

## Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bei thalidomidgeschädigten Kindern \*

**Fritz Immeyer**

Die Ursachen der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten sind weitgehend ungeklärt. Für eine Beteiligung von Erbfaktoren an ihrer Ätiologie spricht:

1. Das fast regelmäßige Vorkommen von LKG-Spalten bei der D-Trisomie.
2. Die Häufung von LKG-Spalten bei den Kindern und Geschwistern von Probanden mit LKG-Spalten. Die Häufung von isolierten Gaumenspalten bei den Verwandten von Patienten mit isolierten Gaumenspalten.
3. Die häufigere Übereinstimmung der LKG-Spalten bei EZ als bei ZZ.
4. Das Vorkommen von LKG-Spalten im Rahmen seltener erblicher Syndrome, die auf einzelnen Genen beruhen:
  - a) dominante Lippenfisteln mit LKG-Spalten oder isolierten Gaumenspalten,
  - b) rezessive Kniepterygien mit LKG-Spalte,
  - c) rezessiver diastrophischer Zwergwuchs mit Gaumenspalte,
  - d) das X-chromosomal dominante oro-digitofaciale Syndrom mit Gaumenspalte.

Für eine Beteiligung exogener Einflüsse spricht:

1. Die häufige Diskordanz bei EZ.
2. Die Kombination mit «amniogenen» Extremitätenmißbildungen, wobei jeder Hinweis auf Erbllichkeit fehlt.
3. Vielleicht eine Häufung bei Kindern diabetischer Mütter.

Bisher konnten keine bestimmten exogenen Faktoren mit der Entstehung von LKG-Spalten beim Menschen ursächlich in Verbindung gebracht werden.

Die folgenden Faktoren, die mit anderen Mißbildungen beim Menschen in Zusammenhang gebracht worden sind, haben anscheinend keine ursächliche Beziehung zu LKG-Spalten:

Rötelnvirus, andere Viruskrankheiten, ionisierende Strahlen, die den Embryo treffen, Kriegszeit und Nachkriegszeit, Alter der Mutter.

Isolierte Gaumenspalten können bei Mäusen mit Cortison hervorgerufen werden.

---

\* Diese Arbeit wurde der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg als Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin vorgelegt.

Möglicherweise sind einzelne Fälle von isolierter Gaumenspalte beim Menschen, die nach hochdosierter Cortisonbehandlung in der Frühschwangerschaft aufgetreten sind, auf das Cortison zurückzuführen. Jedenfalls handelt es sich hier, wenn überhaupt ein Zusammenhang angenommen werden kann, um eine seltene Komplikation, die gewöhnlich bei Cortisonbehandlung in der Schwangerschaft nicht eintritt.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob ein Zusammenhang zwischen LKG-Spalten und Thalidomid besteht.

### **Häufigkeit der LKG-Spalten**

Über die Häufigkeit der LKG-Spalten finden sich in der Literatur zahlreiche, beträchtlich voneinander abweichende Angaben zwischen  $0,6^0/_{00}$  und  $2,3^0/_{00}$ . Der durchschnittliche Wert von zehn verschiedenen Statistiken betrug  $1^0/_{00}$  (F. Steinger, 1940).

Die Häufigkeit der LKG-Spalten scheint in den letzten Jahren etwa gleich geblieben zu sein (Lenz und Knapp, 1962).

### **LKG-Spalten in Verbindung mit anderen Mißbildungen**

Unter den Mißbildungen, die zusammen mit einer LKG-Spalte vorkommen, sind Fehler in der Ausbildung der Gliedmaßen besonders zahlreich.

Nach der Häufigkeit des Vorkommens geordnet, fanden sich: Polydaktylien, « Amputationen » von Fingern, Radiusdefekte, « Amputationen » von Armen oder Beinen. Da Radiusdefekte insgesamt selten (Schnelle, 1875), bei Patienten mit LKG-Spalte dagegen relativ häufig beobachtet wurden, weist diese Verbindung auf einen inneren Zusammenhang hin. (Haymann, 1903 und Kümmel, 1895).

Die sehr seltene Tetrphokomelie ist auffallend häufig mit einer LKG-Spalte kombiniert. Von elf beschriebenen Fällen hatten neun eine LKG-Spalte, drei als weitere Fehlbildung eine Clitorishypertrophie (Appelt, Gerken und Lenz, 1966).

Über Ohrmißbildungen in Verbindung mit einer LKG-Spalte wurde in der Literatur kaum berichtet. Unter den von Appelt, Gerken und Lenz angeführten Tetrphokomelifällen waren zwei mit Ohrmißbildungen. Eine besondere Form der Mikrotie mit Atresia auris hat Hanhart beschrieben. Sie war in der schwersten Ausprägung gewöhnlich mit einer Gaumenspalte oder einem steilen Gaumendach kombiniert. Die Ohrmißbildung war zu 85% einseitig und zu 76% rechtsseitig (Hanhart, 1949).

### **Thalidomid und Mißbildungen**

Die sensible Phase des Embryo für Thalidomid reicht vom 34. bis zum 50. Tag nach dem ersten Tag der letzten Tegel (Lenz und Knapp, 1962).

Innerhalb dieser Zeitspanne besteht eine Abhängigkeit der Art der Mißbildung vom Zeitpunkt der Thalidomideinnahme:

	Sensible Phase	Maximum
Anotie	34.-38. Tag	35. Tag
Daumenagenesie	35.-40. Tag	37. Tag
Amelie der Arme	38.-43. Tag	38.-40. Tag
Hüftdysplasie	38.-48. Tag	41.-43. Tag
Phokomelie der Arme	38.-47. Tag	44.-45. Tag
Radiusedaplasien	39.-45. Tag	43.-45. Tag
Phokomelie der Beine	42.-47. Tag	44.-47. Tag
Strahldefekte der Beine	45.-47. Tag	44.-45. Tag

Die sensible Phase wird definiert als die kürzeste Periode, innerhalb derer in jedem Fall die Mutter Thalidomid eingenommen hat, das « Maximum » als die Tage, an denen die meisten Mütter Thalidomid genommen hatten. Daher kann das « Maximum » z.T. ausserhalb der sensiblen Phase liegen, da eine Mutter eines Kindes mit Strahldefekt der Beine erst am 45. Tag angefangen hatte, Thalidomid zu nehmen, die meisten Mütter von Kindern mit Strahldefekten der Beine das Mittel aber am 44. und 45. Tag genommen hatten.

Es fanden sich ferner Mißbildungen der Nieren, Pylorusstenose, Aplasie der Gallenblase und der Appendix, Herzfehler und Hämangiome an Stirn, Nasenspitze und Oberlippe.

Von 52 Fällen von Ohrmißbildungen mit thalidomidpositiver Anamnese waren 67% beidseitig, von 68 Fällen mit thalidomid-negativer Anamnese dagegen nur 33%. Beide Ohren waren meist unterschiedlich stark befallen. Eine Spaltmißbildung fand sich bei Ohrmißbildungen mit thalidomid-positiver Anamnese in 15,8%, mit thalidomid-negativer Anamnese in 18,4% (Kittel und Saller, 1964).

Bei der Angabe 15,8% handelt es sich allerdings wohl um einen Druckfehler, da keine ganze Zahl 15,8% von 52 Fällen ergibt. Acht Fälle würden 15,4% ergeben, drei Fälle, was wahrscheinlicher ist, 5,8%.

Fogh-Andersen weist aufgrund zweier eigener Beobachtungen und Mitteilungen aus mehreren Ländern auf einen möglichen Zusammenhang von Thalidomid und der Entstehung von LKG-Spalten hin (Fogh-Andersen, 1966).

Unter 161 in Hamburg geborenen Kindern mit Mißbildungen vom Typ der Thalidomidembryopathie hatten vier eine LKG-Spalte oder Gaumenspalte. Weitere derartige Fälle wurden LENZ brieflich mitgeteilt. Auch in der Literatur sind vereinzelte derartige Beobachtungen beschrieben.

Nur in drei Fällen wurden die Eltern eingehend befragt. Bei den brieflichen Mitteilungen blieben Rückfragen zum Teil unbeantwortet, oder die Angaben waren unvollständig, besonders was den Zeitpunkt der Thalidomideinnahme betrifft.

Außer den Fällen mit anamnestischen oder morphologischen Hinweisen auf eine Thalidomid-Ätiologie werden eigene Beobachtungen und Fälle aus der Literatur aufgeführt, die LKG-Spalten haben und außerdem mehr oder weniger der Thalidomidembryopathie ähnlich sind, bei denen sich aber eine Thalidomid-Ätiologie

ausschließen lässt oder unwahrscheinlich erscheint. Eine morphologische Abgrenzung dieser Fälle und damit eine Stellungnahme zur Ätiologie ist nicht möglich, wenn nur die « thalidomid-verdächtigen » Fälle betrachtet werden.

Die Fälle wurden in die folgenden Gruppen eingeteilt:

I. Ein Zusammenhang mit Thalidomid ist aus morphologischen und anamnestischen Gründen sicher oder mehr oder weniger wahrscheinlich (Einundzwanzig Fälle).

II. Dieser Zusammenhang ist unwahrscheinlich (Zwölf Fälle).

III. Hamburger Beobachtungen mit begleitenden Mißbildungen, wie sie auch nach Thalidomid beobachtet werden, bei denen aber Thalidomid ausgeschlossen werden kann.

IV. In der Literatur vor Einführung des Thalidomid beschriebene Fälle von Radiusdefekt kombiniert mit Spaltbildungen.

### GRUPPE I

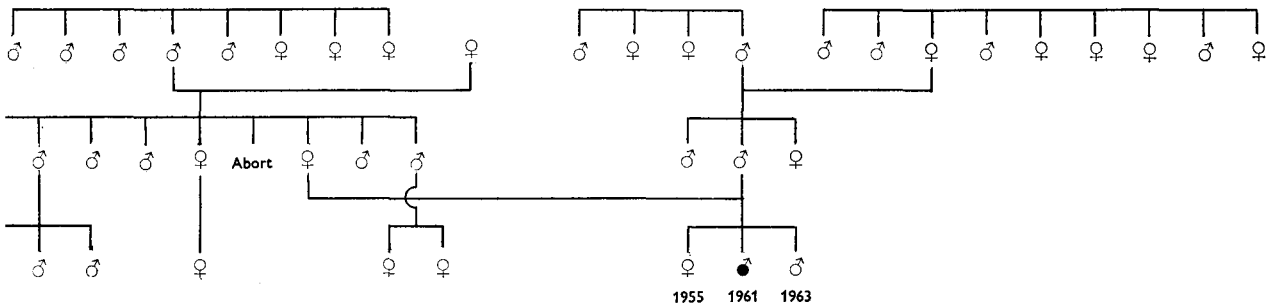
*Fälle mit Spaltmißbildungen, bei denen ein Zusammenhang mit Thalidomid aus morphologischen und anamnestischen Gründen sicher oder mehr oder weniger wahrscheinlich ist.*

FALL I. MN 610108.

#### Familienanamnese

Keine Blutsverwandtschaft, keine Mißbildungen.

#### Stammbaum:



#### Anamnese der Mutter

Geboren 1933. Als Kind keine auffälligen Krankheiten. 1946 Nierenbeckenentzündung. 1950 Magengeschwür, danach Gastritiden. Im selben Jahr wurde eine Anämie festgestellt. 1954 Tonsillektomie. 1959 Cystitis. 1961 und 1963 durch Nierenstein verursachte Beschwerden.

1955 Geburt eines gesunden Mädchens. 1961 Geburt eines mißgebildeten Knaben. 1963 Geburt eines gesunden Knaben. Keine Aborte.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 24.3.1960. In der Schwangerschaft keine Blutungen, kein Fieber, kein Erbrechen. Ernährung ohne Besonderheiten, viel Obst. Leichte Hausarbeit. Besondere Erlebnisse: Im neunten Monat Gasexplosion im Nebenhaus. Kein Schock oder dergleichen.

*Einnahme von Medikamenten*

In der Frühschwangerschaft wurden nach Aussage des Hausarztes folgende Medikamente eingenommen: Pernexin, B<sub>12</sub>-Fc/Plastulen, Iloban i.m., Systral, Furdantin, Buscopan. Contergan forte wurde verschrieben am 17.5.1960, 9.6.1960, 20.7.1960 und 4.11.1960, jeweils eine Originalpackung. Vor dem 17.5. hatte die Mutter Contergan forte ohne Rezept gekauft.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 8.1.1961, verstorben am 16.2.1961. Auszug aus dem Sektionsprotokoll: 56 cm großer, 3040 g schwerer männlicher Säugling. Sehr große Oberkiefer-, Oberlippen-, Gaumenspalte. Verlagerung der Ohren und äußeren Gehörgänge an den Kieferwinkel. Beiderseits hochgradige Hypoplasie der Ohrmuscheln. Dystopie der rechten Niere an den hinteren Beckenrand, geringe Hyperplasie der linken und Hypoplasie der rechten Niere. Aplasie der Gallenblase. Starke Ektasie des Magens. Hochgradige Pylorushypertrophie mit Pylorusstenose. Hypertrophie der übrigen Magenwand. Starke Blähung des Magens und Dünndarms. Rudimentäre Anlage des Wurmfortsatzes. Enorme Erweiterung des Rectums und unteren Sigmoids.

*Diskussion*

Bis auf die LKG-Spalte sind sämtliche Mißbildungen von der Art, wie sie bei Thalidomidschaden bekannt sind.

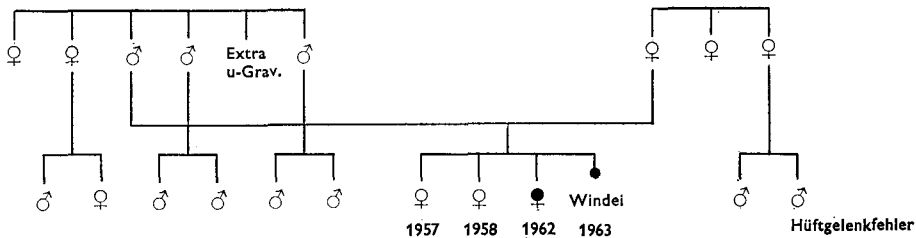
Aus dem Stammbaum ist keine erbliche Disposition für das Auftreten von Mißbildungen zu erkennen. Die Anamnese der Mutter gibt keinen Anhalt für eine andere Erklärungsmöglichkeit der Fehlbildungen als durch Thalidomid.

FALL 2. Sc. 629419.

*Familienanamnese*

Keine Blutsverwandtschaft, keine Mißbildungen.

*Stammbaum*



*Anamnese der Mutter*

Geboren 1930. 1952 Cystitis. Seit Anfang Juni 1962 kolikartige Schmerzen im rechten Oberbauch, Übelkeit, Erbrechen, Ikterus. Am 9.8.1962 Operation wegen Pankreatitis, Cholecystitis und Cholelithiasis.

1957 und 1958 Geburt je eines gesunden Mädchens. 1962 Geburt eines mißgebildeten Mädchens. Entbindung durch Sectio wegen Hydramnion. 1963 « Windei ».

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 29.6.1961. Keine Blutungen, kein Fieber. Starkes Erbrechen während der ganzen Schwangerschaft. Schlechtes Allgemeinbefinden, gesteigerte Nervosität. Kein übermäßiger Alkoholgenuß, normale Hauskost, keine übermäßigen Anstrengungen, keine besonderen Erlebnisse.

*Einnahme von Medikamenten*

Zwei Tabletten Peremesin forte innerhalb der ersten sechs Monate der Schwangerschaft. Vivimed verhältnismäßig häufig während der ganzen Schwangerschaft. Die Mutter erinnert sich gut an die Einnahme von Contergan flüssig. Sie hat eine halbe 200 ccm — Flasche verbraucht. Einnahme unregelmäßig, jeweils  $\frac{1}{2}$  Eßlöffel zum Schlafen. Absetzen nach Erscheinen eines Berichtes über Contergan und Nervenschäden in einem Nachrichtenmagazin Ende August 1961.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 19.4.1962, verstorben am 19.4.1962. Mädchen. Gewicht 4270 g, Länge 55 cm. Doppelseitige LKG-Spalte, rudimentäre äußere Nase, rechte Ohrmuschel fehlt, Atresie des rechten Gehörganges, rudimentäres linkes Ohr mit ausgebildetem Gehörgang. Rechts Kiemenbogenfistel dicht unter dem Kieferwinkel. Hochgradiger Hydrocephalus (1,4 l), breite Dehiszenz der Schädelkonchen, Abplattung der Schädelbasis, Seiten- und dritter Ventrikel stark erweitert, tiefstehende, etwas kleine linke Niere.

*Diskussion*

Von den begleitenden Mißbildungen sind besonders die beiderseitige Ohrmißbildung sowie der Tiefstand einer Niere verdächtig auf einen Thalidomidschaden.

Stammbaum und Anamnese liefern keinen Hinweis, der die Mißbildungen anders erklären würde.

FALL 3. M 590908.

*Familienanamnese*

Keine Angaben.

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1923. 1954 Appendektomie. Schizophrenie. Schocktherapie in zwei Nervenkliniken. Kopfschmerzen, Schwermütigkeit, schwere Schlafstörungen. 1959 Geburt eines mißgebildeten Mädchens.

*Schwangerschaftsanamnese*

Letzte Regel 20.11.1958. Hyperemesis während der ganzen Schwangerschaft. Schlafstörungen. Kopfschmerzen. Schwierigkeiten mit der Familie. Kind stammt nicht vom Ehemann. Ehemann ist sterilisiert.

*Einnahme von Medikamenten*

Vor und während der Schwangerschaft: Eusedon, Quadronox, Propacyl, Resedorm, Nervina. Eine Packung Contergan forte am 12.12.1958 (22. Tag nach dem ersten Tag der letzten Regel) verordnet.

Kurz vor der Entbindung wegen starker Unruhe: Pacatal, Dominal forte, Propacyl-Tabletten.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

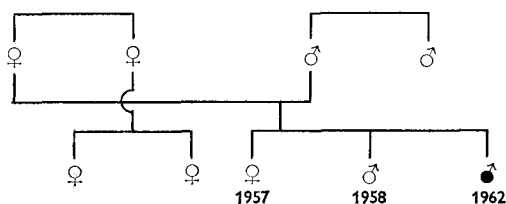
Geboren am 8.9.1959. Mädchen. Gewicht 2400 g. Leicht angedeutete Hasenscharte rechts, Nasenloch durch eine Verdickung der lippenwärts gelegenen Begrenzung eingeengt. Aplasie der Ohrmuscheln, Atresie des linken Gehörganges. Beiderseits Radiusaplasie, Klumphand, Spinnenfinger, keine Daumen. Beiderseits rudimentäre Femuranlagen, Knie in Höhe des Hüftgelenks. Hüftluxation rechts. Atemstörungen. Große Fontanelle  $4 \times 2\frac{1}{2}$  Querfinger, kleine Fontanelle  $\frac{1}{3} \times \frac{1}{2}$  Querfinger. Strabismus convergens, Epicanthus, Facialisparesie links.

FALL 4 HB 620207.

*Familienanamnese*

Keine Blutsverwandtschaft, keine Mißbildungen.

*Stammbaum*



*Anamnese der Mutter*

Rückenschmerzen zunehmender Stärke. 1957 Geburt eines gesunden Mädchens. 1958 Geburt eines gesunden Knaben. 1962 Geburt eines mißgebildeten Knaben. Keine Aborte.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 14.5.1961. Keine Blutungen, kein Fieber. Übelkeit und Nervosität am Anfang der Schwangerschaft. Sonst gutes Befinden im weiteren Verlauf. Kein Alkohol, raucht nicht. Normale Kost. Leichte Hausarbeit. Keine Antikonzeptionsmittel, keine Abtreibungsversuche.

*Einnahme von Medikamenten*

Im ersten bis dritten Monat insgesamt 17 Tabletten Contergan forte, jeweils  $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{2}$  Tablette, davon im dritten Monat höchstens 1-2 Tabletten. Contergan sowie andere Schlafmittel auch vor der Schwangerschaft. Am Anfang der Schwangerschaft: Bonamine, Pernexin-Elixier, Wörishofener Abführtabletten, Tropfen gegen niedrigen Blutdruck. Am Ende der Schwangerschaft: «Nervenruh» und vorübergehend Schlaftee aus dem Reformhaus.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 7.2.1962. Knabe. Gewicht 3550 g, Länge 51 cm, Kopfumfang 35.5 cm. Uvula bifida, Facialislähmung aller drei Äste links, Lidschluß unvollkommen. Links Aplasie der Ohrmuschel, grubchenförmige, kleine Vertiefung mit zentraler, hirsekorngroßer, warzenartiger Vorwölbung. Rechts rudimentäre Ohrmuschel mit kleiner Hautgrube. Gehörgänge nicht sondierbar. Links am Hals zipflige Ausführungsstelle einer lateralen Halsfistel. Nase etwas verengt. Beide Daumen etwas breit. Links Spalt im Daumennagel. Ichthyosis congenita, Ventrikelseptumdefekt. Für eine Gleichgewichtsfunktion nicht ausreichende Innenohrausbildung. Mißbildungen an der Hals- und Brustwirbelsäule. Doppelung des Daumenendgliedes links.

*Diskussion*

Die Facialispause und die Mißbildung der Ohren machen einen Thalidomid-schaden wahrscheinlich.

Ob die Uvula bifida die gleiche Ätiologie hat, bleibt ungewiß.

FALL 5. Ke 610328.

*Familienanamnese*

Nicht bekannt.

*Anamnese der Mutter*

1959 Geburt eines gesunden Mädchens. 1961 Geburt eines mißgebildeten Mädchens. 1962 Geburt eines mißgebildeten Knaben.

*Schwangerschaftsanamnese*

Nicht bekannt.



### *Einnahme von Medikamenten*

Die Mutter hat beim ersten mißgebildeten Kind während der ganzen Schwangerschaft Contergan eingenommen.

Die Conterganeinnahme erfolgte beim zweiten mißgebildeten Kind bis zum dritten Monat.

### *Angaben über die mißgebildeten Kinder*

1. Geboren am 28.3.1961, nach 15 Min. verstorben. Mädchen. Gewicht 3000 g, Länge 50 cm. Hydramnion. Ober- und Unterarme je ca. 3 cm lang, links ein Finger, rechts zwei Fingeranlagen. Rechtes äußeres Ohr rudimentär entwickelt, kein Gehörgang, linke Ohrmuschel fehlt ganz, kein Ostium. Cyclopie, Nase fehlt, zwei Öffnungen sind vorhanden. Arhinencephalie, Agenesie der hinteren Teile der Großhirnhemisphären und des Balkens. Hydrocephalus internus. Dystopie der linken Niere auf der Linea terminalis. Atresia ani.

2. Geboren am 19.5.1962, versorben im November 1962. Knabe. Gewicht 3200 g. Hasenscharte, angedeutete Gaumenspalte. Beide Ohrmuscheln verkümmert. Gehörgänge verschlossen.

### *Diskussion*

Das erste mißgebildete Kind weist neben Schäden, die nach Thalidomideinnahme häufig beobachtet wurden: rudimentäre Anlage der Arme, beidseitige Mißbildung der Ohren, Dystopie einer Niere, Atresia ani, für Thalidomid ungewöhnliche Mißbildungen auf: Zyklopie, Arhinencephalie, Fehlen der Nase, Balkenmangel. Einen Thalidomidfall mit Zyklopie, der in der Dortmunder Orthopädischen Klinik beobachtet wurde, erwähnt Frantz (1963), macht aber keine näheren Angaben.

Beim zweiten mißgebildeten Kind fand sich neben einer Hasenscharte mit angelegter Gaumenspalte ebenfalls eine Mißbildung beider Ohren. Der Tod des Kindes nach sechs Monaten läßt weitere Mißbildungen vermuten, über die jedoch nichts Näheres bekannt ist. Contergan wurde bis zum dritten Monat der Schwangerschaft eingenommen.

Die Angaben über die Thalidomideinnahme passen nur zu einem Teil der Mißbildungen. Diese sind allerdings sehr charakteristisch für Thalidomid.

Das familiäre Vorkommen von Mißbildungen, die für Thalidomid-Embryopathie nicht typisch sind, neben solchen, die typisch sind, läßt an die Möglichkeit denken, daß hier infolge einer speziellen genetischen Disposition komplizierte Verhältnisse vorlagen. LKG-Spalte und Arhinencephalie kommen gehäuft zusammen vor (de Morsier, 1955).

FALL 6. IO 601002.

### *Familienanamnese*

Keine Mißbildungen.

---

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1931. 1951 Appendektomie. 1953 Tonsillektomie. 1958 Geburt eines gesunden Mädchens. 1961 Geburt eines mißgebildeten Mädchens.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 26.12.1960. Während der Schwangerschaft hatte die Mutter Krabbeln, Taubheitsgefühl und Schmerzen in den Fingern und Zehen.

*Einnahme von Medikamenten*

Vom ersten bis zum sechsten Monat (Anfang Januar bis Juli 1961) wurde auf Rezept Contergan forte regelmäßig eingenommen, ebenso vor der Schwangerschaft. Ferner wurden genommen: Buscopan comp., Ervasil, Metrotonin, Navidrex, Belladonal retard.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 2.10.1961. Mädchen. Gewicht 3320 g, Länge 52 cm. Spaltbildung des weichen Gaumens. Rechtes Ohr teilweise verkrüppelt, Gehörgang angelegt. Linkes Ohr fehlt völlig, kein Gehörgang sichtbar. Triphalantie beider Daumen.

*Diskussion*

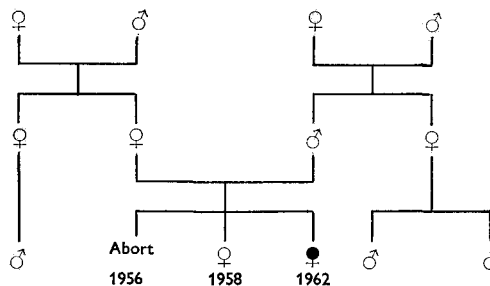
Sowohl die doppelseitige Fehlbildung der Ohren als auch die Triphalantie der Daumen zählen zu den Mißbildungen, die in den Jahren 1960/61/62 gehäuft vorkamen und deren Zusammenhang mit Thalidomid als gesichert angesehen werden kann.

FALL 7. BH 620211.

*Familienanamnese*

Keine Blutsverwandschaft.

*Stammbaum*



*Anamnese der Mutter*

Geboren 1927. Keine besonderen Krankheiten. 1956 Abort. 1958 Geburt eines gesunden Mädchens. 1962 Geburt eines mißgebildeten Mädchens.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 26.4.1961. Keine Blutungen, kein Fieber, kein Erbrechen. Nervosität während der Schwangerschaft. Kein Alkoholmißbrauch, normale Hauskost, nur Hausarbeit, keine besonderen Erlebnisse. Keine Antikonzeptionsmittel, keine Abtreibungsversuche.

*Einnahme von Medikamenten*

Unmittelbar nach der Entbindung gab die Mutter an, im zweiten bis vierten Schwangerschaftsmonat unregelmäßig 1-2 Dragees Contergan forte pro Tag eingenommen zu haben.

Sie verbrauchte nicht ganz drei Packungen seit der Zeit vor der Schwangerschaft. Der Vater des Kindes bekam Parästhesien der Hände nach Contergangebrauch.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 11.2.1962. Mädchen. Gewicht 4350 g, Länge 54 cm. LKG-Spalte links, erbsgroße häutige Fortsätze vor beiden Gehörgängen, die operativ entfernt wurden. Schwerhörigkeit. Subluxation der Hüftgelenke, steile Pfannen. Operation des linken Hüftgelenks. Mißbildungen am proximalen Femur. Rudimentäre Daumen, Metacarpale I unterentwickelt, Syndaktylie zwischen Daumen und Zeigefingern. Verdacht auf Mißbildung am Os sacrum.

FALL 8. AS 610214.

Persönliche Mitteilung von Orthner an Lenz.

*Familienanamnese*

Keine Erbkrankheiten angegeben.

*Anamnese der Mutter*

1955 Geburt eines gesunden Knaben. 1961 Geburt eines mißgebildeten Mädchens.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 25.4.1960. Normaler Schwangerschaftsverlauf.

*Einnahme von Medikamenten*

Am 7.6.1960 wurden zwölf Tabletten Softenon verordnet. (Softenon entspricht dem deutschen Contergan). Es wurde vom 8. bis 18.6.1960 täglich eine Tablette eingenommen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 2.2.1961. Mädchen. Angedeutete Hasenscharte. Beiderseitige Tibiaaplasie bei angelegten Oberschenkeln. Beide Humeri und Ulnae nur rudimentär angelegt, Radiusaplasie, rechts drei Finger, links zwei Finger. Flaches Hämangiom

an Stirn und Nasenwurzel. Offenbar normale Intelligenz. Abgesehen von den Mißbildungen gute äußere Entwicklungszeichen.

*Diskussion*

Die Einnahme des thalidomidhaltigen Softenons erfolgte vom 44. bis 54. Tag nach dem ersten Tag der letzten Regel.

FALL 9. JH 620317.

*Familienanamnese*

Keine Blutsverwandtschaft, keine Mißbildungen.

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1937. Keine auffälligen Krankheiten. 1960 Geburt eines gesunden Knaben. 1962 Geburt eines mißgebildeten Knaben.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 8.6.1961. Normaler Schwangerschaftsverlauf. Keine Blutungen, kein Fieber, kein Erbrechen. Gutes Befinden. Kein Alkoholmißbrauch, normale Hauskost. Bis zum fünften Monat leichte Aushilfe im elterlichen Betrieb. Keine Antikonzeptionsmittel, keine Abtreibungsversuche.

*Einnahme von Medikamenten*

Vom 8. bis 10. Tag, nach späteren Angaben in der 2. bis 3. Woche, insgesamt ein Teelöffel Contergan-Saft. Die Mutter leckte lediglich den Teelöffel ab, wenn sie ihrem Sohn Contergan-Saft gegeben hatte.

Weitere Medikamente: Calcipot, Vigantol, Tropfen gegen Venenkrämpfe im letzten Drittel.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 17.3.1962, verstorben am 24.11.1962 an einem Herzfehler. Knabe. Gewicht 3630 g, Länge 52 cm. Gaumenspalte. Linke Ohrmuschel verkrüppelt, kein Gehörgang, rechtes Ohr unauffällig. Facialisparesie rechts, Vitium cordis. Links Spalthand, Daumen und Zeigefinger proximal verwachsen. Röntgenbefund: Mißbildungen der Wirbelkörper im Bereich der oberen Brustwirbelsäule. Links erste, zweite und dritte Rippe fehlgebildet. Hammerzehe rechts. Lückenschädel. Links fehlen Metacarpale III und sämtliche Phalangen des Mittelfingers. Metacarpale II ist abnorm dick (Synostose von II und III?), Metacarpale I ist unterentwickelt.

*Diskussion*

Über die Einnahme von Contergan haben die Eltern abweichende Aussagen gemacht. Beim ersten Mal hat die Mutter angegeben, das Medikament vom 8. bis 10. Tag eingenommen zu haben, bei einer Rückfrage wurde die 2. bis 3. Woche

genannt. Übereinstimmung herrscht jedoch darin, daß durch mehrmaliges Nachlecken eines Teelöffels insgesamt höchstens ein Teelöffel verbraucht wurde.

Die vorhandenen Mißbildungen sind verdächtig auf einen Thalidomid-schaden, aber nicht ganz typisch.

Ein Zusammenhang zwischen Thalidomid und der Gaumenspalte ist fraglich.

#### FÄLLE AUS DER LITERATUR

##### FALL 10.

FOGH-ANDERSEN (1966)

##### *Familienanamnese*

Keine Spaltmißbildungen

##### *Einnahme von Medikamenten*

Thalidomid wurde in der Frühschwangerschaft eingenommen.

##### *Angaben über das mißgebildete Kind*

Knabe. Doppelseitige LKG-Spalte.

##### FALL 11.

FOGH-ANDERSEN (1966)

##### *Familienanamnese*

Die Nichte des Vaters hat einen Sohn mit LKG-Spalte.

##### *Anamnese der Mutter*

Geboren 1929, gesunde Frau. 1955 Geburt eines gesunden Mädchens. 1961 Geburt eines mißgebildeten Mädchens.

##### *Einnahme von Medikamenten*

Im ersten und zweiten Schwangerschaftsmonat zehn- bis zwölfmal  $\frac{1}{2}$  Tablette (= 50 mg) des thalidomidhaltigen Lulamin.

##### *Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 16.11.1961. Mädchen. Doppelseitige, asymmetrische LKG-Spalte, Aplasie der Praemaxilla. Tiefsitzende, mißgebildete Ohren. Herabgesetzte Hörfähigkeit bei unauffälligem Röntgenbefund.

##### *Diskussion*

Die Einnahme eines thalidomidhaltigen Medikamentes in der Frühschwangerschaft kann als sicher gelten. Während die Ohrmißbildungen nur durch Thalidomid erklärbar sind, hat Thalidomid für die LKG-Spalte wegen der familiären Belastung möglicherweise eine auslösende Funktion.

FALL 12.

FARIZON und MASBERNARD (1962)

In einem französischen Militärhospital in Deutschland wurde ein mißgebildetes Kind geboren.

*Einnahme von Medikamenten*

Vom 45. Tag nach der letzten Regel wurden 24 Tage lang täglich 100 mg Contergan eingenommen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Gaumenspalte. Fehlendes Nasenseptum. 3 cm lange Armstümpfe mit rechts drei und links vier Fingern. Verkürzte Humeri. Radius und Ulna fehlen. Beine hochgradig verkürzt. Der linke Femur maß etwa 2 cm, die Unterschenkelknochen fehlten, der große Zeh war verdoppelt. Am linken Fuß fanden sich drei Zehen. Keine Mißbildungen an Herz und Darmtrakt.

*Diskussion*

Die Einnahme von Contergan erfolgte vom 45. Tag nach der letzten Regel an und fällt damit in den Bereich der sensiblen Phase.

FALL 13. SB 620601.

KITTEL (1963)

*Familienanamnese*

Keine Mißbildungen.

*Geburtsverlauf*

Unauffällig.

*Einnahme von Medikamenten*

In der sensiblen Phase wurde Contergan eingenommen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 1.6.1962. Mädchen. Beiderseitige LKG-Spalte. Angeborene, periphere Facialisparese links, Mikrotie III. Grades beidseitig. Rechts nur Tragusrest, links Knorpelreste und rudimentäres Ohrläppchen. Knöchernen Gehörgangsatresie beidseitig. Kind hört.

Die Fälle 14- 17 wurden von Kajii an Lenz persönlich mitgeteilt.

FALL 14.

*Geburtsverlauf*

Komplikationslos.

---

*Einnahme von Medikamenten*

Thalidomid wurde am 49. Tag verschrieben und bis zum 57. Tag nach der letzten Regel genommen. Die Gesamtmenge betrug 210 mg. Die Mutter war im Hospital beschäftigt.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 8.1.1963. Mädchen. Gewicht 3100 g, LKG-Spalte rechts, beiderseits leichte Ohrmißbildungen.

*Diskussion*

Da beide Eltern medizinische Berufe ausübten, ist nach Angabe von Kajii Zugang zu Thalidomid auch außer zu dem rezeptierten möglich.

FALL 15.

*Geburtsverlauf*

Komplikationslos.

*Einnahme von Medikamenten*

Die Thalidomideinnahme erfolgte dreimal zwischen dem 35. und 54. Tag nach der letzten Regel. Genaues Datum unbekannt. Die Gesamtmenge betrug 150 mg.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 8.2.1962. Mädchen. Gewicht 2900 g. Lippenspalte rechts. Leicht deformierte Ohren. Mikrophthalmus links. Unregelmäßig angeordnete Zähne. Ventrikelseptumdefekt. Hüftluxation beidseitig.

FALL 16. (Vergl. 17).

*Einnahme von Medikamenten*

Datum der Thalidomideinnahme ungewiß. Gesamtmenge 1050 mg.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 7.10.1962. Knabe. Zweieüiger Zwillling. Gewicht 2100 g. Gaumenspalte. Phokomelie der Arme, drei Finger an jeder Seite. Fehlen der rechten Fibula, kurze rechte Tibia. Links sechs Zehen. Fehlen der Appendix, Kryptorchismus rechts. Bemerkung: Wenn tatsächlich die Fibula fehlte, so würde das gegen eine Thalidomidätiologie sprechen. Häufig wird jedoch bei Tibiadefekt die vorhandene mißbildete Fibula irrtümlich für die Tibia gehalten.

FALL 17. (Vergl. 16).

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 7.10.1962. Mädchen. Zweieiiger Zwilling. Gewicht 2080 g. Gaumenspalte. Phokomelie der Arme. Abnorme Lappung der Lungen. Fehlen der Appendix. Sinus pilonidalis.

FALL 18. AK 610812.

MIEHLKE und PARTSCH (1963).

*Einnahme von Medikamenten*

Thalidomideinnahme wird verneint.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Gaumenspalte. Triphalangie des Daumens. Beiderseitige Ohrmuschelmißbildung besonders links, Gehörgangsatresie. Facialislähmung links, beidseitige Abducensparese.

*Diskussion*

Die Kombination Ohrmißbildung, Facialis- und Augenmuskelparese und Triphalangie des Daumens ist so typisch, daß die negative Thalidomidanamnese bezweifelt werden darf. Da kein direkter Hinweis auf Thalidomid vorliegt, bleibt die Ätiologie aber ungeklärt.

Zwölf weitere Fälle von Ohrmißbildungen, davon zehn mit Contergananamnese, hatten keine Spalten.

FÄLLE 19 und 20.

KLEINSASSER und SCHLOTHANE (1964).

Unter 70 Fällen mit Ohrmißbildungen fanden sich eine Gaumenspalte und eine Uvula bifida.

Die Autoren schreiben: « Immerhin spricht gleichzeitiges Auftreten von typischen Ohr- und Extremitätenmißbildungen und Spalten nicht gegen eine Thalidomid-Embryopathie ».

FALL 21.

SIEVERS (1964).

Es fand sich eine LKG-Spalte unter 85 Thalidomidfällen mit typischen Extremitätenmißbildungen.



## GRUPPE II

*Fälle mit Spaltmißbildungen, bei denen ein Zusammenhang mit Thalidomid weitgehend auszuschließen (a) oder nicht wahrscheinlich zu machen (b) ist.*

a) FALL 22. MS 620418.

### *Familienanamnese*

Keine Blutsverwandtschaft.

### *Anamnese der Mutter*

Geboren 1931. 1958 und 1960 Geburt je eines gesunden Knaben. 1962 Geburt eines mißgebildeten Knaben. 1964 Geburt eines gesunden Mädchens.

### *Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 4.7.1961. Am 27.7.1961 1½ tägige Blutungen. Bis auf Schlaflosigkeit war die Schwangerschaft unauffällig. Normaler Geburtsverlauf.

### *Einnahme von Medikamenten*

Im August 1961 wurden höchstens vier bis fünf Tabletten Contergan forte eingenommen. Ein Röhrchen Contergan forte war auf Rezept gekauft worden.

### *Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 18.4.1962. Knabe. Gewicht 3000 g, Länge 53 cm. Doppelseitige LKG-Spalte mit stark vorspringendem Zwischenkiefer und kleinem Oberlippenmittelstück. Handteller großes Caput succedaneum über dem rechten Os parietale und Os occipitale. Daumenbreite Nahtdehiszenz in der Mitte des Os frontale bis fast zur Glabella reichend. Phimose. Rechte Hand: Endglied V fehlt, Endglied IV rudimentär. Linke Hand: Endglied II fehlt, es besteht ein Hautstrang zu Endglied III. Untere rechte Extremität: Hackenfuß. In der Wadenmitte tiefe Einschnürungsfurche. Endglied der III. Zehe fehlt. Linke untere Extremität: Unterschenkel nur rudimentär angelegt, etwa handbreit lang und unterhalb der Patella nach einer Abschnürungsfurche gelegen. Nur häutig angelegter Fuß.

### *Diskussion*

Der Zeitraum der Einnahme von vier bis fünf Tabletten Contergan forte ist nicht mehr genau zu bestimmen. Einnahme in der sensiblen Phase erscheint möglich, aber nicht sicher. Es finden sich jedoch keine für eine Thalidomidschädigung typischen Mißbildungen.

Die multiplen Mißbildungen entsprechen typischen « amniotischen Abschnürungen », die gelegentlich mit einer LKG-Spalte vergesellschaftet sein können (v. Verschuer, 1941).

FALL 23. JH 620529.

*Familienanamnese*

Keine Mißbildungen.

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1936. Sehr unregelmäßige Menstruationen (21 bis 30 Tage). 1962 Geburt eines mißgebildeten Knaben. Danach Geburt von gesunden männlichen Zwillingen. Keine Aborte.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 15.8.1961. Am 20.9.1961 Blutungen von viertägiger Dauer. Im fünften und sechsten Monat stationäre Behandlung wegen Blutungen. Ende Oktober Angina. Erbrechen während der ganzen Schwangerschaft, sonst gutes Befinden. Kein Alkohol, kein Nikotin, normale Ernährung, keine schwere Arbeit. Viel Ärger. Anfang September wurde die Mutter tief von einem Mann beeindruckt, der eine doppelseitige Hasenscharte hatte. Keine Antikonzeptionsmittel, keine Abtreibungsversuche.

*Einnahme von Medikamenten*

Nach Mitteilung der Frauenärztin wurden während der Schwangerschaft folgende Medikamente verordnet: Anfang Oktober Bonamin, Anfang November Ferro-Folsan, Zikal-Tabletten, Anfang Dezember Viton-Kapseln, Mitte Januar Zikal-Tabletten. Die Mutter gab an: Opiumtinktur am 6.2.  $2 \times 10$  Tropfen, am 7.2.  $3 \times 10$  Tropfen, am 6.2. 20 mg Proluton i.v., 50 mg Lutocyclin. Bonamine nicht länger als vier Wochen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 29.5.1962. Knabe. Gewicht 3370 g, Länge 51 cm. Hasenscharte links ohne Gaumenspalte. Linkes Ohr verkrüppelt, oben umgeschlagen. Rechtes Ohr ausgehöhlt, enge Gehörgänge. Kerbe im rechten Unterlid. Lidspalten nach außen abwärts geneigt. Sperroffener Biß. Hypoplasie des Unterkiefers und der Jochbeine. Leichte Mikrogenie.

*Diskussion*

Nach Angaben der Mutter und ihrer Ärztin ist während der Schwangerschaft kein Contergan eingenommen worden.

Die vorhandenen Mißbildungen weisen nicht auf einen Thalidomidschaden. Vielmehr sind die Hypoplasie der Gesichtsknochen, die antimongolide Schrägstellung der Lidspalten, der offene Biß sowie die Mißbildungen am Ohr typisch für ein Franceschetti-Syndrom (Dysostosis mandibulofacialis). Auf die besondere Häufigkeit von LKG-Spalten bei der Dysostosis mandibulo-facialis haben Franceschetti und Klein hingewiesen (1949).

FALL 24. HP 600908.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Gaumenspalte. Fehlen des Grundgelenks des linken Daumens.

b) FALL 25. JM 610509.

*Familienanamnese*

Keine Mißbildungen.

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1937. Keine Krankheiten. 1961 Geburt eines mißgebildeten Knaben.

*Schwangerschaftsanamnese*

Letzte Regel 23.7.1960. Im dritten Monat Abortus imminens nach angeblichem Sturz, stationäre Behandlung vom 8. bis 14.10.1960. Schwangerschaftsverlauf sonst unauffällig.

*Einnahme von Medikamenten*

Contergan wurde im September und Anfang Oktober 1960 eingenommen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 9.5.1961. Knabe. Gewicht 2800 g, Länge 50 cm. Doppelseitige LKG-Spalte. Leistenhoden. «Sichelfüße», beide Hände können nicht nach innen gedreht werden.

*Diskussion*

Nach den nicht sehr präzisen Angaben ist es möglich, daß die Einnahme des Contergans erst nach der sensiblen Phase erfolgte. Die vorhandenen Fehlbildungen sind nicht typisch für einen Thalidomid-schaden. Ein Zusammenhang zwischen Thalidomid und der LKG-Spalte ist fraglich.

FALL 26. JA 590718.

*Familienanamnese*

Eine Cousine mütterlicherseits hatte eine Hüftluxation. Ein Onkel mütterlicherseits litt an einem Nervenleiden und an Gedächtnisschwund.

*Anamnese der Mutter*

Geboren 1937. Doppelseitige Lungenentzündung. 1949 Meningitis, seitdem Kopfschmerzen. 1959 Geburt eines mißgebildeten Knaben. 1963 Geburt eines gesunden Mädchens. Keine Aborte.

*Schwangerschaftsanamnese beim mißgebildeten Kind*

Letzte Regel 15.10.1958. Keine Blutungen, kein Erbrechen. Im vierten oder fünften Monat Grippe, sonst gutes Befinden. Schwache Kopfschmerzen, schlechter Schlaf. Kein Alkohol, normale Hauskost, leichte landwirtschaftliche Arbeit, viel Ärger. Keine Antikonzeptionsmittel, keine Abtreibungsversuche.

*Einnahme von Medikamenten*

Die Mutter hat viele verschiedene Medikamente eingenommen, darunter auch Schlafmittel, an deren Namen sie sich nicht mehr erinnert.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 18.7.1959. Knabe. Gewicht 2750 g, Länge 49 cm. Weicher Gaumen fast vollständig gespalten. Rechtes Ohr tiefer stehend, eingerollt und etwas mißgebildet. Triphalangie und Hypoplasie des rechten Daumens. Links hochgradige Radiushypoplasie mit Verbiegung der Ulna. Hochgradige Hypoplasie des ersten Strahles. Klumphand. Genua valga. Knick-Senk-Spreiz-Fuß.

*Diskussion*

Eine Einnahme von Thalidomid ist der Mutter nicht erinnerlich, erscheint aber möglich. Obwohl die Mißbildungen einen Conterganschaden nahelegen, findet sich kein direkter Hinweis für diese Möglichkeit.

FALL 27. RA 611101.

*Familienanamnese*

Keine Mißbildungen.

*Anamnese der Mutter*

Nicht bekannt.

*Schwangerschaftsanamnese*

Beginn der Schwangerschaft vermutlich am 22.1.1961.

*Einnahme von Medikamenten*

Contergan forte seit 1958. Nach Aussage der Mutter: während der ersten drei Monate etwa vier- bis fünfmal jeweils zwei Tabletten Contergan forte. Im Krankenblatt der Frauenklinik: von der vierten bis siebten Schwangerschaftswoche wurde häufig Contergan genommen.

*Angaben über das mißgebildete Kind*

Geboren am 1.11.1961. Knabe. Hasenscharte sowie ungewöhnlich weit klaffender Wolfsrachen. Sonst keine Mißbildungen.

FÄLLE 28, 29, 30.

SIEVERS (1964).

Von 137 Berliner Frauen, die Contergan eingenommen hatten (davon 104 «mit Sicherheit» in der sensiblen Phase), brachten drei Frauen Kinder mit Lippenspalten zur Welt.

Die Befragung durch Mitarbeiterinnen eines Instituts für «Verbrauchsforschung» fand im Auftrag der Chemie Grünenthal G.m.b.H. im März bis Juni 1962 statt. Die Kinder waren 1960 und 1961 geboren. Zum großen Teil lag die Frühschwangerschaft also mehr als zwei Jahre zurück, mindestens aber elf Monate, was den Wert dieser Erhebung einschränkt.

FÄLLE 31, 32, 33.

Persönliche Mitteilung von Saller an Lenz.

Von Ende 1961 bis Ende 1962 haben bayerische Hebammen drei Fälle von LKG-Spalten gemeldet, deren Mütter Contergan eingenommen hatten.

### GRUPPE III

*Fälle aus Hamburger Beobachtungen mit begleitenden Mißbildungen, wie sie auch nach Thalidomid beobachtet werden, bei denen aber Thalidomid ausgeschlossen werden kann.*

#### FÄLLE MIT GAUMENSPALTEN

FALL 34. U.A. 481104.

Gaumenspalte. Beiderseits Mikrotie, Atresie der äußeren Gehörgänge.

FALL 35. A.B. 500926.

Gaumenspalte. Hydrocephalus, beiderseits Fehlen des Daumens, Fehlen der Augen, Fehlen der Gallenblase, Hypospadie, Hoden im Leistenkanal, Coecum mobile mit Mesenterium commune, stark vergrößerte Finger, besonders die beiden mittleren.

FALL 36. H.S. 470831.

Gaumenspalte. Rechte Ohrmuschel verkrüppelt. Hautfortsätze vor dem linken Gehörgang und auf der linken Wange. Angeborener Herzfehler. Ein Bruder hatte ebenfalls eine Gaumenspalte und starb an Ileus.

#### FÄLLE MIT LKG-SPALTEN

FALL 37. L.A. 480729.

Wolfsrachen. Mißgebildete Ohrmuschel, Atresie der Gehörgänge. Mikrogna-thie, Ptosis des Augenlider.

FALL 38. D.B. 530531.

Doppelseitige LKG-Spalte. Ösophagusatresie, Ösophago-Trachealfistel.

FALL 39. A.F. 410630.

Hasenscharte, Wolfsrachen. Mißbildung der rechten Ohrmuschel: kirschgroßer fleischiger Wulst, auf dessen Höhe ein stecknadelkopfgroßes Lumen sichtbar ist.

FALL 40. H.M. 440809.

Wolfsrachen. Radiusdefekt, Dysplasie des Daumens, Unterarm stark verkürzt. Klippel-Feil. Angeborene Skoliose, Schiefhals. Rechter Oberarm wenig verkürzt, sehr atrophisch, rechter Unterarm 11 cm lang, Hand in rechtwinkliger Adduktion.

FALL 41. G.S. 420811.

Links Hasenscharte und Wolfsrachen. Asymmetrischer Schädel, linke Gesichtshälfte zurückfliehend. Fehlen des linken Augapfels. Rechte Ohrmuschel verkrüppelt, linke Ohrmuschel kaum ausgebildet. Atresie beider Gehörgänge.

FALL 42. W.W. 520521.

Wolfsrachen. Facialislähmung rechts. Starke Verkürzung des linken Unterarmes mit Abschnürung des linken Daumens und Fehlstellung der linken Hand. Mißbildung der rechten Ohrmuschel. Rechtes Ohr etwa in Höhe des Kieferwinkels. Linker Daumen fehlt. An der Innenfläche des Grundgelenks des linken Zeigefingers etwa doppeltlinsengroßes, gestieltes Gebilde. Aplasie der linken Lunge und des Aortenbogens, unmittelbare Fortsetzung der erweiterten Arteria pulmonalis in die absteigende Aorta. Kammerseptumdefekt. Rechts nur ein Lungenlappen. Doppelte Milzanlage. Starke Hydronephrose und Hydroureter beiderseits. Coecum mobile mit Mesenterium commune.

#### GRUPPE IV

*In der Literatur vor Einführung des Thalidomid beschriebene Fälle von Radiusdefekt kombiniert mit Spaltbildungen.*

HERSCHEL (1878).

Es werden ein eigener und 31 Fälle aus der Literatur mit Radiusdefekt aufgeführt, wovon die folgenden (Fälle 43 bis 52) mit Spaltbildungen kombiniert waren.

FALL 43. WIEDEMANN (1800).

Breite Hasenscharte, rechtsseitiger Radiusdefekt, Hydrocephalus.

FALL 44. FLEISCHMANN (1815).

Wolfsrachen. Hydrocephalus, beiderseitiger Radiusdefekt. Verwachsung der großen mit der zweiten Zehe rechts. Mangel des Nagelgliedes an der dritten Zehe des linken Fußes.

FALL 45. PRESTAT and GIRALDES (1837).

Links Gaumenspalte. Beiderseitiger Radiusdefekt. Pseudencephalie, Atrophie des Nervus opticus. Skoliose und Lordose der Wirbelsäule, eine Arterie in der Nabelschnur, Fehlen des Urachus, Fehlen des Anus. Kommunikation des Darmes mit der Blase. Atrophie der Nieren, Fehlen der Urethra.

FALL 46. OTTO (1841).

Doppelseitiger Wolfsrachen. Doppelseitiger Radiusdefekt. Abnormitäten des Herzens, Ventrikelseptumdefekt. Abweichungen an den großen Gefäßen. Rückenmark erstreckt sich bis zum Kreuzbein. Lendenlordose mit starker Beckenneigung.

FALL 47. OTTO (1841).

Links Hasenscharte und Wolfsrachen, rechts kleine Spalte im Gaumenbein. Doppelseitiger Radiusdefekt. Hernia diaphragmatica, links fehlt das ganze Zwerchfell. Ventrikelseptumdefekt, zwei Aortenklappen. Hufeisennierte.

FALL 48. OTTO (1841).

Doppelseitige Hasenscharte. Doppelseitiger Radiusdefekt. Geringfügiger Nabelschnurbruch. Beiderseits Talipes equinus.

FALL 49. OTTO (1841).

Rechtsseitige Hasenscharte und Wolfsrachen. Linksseitiger Radiusdefekt. Cystenartige Geschwulst des Nabelstranges. Kontraktur der rechten Hand. Beiderseitiger Pes valgus.

FALL 50. SCHNELLE (1875).

Doppelseitige Hasenscharte und Wolfsrachen. Linksseitiger Radiusdefekt.

FALL 51. KACZANDER (1877).

Linksseitige Hasenscharte. Linksseitiger Radiusdefekt. Fehlen des rechten Daumens. Ventrikelseptumdefekt.

FALL 52. HERSCHEL (1878).

Rechtsseitige Hasenscharte. Rechtsseitiger Radiusdefekt. Ulna stark verkrümmt.

GRUBE (1867).

FALL 53.

Höchster Grad von LKG-Spalte. Hydrocephalus, Spina bifida sacralis. Links Klumphand mit vier Fingern. Hufeisennierte.

KÜMMEL (1895).

Beschreibt vier Fälle von Radiusdefekt, darunter einer mit LKG-Spalte.

---

FALL 54.

Links Hasenscharte und Wolfsrachen. Radiusdefekt. Linke Ohrmuschel fehlt, Atresie des linken Gehörganges, an Stelle der Ohrmuschel ein paar klein Knorpelhügelchen. Fünf Finger vorhanden. Rechts fehlt der Daumenballen. Hufeisenniere.

KATO.

Stellt drei eigene und aus der Literatur von 1733 bis 1923 250 Fälle mit Radiusdefekt zusammen, wovon die folgenden (Fälle 55 und 56) mit Spaltbildungen kombiniert waren.

FALL 55. RINCHEVAL (1894).

Hasenscharte und Gaumenspalte. Rechts Radiusaplasie. Ventrikelseptumdefekt. Hufeisenniere. Plattfüße.

FALL 56. BLENCKE (1904).

Uvula bifida. Beiderseits vollständiger Radiusdefekt.

Vier weitere Fälle wurden bereits unter Nr. 43, 50, 53, 55 aufgeführt.

DRINNEBERG (1935).

Beschreibt drei Fälle von Radiusdefekt, davon hatte einer eine Hasenscharte.

FALL 57.

Rechtsseitige Hasenscharte. Rechts fehlen Radius, alle Knochen des Daumens einschließlich Metacarpale I, Naviculare und Multangulum majus. Rechter Daumen stand nur durch dünnen Stiel mit der Hand in Verbindung.

KRÜCKEMEYER (1938).

Beschreibt 10 Fälle von Radiusdefekt, davon einer mit LKG-Spalte.

FALL 58.

Doppelseitige LKG-Spalte. Klumphand, Syndaktylie, Mangel der Daumen. Arhinencephalie.

HEIKEN (1959).

Führt 180 Fälle mit Radiusdefekt auf aus der Literatur von 1894 bis 1957, und zwar bis 1923 nur diejenigen, die in der Aufstellung von Kato nicht enthalten waren. Die folgenden Fälle (59 und 60) zeigten eine Kombination mit Spaltbildungen.

FALL 59. ESSEN-MÖLLER (1928).

Gaumenspalte. Rechtsseitige Radiusaplasie. Anophthalmie. Analatresie.

FALL 60. BIRCH-JENSEN (1949).

Hasenscharte. Radiushypoplasie rechts.

---



### Zusammenfassende Diskussion

In der folgenden Tabelle werden für alle Gruppen die auffälligsten Mißbildungen zusammengestellt.

#### GRUPPE I

##### « Thalidomid-Embryopathie » *Begleitende Mißbildungen*

Zahl der Fälle 21:

- 12 doppelseitige Ohrmißbildungen (1-7, 11, 13-15, 18)
- 1 einseitige Ohrmißbildung (3)
- 2 Ohrmißbildungen ohne Angabe, ob ein oder doppelseitig (19, 20)
- 2 Triphalangien des Daumens (6, 18)
- 6 Mißbildungen der unteren und oberen Extremität (7, 12, 16, 21) darunter zwei mit Radiusaplasien (3, 8)
- 3 Mißbildungen der oberen Extremität (4, 9, 17)
- 3 Mißbildungen am Darmtrakt (1, 16, 17)
- 2 Nierenmißbildungen (1, 2)
- 5 Facialisparesen (3, 4, 9, 13), davon eine mit Abducensparese (18)
- 3 Herzfehler (4, 9, 15)
- 1 Hämangiom (8)
- 1 Hüftluxation (15)
- 1 Hydrocephalus (2)

davon:

LKG-Spalten (1, 2, 5, 7, 10, 11, 13, 14, 21) 9:

- 7 doppelseitige Ohrmißbildungen
- 2 Mißbildungen der unteren und oberen Extremität
- 1 Mißbildung am Darmtrakt
- 2 Nierenmißbildungen
- 1 Facialispause
- 1 Hydrocephalus

Gaumenspalten (6, 9, 12, 16-19) 7:

- 2 doppelseitige Ohrmißbildungen
- 1 einseitige Ohrmißbildung
- 1 Ohrmißbildung ohne Angabe, ob ein oder doppelseitig
- 2 Triphalangien des Daumens
- 2 Mißbildungen der oberen Extremität
- 2 Mißbildungen der unteren und oberen Extremität
- 2 Facialisparesen, davon eine mit Abducensparese
- 2 Mißbildungen am Darmtrakt
- 1 Herzfehler

Lippenspalten (3, 8, 15) 3 :

- 2 doppelseitige Ohrmißbildungen
- 2 Mißbildungen der unteren und oberen Extremität, beide mit Radiusaplasie
- 1 Facialisparese
- 1 Herzfehler
- 1 Hüftluxation
- 1 Hämangiom

Uvulae bifidae (4, 20) 2:

- 1 doppelseitige Ohrmißbildung
- 1 Ohrmißbildung ohne Angabe ob ein oder doppelseitig
- 1 Mißbildung der oberen Extremität
- 1 Facialisparese
- 1 Herzfehler

#### GRUPPE II

Fälle mit positiver Thalidomid-Anamnese aber begründetem Zweifel an einem ätiologischen Zusammenhang und Fälle mit negativer oder fehlender Thalidomid-Anamnese

##### *Begleitende Mißbildungen*

LKG-Spalten (22, 25, 27, 31-33) 6:

- 1 amniotische Abschnürungen
- 1 Fußmißbildung

Gaumenspalten (24, 26) 2:

- 1 einseitige Ohrmißbildung
- 1 Mißbildung der oberen Extremität mit Radiusdefekt und Triphalangie eines Daumens
- 1 Daumenmißbildung (keine Triphalangie)
- 1 Mißbildung der unteren Extremität

Lippenspalten (23, 28-30) 4:

- 1 Franceschetti-Syndrom mit doppelseitiger Ohrmißbildung

#### GRUPPE III

Fälle bei denen wegen des Geburtsdatums Thalidomid ausgeschlossen werden kann

##### *Begleitende Mißbildungen*

LKG-Spalten (37-42) 6:

- 2 doppelseitige Ohrmißbildungen
- 2 einseitige Ohrmißbildungen

- 2 Mißbildungen der oberen Extremität, davon eine mit Radiusdefekt
- 1 Fehlen des Auges
- 1 diverse Organmißbildungen
- 1 Herzfehler
- 1 Facialisparese

Gaumenspalten (34-36) 3:

- 2 doppelseitige Ohrmißbildungen
- 1 Mißbildung des Daumens (keine Triphalangie)
- 1 Fehlen der Augen
- 1 Mißbildung am Darmtrakt
- 1 Hydrocephalus
- 1 Herzfehler

#### GRUPPE IV

Fälle von Radiusdefekt mit LKG-Spalte aus der Literatur

##### *Begleitende Mißbildungen*

Zahl der Fälle 18:

- 1 einseitige Ohrmißbildung (54)
- 5 Nierenmißbildungen (45, 47, 53-55)
- 2 Mißbildungen am Darmtrakt (45, 59)
- 4 Herzfehler (46, 47, 51, 55)
- 4 Fußmißbildungen (44, 48, 49, 55)
- 3 Handmißbildungen (53, 57, 58)
- 2 Daumenmißbildungen (keine Triphalangie) (51, 54)
- 4 Mißbildungen am ZNS (45, 46, 53, 58)
- 3 Hydrocephali (43, 44, 53)
- 1 Fehlen der Augen (59)

davon:

LKG-Spalten (44, 46, 47, 49, 50, 53-55, 58) 9:

- 1 einseitige Ohrmißbildung
- 4 Nierenmißbildungen
- 3 Herzfehler
- 3 Fußmißbildungen
- 2 Handmißbildungen
- 1 Daumenmißbildung (keine Triphalangie)
- 3 Mißbildungen am ZNS
- 2 Hydrocephali

Gaumenspalten (45, 59) 2:

- 1 Nierenmißbildung
- 2 Mißbildungen am Darmtrakt

1 Mißbildung am ZNS

1 Fehlen der Augen

Lippenspalten (43, 48, 51, 52, 57, 60) 6:

1 Herzfehler

1 Fußmißbildung

1 Handmißbildung

1 Daumenmißbildung (keine Triphalangie)

1 Hydrocephalus

Uvula bifida (56) 1:

sonst keine Mißbildungen

Eine vergleichende Betrachtung der Gruppen läßt erkennen:

1. Innerhalb jeder Gruppe zeichnet sich keine der vier Spaltarten durch einen besonderen Typ einer begleitenden Mißbildung aus.

2. In allen Gruppen finden sich Ohrmißbildungen.

**Zusammenhang mit Thalidomid**

	Sicher oder wahrscheinlich	Unwahrschein- lich	Ausgeschlossen	
	Gruppe I 21 Fälle	Gruppe II 12 Fälle	Gruppe III 9 Fälle	Gruppe IV 18 Fälle
Ohrmißbildungen insgesamt	15 = 71.4%	2 = 17.5%	6 = 66.7%	1 = 5.6%

Doppelseitig

12

1

4

Einseitig

1

1

2

1

Ungewiß, ob ein- oder doppelseitig

2

In Gruppe I haben 71.4% der Fälle eine Ohrmißbildung, die meist beidseitig ist. Kittel und Saller fanden bei thalidomid-positiver Anamnese beide Ohren doppelt so häufig fehlgebildet wie bei thalidomid-negativer (vergleiche Einführung). Der hohe Anteil doppelseitiger Ohrmißbildungen spricht somit für eine Thalidomidätiologie. Da keine Anhaltspunkte für das Vorliegen anderer Noxen vorhanden sind, liegt es nahe, für die übrigen Mißbildungen einschließlich der Spalten die gleiche Ursache anzunehmen.

Auch in Gruppe III findet sich ein ähnlich hoher Anteil doppelseitiger Ohrmißbildungen. Die Häufigkeit ist jedoch mit Gruppe I nicht vergleichbar, da Gruppe III nach Mißbildungen ausgesucht ist, die den thalidomidbedingten ähnlich sind.

In Übereinstimmung damit, daß in der Literatur selten über die Kombination von Ohrmißbildungen mit Spalten berichtet wurde (vergleiche Einführung), findet sich in Gruppe IV unter 18 Fällen nur eine einseitige Ohrmißbildung.

3. In den ersten beiden Gruppen finden sich Mißbildungen, die in Gruppe III und IV nicht vorkommen.

Gruppe I: 2 Triphalangien des Daumens.

Gruppe II: 1 Triphalangie des Daumens. (In diesem Fall ist ein Zusammenhang mit Thalidomid nicht ausgeschlossen).

Gruppe I: 1 Abducens- mit Facialisparesie.

Bei der Triphalangie des Daumens und der Kombination Abducens- mit Facialisparesie besteht ein nachgewiesener Zusammenhang mit Thalidomid, so daß für die gleichzeitig aufgetretenen Spalten dieselbe Ätiologie anzunehmen ist.

Neben dem Vorhandensein typischer Mißbildungen weist die positive Contergan-Anamnese auf eine Beziehung der Spalten zu Thalidomid. Leider sind die Angaben über den Zeitpunkt der Conterganeinnahme teilweise sehr lückenhaft. In 66.7% der Fälle 1-8, 10-15 kann jedoch die Einnahme in der sensiblen Phase als hinreichend sicher, bei den verbleibenden Fällen (9, 16-21) dagegen nur als wahrscheinlich angenommen werden.

Für die LKG-Spalten kann eine durchschnittliche Häufigkeit von 1.5‰ angenommen werden. Unter 161 Hamburger Fällen mit Thalidomidmißbildungen waren vier (1-4) mit einer Spaltbildung (darunter eine Uvula bifida) kombiniert. Das entspricht einer Häufigkeit von 2.5%. Unter 918 brieflich mitgeteilten Fällen von Thalidomidschäden fanden sich sechs mit Spaltbildungen, bei denen die Einnahme des Mittels in der sensiblen Phase hinreichend sicher war.

Für eine Thalidomid-Ätiologie der Spalten spricht:

1. Die häufige Kombination mit doppelseitigen Ohrmissbildungen.
2. Das gemeinsame Auftreten mit für Thalidomid typischen Mißbildungen (Triphalangie des Daumens, Abducens- mit Facialisparesie).
3. Die positive Thalidomid-Anamnese.
4. Das vermehrte Auftreten von Spalten bei thalidomidgeschädigten Kindern.

Allerdings sind im Vergleich zu den typischen Mißbildungen LKG-Spalten bei der Thalidomid-Embryopathie selten, und es gibt ähnliche komplexe Mißbildungen auch ohne Thalidomid, so daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Thalidomid und LKG-Spalten nicht als bewiesen angesehen werden kann.

Als Alternativhypothese bietet sich an:

Es handelt sich um eine teils durch den Zufall, teils durch die schwer überschaubaren Bedingungen bei der Materialsammlung vorgetäuschte scheinbare Häufung von LKG-Spalten bei Thalidomid-Embryopathie. Für die Hypothese einer doppelten Auslese fehlen positive Anhaltspunkte. Hiergegen spricht vor allem die Tatsache, daß die LKG-Spalten fast ausschließlich mit den Ohrmißbildungen zusammen vorkommen, die nur bei einer Minderzahl von Thalidomidfällen vorhanden sind.

Für die freundliche Unterstützung bei der Bearbeitung des Themas mochte ich Herrn Professor Dr. Dr. h.c. W. Lenz herzlich danken.

## Zusammenfassung

Unter 161 in Hamburg beobachteten Fällen von Thalidomid-Embryopathie hatten drei ausser für Thalidomid typischen Missbildungen Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Unter 918 brieflich mitgeteilten Fällen von Thalidomid-Embryopathie hatten sechs eine Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Spaltbildungen des Gesichts sind also bei thalidomidgeschädigten Kindern häufiger als bei anderen Kindern. Sie sind meist mit schweren Ohrmissbildungen kombiniert. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten traten bei den vor Einführung des Thalidomids beobachteten Radiusaplasien gehäuft auf, anscheinend aber nicht bei thalidomidbedingter Radiusaplasie. Die Kombination von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Anotie war auch vor Einführung des Thalidomids bekannt. Vermutlich ist in einigen Fällen Thalidomid eine Ursache von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten.

## Literaturverzeichnis

- APELT H. *et al.* (1966). Tetrachokomelie mit Lippen-Kiefer-Gaumenspalte und Clitorishypertrophie — ein Syndrom. *Paediat. Paedol.*, **1**: 119-124.
- DE MORSIER G. (1955). Etudes sur les dysraphies craniocéphaliques I. Agénésies des lobes olfactifs (télencéphalischizis latéral) et des commissures calleuse et antérieure (télencéphalischizis médian). La dysplasie olfacto-génitale. *Arch. Suiss. Neurol. Psychiat.*, **74**: 303.
- DRINNEBERG A. (1935). Klumphanbildung infolge angeborenen Radiusdefekts und ihre Behandlung. *Beitr. Orthopäd. Chir.*, **63**: 297-307.
- FARIZON F., MASBERNARD A. (1962). Embryopathie à la thalidomide. *Presse Med.*, **70**: 2053-2054.
- FOGH-ANDERSEN P. (1966). Thalidomide and congenital cleft deformities. *Acta Chir. Scand.*, **131**: 197-200.
- FRANCESCHETTI A., KLEIN D. (1949). The mandibulo-facial dysostosis. A new hereditary syndrome. *Acta Ophthalmol.*, **27**: 144-224.
- FRANTZ C. H. (1963). Increased incidence of malformed infants in West-Germany during 1959-1962. *Illinois Med. J.*, **123**: 27-39.
- GRUBE R. W. (1867). Über congenitalen unvollständigen Radiusmangel. *Virchow's Arch.*, **40**: 427-435.
- HANHART E. (1349). Nachweis einer einfach-dominanten, unkomplizierten sowie einer unregelmässig-dominanten, mit Auresia auris, Palatoschisis und anderen Deformationen verbundenen Anlage zu Ohrmuschelverkümmern (Mikrotie). *Arch. Klaus. Stift Vererbungsforsch.*, **XXIV**.
- HAYMANN Th. (1903). Amniogene und erbliche Hasenscharten. *Arch. Klin. Chir.*, **70**: 1033-1077.
- HEIKEL H. V. A. (1959). Aplasia and Hypoplasia of the Radius. Studies on 64 cases and on Epiphyseal Transplantation in Rabbits with the Imitated Defect. Helsingfors.
- HERSCHEL W. (1878). Beitrag zur Casuistik und zur Theorie des congenitalen Radiusdefectes. *Diss. Kiel*.
- KATO K. (1924). Congenital absence of the radius. *J. Bone & Joint Surg.*, **6**: 589-626.
- KITTEL G. (1963). Visceralbogenmißbildungen unter Berücksichtigung von Entwicklungsgeschichte und Congerganeinflüssen. *Arch. Ohr. Nas. Kehlkopfheilk.*, **171**: 115-134.
- SALLER K. (1364). Ohrmißbildungen in Beziehung zu Thalidomid. *Z. Laryng. Rhinol. Otol.*, **43**: 469-490.
- KLEINSASSER O., SCHLOTHANE R. (1964). Die Ohrmißbildungen im Rahmen der Thalidomid-Embryopathie. *Laryng.*, **43**: 344-367.
- KRÜCKEMEYER K. (1938). Talipomanus. Ein Beitrag zur Kenntnis des sogen. congenitalen Radiusdefectes. *Diss. Med. Göttingen*.
- KÜMMEL W. (1895). Die Mißbildungen der Extremitäten durch Defect, Verwachsung und Überzahl. *Th. G. Fischer & Co., Cassel*.
- LENZ W., KNAPP K. (1962). Die Thalidomid-Embryopathie. *Deutsch. Med. Wschr.*, **24**: 1232-1242.
-

- MIEHLKE A., PARTSCH C. J. (1963). Ohrmißbildung, Facialis- und Abducenslähmung als Syndrom der Thalidomidschädigung. *Arch. Ohrenheilk.*, **171**: 154-174.
- NOWACK E. (1965). Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie. *Diss. Med. Hamburg*.
- SCHNELLE A. (1875). Über angeborenen Defect von Radius und Ulna. *Diss. Med. Göttingen*.
- SIEVERS G. (1964). Klinisch-statistische Studien zu aktuellen Mißbildungsproblemen. *Übersicht. Arzneimittelforsch.*, **14**: 622-642.
- STEINIGER F. (1940). Die Entstehung und Vererbung der Hasenscharte. *Fortschr. Erbpathol. Rassenhyg. Grenzgeb.*, **2**: v.
- VERSCHUER O. (1941). Über das Zusammentreffen von Lippen-Kiefer- Gaumenspalte mit Mißbildungen der Gliedmaßen. *Der Erbarzt.*, **9**: 1-11.

## RIASSUNTO

Di 161 casi di embriopatie da talidomide osservati nella città di Amburgo, 3 presentavano anche cheilognatopalatoschisi. Di 918 casi comunicati per corrispondenza, 6 presentavano cheilognatopalatoschisi. Le malformazioni facciali appaiono dunque più frequenti nei casi di malformazioni da talidomide. La maggior parte di esse sono associate ad anotia. La frequenza della cheilognatopalatoschisi era aumentata anche nei casi di aplasia del radio osservati prima dell'introduzione della talidomide, mentre non sembra essere aumentata nei casi di aplasia del radio causata da talidomide. L'associazione fra cheilognatopalatoschisi ed anotia era anche nota prima dell'introduzione della talidomide. Presumibilmente, la talidomide è causa di alcuni casi di associazione fra cheilognatopalatoschisi ed anotia.

## SUMMARY

In 3 out of 161 cases of thalidomide embryopathy seen in Hamburg, typical malformations of thalidomide causation were associated with cleft lip and/or palate. The same association was present in 6 out of 918 cases of thalidomide embryopathy reported by correspondence. Clefts of the face are more common in thalidomide children than in other children. Usually, they are associated with ear deformities. In cases of aplasia of the radius observed before the introduction of thalidomide but not in those connected with thalidomide intake, clefts are more common than in the general population. The association of clefts and ear deformities has been known before the introduction of thalidomide. Thalidomide is probably the cause of only some cases of association.

## RÉSUMÉ

Parmi 161 cas d'embryopathie à thalidomide observés dans la ville de Hambourg, il y en avait trois qui avaient à part des malformations typiques une cheilognathopalatoschise.

Parmi 918 cas communiqués par correspondance il y avait six enfants avec une cheilognathopalatoschise.

Ainsi les fentes de la face se trouvent plus souvent chez les enfants malformés par thalidomide que chez les autres. La plupart de ces fentes sont associées à une anotie.

La fréquence de cheilognathopalatoschise était augmentée aussi chez les cas d'aplasie du radius observés avant l'introduction de thalidomide tandis que sa fréquence ne semble pas être augmentée chez les aplasies du radius causées par thalidomide.

L'association entre cheilognathopalatoschise et anotie était connue aussi avant l'introduction du thalidomide.

Le thalidomide est présumablement la cause de quelques cas de cheilognathopalatoschise associée à anotie.