

# Diskussion

Objektyp: **Group**

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: **28.04.2024**

## **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.

## DISKUSSION

*J. Rickenbacher* (Zürich): In unseren Versuchen mit Contergan-Tropfen am Hühnerkeimling fanden wir Nekrosen im Extremitätenblastem 4 Tage alter Embryonen. Das Auftreten der Nekrosen war dosisabhängig und sie lagen immer im proximalen Teil der Extremitätenknospen. Hier beginnt beim 4 Tage alten Hühnchen die Differenzierung des Blastems, während das weitere Wachstum an der Extremitätenspitze erfolgt. Eine solche Nekrose im proximalen Blastem kann, wenn vom Foetus keine Regeneration erfolgt, das Initialstadium einer Phokomelie darstellen. Diese Nekrosen sind in unseren Versuchen aber nicht Ausdruck einer spezifischen Thalidomidwirkung, da sie auch mit der leeren Trägersuspension der Contergan-Tropfen ohne Thalidomid in der gleichen Frequenz auftreten. Die Versuche zeigen jedenfalls, daß das Extremitätenblastem zu Beginn der Differenzierung eine besondere Empfindlichkeit aufweist und der Stoffwechsel lokal derart gestört werden kann, daß Zellen zugrunde gehen, die dann für die Ausgestaltung einer normalen Gliedmaße fehlen.

*Kl. Goertler* (Heidelberg): Die Befunde von Herrn *Rickenbacher* komplizieren die Deutung der Thalidomid-Experimente, denn die beobachteten menschlichen Mißbildungen werden auf die Einnahme der *Thalidomid-Tabletten* bezogen, während die *Thalidomid-Tropfen* weitaus seltener gebraucht wurden. – Wir verwendeten in unseren ersten Experimenten Thalidomid in Form von Contergan-Tropfen und konnten in der ersten Serie Mißbildungen erzielen. Als wir später die Thalidomid-Substanz in Carboxymethylcellulose bzw. in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt applizierten, traten bei gleicher Dosierung keine Mißbildungen mehr auf. Wir nehmen an, daß das Thalidomid ein *Mesenchymgift besonderer Prägung* ist. In unseren Experimenten haben wir Hühnchenembryonen zu verschiedenen Zeiten nach gesetzter Schädigung untersucht, um den «zeitlichen Längsschnitt» durch das pathologische Geschehen zu erfassen. Wir fanden vereinzelt Nekrosen, die aber nicht sehr eindrucksvoll waren und sich nicht mit völliger Sicherheit gegen die normalerweise vorkommenden «physiologischen Nekrosen» abgrenzen ließen. Vielleicht haben wir zu niedrig dosiert. – Wir dürfen jetzt annehmen, daß auch das Hühnchen thalidomidempfindlich ist, wenn auch nach extrem hoher Dosierung. Wenn dennoch nicht oder nur selten eine Mißbildung entsteht, dann könnte eine starke Regenerationsfähigkeit des Hühnchens zugrunde liegen, die einen entstandenen Schaden optimal ausgleicht. Vielleicht beziehen sich die Differenzen zwischen den einzelnen Tierarten weniger auf die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber einer Noxe als auf ungleiche regenerative Potenzen: Bei gut ausgebildeter Fähigkeit zum Ersatz des verlorengegangenen Gewebes, die genetisch gesteuert sein kann, ist ein geheilter Gewebsschaden u. U. nicht mehr nachweisbar.

*J. Rickenbacher* (Zürich): Wir glauben nicht, daß die beobachteten Nekrosen auf den Eingriff als solchen zurückgehen, da wir sie in andern Versuchsserien nicht gefunden haben und sie dosisabhängig sind. Die applizierte Dosis ist allerdings für einen Hühnerkeimling hoch. Wir injizierten 0,1 cm<sup>3</sup> der unverdünnten und bis zu 1:1000 verdünnten Contergan-Tropfen in die Subgeminalhöhle.

*G. Wolf-Heidegger* (Basel): Da die Schädigung des Embryos nach allem weitaus mehr vom Zeitpunkt der Einwirkung als von der Art der einwirkenden Noxe abhängen dürfte, würde es den Fragenden interessieren, ob neuere, hinreichend dokumentierte Beobachtungen bzw. Experimentalbefunde über die Wirkung des Äthylalkohols auf Embryonen vorliegen. Vor einem schweizerischen Gericht wurde vor kurzem ein Straffall verhandelt, bei dem ein medizinischer Aspekt zutage trat, den der Sprechende als hochinteressant bezeichnen möchte, auch wenn er sich bewußt ist, wie vorsichtig man mit der Bewertung eines Einzelfalles und mit der Ableitung von allgemein gültigen Schlüssen aus Einzelbeobachtungen sein muß: Bei einer normalen, angeblich erbgesunden Bauernfamilie hatte die Mutter nach der Geburt von zwei physisch und geistig

normalen Kindern akut zu trinken begonnen. In der Folge brachte sie ein zweieiiges Zwillingsspaar zur Welt, von dem Bruder und Schwester in gleichem Maß an angeborenem Schwachsinn leiden. Im vorliegenden Fall dürfte es sich, falls der Pressebericht stimmt, um eine direkte schädigende Einwirkung des Alkohols auf die Anlage des Zentralnervensystems beider Kinder in utero, und nicht um eine auf dem Umweg über eine Genschädigung verursachte Fehlentwicklung handeln.

*A. Giroud (Paris):* Les expériences avec l'alcool sur l'animal n'ont jamais donné de malformations, ni paru nocives. Par contre, des enquêtes cliniques chez des débiles mentaux, effectuées par *Desclaux*, ont montré l'influence néfaste de l'alcoolisme maternel pendant toute la gestation. Ceci appelle à poser la question des actions tardives spécialement sur l'histogénèse du système nerveux avec retentissement sur sa physiologie future. Expérimentalement des carences ont déterminé des déficiences fonctionnelles du système nerveux (mesurées par l'épreuve du labyrinthe). Il en a été de même du traitement par les rayons X pendant les stades tardifs de la gestation.

Ces actions tardives ne sont pas à proprement parler tératogènes, ne produisant pas de grosses perturbations morphologiques, mais déterminant seulement des troubles d'histogénèse. Ces accidents n'en sont pas moins à répercussions sociales graves.

*A. Jost (Paris):* La progestérone chimiquement définie et chimiquement pure ne masculinise pas le fœtus de rat ou de lapin, même à très forte dose. Les cas humains de masculinisation par la progestérone peuvent être interprétés de diverses manières a priori. Parmi celles-ci, se trouvent le degré de pureté de la substance utilisée et sa contamination par des androgènes. J'ai eu l'occasion de discuter de cette question avec *Wilkins* qui espérait pouvoir retrouver un échantillon de la progestérone utilisée dans ces cas, mais cela n'a pas été possible. Il est sûr que l'hormone naturelle qu'est la progestérone ne peut guère être soupçonnée de masculiniser les petites filles si elle est mise en œuvre à des doses physiologiquement raisonnables.

*H.-R. Wiedemann (Kiel):* Ich danke Herrn *Jost* für den durchaus berechtigten Hinweis auf die Schwierigkeiten und Gefahren der Nomenklaturverwirrung bei den Sexualhormonen und synthetischen Steroiden sowie besonders für die Mitteilung der sehr wichtigen Aussage von *Wilkins*, daß er für die Reinheit des angeblich schuldigen Progesterons nicht garantieren könne. Darüber, daß die Beobachtungen von *Bongiovanni* u. Mitarb. (1959), *L. Wilkins* (1960) und *Ashley* (1962) paradox sind, bin ich mir durchaus klar, doch glaubte ich, sie mit der gebotenen Vorsicht und unter Hinweis auf die Möglichkeit enzymatischer Abnormitäten bei Mutter oder Frucht erwähnen zu müssen.

Zu der interessanten Beobachtung Herrn *Wolf-Heideggers*: Eine «Blastophthorie» bei Alkoholikern ist m. W. mehr als fraglich; ein Beweis für Teratogenese durch Alkohol beim Menschen ist wohl nie erbracht worden. Im gegebenen Fall wäre ein ganzer Komplex von Faktoren zu prüfen; genannt seien nur das mütterliche Gebäralter und das Geburtenintervall sowie die Frage der Anwendung von Abortefazientien.

*R. Courrier (Paris):* Au sujet de l'action androgène de la progestérone, il faut signaler que les échantillons de progestérone ne sont pas toujours purs. Il y a sans doute aussi une certaine parenté entre progestatifs et androgènes, du fait en particulier, que beaucoup de progestatifs artificiels sont androgènes. Mais le bon sens indique que si la progestérone naturelle était aussi androgène, les femmes l'auraient démontré depuis longtemps.

*A. Werthemann (Basel):* Ich darf in diesem Zusammenhang an eine Beobachtung erinnern, welche ich im Jahre 1928 unter dem Titel «Über Impetigo herpetiformis Hebrae» veröffentlicht habe. Es handelte sich damals um die Mitteilung der Krankengeschichte und der pathologisch-anatomischen Befunde eines Falles von Impetigo

herpetiformis bei einer Neuntgebärenden kombiniert mit jahrealter parathyreopriver Tetanie im Anschluß an eine Strumektomie. Die Patientin ist damals schwanger geworden und hat während der Schwangerschaft wieder schwerste tetanische Anfälle bekommen, denen sie gegen Ende der Gravidität erlag. Bei der Untersuchung des Kindes, welches beinahe ausgetragen war, konnten die Zeichen der intrauterinen Erstickung festgestellt werden. Sodann fand sich eine hochgradige Kranialmalacie und eine starke Biegsamkeit der Rippen und der Röhre knochen. Histologisch ließ sich ein Bild erheben, bei welchem die Knochen eine Störung des apositionellen Wachstums der aus Bindegewebe hervorgehenden Knochen zeigten. Das Bild erinnerte stark an eine Osteogenesis imperfecta. Wir sprachen damals die Vermutung aus, daß das Fehlen der Epithelkörperchen infolge operativer Entfernung anläßlich einer Strumektomie bei der Mutter zu der Knochenwachstumsstörung des Feten geführt haben könnte. Die Arbeit ist vollkommen unbekannt geblieben, weil nach dem Titel lediglich die Impetigo herpetiformis Hebrae erwähnt war. Die Arbeit erschien im Archiv für Dermatologie 1929, S. 157.

*K. Baerlocher* (Basel): Es wird über eine Beobachtung von kongenitalen Mißbildungen (Pierre Robin-Syndrom) berichtet, die zeigen soll, wie schwer es oft für den Kliniker ist, bei einem Einzelfall und bei verschiedenen Möglichkeiten auf die vorliegende Ursache zu schließen.

Die Mutter des Kindes, das eine Gaumenspalte, Mikrognathie und Glossoptose aufweist, wurde in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten wegen schwerem chronischem Alkoholismus mit Tetraäthylthiuramdisulfid (TETD) behandelt. Daneben fanden sich aber im 1. Schwangerschaftsmonat noch andere evtl. teratogene Faktoren (Einnahme von Kopfwepulver, Dipyrin und Coffein enthaltend, und eine leichte Erkältung).

Die Wirkung von TETD besteht in einer Hemmung gewisser Leberenzyme, u. a. der Acetaldehydoxydase, was bei Alkoholeinnahme zu vermehrtem Acetaldehyd im Blut führt. Theoretisch käme eine Keimschädigung durch das Mittel selbst und seine Metabolite oder durch das bei Alkoholeinnahme vermehrte Acetaldehyd in Frage. Es kann zurzeit nichts über einen Zusammenhang der Mißbildungen mit der Einnahme von TETD ausgesagt werden. Aus der Literatur sind bisher keine Schädigungen durch TETD bekannt.

*H.-R. Wiedemann* (Kiel): Es dürfte sehr schwierig sein, die sehr interessante Beobachtung bei den anamnestischen Angaben einer derart komplex-ungünstigen Peristase aufzuklären, also einen Einzelfaktor, z. B. das Antabus, ätiologisch verantwortlich zu machen. Da das Pierre-Robin-Syndrom nach *Koenig* u. Mitarb. sehr häufig mit einer 17/18-Trisomie verknüpft sein soll, möchte ich eine Chromosomendifferenzierung in diesem Fall lebhaft empfehlen!

*H. de Watteville* (Genève): Im Anschluß an die Diskussionsbemerkung von Prof. *Jost* möchte ich an den Herrn Vortragenden eine weitere Frage stellen: In der Liste von Hormonen, die eine Virilisierung weiblicher Feten hervorrufen können, waren auch Hydroxyprogesteron und Stilboestrol aufgeführt.

Ich würde gerne erfahren, auf Grund welcher tierexperimenteller oder klinischer Beobachtungen die Aufnahme dieser beiden Hormone in obengenannte Liste erfolgte?

Hydroxyprogesteronester oder -derivate werden heute in großem Ausmaße bei der Behandlung drohender Fehl- oder Frühgeburten verabreicht. Meines Wissens liegen keine eindeutigen klinischen Mitteilungen über Virilisierung vor und diesbezügliche Tierversuche fielen negativ aus. Ähnlich liegen die Verhältnisse für Stilboestrol, welches seit vielen Jahren routinemäßig in verhältnismäßig großen Dosen an Schwangere mit drohender Fehl- oder Frühgeburt oder mit Toxämie oder Diabetes verabreicht worden ist. Es liegen Angaben vor, nach welchen eine solche Stilboestrolbehandlung nicht zu einer Erhöhung der Prozentzahl angeborener Mißbildungen geführt hat. Ebensowenig

sind mir Fälle bekannt, in denen Stilboestrol eine Virilisierung verursacht hat. Die eindeutige Abklärung dieser Frage ist von größter praktischer Bedeutung, da die genannten Stoffe mit hormonaler Wirkung heute noch allgemein während der Schwangerschaft gebraucht werden und nicht ohne Grund aus dem therapeutischen Rüstzeug des Geburtshelfers ausgeschlossen werden sollten.

*M. Jaccottet (Lausanne):* Toute enquête, menée auprès d'une femme en cours de grossesse et surtout après la naissance de l'enfant, doit s'entourer de très grandes précautions. Il ne faut pas courir le risque d'aggraver dans l'esprit de la mère (future ou présente) ce sentiment de culpabilité que l'on décèle si souvent chez elle, quand la grossesse n'a pas été normale ou quand l'enfant présente une anomalie quelconque. Ce faux sentiment de culpabilité est aggravé encore par les publications si nombreuses de vulgarisation de la médecine, souvent mal comprises. L'autre danger est que la femme soit accusée par d'autres que par elle-même d'une quelconque malformation, avec tout ce que cela entraîne de désorganisation de l'entente familiale et même de destruction de la famille. Je suis heureux de savoir que ce côté de l'enquête, dont nous parle le Prof. *Justin-Besançon*, est sérieusement envisagé. Si je me suis permis d'insister sur cette question, c'est parce que c'est le pédiatre qui en voit les suites parfois lointaines et souvent tragiques.

*R. Wenner (Liestal):* Ich bin froh zu hören, daß die von Prof. *Wiedemann* projizierte Tabelle über die Hormone mit teratogener bzw. virilisierender Wirkung auf den Foetus nicht von ihm stammt, sondern von Prof. *Overzier*. Prof. *Overzier* hat diese Tabelle am letzten deutschen Gynäkologenkongreß gezeigt, wurde wegen der Angabe der teratogenen Wirkung des reinen Progesterons dort stark angegriffen und mußte zugeben, daß die Angaben auf schwachen Füßen stehen. Wir Gynäkologen sind der Ansicht, daß das Progesteron selbst keine teratogene Wirkung haben kann, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Progesteron wird bei drohendem Abort in allen Monaten der Schwangerschaft seit über 20 Jahren gegeben, und zwar so häufig, daß, wenn eine virilisierende Wirkung wirklich bestünde, die vermännlichten weiblichen Neugeborenen in großer Zahl geboren sein müßten.

2. Seit der Einführung des Progesterons sind die während der Schwangerschaft verabreichten Mengen außerordentlich gestiegen; zuerst waren es  $\frac{1}{2}$ -1 mg täglich, heute geben gewisse Autoren bis zu 200 mg und mehr, ohne daß irgendwelche Störungen beobachtet worden sind. Wenn vereinzelte, virilisierte Neugeborene beobachtet worden sind, so ist deren Zahl sicher nicht größer als diejenige der Pseudohermaphroditen, die ohne jede Behandlung geboren werden.

3. Das reine Progesteron wird von der Placenta gebildet und gelangt in ebenso großen Quantitäten wie im mütterlichen Organismus via Nabelschnur zum Foetus, so daß der Embryo und später der Foetus über ein Enzymsystem verfügen muß, das dieses Progesteron inaktiviert: später bildet sich dieses System zurück, wenn es nicht mehr benötigt wird.

4. In Zusammenarbeit mit *Zander*, Köln, haben wir zeigen können, daß der Embryo tatsächlich über solche Enzymsysteme verfügen muß. *Zander* hat zuerst bei abdominalen Schwangerschaftsunterbrechungen markiertes Progesteron via Nabelvene in die Feten gespritzt und daraufhin nachweisen können, daß im Feten Progesteronmetaboliten gefunden werden, die bei der Frau nicht vorkommen. Und zwar erfolgt die Umwandlung des Progesterons in diese Metaboliten innert weniger Minuten.

Wir haben daraufhin zusammen mit *Zander* diesen Metaboliten in markierter Form, wiederum bei Schwangerschaftsunterbrechungen auf abdominalem Wege, in die Nabelschnurarterien injiziert, so daß es in die Placenta gelangte. 3 Minuten später wurden die Placenten aus den Uteri ausgeräumt, und *Zander* fand dann, daß daraus bereits wieder Progesteron geworden war.

Damit scheint erwiesen, daß der Fet das Progesteron in einen inaktiven Metaboliten umwandelt, der dann wieder zur Placenta gelangt und dort wieder zu Progesteron wird, so daß der Fet in den Produktionskreis des Progesterons eingeschlossen ist.

Es scheint also festzustehen, daß, wenn Progesteron virilisierend auf den Fet wirkt, es sich dabei wahrscheinlich nicht um eine übliche Progesteronwirkung, sondern um eine abnorme, infolge fehlender Ausbildung der entsprechenden Enzymsysteme handelt.

Wir Gynäkologen wären deshalb sehr dankbar, wenn vorerst die normalen, physiologischen Formen der Sexualhormone Progesteron und Oestradiol von der Liste der teratogenen Stoffe gestrichen würden.

*L. Justin-Besançon* (Paris): L'interrogatoire doit être mené avec le maximum de tact et de délicatesse, quand il s'agit d'évoquer, chez une femme qui vient d'accoucher d'un monstre, le rôle éventuel d'un médicament. Il vaut mieux, comme on le fait dans l'enquête prospective organisée par l'Institut National d'Hygiène, commencer par interroger sur les troubles ou les maladies que la femme a voulu traiter, ensuite on remonte à la thérapeutique utilisée.

*F. Koller* (Basel): Ich möchte die Frage stellen, ob etwas über eine eventuelle teratogene Wirkung der konzeptionverhütenden Hormonpräparate, die zur Geburtenregelung verwendet werden, bekannt ist.

*H. de Watteville* (Genève): Il a été démontré avec certitude par des expériences sur l'animal que l'administration continue de doses relativement élevées et dérivées de la 19-nor-testostérone entraîne un syndrome de virilisation chez des fœtus du sexe féminin.

Il s'agit essentiellement de malformations au niveau des organes génitaux externes et parfois du développement anormal des gonades.

Quelques observations analogues ont été faites après administration de gestagènes du type mentionné à des femmes, c'est pourquoi nous considérons formellement contre-indiqué d'employer de ces gestagènes en cours de grossesse. Certains auteurs, tels que *Wilkins*, ont même évoqué la possibilité d'une virilisation d'un fœtus féminin par l'administration, au début de la grossesse, de fortes doses de MAP (6d-méthyl-17-acétoxyprogesterone) ou de progestérone. Les observations cliniques des auteurs, qui ont utilisé largement la progestérone ou le MAP en cas de menace d'avortement ou d'avortements répétés, n'ont pas confirmé les craintes de *Wilkins*.

Quant à l'utilisation d'un combiné d'œstrogène et de gestagène de synthèse à fin contraceptive, il existe déjà quelques observations où, malgré un pareil traitement commencé trop tard ou mal suivi des grossesses sont survenues. Dans tous ces cas, les enfants étaient parfaitement normaux, cela probablement du fait que les doses des dérivés de la nortestostérone administrées, lors d'un pareil traitement contraceptif, étaient relativement modestes et que le traitement ne s'est pas poursuivi longtemps pendant la grossesse.

Quant aux œstrogènes de synthèse contenues dans les pilules contraceptives, il s'agit de substances pour lesquelles une action tératogène n'a jamais été mise en évidence.

*H.-R. Wiedemann* (Kiel): Ich habe aus den Voten der Herren *de Watteville* und *Wenner* gern gelernt, daß die Hormonbehandlung bei gewissen Abortgefahren von den Schweizer Kollegen (entgegen offenbar einigen meiner Landsleute) für zweifelsfrei effektiv und für unentbehrlich gehalten wird. Herr *Overzier* hätte die fraglichen Teile seiner von mir gezeigten Hormontabelle als solche hervorheben sollen. Auch ich halte reines Progesteron wie auch Stilboestrol in dem zur Rede stehenden Sinne für unter normalen Umständen schadlos. Besonders dankbar bin ich für den Hinweis auf die besonderen Enzymleistungen des Embryos.

Zu Herrn *Koller*: Wenn nach noch unerkannter Konzeption ein kontrazeptives Hormonpräparat protrahiert eingenommen wird, könnten Gefahren für die Frucht entstehen; entsprechende gesicherte Beobachtungen liegen jedoch m. W. nicht vor.

*R. H. H. Richter* (Bern): Als Ergänzung zur Problematik der möglichen maskulinisierenden Wirkung künstlicher Gestagene auf den Feten in utero darf sicher darauf hingewiesen werden, daß die Gefahr besteht, auch auf Steroide zu stoßen, die eine *feminisierende* Wirkung auf *männliche* Feten aufweisen. So hat *Neumann* als erster am 10. Symposium der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, 7.–9. März 1963 in Wien, über ein Progesteronderivat mit starker gestagener Wirkung, nämlich 1,2 $\alpha$ -Methylen-6-chlor-6-dehydro-17 $\alpha$ -acetoxyprogesteron, berichtet, dem solche feminisierende oder besser gesagt antiandrogene Eigenschaften zukommen.

Im Zusammenhang mit der Wirkung von Steroiden auf die fetale bzw. embryonale Entwicklung darf ich vielleicht erwähnen, daß wir seit längerer Zeit mit verschiedenen Pregnan- und Allopregnanderivaten Versuche an trächtigen Ratten durchführen. Wir fanden dabei u. a., daß das normale 5 $\beta$ -Pregnan-3 $\alpha$ ,20 $\alpha$ -diol, das als Hauptmetabolit des Progesterons im Urin schwangerer Frauen in großen Mengen ausgeschieden wird, die normale Entwicklung nicht zu schädigen vermochte, während mit einem Isomeren davon, dem 5 $\alpha$ -Pregnan-3 $\beta$ ,20 $\beta$ -diol die Feten derart geschädigt wurden, daß bis zu 80% abstarben und in der Folge ganz oder teilweise resorbiert wurden.

Zur Frage der teratogenen Wirkung von Chinin möchte ich unsere Versuche erwähnen, die wir an 4 verschiedenen Rattenstämmen durchgeführt haben. Wir verabreichten 50 bzw. 200 mg/kg KG Chininhydrochlorid auf peroralem, intraperitonealem oder intramuskulärem Wege und sahen keine signifikante Schädigung auf die fetale Entwicklung. Wir fanden einzig 2 Feten (von insgesamt etwa 700), welche verschiedene Mißbildungen, in auffallender Weise beide eine Encephalocele, aufwiesen. Ob diese Schädigungen tatsächlich durch das verabreichte Chinin entstanden sind, können wir natürlich nicht mit Sicherheit sagen, doch ist immerhin auffallend, daß wir bisher niemals solche Mißbildungen bei den Feten von Kontrollmuttertieren oder in unseren eigenen Zuchten gefunden haben.