Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 22 (1966)

Rubrik: Diskussion

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Siehe Rechtliche Hinweise.

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. Voir Informations légales.

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. See Legal notice.

Download PDF: 23.05.2025

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

J. RICKENBACHER, Zürich

Ich möchte kurz auf die Wirkung der Sexualhormone in hoher Dosierung auf die Keimentwicklung hinweisen. TÖNDURY und zahlreiche seiner Mitarbeiter haben die morphologischen Auswirkungen dieser Substanzen eingehend untersucht. Sie verursachen 1. Störungen des Mitoseablaufes, im Extremfall Blockierung in der Metaphase, 2. Störungen der Morphogenese, im Extremfall Bildung von Halbseitenembryonen, und 3. Differenzierungsstörungen, welche sich darin äußern, daß Zellen, welche einen bestimmten Differenzierungsschritt durchführen sollten, in der Interphase zugrunde gehen.

Verschiedene Indizien ließen uns vermuten, daß diesen Störungen eine Schädigung des RNS-Stoffwechsels zugrunde liegen müsse. Quantitative RNS-Bestimmungen an Hühnerkeimscheiben, welche in vitro mit Stilböstrol behandelt wurden, zeigten folgendes Resultat: In einer ersten Phase wird die RNS-Synthese durch die Hormonbehandlung beschleunigt. 3 Std. nach Versuchsbeginn weisen die behandelten Keimscheiben deutlich mehr RNS auf als die Kontrollen. Dann bricht die RNS-Synthese aber zusammen und der 6-Std.-Wert liegt weit unter dem Kontrollwert. Parallel dazu zeigen die Hormonkeime 3 Std. nach Behandlung ein erhöhtes Proteintrockengewicht. Nach 6 Std. steht die Eiweißsynthese still und geht schließlich in Abbau über.

Um einen tiefern Einblick in die RNS-Synthesestörung zu erhalten, untersuchten wir die freien Nucleotide beim Alpenmolch, dessen RNS-Stoffwechsel sich unter Hormonbehandlung gleich verhält wie derjenige des Hühnchens. Nach Extraktion und papierchromatographischer Auftrennung erhalten wir regelmäßig 6 Fraktionen, welche UV-Licht absorbieren. Wenigstens 5 davon sind Nucleotide, wobei die ersten 3 als Base Uracil und die andern Adenin enthalten. Bei den hormonbehandelten Keimen ist nun die 3. Fraktion (ein Uridinnucleotid mit wahrscheinlich zwei Molekülen Phosphorsäure) angehäuft. Bietet man den Keimen Radiophosphor an, so enthält diese Fraktion bei den Kontrollen etwas mehr als 60% der Gesamtaktivität. Bei den hormonbehandelten Keimen sind es nur 47%, obwohl diese Substanz in größerer Menge vorliegt als bei den Kontrollen. Der Phosphorumsatz wird also durch die Behandlung herabgesetzt.

Da die Untersuchungen im Gang sind, möchte ich von einer vorläufigen Deutung dieser Befunde absehen. Aber ich glaube sagen zu dürfen, daß wir eine Spur gefunden haben, welche uns zum primären Angriffsort der Sexualhormone im Keimstoffwechsel führen kann.

Z. MADJEREK, Amsterdam

Ich möchte zu zwei grundsätzlichen Fragen Stellung nehmen. Die erste ist: Was ist die Bilanz der intensivierten Untersuchungen auf dem Gebiete der Teratologie nach der Thalidomidaffäre? Die zweite ist: Welches sind die Aussichten für die zukünftige Entwicklung auf diesem Gebiete und in welcher Richtung müssen unsere Bestrebungen weitergehen?

Es ist nicht verwunderlich, daß wir bis jetzt keine biologische Testmethode entwikkeln konnten, die uns mit Sicherheit vor einer neuen Thalidomidtragödie behüten könnte. Man konnte doch nicht erwarten, daß wir in einer relativ kurzen Zeit zur Lösung einer so komplizierten Aufgabe kämen. Es ist auch wenig wahrscheinlich, daß wir in Zukunft die tierexperimentellen Ergebnisse auf dem Gebiete der Teratologie ohne weiteres auf Menschen übertragen können, denn «the final proof of whether a drug is likely to be teratogenic in man must be sought in man» (Prof. F. CLARKE FRASER). Doch glaube ich, daß wir nicht pessimistisch zu sein brauchen (wie so manche Kollegen in industriellen Laboratorien). Bisherige Untersuchungen haben viele wertvolle Resultate geliefert, die als Basis zur weiteren Forschung dienen können. In erster Linie möchte ich die Tatsache nennen, daß in neuester Zeit die Biochemiker herangezogen wurden, um die Probleme der experimentellen Teratologie mit den Biologen zusammen zu unter-

suchen, was neue Möglichkeiten für ein fruchtbares Studium der Grundmechanismen eröffnet. Dieses Symposium bestätigt das am deutlichsten. Und hier kommt unsere Zukunftsvision: Die enge Zusammenarbeit von experimentellen Teratologen und Biochemikern, speziell Enzymologen, wird, wenn nicht zu einer endgültigen Lösung, so doch zu einem viel besseren Verständnis der Grundprobleme der Teratogenese führen. Bei einer großen Anzahl kongenitaler Mißbildungen, verursacht durch verschiedene physikalische oder chemische Einflüsse auf die Frucht in utero, müssen bestimmte celluläre Enzymsysteme auf die eine oder andere Manier gestört sein. Damit könnte man vielleicht erklären, daß ganz verschiedene Noxen zum gleichen teratologischen Endresultat führen.

G. Fanconi, Zürich

An Köhler: Wenn mein Gedächtnis nicht täuscht, spielte bei der Thalidomidvergiftung des Kindes die Dosis keine Rolle, sondern nur der Zeitpunkt der Einwirkung auf den Embryo. Nun haben Sie mit dem 2-Desoxy-5-Fluor-Cytidin experimentell gezeigt, daß auch die Dosis eine Rolle spielt. Wie können Sie diesen Widerspruch erklären?

S. Fabro, London

I would like to remark on the problem of species differences of embryotoxic activity of drugs.

In my opinion, this problem has to be considered very carefully. It represents our major difficulty in finding a valid criterion to detect any potential teratogenic activity of chemical agents in man.

One approach is to determine and, consequently, to study the factors which can be responsible for such variable effects with the same compound in different species.

We are exploring these factors using thalidomide as a tool. Thus, thalidomide is teratogenic in rabbits but not in hamsters, even at massive dose levels.

At present, we are studying the absorption, placental permeability, metabolism and excretion of thalidomide in pregnant rabbits and hamsters in an attempt to find out whether the pharmacodynamic properties of thalidomide in these two species can account for the observed differences in teratogenic activity. Secondly, it is possible that the different teratogenic effects in these two species can be due to an intrinsic different susceptibility of rabbit and hamster embryo to thalidomide.

Unfortunately, our limited understanding of the biochemical events which characterize embryonic development leaves us only the possibility of speculating about different sensitivities to teratogenic compounds in embryo of different species.

We have many examples of species differences in the teratogenic activity of compounds but, so far, the available experimental data is insufficient to explain this phenomenon. I feel that we need a deeper insight into the pharmacodynamic properties of teratogenic agents and more basic knowledge of embryonic biochemistry before we will be in a position to explain species differences in response to chemical teratogens.

I should like to hear the opinion of Prof. Tuchmann-Duplessis about this intriguing problem.

H. Tuchmann-Duplessis, Paris

À S. Fabro: The problem Doctor Fabro has raised; "the variable effects with the same compound in different species" is one of the most puzzling for biologists.

I am sorry I have no answer to the question, and I am afraid that other people will be as embarrassed as I am. The variability of reactions of different species is not a particular aspect of teratology: it is common fact in pharmacology.

Only in a few cases an explanation could be found, differences in the metabolic fate of certain drugs according to the species, could be demonstrated.

In teratology it will be more difficult to find an interpretation because the drug can act not only directly but through one of its metabolites or by impairing placental function. Or there are various morphological types of placentas according to the various species.

D. O. E. GEBHARDT, Utrecht

To Z. MADJEREK: The problem whether present methods of testing drugs for teratogenic side effects are an adequate safeguard, i.e. whether their application will prevent another thalidomide disaster must I believe be answered in the negative. An example from the literature will make this point clear. In a very thorough study on the pharmacology of Diamox (acetazolamide), a specific inhibitor of carbonic anhydrase (T. H. MAREN et al.: Bull. Johns Hopk. Hosp. *95*, 199–255 [1954]), it was shown that the drug had no influence on pregnancy in the rat. Also KAUFMANN (in: Medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen, Symposium Liestal p. 82, Karger, Basel/New York 1964), could not find any teratogenic effect of Diamox on pregnant rats. Recently, however, W. M. LAYTON et al. (Science *149*, 306–308 [1965]) found deformities of the right forelimb in offspring of rats given Diamox during pregnancy. It is difficult to explain these different results. It shows how careful one must be in interpreting the outcome of reproduction studies.

To KÖHLER: I was interested to learn from your study on different types of limb malformations in mice that the sensitive phase for the induction of polydactylism is found to lie before the phase for oligodactylism.

In a study on the effect of teratogenic agents on limb regeneration in amphibians (Ambystoma mexicanum), Dr FABER and myself have found a similar phase difference. If one gives the Mexican axolotl within a week after amputation through the humerus, a single oral dose of 1 mg aminopterin, postaxial polydactylism is observed in about 30% of the cases. Administration of aminopterin two weeks after amputation gives in 100% of the regenerates oligodactylism.

CECILIA LUTWAK-MANN, Cambridge

First, I would like to confirm Dr. ZIMMERMANN's observations in respect of E 39 Bayer, in relation to rabbit embryos. Several years ago we have shown and illustrated the effect of this alkylating agent on rabbit blastocysts; E 39, administered maternally, rapidly destroys both the embryo proper and the trophoblast, and we place it in the category of most potent embryotoxic agents.

Next, I would like to make the following point. It might perhaps appear, from Dr. ZIMMERMANN's account, that in the course of cleavage the rabbit embryo is not accessible to exogenous agents. That, of course, is not so, because again, we have demonstrated some time ago, that the zygote in the oviduct can be rapidly arrested in its development, by a large number of maternally transmitted embryotropic agents. We feel that from the medical point of view it is most important to realize how sensitive the mammalian embryo is to foreign factors right from the beginning of its development.

W. ZIMMERMANN, Freiburg i. Br.

An C. LUTWAK-MANN: Auch wir fanden, wie gesagt, daß E 39 eine sehr hohe Wirkung ausübt. Allerdings ist die Wirkung dieses Carcinostatikums stark dosisabhängig. Anders wäre seine therapeutische Verwendung kaum verständlich.

Wir haben hier nur über zwei ganz bestimmte Applikationszeiten berichtet. Es sollte daraus nicht der Eindruck entstehen, daß teratogene Substanzen oder auch andere Einwirkungen vor 70 h p.c. keinen Einfluß auf die Entwicklung auszuüben vermögen. Im Gegenteil, wir haben experimentell nachgewiesen (unveröffentlicht), daß die Injektion teratogener Substanzen, wie z. B. Actinomycin, auch zwischen Deckakt und Ovulation zu Störungen führt.