

A. ARBAB-ZADEH (Düsseldorf): Toxische und teratogene Wirkungen des Thalidomid.

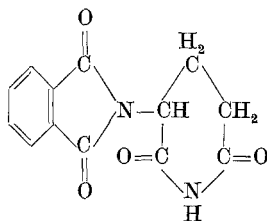
Thalidomid oder K 17¹ ist bekanntlich der Wirkstoff vieler Medikamente — darunter auch des Contergan — gewesen, die von 1957 bis 1961 in vielen Ländern der Erde in den Handel gebracht wurden.

Diesem Wirkstoff wurden erstmalig 1960 von BURLEY², FLORENCE³ u. a.⁴ aufgrund klinischer Beobachtungen nach längerem Conterganverbrauch eine Art toxische Polyneuropathie und 1961 von MCBRIDE⁵, LENZ⁶ u. a.⁷ aufgrund retrospektiver Untersuchungen eine teratogene Eigenschaft zugeschrieben.

Bezüglich der toxischen Wirkung haben die klinischen Erfahrungen von BAY⁸, BECKER⁹, FRENKEL¹⁰, RAFFAUF¹¹, SCHEID¹² und VOSS¹³ gezeigt, daß die polyneuropathischen Erscheinungen sich in der überwiegenden Zahl der Fälle bei Frauen intra oder post Klimakterium bemerkbar machen. Es ist vor allem auffällig, daß kein einziger Fall bekannt ist, daß Kinder oder Jugendliche von solchen Erscheinungen betroffen wurden, obwohl Fälle bekannt sind, bei denen Kinder und Jugendliche ebenfalls jahrelang mit Contergan oder mit anderen thalidomidhaltigen Präparaten behandelt wurden.

Das klinische Bild der polyneuritischen Erkrankungen besteht hauptsächlich aus einer Art von sensibler Neuritis mit Ausfall der Archillen-

¹ Chemische Formel für Thalidomid:
alpha-[N-phthalimido] glutarimide:



- ² BURLEY: Is Thalidomide to blame? *Brit. med. J.* **1961I**, 130.
³ FLORENCE: Is Thalidomide to blame? *Brit. med. J.* **1960II**, 1954.
⁴ SHAFAR, J.: *Brit. med. J.* **1960I**, 829. — KUENSSBERG, E., J. SIMPSON, and J. STANTON: Is Thalidomide to blame? *Brit. med. J.* **1961I**, 291.
⁵ MCBRIDE: *Lancet* **1961II**, 1358, *Med. J. Aust.* **2**, 1030 (1961).
⁶ LENZ: *Dtsch. med. Wschr.* **52**, 2555 f., 2559 (1961); *Lancet* **1962I**, 45.
⁷ KÖHLER, FISCHER, and DUNN: *Lancet* **1962I**, 326. — WILLMANN and DUMOULIN: *Brit. med. J.* **1962I**, 477. — DEVITT u. KENNY: *Lancet* **1962**, 730.
⁸ BAY: Gutachten (nicht veröffentlicht).
⁹ BECKER: *Nervenarzt* **32**, 321 (1961).
¹⁰ FRENKEL: *Med. Welt* **18**, 970 (1961).
¹¹ RAFFAUF: *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 935 (1961).
¹² SCHEID: *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 938 (1961).
¹³ VOSS: *Münch. med. Wschr.* **103**, 1431 (1961).

reflexe und Paraesthesie im Bereiche der unteren Extremitäten, welche später auch im Bereiche der oberen Extremitäten auftauchen.

Im Zusammenhang mit der teratogenen Wirkung des Thalidomid haben retrospektive Untersuchungen von LENZ¹⁴ ergeben, daß eine überwiegende Anzahl der Mütter der mißgebildeten Kinder während ihrer Schwangerschaft Contergan eingenommen hatten. Weitere prospektive Untersuchungen haben zwar eine Verbindung zwischen Contergan und Mißbildungen bis zum gewissen Grade bestätigt, konnten aber das Thalidomid nicht einzig und allein für die Embryopathien verantwortlich machen, weil sich herausstellte, daß es einerseits auch typisch mißgebildete Kinder gegeben hat, deren Mütter während der Schwangerschaft keine thalidomidhaltigen Präparate eingenommen hatten und daß es andererseits Mütter gegeben hat, die in der kritischen Zeit der Schwangerschaft Contergan eingenommen hatten und von gesunden Kindern entbunden wurden¹⁵. Auch im Zusammenhang mit den beobachteten Polyneuropathien wurden Fälle bekannt, bei denen es nach jahrelanger Thalidomideinnahme zu keinen Nebenwirkungen gekommen ist.

In Anbetracht dieser Tatsachen muß geprüft werden, ob nicht neben dem Thalidomid auch andere endogene oder exogene Noxen beim Zustandekommen der Mißbildungen eine Rolle spielen. Insbesondere erscheint die Frage berechtigt, ob und inwieweit sich inzwischen die kausalen Zusammenhänge zwischen den geschilderten toxischen und teratogenen Erscheinungen und dem Thalidomid im Tierexperiment bestätigt haben.

Hinsichtlich der thalidomidbedingten Polyneuropathien haben die wenigen diesbezüglich veröffentlichten Tierversuche keinen positiven Befund erbracht¹⁶. Eigene Versuche an 48 Meerschweinchen, die 10 Monate lang täglich 500 mg/kg Thalidomid-Reinsubstanz p. os und i. p. erhielten, haben zu keinen pathologisch-anatomisch feststellbaren Veränderungen des Rückenmarks oder der großen Nervenstämmen geführt¹⁷.

Inwieweit nun die bisherigen Tierversuche die teratogene Wirkung des Thalidomid bestätigen konnten, zeigen folgende Tabellen.

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse nahezu aller Tierversuche, die in der ganzen Welt bis September 1964 veröffentlicht wurden, zusammengefaßt. Die Tabelle soll das Konzentrat von 153 wissenschaftlichen Ver-

¹⁴ LENZ: Dtsch. med. Wschr. 52, 2555 f. (1961). — Lancet 1962I, 45.

¹⁵ Siehe u. a. SALLER u. UNGLAUB: Über die Häufigkeit von Mißbildungen in Bayern. Münch. med. Wschr. 26, 1219 (1962). — SMITHELLS: Thalidomide and congenital obnormalities. Lancet 1962I, 591. — SCHÖNENBERG: Ann. paediat. (Basel) 200, 60 (1963).

¹⁶ Siehe hierzu OSTERLOH/LAGLER: Zur Verträglichkeit von N-Phthalyl-Glutaminsäure-Imid. Arzneimittel-Forsch. 10, 985 ff. (1960), aber auch Arzneimittel-Forsch. 9, 745 ff. (1959).

¹⁷ Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden in Kürze veröffentlicht.

Tabelle 1

Art der erzeugten Mißbildungen	Ratten	Kaninchen	Mäuse	Schweine	Rh-Affen	Katzen	Bebrütete Hühner Eier	Meerschweinchen	Andere Tierarten	Kontrolltiere
Amelie	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Phokomelie	—	0,12	0,2 ?	—	—	—	—	0,1	—	—
andere Extremitäten-Mißbildungen	1,5	10	1	—	—	0,5	2,5	0,4	0,5	2
Ohrmuschel-Mißbildungen	2	—	1,5	—	2,5	0,5	—	—	—	2,6
Magen-Darm-Atresie	1,5	2	1	0,35	—	—	—	2	—	0,5
Schwanzanomalie	0,9	—	2	—	—	—	—	—	—	1
präntales Absterben und fetale Resorption	31	22	26	10	11	—	18	15	10	2,5
sonstige Mißbildungen	8	9	12,5	0,5	—	0,1	15	2	5	2

öffentlichungen von über 300 Autoren darstellen, die insgesamt über 5000 Tiere zum Versuchszwecke verwendet hatten. Die erzeugten Mißbildungen sind in dieser Tabelle im Prozentverhältnis zu der gesamten Zahl der jeweilig verwendeten Tierart mit einer relativen Genauigkeit angegeben worden. Die Kontrollrubrik der Tabelle zeigt die beobachteten Mißbildungen bei Kontrolltieren, die lediglich mit Aqua destillata oder mit irgendeinem Placebo behandelt worden sind und mit Sicherheit kein Thalidomid erhalten haben. Unterschiedliche Untersuchungsmethoden, Dosis, Applikationsform und -dauer wurden bei dieser Zusammenstellung im Interesse einer übersichtlichen Veranschaulichung nicht berücksichtigt.

Aus dieser Tabelle ist zu entnehmen, daß eine Reproduzierung der beim Menschen beobachteten Mißbildungen im Tierexperiment verhältnismäßig wenig gelungen ist. Vor allem ist eine systematische Erzeugung von Mißbildungen von keinem der Wissenschaftler beschrieben worden. Ferner ist festzuhalten, daß unter allen Tierarten hier und da sog. Spontanmißbildungen vorkommen, welche im Fall der Thalidomid-Tierversuche wegen der außerordentlich großen Anzahl der verwendeten Tiere nicht außer acht gelassen werden dürfen. Die Tabelle 1 zeigt auch, daß die Kontrolltiere, die mit Sicherheit kein Thalidomid erhalten hatten, auch eine Reihe von Mißbildungen unterschiedlicher Art aufwiesen. Es darf an dieser Stelle nicht der Anschein erweckt werden, daß das Thalidomid bei den Mißbildungen keine Rolle spielt. Eine bei allen Tierarten festgestellte erhebliche Verminderung der Wurfzahl und ein entsprechend großes Frühabsterben der Foeten steht mit dem Thalidomid in ursächlichem Zusammenhang. Je größer die verabreichte Dosis war, um so mehr

Erscheinungen dieser Art wurden bei fast allen Tierversuchen festgestellt. In einer Reihe von Massenversuchen an Meerschweinchen konnten wir die Ergebnisse der Tabelle 1 weitgehend bestätigen. In zweieinhalb-jähriger Versuchszeit wurde die Thalidomidwirkung unter verschiedensten Versuchsmethoden an vier aufeinanderfolgenden Generationen beobachtet.

Tabelle 2

Applikation: per os, per Sonde und intraperitoneal. Tiergewicht. 350—430 g										
Gruppe von je 12 Tieren	Untergruppe von je 6 Tieren	Dosis mg/kg	Dauer der Applikation vor der Kopulation (geschätzt)	Dauer der Applikation nach der Kopulation (geschätzt)	Extremitäten-mißbildungen	Andere äußere Mißbildungen	Innere Mißbildungen	Zahl der Würfe	Zahl der pränatal abgestorbenen Foeten	Zahl der eingegangenen Tiere
I	A	1	7 Tage	7 Tage	—	—	—	10	—	—
	B	5	1 Tag	14 Tage	—	—	—	9	—	—
II	A	25	7 Tage	7 Tage	—	—	—	9	—	—
	B	100	1 Tag	14 Tage	—	2	—	4	—	—
III	A	250	7 Tage	7 Tage	—	—	—	3	1	—
	B	250	1 Tag	7 Tage	—	—	3	6	—	1
IV	A	250	7 Tage	21 Tage	—	—	—	3	—	—
	B	250	1 Tag	30 Tage	—	—	—	1	3	3
V	A	250	7 Tage	45 Tage	—	—	—	1	3	—
	B	250	7 Tage	60 Tage	—	—	1	3	9	—
VI	A	1000	7 Tage	—	—	—	1	12	8	—
	B	1000	—	7 Tage	—	—	2	6	8	—
VII	A	1000	5 Tage	5 Tage	—	—	—	3	2	1
	B	1000	—	10 Tage	—	—	—	2	8	—
VIII	A	5000	5 Tage	5 Tage	—	1	—	1	6	—
	B	5000	—	10 Tage	—	—	—	—	8	—
Kontrolle		—	—	—	1	1	—	41	—	—

Wir hatten 9 Gruppen von Meerschweinchen, bestehend — bis auf Ausnahme der Gruppe 9 — je aus 10 jungen Weibchen und 2 Böcken. Die Gruppe 9 bestand aus 6 Weibchen und 6 Böcken. Die Gruppen 1 bis 8 wurden in je 2 Untergruppen, bestehend aus je 6 Tieren (5 Weibchen und 1 Bock), unterteilt. Alle Tiere der Gruppen 1 bis 8 wurden unter verschiedenen Versuchsmethoden mit Thalidomid behandelt und die Thalidomidverabreichung an 4 aufeinanderfolgenden Generationen in der Weise, wie in Tabelle 2 angegeben wurde, fortgeführt. In Gegenüberstellung zur Tabelle 1 läßt sich auch hier die abortive Wirkung des

Thalidomid klar erkennen. Mißbildungen in der beim Menschen beobachteten Form wurden nicht festgestellt; nur bei einem Kontrolltier, das mit Sicherheit kein Thalidomid erhalten hatte, stellten wir eine starke Deformierung und Verkürzung der vorderen Pfoten fest.

Die Tatsachen, daß den Wissenschaftlern eine systematische Erzeugung der Mißbildungen im Tierversuch nicht gelungen ist und daß die Ergebnisse der retrospektiven und prospektiven Untersuchungen keine Klarheit verschaffen, lassen den Schluß zu, daß sowohl beim Menschen als auch beim Tier neben Thalidomid noch andere exogene oder endogene Faktoren beim Zustandekommen der Mißbildungen eine Rolle spielen müssen.

Bekräftigt wird diese Annahme durch die Tatsache, daß es ähnliche Mißbildungen in der Geschichte der Medizin immer wieder gegeben hat. In diesem Zusammenhang braucht man lediglich das Werk von AMBROISE PASÉ aus dem Jahre 1585 zu erwähnen, das in Bild und Schrift hierüber berichtet¹⁸.

Auch die Erkenntnis, daß die thalidomidbedingten Polyneuropathien besonders bei älteren Frauen vorkommen, bei denen eine hormonelle Dysregulation und Stoffwechselstörung eher angenommen werden kann, spricht für die Existenz anderer mitspielender Faktoren¹⁹.

Es ist daher unbedingt erforderlich — nachdem die exogene Noxe Thalidomid dank der Aufmerksamkeit von LENZ u. a. aus dem Handel gezogen wurde — nach anderen Faktoren zu forschen, die für die Entstehung von Mißbildungen ebenso verantwortlich sind.

Tierexperimentell scheint es uns gelungen zu sein, auch einen Anhaltspunkt für die Existenz anderer Noxen gefunden zu haben. Wir haben, nachdem unsere hier geschilderten Untersuchungen mit Thalidomid zu keinem eindeutigen Ergebnis geführt hatten, eine neue Serie von Tierversuchen angelegt. Diesmal haben wir Blutserum bekannter Mütter und Väter, die ein sog. „Contergankind“ haben, mit Thalidomid zusammen intraperitoneal und per os verabreicht. Die Versuchstiere wurden dadurch gleichzeitig mit Menschenserum immunisiert. Der erste Wurf dieser Serie, bestehend aus vier Tieren, kam am 29. September 1964. Drei der Tiere waren tot. Sie zeigten äußerlich Extremitätenmißbildungen in der Form, in der man sie auch bei den Menschen beobachtet hat (s. Röntgenaufnahme). Das vierte Tier lebte vier Tage. Bei ihm fehlte das äußere linke Ohr. Wir versuchen z. Z. diese Mißbildungen bei einer größeren Anzahl von Tieren zu reproduzieren. Falls uns dieses gelingen

¹⁸ PARÉ, A.: Paris 1585.

¹⁹ Vgl. u. a. FRENKEL, H.: Med. Welt 18, 970 ff. (1961). — RAFFAUF, H.: Dtsch. med. Wschr. 86, 935 f (1961). — BROSER, F.: Med. Klin. 57, 53 ff. (1962). — SIMPSON, J.: Brit. med. J. 1961 II, 1287.

sollte, werden sich hieraus neue Aspekte in Zusammenhang mit der Ätiologie der Mißbildungen ergeben.

Summary

The results of retrospective and prospective surveys as well as the results of animal experiments were investigated in a short review in regard of the toxic and embryopathic effects of Thalidomide. The author has given Thalidomide to a lot of guinea-pigs intraperitoneally over four generations and could not produce any abnormalities. In other series of animal experiments with Thalidomide combined with human serum he has produced in all cases abnormalities of the extremities like phocomelia (which had been observed in human cases). The author believes that not only Thalidomide but the combination of Thalidomide with other internal or external factors must be taken in account for the abnormalities.

Dr. jur. Dr. med. A. ARBAB-ZADEH
 Institut für gerichtliche Medizin
 der Medizinischen Akademie
 Düsseldorf, Moorenstraße 5

W. JANSSEN (Heidelberg): Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage des Corticosteroidschadens.

Der erste Eindruck mag dahin gehen, daß Schäden durch Hormone der Nebennierenrinde (NNR) für die Gerichtsmedizin von untergeordneter Bedeutung sind. Die rasch zunehmende Verbreitung der Corticoidtherapie und die ständige Weiterentwicklung der Hormonpräparate haben es aber mit sich gebracht, daß auch unser Fach in zunehmendem Maße, z. B. im Rahmen der Todesursachenermittlung, mit solchen Therapieschäden in Berührung kommt. Am meisten bekannt sind hier die Entstehung von Magenulcera (ALLANBY, FENTRESS u. Mitarb., HIRSCHOWITZ u. Mitarb., KELLOCK u. SCLARE, GUMPEL u. Mitarb., PAPAGEORGIOU u. a.), der Hypercortisonismus (HENCH u. Mitarb., MOESCHLIN, SLOCUMB, LABHARDT, ZSCHIESCHE u. a.), die Störungen im Wundheilungsverlauf und die Abwehrminderung (NEUDECK, SCHÖN und FINKE u. a.), sowie die mitunter tödlichen Störungen im Elektrolythaushalt und die akuten Entzündungserscheinungen (FRAZER u. Mitarb., LABHARDT, SIEGENTHALER u. ISLER). So hatten wir einen Fall zu begutachten, in dem ein Mann nach plötzlicher Verweigerung weiterer Corticoidbehandlung innerhalb sehr kurzer Zeit unter krisenartigen Addisonerscheinungen verstarb (S. 302/61). — Im übrigen ist das klinische und medizinisch-experimentelle Schrifttum der unerwünschten und schädlichen Corticoidwirkungen in letzter Zeit so angewachsen, daß es nur