihre Bemerkung trifft die Geschichte des Kindes, das immer wieder ruft: «Der Wolf kommt» und immer kommt er nicht, und wenn er schließlich doch kommt, hat niemand mehr auf ihn geachtet.

Bis die Chemie biologische Wirkungen ganz neuer Stoffe voraussagen kann, spez. deren Nebenwirkungen wird es wohl noch längere Zeit dauern. Darf ich Herrn Reichstein bitten, sich dazu zu äußern?

61. *T. Reichstein*: Außer in engen Grenzen von bereits bekannten Stoffgruppen ist es heute noch völlig unmöglich, aus der chemischen Formel eines Stoffes seine biologische Wirkung erschließen zu wollen. Die Erkennung der biologischen Wirkung wird man auch in den nächsten Jahren den Biologen und Pharmakologen überlassen müssen. Die chemische Industrie hat aber, wie erwähnt, selbst ein eminentes Interesse daran, nur Stoffe auf den Markt zu bringen, die keine teratogene oder anderweitige gefährliche Nebenwirkungen zeigen. Ich glaube daher, daß in Zukunft genügend Mittel zur Verfügung sein sollten, um möglichst zuverlässige Prüfungsmethoden auszubauen.

62. *G. Wolf-Heidegger*: Ich glaube, die chemische Industrie ist an der Bearbeitung dieses Problems jetzt nicht nur interessiert, sondern sie ist auch wirklich vorsichtig geworden. Ich kann Ihnen sogar einen «Experimentalbeweis» dafür erbringen: Die Nor-

mentafeln zur Entwicklungsgeschichte der Wirbeltiere von *Keibel* haben bisher in unserer Institutsbibliothek geruht, und kein Mensch außer uns hat sie je gebraucht. Jetzt haben wir sie nie zur Hand, wenn wir einen Band benötigen, da sie dauernd an die Ciba, Geigy, Hoffmann-La Roche oder Sandoz ausgeliehen sind. Die Firmen verlangen von uns sogar Bände mit Angaben über Tiere, von denen es bisher leider noch gar keine Normentafeln gibt. Der Ausleihverkehr unserer Institutsbibliotheken zeigt somit, daß in der chemischen Industrie in dieser Frage etwas am Werk ist.

63. *W. Löffler*: Ich glaube, es ist uns gelungen, Herrn *Kullander* etwas zu beruhigen. Wir sind nun doch am Ende unserer Auseinandersetzungen, oder sind Sie der Meinung, wir fahren fort? Es sind genau 2 Stunden verflossen. Sind wir fertig? Ich glaube, wir wollen schließen. Ich möchte nur Herrn *Gigon* noch das Wort geben.

64. *A. Gigon*: Meine Herren! Ich möchte als Generalsekretär nur ein kleines Wort sagen. Der Name Teratogenese, das ist Mißbildung, stammt von «Teras»; nun, Teras bedeutet nicht nur Mißbildung, sondern im Altgriechischen hat es ein Wunderwerk im guten Sinne geheißen. Und nun möchte ich, meine Herren Kollegen, Ihnen sagen, Sie haben in diesen zwei Tagen ein Wunderwerk geleistet. Ich möchte als Generalsekretär nicht nur Ihnen danken, sondern ebenso sehr unserem Präsidenten, der sich für dieses Wunderwerk so eingesetzt hat.

65. *W. Löffler*: Meine Herren! Jetzt danke ich Ihnen allen für diese hochinteressante Round Table Conference. Ich schließe und damit sei auch die ganze Tagung zu Ende.