

**English translations of 3 early German  
papers useful for study of diagnosis of  
Thalidomide Embryopathy**

**Collated by Dr. Claus Newman 7.5.2014**

# Index

	<b>Page</b>
Introduction	1
Paper by NOWACK (Translation by Dr. Claus Newman)	2
Translator's abbreviations	3
Affected babies - Own cases, Table 1	4-11
Cases from Literature Table 3	16
Paper by LENZ AND KNAPP (Professional translation)	23
Affected babies - Own cases Figs.5a, b	30; 35-36, 36-41
Cases from correspondence Figs.6a, b	31; 40-42, 42-45
Details from L-hand column in figure 5	35; 36-39
Details from L-hand column in figure 6	40-42, 42-45
Paper by KREIPE (Professional translation)	47
Affected babies Table 1	50-58
Association of external with internal malformations (times assumed)	62
13 dated instances from Literature	68-70
Conclusions	72
Acknowledgements	76

Note: The quality of print reproduction suitable for electronic transfer was unfortunately variable, but legible.

## Diagnosis of Thalidomide Embryopathy- Search for a Gold Standard

### Three Papers studied and translated.

Lenz W. & Knapp, K. Deutsche Med. Wochenschr. June 15	1962
Nowack, E. Humangenetik 1, 516-536	1965
Kreipe, Ursula Arch Kinderheilk. 176 33-60	1967

A number of issues arose on studying the three papers by Lenz and Knapp, Nowack and Kreipe. (Translations – Professional: Lenz & Knapp and Ursula Kreipe- and by myself, Nowack-)

### LISTS

The lists in the three papers overlap, but comprise individuals each with a case number resembling a date between 1959 and 1962. When calculating the totals, where there are two separate entries with the same number between the three papers, I eliminated one as a duplicate if the clinical descriptions were closely similar, but both were retained where there appeared to be substantial differences. Some case records may therefore have been rejected unnecessarily.

Especially in the earlier paper (Lenz and Knapp) and in some information sent by letter, a few children had only very sketchy clinical details (e.g. 'Severe malformations of arms and legs'). There were 3 unduplicated entries in Lenz & Knapp and two in Nowack where there were difficulties in establishing the upper limb damage pattern, (as well as two where there were leg defects and no mention of the arms- were they quite normal ?) and where consequently no further analysis was possible. Not including these left a 'gold standard' collection of 186 children between the three papers.

**Abandoned terms** such as 'Atypical phocomelia' 'Meromelia' and 'Micromelia' as used by Lenz & Knapp, and the difficulty of establishing where 'phocomelia' ends and a severe ray defect including reduction of the humerus begins causes difficulties in classifying and in comparing children regarding possible duplication of listing.

**Ray defects**, are described in detail in the text (Nowack, p527, '7. Strahldefekte der Arme') and were all preaxial where sufficient detail was recorded. 'Club hands' were considered to indicate a preaxial defect, e.g. radial a/hypoplasia.

**Lower limb anatomy** was described on the basis of external appearances. This prevents distinction between tibial and fibular deficiency in some cases. When the number and position of toes is recorded, the information can be regarded as indicative - i.e. a duplication of the Great Toe indicates a tibial defect; absence of a fifth toe and narrowing of the foot indicates fibular deficiency.

Descriptions of **eye defects** omit abnormalities of eye movement and of tear formation, probably because of the difficulty of identification at a young age.

### SAMPLING

Sampling appears to have been **selective** for known types of limb deficiency in Lenz and Knapp Group I, but **non-selective** in Group II, i.e. children collected on the basis of their mothers having taken thalidomide, irrespective of birth defect present.

In Nowack, sampling was on the basis of validated and timed thalidomide prescription. Those children already recorded by Lenz and Knapp were identified and both counted as one, retaining the more detailed description.

In Kreipe, case selection was based on records held by the Institute of Human Genetics, University of Hamburg, with the recorded information including at least the beginning or ending of thalidomide administration, together with the date of the last menstrual period. Any case overlap was adjusted.

### Overall Results

**I believe that the detailed information in these three papers offers the opportunity to study what actually happened in approx. 186 children whose mothers were prescribed thalidomide at different times in their gestation during the sensitive period of pregnancy. It is the availability of individual written proof of prescription that makes these papers different from many others in the medical literature.**

Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie\*

Von

EDELGARD NOWACK

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 4. Juni 1965)

The correlation between the period of thalidomide intake and the type of external malformation in cases of thalidomide embryopathy was investigated. Out of a total of 945 case histories available, only completely documented cases (82) were considered for this study. It was found that all types of external malformations examined could have been caused by the administration of thalidomide between the 34th and the 50th day after the last menstrual period.

Anotia was associated with administration of thalidomide between the 34th and 38th day, aplasia of the thumb between the 38th and 40th day, amelia of the arms between the 38th and 43rd day, dislocation of the hip between the 38th and 48th day, phocomelia of the arms between the 38th and 47th day, deformities of the ears between the 39th and 43rd day, ectromelia of the arms between the 39th and 45th day, amelia of the legs between the 41th and 45th day, phocomelia of the legs between the 42nd and 47th day, ectromelia of the legs between the 45th and 47th day and triphalangism of the thumbs between the 46th and 50th day p.m.

Our data agree with those reported by other investigators (30 cases).

I. Einleitung

Als sensible Phase wird die Zeit während der Embryogenese verstanden, während der exogene Noxen Entwicklungsstörungen verursachen können. Die ersten Erfahrungen über sensible Phasen beim Menschen wurden gesammelt, nachdem GREGG 1941 gezeigt hatte, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einer Rubeoleninfektion in der Frühschwangerschaft und bestimmten Mißbildungen besteht. GREGG und spätere Autoren haben Fälle mit datierten Schwangerschaftsanamnesen mitgeteilt. So war es möglich, von dem Zeitpunkt der Infektion auf die sensible Phase zu schließen, in der die betroffenen Organe durch das Rubeolavirus geschädigt wurden, und man konnte einen „Mißbildungszeitplan“ aufstellen (BOURQUIN).

Seit 1959 wurde ein neues Mißbildungssyndrom beobachtet, als dessen Ursache das Thalidomid erkannt wurde (MCBRIDE, LENZ). Bei dieser Embryopathie wurden folgende Mißbildungen beschrieben:

1. Äußere Mißbildungen

Amelie und Dysmelie der Arme und Beine, Aplasie und Deformierungen der Ohrmuscheln, Facialisparesen, Hämagiom des Gesichtes.

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

Die zugrundeliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

## The Sensitive Period in Thalidomide Embryopathy

By Edelgard Nowack, Humangenetik 1, 516 – 536 (1965)

(German)

(Translation into English by Claus Newman)

Summary in English (qv)

### I. Introduction

The period during embryogenesis when external agents can cause developmental injury to the foetus is understood as the 'sensitive period'. GREGG (1941) was the first to show the connection between German Measles (Rubella) virus infections in early pregnancy and certain congenital malformations. Gregg and subsequent authors published cases with details of the pregnancies, enabling a linkage between the date of infection and a sensitive period during which particular organs suffered damage. BOURQUIN was able to establish a resulting congenital malformation timetable. A new malformation pattern was recognised in 1959, with thalidomide as its cause (MCBRIDE, LENZ). The following malformations were described as part of TE (Thalidomide Embryopathy)

#### 1) External malformations

Amelia and Dysmelia of arms and legs, Aplasia and deformity of the external ears, facial nerve paralysis, facial haemangioma, eye malformations, 6<sup>th</sup> cranial nerve paresis

## 2. Innere Mißbildungen

a) Mißbildungen des Digestionstraktes: Oesophagusatresie, Duodenalatresie und -stenosen, Aplasie der Appendix, Mesenterium commune, Analstenose und -atresie, Aplasie der Gallenblase.

b) Mißbildungen des Respirationstraktes: Choanalatresie und abnorme Lappung der Lungen.

c) Mißbildungen des Urogenitalsystems: Nierenaplasie und -dystopie, Cystenieren, Fehlbildungen der weiblichen Genitalorgane, Descensusstörungen.

d) Sonstige Mißbildungen: Herzvitien, abnorme Leberlappung, Fehlbildungen der Augen, Abducensparese.

Fälle mit datierter Thalidomideinnahme geben die Möglichkeit, die sensiblen Phasen für die einzelnen Mißbildungen bei der Thalidomid-Embryopathie festzustellen. In dieser Arbeit sollen die sensiblen Phasen für die äußeren Mißbildungen analysiert werden.

## II. Herkunft und Natur der Fälle

945 Krankengeschichten und Fragebogen von mißgebildeten Kindern, deren Mütter Thalidomideinnahme in der Schwangerschaft angegeben hatten, standen zur Verfügung. Für die Untersuchung wurden die Fälle ausgewählt, in denen aus Krankengeschichten der Mutter aus der Frühschwangerschaft, durch Rezepte, aus ärztlichen Karteikarten oder durch zeitlich genau präzisierte Angaben der Zeitpunkt der Thalidomideinnahme bekannt ist. Nur Fälle mit ausreichend genauen Befundbeschreibungen wurden ausgewertet. Diese Voraussetzungen wurden von 82 Fällen erfüllt. Davon stammen 35 Fälle aus Hamburg und 47 wurden brieflich mitgeteilt, größtenteils aus der Bundesrepublik, aber einige auch aus dem Ausland. Damit wurden 30 Fälle aus der Literatur verglichen, in denen die Thalidomideinnahme datiert ist.

Ich habe die einzelnen Fälle in der zeitlichen Reihenfolge der ersten Thalidomideinnahme geordnet und die wesentlichen Symptome sowie die Daten über die Thalidomideinnahme tabellarisch aufgeführt (Tabelle 1).

Die Thalidomideinnahme ist für die Fälle der Tabelle 1 graphisch dargestellt, wobei die Fälle nach der Art der Mißbildungen in 11 Gruppen eingeteilt sind. (Abb. 1—11) Bei jeder Abbildung werden die dort zusammengefaßten Mißbildungsumformen kurz beschrieben.

In den graphischen Darstellungen sind diejenigen Tage nach der letzten Regel gekennzeichnet, an denen ein thalidomidhaltiges Medikament genommen wurde. Bei Tabletteneinnahme über die in der graphischen Darstellung verzeichneten Tage hinaus wurde der erste bzw. der letzte Tag mit einer gezackten Linie begrenzt. In allen Abbildungen sind die Tage, an denen nach Krankenblattaufzeichnungen aus der Frühschwangerschaft Thalidomid gegeben wurde, schwarz gekennzeichnet.

Fälle mit Mißbildungen verschiedener Organe erscheinen in mehreren Abbildungen. Entspricht bei einem Fall der Mißbildungsgrad eines Organs auf der einen Körperseite nicht demjenigen der Gegenseite, so wird der Fall in der Gruppe mit der schwereren Mißbildung dargestellt.

Für jede einzelne Mißbildungsumform läßt sich ein Tag angeben, vor dem in keinem Fall die Thalidomideinnahme beendet war, sowie ein Tag, nach dem in keinem Fall die Thalidomideinnahme begonnen wurde. Den Zeitraum, der diese beiden Tage umfaßt, habe ich als sensible Phase bezeichnet.

36\*

## 2) Internal malformations

a) Alimentary tract: Oesophageal atresia, Duodenal atresia & stenosis, Absence of Appendix, Common origin mesentery, Anal stenosis, atresia, Absence of gall bladder

b) Respiratory tract: choanal atresia, abnormal lung lobulation

c) Urogenital systems: Kidney aplasia and heterotopia, cystic kidneys, malformations of female genital tract, undescended testes

d) Other: Congenital heart defects, abnormal liver lobulation,

If the date of thalidomide administration is available it is possible to construct a sensitive period timetable for the several congenital abnormalities of TE. This paper presents an analysis the sensitive periods for the external malformations.

## II Provenance and type of Case studied.

945 case records and questionnaires regarding infants born with congenital malformations and whose mothers claimed to have taken thalidomide during their pregnancies were available. For the present investigation we chose children whose mothers' case records showed thalidomide ingestion in early pregnancy, supported by prescriptions, medical records and statements with a precise account of time of ingestion. We analysed only those cases where the details were sufficiently complete. 82 cases satisfied these criteria. 35 of these came from Hamburg, 47 were reported by post with the majority from West Germany, but a few from abroad. We compared our findings with 30 from the literature where there is a timed note of thalidomide intake.

I sorted our cases by the times of first thalidomide intake, and displayed the major symptoms and times (Table 1). In Figures 1 - 11 intake is presented graphically (cases from Table 1), and the cases are subdivided into 11 groups. The grouped malformations are summarised in each figure.

In the figures there is an indication of the number of days after the last period (LMP) when any medication containing thalidomide was taken. In the case of tablets, the lines in the figures are notched at the beginning and end of intake. Proven intake (based on hospital records) during early pregnancy is indicated by heavy type in the figures (*Translator's note- difficult to make out in my copy of the paper*).

Where there are several malformations, an individual may appear in several figures. When a defect is more severe on one side, the individual appears in the figure for the more severe malformation.

For every type of malformation it is possible to identify a day before which thalidomide was being taken in every case-, as well as a day following which thalidomide was never commenced. I called the interval between these two days the 'sensitive period'.

## Table 1

## Translator's Abbreviations-

- RL = present on Right and Left side

Ph = Phocomelia

f, F = finger or toe

Malf = Malformed

1 = Thumb, 2 = Index finger, Hal = Big Toe

D or d = day. LMP = Last menstrual period,

dp = days after (Latin: dies post- )

Audit. = Auditory

Con = Contergan, Syr = Syrup Tsp = teaspoonful

H & Rad = Humerus & Radius. U = Ulna

TABLE 1

Case	Malformations	Intake
611219CB	Phocomelia RL, 3 F each side Phoco RL legs, malf. Feet	5-51 days post LMP 1 teasp Contergan syrup daily
611205DB	Anotia,Audit. atresia(description) ? Hydrocephalus VII paresis RL	day 9 – 47 post LMP
620917RN	Clubhand RL 1 triphalangy	21 <sup>st</sup> and 41 <sup>st</sup> day Post LMP a prescription for 12 Isomin Tablets. Regular Intake
620513HS	Anotia RL Audit.atresia R VII paresis R	30 – 37 dp LMP Daily teasp Contergan Syrup
611227GB	Anotia RL Audit.atresia R VII paresis R	32 – 37 dp LMP daily tablet Contergan forte(Hosp record)
611128UP	Anotia RL VII paresis R Absent 1 R	33 – 41 dp LMP Contergan drops as Ordered
611023MW	L arm remnant with 3 F R arm shortened, club hand, 4F L leg short curved femur, Talipes	33 dp LMP-20 Contergan tabs within 14 days (Prescription to hand)
600830SM	Rudimentary R ear, deformed L	34 dp LMP 2 tabs Contergan (Hosp case notes)
611213JH	Arms Ph RL, 4F R, 6FL Legs Ph RL 6 toes R, 5 toes L Infrapapillary Duodenal stenosis Bilobed R Lung Delayed brain myelinisation	34 – 44 dp LMP 2 1/2 tabs Contergan forte daily (Case note)
620312OR	Anotia R, absent 1 RL Absent 1 RL	34 dp LMP 8-10 drops Contergan tds for 6 wks (info from GP)
601216SJ	Anotia RL,Audit Atresia L Narrow canal R,VII paresis RL VI paresis RL Palatal palsy L>R	35 dp LMP 1 tab Con forte (Case note)
620212RS	Anotia RL, irreg,skin flaps R H & Rad aplasiaL Small residual H, Rad aplasia R 1 – 2 syndact R Tibial aplasia R Talipes L Heart murmur Naevus forehead & nose	35 &36 dp LMP Con syr +2 tabs + some later

518 EDELGARD NOWACK:

Tabelle 1

Fall	Mißbildungen	Einnahme
61 12 19 C. B.	Phokomelie beider Arme mit je drei Fingern. Phokomelie der Beine, mißgebildete Füße	5.—51. Tag p.m. tägl. 1 Teelöffel Contergansaft
61 12 05 D. B.	Anotie und Gehörgangsatresie beiderseits. Rechts 5 mm tiefer Gehörgang, blind endend, angedeuteter Tragus. Links zwei stecknadelkopfgröße Öffnungen, 2 mm tief. Facialisparesen beiderseits. Verdacht auf Hydrocephalus	9.—47. Tag p.m. je 1 Teelöffel Contergansaft
62 09 17 R. N.	Bds. Klumphand und Triphalangie des Daumens	21. u. 41. Tag p.m. je 1 Rezept über 12 Tabl. Isomin. Regelmäßige Einnahme
62 05 13 H.S.	Anotie beiderseits. Hypoplasie der Daumennuskulatur beiderseits. Facialisparesen rechts	30.—37. Tag p.m. je 1 Teelöffel Contergansaft
61 12 27 G. B.	Anotie beiderseits. Gehörgangsatresie und Facialisparesen rechts	32.—37. Tag p.m. je 1 Tbl. Contergan forte (Krankenblatt eintragung)
61 11 28 U. P.	Anotie beiderseits. Daumenagenesie rechts. Facialisparesen rechts	33.—41. Tag p.m. Contergan tropfen auf Verordnung
61 10 23 M. W.	Linker Arm Stummel mit 3 Fingern. Rechter Arm verkürzt, Klumphandstellung, 4 Finger. Linkes Bein verkürzt, Oberschenkel gekrümmkt, Klumpfuß	33. Tag p.m. insges. 20 Tabl. Contergan innerhalb von etwa 14 Tagen (Rezept vorhanden)
60 08 30 S. M.	Rechtes Ohr rudimentär, linkes Ohr deformiert	34. Tag p.m. 2 Tbl. Contergan (Krankenblatt eintragung)
61 12 13 J. H.	Phokomelie der Arme, rechts 4 Finger, links 5 Finger. Phokomelie der Beine, linker Fuß 5, rechter 6 Zehen. Infrapapilläre Duodenalstenose. Zweilappung der rechten Lunge, mangelnde Markreife des Gehirns	34.—44. Tag p.m. tägl. 2 1/2 Tabl. Contergan forte (Krankenblatt eintragung)
62 03 12 O. R.	Anotie rechts. Daumenagenesie beiderseits	Vom 34. Tag p.m. dreimal täglich 8-10 Tropfen Contergan. Ungefähr 6 Wochen lang. (Bestätigung durch behandelnden Arzt)
60 12 16 S. J.	Beiderseits fehlende Ohrmuscheln. Linker Gehörgang verschlossen, rechter Gehörgang schmal, beiderseits Facialis- und Abducensparese. Gaumensegelparesen links mehr als rechts	35. Tag p.m. 1 Tbl. Contergan forte (Krankenblatt eintragung)
62 02 12 R. S.	Anotie beiderseits, rechts nur unregelmäßiger Hauflappen. Links Aplasie von Humerus und Radius, rechter Humerus nur als Stumpf vorhanden und Radiusaplasie. Syndaktylie zwischen 1. u. 2. Finger rechts. Tibiaaplasie rechts. Klumpfuß links. Herzgeräusch. Naevus über Stirn und Nase	35. u. 36. Tag p.m. Contergansaft und 2 Tabl. Contergan. Auch später noch Contergan genommen

TABLE 1

	Case	Malformations	Intake
Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie Tabelle 1 (Fortsetzung)	611228SS	Anotia, atresia RL Absent Clavicle L Upper Amelia L wart-like remnants Upper Amelia R, single short digit	35 – 38 dp LMP 3-4 tabs Con forte Stopped because of intolerance
	610610AL	Anotia RL R 1 flap of skin only VII paresis L Failed dev. of Neck Muscles L Pyloric stenosis Cor biloculare Aplasia of Gall bladder Common Mesentery Meckel's Diverticulum	35 dp LMP 1 tab 40 dp LMP 4 tabs Con Forte + occas.later
	610102AO	Upper Amelia RL, stump-like appendage R Anal atresia	35 – 40 dp LMP daily 1 tab Con
	611204BB	Amelia RL, stump-like appendage with one finger Legs: Ph RL Microphthalmos, Iris coloboma R	35 – 42 dp LMP Prescript for daily 1 tab Con forte
	601113HK	Amelia RL No thighs nor calves Mal feet attached by skin bridges 3 toes R, 1 toe L Heart: Patent foramen ovale Tight Duodenal stenosis Deficient R lung lobulation Inguinal herniae RL Absent kidney and ureteric bud L Common mesentery, mobile caecum with ascending colon displaced to L	36,37,39,40,42,43,44 dp LMP daily 1 tab Con (case record)
	610406RH	Anotia RL, atresia R; Ear Fistulas RL Elbows fused in flexion, , upper and forearms reduced and atrophied Absence of 1 RL Syndact. 2-3 RL	36 dp LMP for 28d 1 daily teasp Con Syrup
	620528KS	Incomplete dev of L ear pinna L only: Forearm short, Rad-U synostosis upper end, club hand, absence of 1 ray Heart abnormality	37 -39 dp LMP 4-6 tabs Con forte during a holiday
	610414CR	Agen of Rad, 3 F, hypo of H(L) Virtual absence of 1 (R) R Hip-impaired abduction	37 – 39 dp LMP daily 2 tabs Con (bereavement- death of a child)
	610425JS	Rad agenesis RL 3 F + hypo adherent 4 R 3F but 2,3 fused together L H hypoplastic RL Hip dysplasia, femur bowed R	37 & 42 dp LMP and ? Between 1 tab Con Forte (father's funeral)

TABLE 1

520 EDELGARD NOWACK:  
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Fall	Mißbildungen	Einnahme
60 10 04 U.D.	Daumen beiderseits nicht in Oppositionsstellung. Verkürzung des linken Oberschenkels um etwa 3 cm. Hüftgelenkluxation beiderseits. Hämangiom auf Stirn und Oberlippe	37., 38., 39. u. 45. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 06 23 U.G.	Anotie beiderseits, rechts Gehörgangsatresie. Links Facialisparesie. Rectumstenose, breite Vaginalfistel	38. Tag p.m. 3-4 Tabl. Contergan während einer Grippe
61 12 07 H.S.	Etwas undifferenzierte Ohren. Beiderseits hochgradige Hypoplasie des Humerus und Radiusaplasie. Rechts 4, links 3 Finger. Hüftgelenk nicht ganz in Ordnung	38. Tag p.m. 2 Tabl. Contergan forte bei einer Schlafwagenfahrt. (Rezept vorhanden)
60 04 04 J.S.	Ohren zu tief, beiderseits Fehlen der oberen Ohrpartien. Rudimentäre Scapulae, Aplasie der Ober- und Unterschenkelknochen. Aplasie der Unterarmknochen, beiderseits 3 Finger. Leistenhernie rechts.	38.-40. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte beim Zelten, auch sonst gelegentlich
60 09 06 B.II.	Ohrmuscheln beiderseits nur andeutungsweise angelegt. Rechte Gehörgangsatresie, links 1 cm langer trichterförmiger Gehörgang. Analatresie mit fistula vaginalis. Uterus duplex, vagina bipartita. Erweiterung der Nierenbeckenkelche, beiderseits plumpe und erweiterte Harnleiter	38.-41. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 06 15 P.G.	Links völliges Fehlen des Armes, rechter Stumpf mit angedeutetem Finger	38. -42. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
62 03 16 B.W.	Amelie beider Arme. Leichte Verformung des Kopfes. Hämangiom des Gesichtes	38.-42. Tag p.m. je 1 Teelöffel Contergan-saft. (Der Vater mußte Examen machen und hatte zur Beruhigung Contergan-saft gekauft)
61 10 27 M.H.	Phokomelie beider Arme, beiderseits 3 Finger. Einseitige Unterentwicklung der Hüfte	38.-57. Tag p.m. insges. 18 Tabl. Contergan (Kartei des behandelnden Arztes)
61 02 24 B.V.	Phokomelie der Arme, beiderseits 4 Finger. Hüftluxation beiderseits. Hämangiom an Stirn, Nase und Oberlippe	39. Tag p.m. 1 Tabl. Contergan forte (Erfuhr am 39. Tag von der Schwangerschaft, in der Aufregung 1 Tabl. genommen)
62 02 19 E.K.	Phokomelie der Arme, je 3 Finger, verkrüppelt. Amelie der Beine	39.-45. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
62 05 25 S.U.	Beiderseits nur distaler Teil des Humerus angelegt. Rechts ein deformierter Unterarmknochen, links 2 Knochen angelegt mit proximaler Synostose. Beiderseits 4 Finger, 1. und 2. Finger beiderseits bis zum Fingerendglied zusammengewachsen	39.-45. Tag p.m. tägl. 2 Tabl. Contergan forte (Rezept vorhanden)

Case	Malformations	Intake
601004UD	1 unable to oppose (rotated) RL Hip sublux'n RL L thigh 3cm shortened Haemangioma forehead, upper lip	37,38,39 & 45 dp LMP daily tab Con Clin.record
610623UG	AnotiaRL Atresia R. VIIparesis L Rectal stenosis, wide r-vaginal fistula	38 dp LMP 3-4 tabs Con during 'flu
611207HS	Rather undifferentiated ears RL Rad aplasia, severe hypoplasia H RL 4f R 3f L Something wrong with hip	38 dp LMP 2 tabs Con forte (Prescription found) Train journey
600404JS	Low set ears, missing their upper part. Scapulae much reduced Aplasia of forearm bones, 3f RL Aplasia of bones of thigh and leg Inguinal hernia R	38 - 40 dp LMP daily tab Con forte at different times (?) & occasionally otherwise. ('..beim Zelten-Lit- 'in the tent' ?=Zeiten, i.e. times')
600906BH	Traces only of ext.earsRL Atresia R, 1cm conical ext.canal L Anal atresia, recto-vag fistula Duplex uterus, bipartite vagina Dilated renal calyces & ureters RL	38 - 41 dp LMP Daily 1 tab Con. Case record
610615PG	Amelia L Short remnant with suggestion of finger R	38 - 42 dp LMP Daily 1 tab Con Case record
620316BW	Amelia RL Mild cranial deformity Facial angioma	38 - 42 dp LMP Daily 1 tsp Con syr Father bought Con to counter exam nerves
611027MH	Ph 3f RL (arms) Unilateral hip hypoplasia	38 - 57 dp LMP Total 18 tabs Con GP's records
610224BV	Ph 4f RL (arms) Hip subluxation RL Haemangioma forehead, nose, Upper lip	39 dp LMP 1 tab Con forte Took tablet on day she discovered she was pregnant
620219EK	Ph, 3 impaired f, RL (arms) Lower Amelia RL	39 - 45 dp LMP Daily 1 tab Con forte Med. Record
620525SU	Rad aplasia c U deformed R Rad hypoplasia with Rad-U synostosis proximally L 4f RL, 1 & 2 syndactylic H-only lower part remains RL	39 - 45 dp LMP 2 tabs Con forte daily (prescription found)

TABLE 1

Case	Malformations	Intake
620412KH	R ear deformed Radial aplasia RL, club hands 1 absent RL H hypoplastic RL	39 – 46 dp LMP Total 48 tabs Algosediv (Prescription found)
611030DC	L-Metacarpals 1&2, and some Phalanges missing	40 dp LMP 1 tab Con forte (Medical Record)
610110MS	Ph of arms RL	40 dp LMP 1 tab Con (Medical Record)
611111BB	Ph L arm (H persists as rounded bony remnant, also one hypoplastic forearm bone, 3f R Rad aplasia, 3f Absence of Gall bladder, Duodenal atresia Mobile ascending Colon Meckel's Diverticulum Microphthalmos (?RL) Internal hydrocephalus	40 – 42 dp LMP daily 1 tab Con (Medical Record)
610721TK	H small cuboid fragments, one forearm bone RL 3 incomplete digit rays R ? Whether any L rays Legs: Severe RL hip dysplasia Tib/Fib only 2 – 3 cms bone rudiments (?feet, toes?)	40 – 45 dp LMP D40 - 2 Otherwise 1tab Con forte daily
611121SJ	Rad hypoplasia, bowed ulna RL 1 rudimentary, fused to 2 RL Hips: Limited abduction	41 dp LMP 1 tab Con forte (Diary entry)
620320SS	Malformed R ear Arms: Amelia R Ph L Haemangioma on nose & upper lip	41 dp LMP 2 tabs Con obt. from a Family Gruenenthal Representative
620312MB	Some shoulder joint dysplasia RL Rad agenesis R, hypoplasia L Rad club hand RL, 4f RL Mild hip joint dysplasia L	41 – 43 dp LMP 1 tab Con daily (Medical Record)
611010IR	Shortened arm, club hand, absent 1 L Atrial septal defect	41,43 & 44 dp LMP Daily 1 tab Con (Medical Record)
610105MB	Arms: Ph LR, with 3 and 4 damaged f Legs: Ph LR, some toes syndactylic	41 – 53 dp LMP Total 9 1/2 tabs Con forte (prescription found)
610710RT	Aplasia Rad&U R; bilat club-hand and triphalangic 1 Dysplastic tibia and fibula R Hypertrophic pyloric stenosis Inguinal hernia R Haemangioma forehead & upper lip	41 dp LMP prescription for Con forte 1/2 - 1 tab nightly total 10 tabs
621013AV	No rudiments of arm, forearm RL with 4f L (?=amelia) No rudiments of thighs, 7f R, 6f L Patent foramen ovale, patent ductus arteriosus Duodenal stenosis, undesc. testis RL Haemangioma forehead, nose & upper lip	41 dp LMP Took 15 dragees from sample pack of Peracon Expectorans (GP record)

Fall	Mißbildungen	Einnahme
62 04 12 K.H.	Deformierung der rechten Ohrmuschel. Hypoplasie beider Humeri, Radiusagenesie beiderseits und Klumphandstellung. Dauernagenesie beiderseits	39. – 46. Tag p.m. insges. 48 Tabl. Algosediv (Rezept vorhanden)
61 10 30 D.C.	Links fehlende Handwurzelknochen I und II und z. T. fehlende Fingerknochen	40. Tag p.m. 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 01 10 M.S.	Phokomelie beider Arme	40. Tag p.m. 1 Tbl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 11 11 B.B.	Linker Arm Phokomelie, Humerus als rundlicher Knochenkern vorhanden, ein hypoplastischer Unterarmknochen. Rechts Radiusagenesie, beiderseits 3 Finger. Gallenblasenagenesie, Duodenalatresie, Colon ascendens mobile, Meckelsches Divertikel. Hydrocephalus int., Mikrophthalmie	40. – 42. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 07 21 T.K.	Humeri als kleine würfelförmige Fragmente vorhanden, beiderseits 1 Unterarmknochen rechts 3 Strahlenanlagen. Starke Dysplasie der Hüftgelenke. Unterschenkelknochen nur als 2 - 3 cm lange Knochenanlagen vorhanden	40. – 45. Tag p.m. Am 40. Tag 2, sonst je 1 Tabl. Contergan forte (Während einer Reise)
61 11 21 S.J.	Radiushypoplasie beiderseits, Ulnae gekrümmmt. Beide Daumen rudimentär mit Zeigefinger verwachsen. Abdunktionshemmung der Oberschenkel	41. Tag p.m. 1 Tabl. Contergan forte (Tagebucheintragung)
62 03 20 S.S.	Mißbildung der rechten Ohrmuschel. Amelie des rechten Phokomelie des linken Armes. Hämangiom an Nase und Oberlippe	41. Tag p.m. 2 Tabl. Contergan von einem Vertreter der Fa. Grünenthal bekommen
62 03 12 M.B.	Schultergelenke beiderseits etwas dysplastisch. Rechts Radiusagenesie, links-hypoplasie. Klumphand beiderseits, 4 Finger beiderseits. Geringe Hüftgelenkdysplasie links	41. – 43. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 10 10 I.R.	Verkürzter Arm links, Klumphand, Fehlen des Daumens, Vorhofseptumdefekt	41., 43., u. 44. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 01 05 M.B.	Phokomelie beider Arme mit 3 bzw. 4 verkrüppelten Fingern. Phokomelie der Beine, z. T. Syndaktylie der Zehen	41. – 53. Tag p.m. insges. 9 1/2 Tabl. Contergan forte (Rezept vorhanden)
61 07 10 R.T.	Rechts Aplasie von Radius und Ulna. Beiderseits Klumphand u. Triphalangie des Daumens. Dysplasie von Tibia und Fibula rechts. Pylorushypertrophie. Leistenhernie rechts. Hämangiom an Stirn und Oberlippe	41. Tag p.m. Rezept für Contergan forte. Jeden Abend 1/2 bis 1 Tabl. genommen. Insges. 10 Stück
62 10 13 A.V.	Fehlende Anlage der Ober- und Unterarme, links 4 Finger. Fehlende Anlage der Oberschenkel, rechts 7 Zehen, links 6 Zehen. Offenes Foramen ovale, off. Ductus Botalli. Duodenalstenose, Leistenhoden beiderseits. Hämangiom an Stirn, Nase und Oberlippe	41. Tag p.m. Probepackung Peracon expectorans bekommen. 15 Dragées genommen (Karteikarte des Arztes)

TABLE 1

522 EDELGARD NOWACK:  
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Fall	Mißbildungen	Einnahme
60 07 07 M. H.	Phokomelie der Arme. Amelie des rechten, Phokomelie des linken Beines. Truncus arteriosus communis, Ventrikelseptumdefekt	41. Tag p.m. Rezent. Jeden Abend 1 Tabl., insges. 20 Stück
62 05 08 C.S. I. Zwilling	Rudimentäre Humeri, Radiusaplasie, deformierte Ulnae beiderseits. Links 4, rechts 3 Finger. Rudimentäre Femora, Hypoplasie der Tibia rechts. Beiderseits Agenesie der Fibula und Klumpfuß. Doppelung der linken Großzehe. Agenesie der Gallenblase, Coecum mobile. Uterus bicornis unicollis, Atresie der Vagina. Beckenniere rechts, mäßige Megareteren beiderseits	41. Tag p.m. Rezept Contergansaft. 3 Wochen lang genommen. Einnahme vor der Entbindung angegeben
62 05 08 C.S. II. Zwilling	Radiusaplasie links, Daumenagenesie beiderseits. Polydaktylie rechts. Hypoplasie der rechten Tibia. Klumpfuß beiderseits. Rechts 6 Zehenstrahlen, Spaltung der linken Großzehe. Fallotsche Tetralogie mit Agenesie des Ductus Botalli. Aplasie der Gallenblase, des Coecum und der Appendix	42. u. 46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
62 02 15 C.M.	Beiderseits Radiusaplasie. Rechts Daumenmißbildung, links 3 Finger, davon einer durch Verschmelzung des 2. und 3. Strahls. Hämagiom an Stirn und Oberlippe	42. u. 46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 03 30 S.S. I. Zwilling	Ober- und Unterarm etwas zu kurz. Linker Unterarm verbogen (Klumphand). Ellenbogengelenke federnd fixiert. Alle 5 Finger beiderseits vorhanden mit Kontrakturen	42. -45. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 03 30 S.S. II. Zwilling	Phokomelie der Arme. Beiderseits 3 Finger. Rechter Unterschenkel verbogen, Kniegelenk passiv nicht beweglich. Klumpfuß	42. -48. Tag p.m. je 2 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 11 23 G.T.	Phokomelie der Arme, beiderseits 3 Finger	42. -61. Tag p.m. tägl. Thalidomid enthaltendes Mittel genommen
61 06 18 A. L.	Verkürzte Unterarme beiderseits. Rechts Syndaktylie zwischen 1. und 2. Finger. Links Triphalangie des Daumens. Klumpfüße beiderseits	43. -45. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Bestätigt vom Hausarzt)
62 03 14 R.S.	Mißbildung der rechten Ohrmuschel. Phokomelie der Arme. Subluxation des linken Hüftgelenkes. Hämagiom an der Stirn, Facialisparesis rechts	43. -46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 04 22 H.A.	Stummelarme beiderseits. Stummelbeine beiderseits. 6 Zehen am rechten Fuß	43. -46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
62 03 21 B.R. I. Zwilling	Mikrotie und kleiner Auricularanhang rechts. Fallotsche Tetralogie. Offenes Foramen ovale. Zweilappung beider Lungen	43. -46. Tag p.m. tägl. 1 Tabl. Contergan forte. Während einer See-reise. Menstruationszyklus unregelmäßig, 3-6 Wochen Intervall
62 03 21 S.R. II. Zwillinge	Rechtes Ohr verkrüppelt. Hämagiom der Nase	43. -47. Tag p.m. 3 oder 4 Tabl. Contergan forte
61 04 01 I.B.	Verkürzung von Ober- und Unterarm und Klumphand links. Mißbildung des linken Armes und der Hand mit Versteifung des Ellenbogengelenkes	

Case	Malformations	Intake
600707MH	Arms: Ph RL Legs: Amelia R, Ph L Truncus arteriosus , VSD	41 dp LMP prescription. 1 tab (?Con) every evening Total 20
620508CS TWIN I	Rad aplasia, deformed U, rudimentary H bilat, 4 f L 3 f R Femora rudimentary Tibial hypoplasia R Fibular (sic) agenesis RL , talipes Bifid hal L Gall bladder absence Mobile caecum. Uterus bicornis unicollis Vaginal atresia Pelvic Kidney R Moderate megaureter RL	41 dp LMP Prescription Con syr taken for 3 weeks Administration reported before delivery
620508CS TWIN II	Rad aplasia L Absent 1 RL, polydactyly R Tibial hypoplasia R, talipes RL 6 f rays R Split L hal. Fallot's Tetralogy with congenital absence of ductus arteriosus Absence of Gall Bladder, Caecum and Appendix	Ditto
620215CM	Rad aplasia RL Malf 1 R; 3f L, with one of these Being fused 2 <sup>nd</sup> /3 <sup>rd</sup> rays Haemangioma forehead and upper lip	42 & 46 dp LMP daily 1 tab Con (Medical record)
610330SS Twin I	Upper & forearms shortened. L club hand. Both elbows subtotally ankylosed RL 5 f with contractures	42-45 dp LMP Daily 1 tab Con forte (Medical record)
610330SS Twin II	Arms: Ph , 3f RL R Lower leg bowed Knee cannot be moved passively Clubfoot	Ditto
611123 GT	Arms: Ph, 3f RL	42 - 48 dp LMP Daily, 2 tabs Con (Med Record Entry)
610618AL	Both forearms shortened 1 / 2 syndactyly R, Triphalangic 1 L Bilateral talipes	42 - 61 dp LMP daily dose of Thalidomide containing medicine
620314RS	Malformed R ear. VII paresis R Haemangioma on forehead Arms: Ph RL Hip subluxation L	43 - 45 dp LMP Daily 1 tab Con (Confirmed by GP)
610422HA	Arms: rudiment RL Legs rudiment RL 6 toes R foot	43 - 46 dp LMP Daily 1 tab Con (Med. Record entry)
620321BR Twin I	Microtia, small auricular appendage R Tetralogy of Fallot, Patent Foramen Ovale. Both lungs bi-lobed	43 - 46 dp LMP Daily 1 tab Con forte- taken during sea voyage Irreg.menst. cycle @3 - 6 weeks intervals
620321SR Twin II ( ?-BR or- SR )	Malformed R ear. Haemangioma on nose	Ditto
610401IB	Club hand, shortened upper & forearm L. Malformed L arm and hand, stiff elbow (There appears to be description of two different L arms, so probably L and R )	43 - 47 dp LMP 3 or 4 tabs Con forte

TABLE 1

Case	Malformations	Intake
620411 LF	Bilat. mild club hand, thenar hypoplasia with transverse skin flexion crease. Haemangioma tip of nose & upper lip	43 – 48 dp LMP Daily 1 tsp Con syr. Prescr. issued for older child at 39 dp LMP Intake admitted before delivery
611101 DE	Ears somewhat flattened Arms: Amelia RL Legs: Amelia RL Haemangioma bridge of nose to upper lip	43 – 49 dp LMP Daily 1 tab Con forte (Med. Record entry)
611125 AM	Arms: 1 cm residuum L, 4cm residuum R Legs: Both sides, at site of hips a 4cms bridge of soft tissue containing a short, angled bony core & and a bone rudiment L and suspending the feet Tetralogy of Fallot, Absence of Ductus Arteriosus Bilobed R Lung, Absent Appendix, Uterus bicornis, cystic kidneys RL	43 dp LMP Prescr Con forte daily 1 tab-Total 12
611119 – S	Arms: Amelia L Stump-like finger R Haemangioma forehead and nose	43 – 63 dp LMP Took Tensival- info. from England
610330 MA	Arms: Ph RL 4fR, 3fL	44 dp LMP 1 tab Con forte (Medical Record Entry)
610429 MB	Ears somewhat rolled up. 1 triphalangy RL Legs: L leg shortened, L knee subluxed Bilat talipes	44 – 46 dp LMP Daily 1 tab Con forte (Medical record entry)
610329 CS	Club hands, 1 agenesis RL Thighs shortened, deficient lower Legs, 6 toes R, 7 toes L foot	44 – 51 dp LMP Daily 1 tab Con forte (Diary entry)
610202 – O	Arms: Ph RL 3fR, 2fL Legs: Ph RL Haemangioma forehead & bridge of nose	44 – 54 dp LMP Daily 1 tab Softenon forte (Info from doctor in Austria )
610929 SH	Absence of H, RL Atypical residual forearm bones lacking any joint relationship to trunk. 3f R; 4f L Legs: Ph A long tubular bone with no relationship to hip. 4 toes both sides	44 – 62 dp LMP Daily 1 tab Con (Med record entry)
610511 WH	R: Short forearm, club hand, no thumb, but 6 fL: No thumb, 5 f	45 dp LMP 2 tabs Con (Med.record entry)
620722TW	Severe shortening both forearms Rad aplasia L, hypoplasia R Club hands, 4f R, Rudimentary 1 fused with 2,L Haemangioma upper eye lids, upper lip	45 & 46 dp LMP Daily 1 tab Con forte as sedative, father's RTA.

Fall	Mißbildungen	Einnahme
62 04 11 L.F.	Beiderseits leichte Klumphand, Hypoplasie des Daumenballens mit querer Beugefurche. Hämangiom der Nasenspitze und der Oberlippe	43. – 48. Tag p.m. tägl. 1 Teelöffel Contergan-saft. Rp. 39. Tag p.m. für älteres Kind verschrieben. Einnahme vor Entbindung angegeben
61 11 01 D.E.	Ohren leicht ausgerollt. Amelie der Arme, Amelie der Beine. Hämangiom von der Nasenwurzel bis zur Oberlippe	43. – 49. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 11 25 A.M.	Links 1 cm langer, rechts 4 cm langer Stummelarm. An beiden Hüften 4 cm lange Weichteilbrücke mit kurzen, stumpfwinkligen Knochenkern rechts, links mit rudimentären Knochenkern, daran schließen sich die Füße an. Fallotsche Tetralogie. Agenesie des Ductus Botalli. Agenesie der Appendix. Uterus bicornis, zweigelappte rechte Lunge. Cystennieren beiderseits.	43. Tag p.m. Rezept Contergan forte. Tägl. 1 Tabl., 12mal
61 11 19 —.S.	Amelie des linken Armes, rechts stummelartiger Finger. Hämangiom über Stirn und Nase	43. – 63. Tag p.m. tägl. Tensival (Mitteilung aus England)
61 03 30 M.A.	Phokomelie beider Arme. Rechts 4, links 3 Finger	44. Tag p.m. 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 04 29 M.B.	Ohren etwas eingerollt. Beiderseits Triphalangie der Daumen. Linkes Bein verkürzt, Subluxation des linken Kniegelenkes, Klumpfuß beiderseits.	44. – 46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
61 03 29 C.S.	Klumphandstellung und Daumenagenesie beiderseits. Verkürzter Oberschenkel, keine Unterschenkel, rechts 6, links 7 Zehen	44. – 51. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Kalenderaufzeichnung)
61 02 02 —.O.	Phokomelie beider Arme, rechts 3, links 2 Finger. Phokomelie der Beine. Hämangiom an Stirn und Nasenwurzel	44. – 54. Tag p.m. je 1 Tabl. Softenon forte (Mitteilung eines Arztes aus Österreich)
61 09 29 S.H.	Agenesie beider Humeri, atypische Reste der Unterarmknochen ohne gelenkige Beziehung zum Stamm. Rechts 3, links 4 Finger. Phokomelie der Beine, ein langer Rönenknochen ohne Beziehung zum Hüftgelenk. Beiderseits 4 Zehen	44. – 62. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
61 05 11 W.H.	Rechter Unterarm verkürzt und Klumphand. Rechts 6 Finger, kein Daumen. Links 5 Finger, kein Daumen	45. Tag p.m. 2 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
62 07 22 T.W.	Beide Oberarme stark verkürzt. Links Radiusagenesie, rechts -hypoplasie. Klumphandstellung, rechts 4 Finger, links rudimentärer Daumen mit dem Zeigefinger verwachsen. Hämangiom an Oberlidern und Oberlippe	45. u. 46. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (zur Beruhigung nach Verkehrsunfall des Vaters)

TABLE 1

524 EDELGARD NOWACK:

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Fall	Mißbildungen	Einnahme
61 08 04 W.L.	Phokomelie der Arme. Rechts drei kurze Knochen, die 2 Phalangen und 1 Metacarpale entsprechen könnten. Links 3 Phalangen, 1 Metacarpale und ein punktförmiges Skeletelement. Links 2, rechts 1 Finger. Rechts Fehlen der Ober- und Unterschenkelnknochen, Teile eines Fußskelets vorhanden. Links 2 plumpen Unterschenkelnknochen und Teile des Fußskelets vorhanden. Links 5, rechts 4 Zehen. Lautes systolisches Geräusch	47. u. 47. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung) Mutter gibt an, vom 40. bis 49. Tag außer an einem Tag täglich 1 Schlaftabl. bekommen zu haben
61 09 23 A.M.	Agenesie beider Ohrmuscheln	45.—47. Tag p.m. Isomin
60 02 29 A.N.	Hypoplasie beider Humeri, Radius- und Daumenagenesie beiderseits	46. Tag p.m. 2 bis 3 Tabl. Contergan
61 12 23 M.W.	Aplasie der Ober- und Unterarmknochen und Agenesie der Daumen beiderseits. Aplasie der Femora und Unterschenkelknochen. Duodenalatresie	46. Tag p.m. Rezept Contergan forte. Jeden Abend 1 Tabl. genommen
61 08 01 H.D.	Gekrümmte Oberschenkel, Hypoplasie und starke Verkrümmung der Unterschenkelknochen. Klumpfüße, Choanalatresie, Dünndarmstenose	47. u. 48. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung)
60 12 26 K.N.	Deformierte Ohrmuscheln. Arme erheblich verkürzt. Beide Daumen fehlen. Links häutiger Fingeranhang am Grundglied des 2. Fingers. Aplasie beider Oberschenkel, beide Unterschenkel erheblich verkürzt. Klumpfußstellung beiderseits	47. Tag p.m. Rezept 10 Tabl. Contergan 2—3 Tage lang 1—2 Tabl. genommen
61 04 06 L.F.	Phokomelie beider Arme	47.—54. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung)
60 04 12 O.W.	Hypoplastischer Humerus beiderseits, Radiusdefekt und Abweichen der Hände nach radial. Agenesie der Daumen. Hüftgelenksluxation beiderseits	48.—53. Tag p.m. Insges. 6 Tabl. Contergan (Rezept vorhanden) Konzeption am 15. Tag p.m.
62 04 22 S.K.	Von den langen Röhrenknochen der Arme ist jeweils nur einer vorhanden. Rechts 3, links 4 Finger. Am linken Bein ein keilförmiger und ein rundlicher Knochenschatten, rechte Femur vorhanden. Rechts 6 Zehen mit Syndaktylie zwischen Großzehe und überzähliger Zehe. Links Großzehe hypoplastisch. Hämagiom an Stirn, Nase und Oberlippe	48.—59. Tag p.m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblatteintragung) Konzeption am 17. Tag p.m.
62 04 08 S.G.	Phokomelie beider Arme, beiderseits 4 Finger. Rechts Klumpfuß und gedoppelte Großzehe	49. u. 50. Tag p.m. Insges. 4 Tabl. Contergan und 2 Tabl. Contergan forte (Krankenblatteintragung) Konzepl. am 19. Tag p.m.

Case	Malformations	Intake
610804 WL	Arms: Ph RL R 3 short bones? =one metac, 2 phalanges L 3 ph, one metac, one tiny bone One f R, 2 f L Legs: R-absence of thigh and lower leg bones. Part of foot present L: 2 plump leg bones and part of foot skeleton present 5R and 4L toes Loud systolic heart murmur	47 dp LMP (Twice) 1 tab Con (Med. Record entry) Mother claims taking sleeping tabs 40 - 49 dp LMP exc. one night
610923AM	Anotia RL	45 – 47 dp LMP Isomin
600229AN	Aplasia of 1 and rad with hypopl of H, RL	46 dp LMP Prescr. Con forte 1 nightly
611223MW	Absence of upper and forearm bones & 1 aplasia RL Absence of femora and lower leg bones Duodenal atresia	46 dp LMP Prescr. Con forte One tab taken each evening
610801 HD	Choanal atresia Thighs bowed, Hypoplasia & sharp angulation of lower leg bones. Club feet Stenosis of small intestine	47,48 dp LMP Daily 1 tab Con (Med. Record entry)
601226 KN	Ears deformed. Absence of thumbs, arms considerably shortened L: skin appendage attached to base of 2 Absence of both thighs Both lower legs much shortened Bilat. talipes	47 dp LMP Prescr 10 tabs Con 1-2 tabs taken 2-3 days
610406 LF	Ph both arms	47 – 54 dp LMP Daily 1 tab Con forte (Medical Record Entry)
600412 OW	Hypopl. H, radial deficiency and club hand, absent 1 RL Hip subluxation RL	48 – 53 dp LMP Total of 6 tabs Con (prescr.available) Conceived 15 dp LMP
620422 SK	Only one arm long bone RL with 3f R, 4f L Legs: One wedge-shaped and one rounded X-ray bone shadow replace L femur. R femur is present. 6 toes with syndact. hal/extra toe on R Hypoplastic hal on L Haemangioma forehead, nose and upper lip	48 – 59 dp LMP, Daily 1 tab Con (Med Record entry) Conceived 17 dp LMP
620408 SG	Ph both arms, 4f both sides Club foot R, duplicated hallux	49 & 50 dp LMP Total 4 tabs Con & 2 tabs Con forte (Med. Record entry) Conceived 19 dp LMP

TABLE 1

Case	Malformations	Intake
610215 BW	Triphalangy both 1s (i.e. thumbs)	49 – 52 dp LMP Daily tab Con (Menstruation Diary)
610319 CJ	Rad aplasia RL. Curved Us Only 4f RL	49 – 61 dp LMP Daily ½ tab Con forte Conceived 23 dp LMP
610723 RT	Triphalangy both 1s	50, 57, 58 dp LMP Each 1 tab Con forte (Med.record entry)
620115 MB	Arm: Deformed H Rad rudiment, absent 1 R: rad rudiment, absent 1 Legs: R s.t. shortened Haemangioma nose & upper Lip	54 dp LMP 1 tab Con (Med.record entry) Conception probably 23 dp LMP

(Total=82 cases listed above)

### III. Ergebnisse

#### A. Eigene Fälle

##### 1. Anotie

In der Abb. 1 sind 14 Fälle zusammengefaßt, bei denen die Ohrmuscheln fehlen oder rudimentär vorhanden sind. Die Darstellung zeigt, daß in 13 Fällen an wenigstens einem Tag in der Zeit vom 34.–38. Tag nach der letzten Regel Thalidomid genommen wurde. Bei dem 14. Fall (61 09 22 A.M.), der außerhalb dieser Periode liegt, handelt es sich um ein in Deutschland geborenes Kind eines

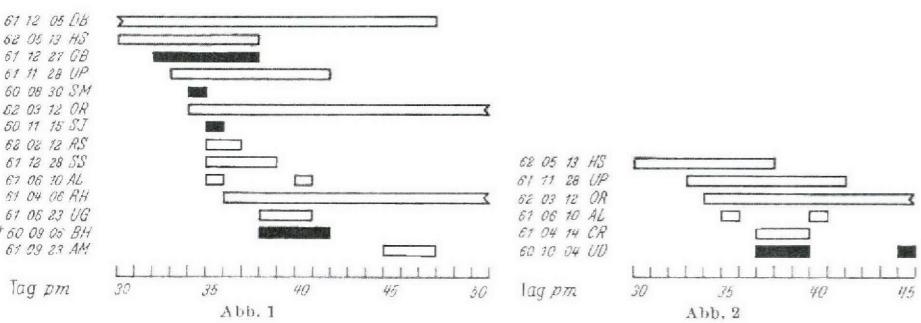


Abb. 1. Anotie. Nach späterer Mitteilung des Vaters wurde vom 31.–34. Tag p.m. Thalidomid genommen. Ursprünglich war die letzte Regel aus der Erinnerung falsch angegeben worden

Abb. 2. Daumenagenesie

japanischen Vaters und einer deutschen Mutter. Die Mutter dieses Kindes hatte nur in der Zeit vom 45.–48. Tag p.m. ein thalidomidhaltiges Medikament genommen. Bei einem anderen Fall aus Japan, über den noch zu berichten sein wird, waren die Ohren ebenfalls nach Thalidomideinnahme nach dem 38. Tag geschädigt worden.

### III RESULTS

#### A Own cases

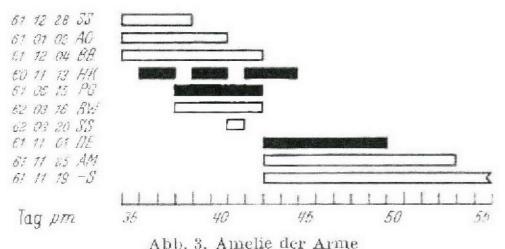
1. ANOTIA Absence of external ear or just a remnant; 14 cases are summarised in Fig 1. The figure shows that Thalidomide was taken on at least one day within the period of 34 – 38 dpLMP in 13 instances. Intake was outside this period in the 14<sup>th</sup> case (610922 AM). The child was born in Germany to a Japanese father and German mother, who had taken a thalidomide containing medication only between days 45 – 48 after LMP. One further Japanese case with thalidomide ear damage and exposure after the 38<sup>th</sup> dpLMP is reported below.

Figure 1: Anotia. Thalidomide intake Day 31 – 34 (Subsequent information from father) Memory error regarding LMP previously.

Figure 2: Thumb aplasia

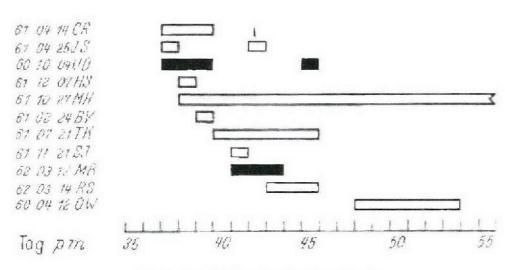
## 2. Daumenagenesie

In fünf Fällen fand sich eine Agenesie und in einem Fall (60 10 04 U.D.) eine hochgradige Hypoplasie beider Daumen bei vorhandenem Radius. Aus Abb. 2 ergibt sich als sensible Phase für die Entstehung dieser Fehlbildung die Zeit zwischen dem 35. und 40. Tag p.m.



## 3. Amelie der Arme

Die Abb. 3 zeigt acht Fälle, bei denen keine oberen Extremitäten ausgebildet waren, und zwei Kinder, die nur stummelartige Anhängsel anstelle der Arme hatten. In allen zehn Fällen war Thalidomid zwischen dem 38. und 43. Tag p.m. genommen worden.



## 4. Hüftgelenk dysplasie

In elf Fällen war eine Hüftgelenk dysplasie kombiniert mit typischen Thalidomid schäden der oberen Extremitäten. Die sensible Phase für die Entstehung einer Hüftgelenk dysplasie durch Thalidomid liegt zwischen dem 38. u. 48. Tag p.m.

## 5. Phocomelie der Arme

Als atypische Phocomelien habe ich alle Fälle mit Agenesien und ausgeprägten Hypoplasien in den proximalen *und* distalen knöchernen Anteilen der Extremitäten zusammengefaßt. Im Gegensatz dazu sind in zwei weiteren Gruppen Fälle mit Strahldefekten an den Gliedmaßen aufgezeichnet, bei denen die proximalen knöchernen Anteile (Humerus und Femur) nicht geschädigt sind.

In 37 Fällen mit atypischer Phocomelie der Arme stehen genaue Daten über den Termin der letzten Regel und die Einnahme von Thalidomid zur Verfügung. Aus Abb. 5 ergibt sich als sensible Phase für eine atypische Phocomelie die Zeit zwischen dem 38. und 49. Tag nach der letzten Regel.

Bei den letzten drei Fällen ist der Konzeptionstermin bekannt. Im Falle 60 04 12 O. W. lag er am 15. Tag, bei 62 04 22 S. K. am 17. Tag und bei 62 04 08 S. G. am 19. Tag p.m. Nehme ich als mittleren Konzeptionstermin für alle Fälle den 14. Tag p.m. an, so ergibt sich für diese drei Fälle gegenüber normal konzipierten Fällen eine Verlängerung des Zeitabstandes zwischen letzter Regel und Konzeption um 1, 3 und 5 Tage. Bei diesen drei Fällen hätte also bei Konzeption am 14. Tag p.m. der Tag der jeweils ersten Thalidomidmedikation dem 47., 46. und 44. Tag p.m. entsprochen. Demnach haben alle Mütter von Kindern mit einer atypischen Phocomelie der Arme bei Korrektur für abweichende Konzeptionstermine an wenigstens 1 Tag zwischen dem 38. und 47. Tag p.m. Thalidomid genommen. Die zuerst ohne Korrektur ermittelte sensible Phase wird damit um 2 Tage verkürzt.

**2. APLASIA OF THUMB.** There were 5 cases of thumb aplasia and one of severe hypoplasia of both thumbs(601004 UD ) together with persistence of the radius. Figure 2 illustrates the sensitive period for this combination of defects as between day 35 – 40 post LMP

**3. AMELIA OF ARMS.** Figure 3 illustrates 8 instances of absence of upper limbs, and 2 further children with arms replaced by small soft tissue appendages. Thalidomide was taken between day 38-43 in all 10 children

**4. HIP JOINT DYSPLASIA.** There were 11 children with hip dysplasia associated with typical thalidomide-type upper limb defects. The sensitive period for thalidomide induced hip dysplasia lies between the 38<sup>th</sup> – 48<sup>th</sup> day pLMP

Figure 3: Upper limb Amelia

Figure 4: Hip joint dysplasia

**5. ARM PHOCOMELIA.** I defined all instances of aplasia or severe hypoplasia of proximal as well as of distal limb bones as 'Atypical Phocomelia'. By contrast, there are two groups with ray-defects of the limbs with the proximal elements (humerus and femur) remaining undamaged. In 37 instances of 'Atypical Phocomelia' exact dates of the last period and of thalidomide intake are known. Figure 5 illustrates the sensitive period for 'atypical phocomelia' as the time between day 38 – 49 after the last period.

The date of conception is known in the last three cases, on Day 15 (600412 OW), Day 17 (620422 SK) and Day 19 (620408 SG) after the last period. Taking Day 14 as an average date of conception for all cases, these three individuals had a longer interval by 1, 3 and 5 days. In these three cases, if conception had occurred on Day 14, this would have corresponded to first thalidomide exposure on days 47, 46 and 44 after LMP. Allowing for discrepant times of conception, all mothers of children with congenital 'atypical phocomelia' took thalidomide on at least one day between Day 38 and 47 after the last period, thus shortening the uncorrected sensitive period by two days.

## 6. Deformierung der Ohren

Die Fehlbildung tritt als Mikrotie, präauriculäre Anhänge und ungenügend ausdifferenzierte Ohrmuscheln in Erscheinung. Die Gehörgänge sind nicht betroffen. Bei drei der sieben Fälle fällt eine Kombination mit Facialisparesis und Hämangioma des Gesichtes auf.

Die sensible Phase für diese Fehlbildung liegt zwischen dem 39. und 43. Tag p.m. Dieses Ergebnis ist jedoch nicht so gut fundiert wie die Ergebnisse für andere Mißbildungen, da sich unter den Fällen kein einziger mit einer Krankenblatteintragung befindet.

## 7. Strahldefekte der Arme

Bei dieser Gruppe von Fehlbildungen ist am Unterarm und an der Hand immer der erste Strahl, d. h. Radius und Daumen, betroffen. Am Unterarm können auch die Ulna und an der Hand die anderen Fingerstrahlen geschädigt sein. Im einzelnen finden sich bei den Strahldefekten Agenesie und Hypoplasie des Radius, immer kombiniert mit einer Klumphandstellung, Synostose zwischen Ulna und Radius und Krümmung der Ulna. Die

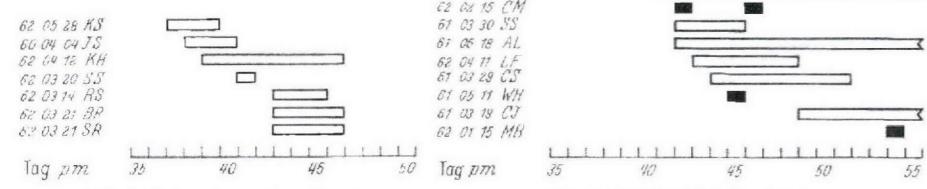


Abb. 6. Deformierung der Ohren

Daumen fehlen entweder oder sind hypoplastisch oder mit drei Gliedern angelegt. Im Bereich der übrigen Fingerstrahlen finden sich Aplasie, Syndaktylie und Polydaktylie.



Figure 5: Upper limb Phocomelia

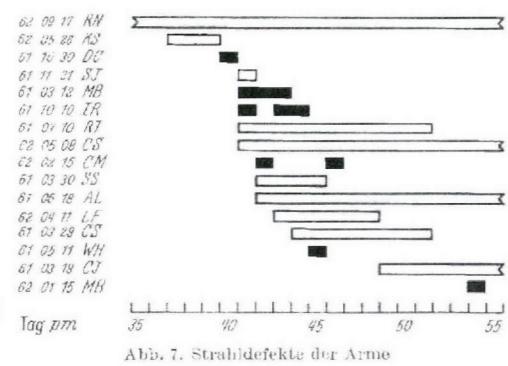
Figure 6: Ear deformity

Figure 7: Ray defect of upper limbs

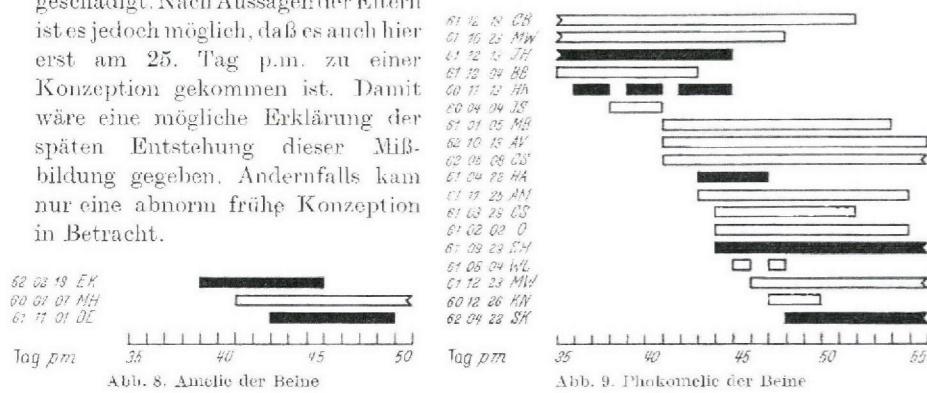
6. EAR DEFORMITY. This includes Microtia, preauricular appendages and external ears appearing to be incompletely developed. The ear canal is unaffected. 3 of 7 have associated VII nerve paresis and a facial haemangioma. The relevant sensitive period lies between 39 and 43 days post LMP. This conclusion is less soundly based compared to other conditions, since no case has the support of an entry in the medical documents.

7. RAY DEFECTS OF THE ARMS. The 1st Ray (Radius and thumb) is always affected in children in this group as regards the forearm and hand. The other finger rays and the ulna can also be damaged. In individual cases there may be radial aplasia or hypoplasia always resulting in a club hand. There may be radio-ulnar synostosis, and ulnar bowing. The thumbs are missing, hypoplastic or triphalangic. The other finger rays may show aplasia, syndactyly and polydactyly.

Fig. 7 (page 527) summarises the findings in 16 cases. The mother took thalidomide between 39 and 45 days post LMP in 14 instances.



In Abb. 7 sind 16 Fälle zusammengestellt. In 14 Fällen wurde Thalidomid zwischen dem 39. und 45. Tag p.m. eingenommen. Bei dem Kind 61 03 19 C.J. handelt es sich um einen späten Konzeptionstermin (23. Tage p.m.). Die Frucht befand sich zur Zeit der ersten Thalidomidmedikation am 40. Tag ihrer Entwicklung, so daß auch dieser Fall in die gefundene sensible Phase paßt. Außerdem wurde das Kind 62 01 15 M. B. am 54. Tag p.m. durch Contergan geschädigt. Nach Aussagen der Eltern ist es jedoch möglich, daß es auch hier erst am 25. Tag p.m. zu einer Konzeption gekommen ist. Damit wäre eine mögliche Erklärung der späten Entstehung dieser Mißbildung gegeben. Andernfalls kam nur eine abnorm fröh Konzeption in Betracht.



8. Amelie der Beine

Das Fehlen der unteren Extremitäten ist bei thalidomidgeschädigten Kindern selten als das Fehlen der Arme. Ich habe nur drei datierte Fälle erfassen können. Zwischen dem 41. und 45. Tag wurde an wenigstens einem Tage, am 43., 44. und 45. Tag p.m. von allendrei Müttern das Schlafmittel genommen.

#### 9. Phocomelie der Beine

An mehr oder weniger langen Weichteilbrücken mit fehlenden oder hypoplastischen Ober- und Unterschenkelknochen hängen mißgebildete Füße in Fehlstellung. Die Füße zeigen im Gegensatz zu den Fehlbildungen der Hände häufiger eine präaxiale Polydaktylie als eine Reduktion der Zehenstrahlen.

In 17 von 18 Fällen wurde das Thalidomid zwischen dem 40. und 47. Tag p.m. genommen. Auch bei dem letzten Fall, 62 04 22 S.K., kam das Thalidomid bei Korrektur für abweichende Konzeptionstermine innerhalb dieser sensiblen Phase zur Einwirkung auf die Frucht. Es handelt sich hierbei um einen bereits besprochenen Fall mit einer atypischen Phocomelie der Beine und der Arme (s. Phocomelie der Arme).

Die Begrenzung der sensiblen Phase nach vorn ist nicht ganz gesichert. In dem Fall 60 04 04 J.S. konnte die Mutter genau angeben, daß sie das Mittel am 38. bis 40. Tag p.m. genommen hatte, wahrscheinlich aber auch noch später, so daß als Beginn der sensiblen Phase der 42. Tag p.m. gelten kann.

#### 10. Strahldefekte der Beine

Analog den Strahldefekten der Arme sind in dieser Gruppe Fehlbildungen der Unterschenkel und der Füße zusammengefaßt. Es fanden sich acht Fälle mit

With child number 610319 CJ there was delayed conception (23 days post LMP) The foetus had developed for 40 days by the time of the first medication with thalidomide, so allowing this case also to fit within the observed sensitive period. However, Child number 620115MB was damaged by Contergan on Day 54 post LMP, outside the sensitive period. According to the parents there was a possibility of a later than calculated date of conception on the 25<sup>th</sup> day post LMP, which would be a possible explanation of the delayed causation of the limb damage. Alternatively, there could have been an anomalously early date of conception.

Fig.8: Lower limb Amelia

Fig.9: Lower limb Phocomelia

8. AMELIA OF LEGS. Among children damaged by Thalidomide, absence of lower limbs is less common than absence of upper limbs. I have only been able to find 3 instances with known dates. All three mothers took the hypnotic on days 43, 44 and 45 days after LMP respectively, i.e. on at least one day between days 41 and 45

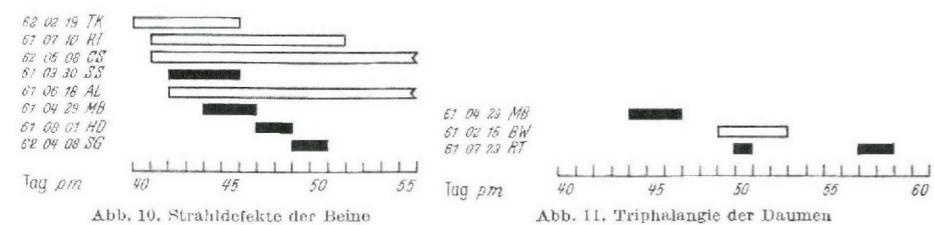
9. PHOCOMELIA OF LEGS. Deformed feet in abnormal postures are suspended by soft tissue 'bridges' of variable length in the presence of aplasia or hypoplasia of the long bones of the thigh and lower leg. A pre-axial polydactyly of the toes is more frequent than a ray reduction, by contrast with hand malformations.

Thalidomide was taken between day 40 and day 47 after LMP in 17 of 18 cases. Correcting for an aberrant time of conception in the last case (620422SK), thalidomide administration and action on the foetus fell within this sensitive period. This concerns a previously described child who had 'atypical' phocomelic upper and lower limbs (see Phocomelia of the Arms). The date of commencement of the sensitive period is a little uncertain. Regarding Case 600404 JS, the mother was able to give an exact report of having taken the medication on days 38 – 40 after LMP but probably also later, so that day 42 could be the start of the sensitive period.

10. RAY DEFECTS OF THE LEGS. Lower leg and foot malformations are considered, in this group by analogy with upper limb ray defects. There were 8 cases of tibial dysplasia, in one together with fibular aplasia; club foot in all children, and one instance of great toe duplication.

einer Dysplasie der Tibia, in einem Falle zusammen mit einer Aplasie der Fibula, bei allen Kindern eine Klumpfußstellung und einmal eine Doppelung der Großzehen.

Die Abb. 10 läßt erkennen, daß die Schädigung zwischen dem 45. und 47. Tag p.m. entstanden sein kann. In keinem Fall wurde das Thalidomid nur vor dieser



Zeit oder nur danach eingenommen. Diese sensible Phase gilt auch für den Fall 62 04 08 S.G., bei dem die Konzeption mit Sicherheit erst am 19. Tag p.m. erfolgte (s. a. Phokomelie der Arme).

#### 11. Triphalangie der Daumen

Triphalangie, d. h. die dreigliedrige Ausbildung des Daumens, wird mit Radiushypoplasie kombiniert, aber auch als isolierte Mißbildung gefunden. In zwei von drei datierten Fällen ist eine Triphalangie der Daumen die einzige Folge einer Thalidomideinwirkung während der Frühchwangerschaft (Fall 61 02 15 B.W. und 61 07 23 R.T.). Bei dem dritten Fall (61 04 29 M.B.) sind außerdem geringe Fehlbildungen an den Ohrmuscheln und Beinen vorhanden. Diesen drei Fällen nach zu urteilen, erfolgte die Schädigung zwischen dem 46. und 50. Tag p.m.

#### B. Maxima der Thalidomideinnahme

Die „sensiblen Phasen“ zeigen eine ziemlich große Streuung. Diese kann zum Teil auf ungewöhnlich früher oder ungewöhnlich später Konzeption oder auch auf irrtümlichen Angaben in Einzelfällen beruhen. Um diese extrem liegenden Einzelfälle, welche die Grenzen der „sensiblen Phasen“ bestimmen, auszuschalten, wurde in der Tabelle 2 für neun Mißbildungsformen zusammengestellt, in wievielen Fällen Thalidomid an den einzelnen Tagen nach der letzten Regel genommen wurde.

So lassen sich in jeder „sensiblen Phase“ die Tage bestimmen, an denen die Mehrzahl der Mütter Thalidomid genommen hat. Die so gefundenen Maxima sind in der Tabelle durch Fettdruck hervorgehoben.

Die Maxima liegen für die Anotie am 35. Tag p.m., für die Agenesie der Daumen am 37. Tag p.m., für die Amelie der Arme am 38.—40. Tag p.m., für die Hüftgelenksdysplasie am 41.—43. Tag p.m., für die Phokomelie der Arme am 44. und 45. Tag p.m., für die Deformierung der Ohren am 43.—45. Tag p.m., für die Strahldefekte der Arme am 43.—45. Tag p.m., für die Phokomelie der Beine am 44.—47. Tag p.m., für die Strahldefekte der Beine am 44. und 45. Tag p.m.

Diese Tage geben vermutlich ein zutreffenderes Bild von der sensiblen Phase, da die extremen Einzelfälle nicht berücksichtigt sind. Für die weitere Besprechung

Fig. 10 shows that the damage could have arisen between days 45 and 47 after LMP

Figure 10: Lower limb Ray Defects

Figure 11: Triphalangic thumb

There was no instance of thalidomide being taken only before or after this period. This sensitive period is also valid for 620408 SG with a definite date of conception delayed until Day 19 after LMP (See also Arm Phocomelia )

11. THUMB TRIPHALANGY. The development of the thumb with three segments (Triphalangy) is associated with radius aplasia, but may also occur alone. In two of three children with known dates (610215BW and 610723 RT) thumb triphalangy is the only consequence of thalidomide foetal damage during early pregnancy. In the third child there are additional minor changes affecting the ears and the lower limbs.

Judging from these three cases, this type of damage follows exposure between days 46 and 50 post LMP

## B Highest Incidence of Times of Intake of Thalidomide

The ‘Sensitive periods’ show a considerable scatter. This may be partly due to unusually early or delayed conceptions, or on mistaken information in individual cases. **Table 2** aims to eliminate outlying and extreme values of the sensitive periods. It records 9 types of damage, and how often thalidomide was taken on individual days after the last period.

This allows a listing of the days on which the majority of mothers took thalidomide in each sensitive period. These ‘Highest Incidence’ values are shown in heavy type.

For Anotia, the Highest Incidence (HI) is at 35 dpLMP; for Thumb aplasia at Day 37; for Arm amelia at 38—40; for Hip dysplasia day 41—43; for Arm phocomelia Day 44 and 45; for Ear deformity Day 43—45; for Ray defects of the arms Day 43—45; for Leg Phocomelia Day 44—47 and for Leg Ray defects Days 44 and 45.

These HI Day- values probably give an appropriate indication of the sensitive period, since the outlying individual cases have been excluded.

However, the ‘sensitive periods’ as defined above rather than those derived from the HI values should be regarded as definitive and used for further discussion

Tabelle 2

Tag p.m.	Anotie	Daumen- agenesie	Amelie der Arme	Hüftgelenks- dysplasie	Phocomelia der Arme	Deformierung der Ohren	Strahldefekte der Arme	Phocomelia der Beine	Strahldefekte der Beine
30.	2	1							
31.	2	1							
32.	3	1							
33.	4	2							
34.	6	3							
35.	9	4	3		3		1	4	
36.	8	3	4		4		1	5	
37.	7	5	4	3	6	1	2	5	
38.	7	4	5	4	8	2	2	5	
39.	6	4	5	4	11	3	2	6	
40.	7	3	5	2	12	2	2	6	1
41.	5	2	4	4	14	2	6	7	3
42.	3	1	4	4	17	1	7	8	5
43.	3	1	4	4	18	4	8	9	5
44.	3	1	4	3	21	4	8	12	6
45.	4	2	3	4	21	4	8	11	6
46.	4	1	3	1	16	3	7	11	4
47.	4	3	1	15		6	12	4	
48.	3	3	2	15		6	11	4	
49.	3	3	2	15		6	11	4	
50.	3	2	2	14		6	10	4	

sollen jedoch nicht die Maxima der Thalidomideinnahme, sondern die „sensiblen Phasen“ im oben definierten Sinn maßgebend sein.

#### C. Fälle aus der Literatur mit Mißbildungen nach Thalidomideinnahme in der Schwangerschaft innerhalb der sensiblen Phase

In der Literatur habe ich 30 Fälle mit Angaben über das Datum der Thalidomideinnahme in der Frühschwangerschaft gefunden. 10 Fälle stammen aus neun verschiedenen Mitteilungen, 4 Fälle von MIEHLKE u. PARTSCH (von insgesamt 13 beschriebenen Fällen wurden nur 4 datierte Fälle ausgewählt), 9 Fälle von KAJII aus Japan und 7 Fälle aus einer Arbeit von BEKKER und VAN DUYNE aus Holland. Diese letzte Arbeit enthält 29 Fälle. Ich habe aber nur jene 7 Fälle zum Vergleich herangezogen, bei denen wenigstens die erste Thalidomidcinnahme genau datiert war. Bei den übrigen 22 Fällen waren nur die Schwangerschaftswochen angegeben, in welchen Thalidomid genommen wurde. Die Medikation war in 18 Fällen in der 6. und 7. Schwangerschaftswoche (35.–49. Tag p.m.) erfolgt, und die Kinder zeigten typische Thalidomidschäden. Die übrigen 4 Fälle mit Thalidomideinnahme außerhalb der sensiblen Phase sollen später diskutiert werden. Bei den 30 genau datierten Fällen kommen folgende Mißbildungen vor (s. a. Tabelle 3).

Anotie bei 4 Kindern, Amelie der Arme bei 5 Kindern, Hüftgelenksdysplasie bei 3 Kindern, Phocomelia der Arme bei 15 Kindern, Deformierung der Ohren bei 3 Kindern und in diese Gruppe gehörig 2 Kinder mit einer Mikrotia und Gehörgangsatresie, Strahldefekte der Arme bei 4 Kindern, Phocomelia der Beine bei 6 Kindern, Amelie der Beine bei 2 Kindern und Strahldefekte der Beine bei 3 Kindern. Über isoliertes Vorkommen von Agenesie oder Triphalangie des Daumens wurde in keinem Fall berichtet.

Von den vier Anotie-Fällen muß 1 gesondert besprochen werden. Es handelt sich um eine persönliche Mitteilung von MIYAKE aus Japan. Die Thalidomideinnahme erfolgte in diesem Falle zwischen dem 42. und 51. Tag p.m. Wie bei dem Kind aus einer deutsch-japanischen Ehe, über welches oben berichtet wurde, erfolgte die Schädigung nach dem

**Table 2 (9 Different conditions across the top- see 1 – 11 above- Vertical axis: days post LMP. Table shows days (post LMP) of incidence of each condition.**

#### C. Cases from the Literature.

#### Malformations following thalidomide intake during the Sensitive Period of pregnancy

I have found 30 cases with dates of thalidomide intake in early pregnancy in the medical literature. 10 children are described in 9 separate reports. I included only 4 dated reports from the 13 cases described by MIEHLKE&PARTSCH; 9 reports from KAJII, from Japan; and 7 from a paper by BEKKER & Van DUYNE from Holland, with 29 cases. However, I included only 7 of those cases with exact indications of the dates of commencing thalidomide ingestion. The remaining 22 only show the week of pregnancy during which thalidomide was taken. In 18 instances the drug was given during the 6<sup>th</sup> and 7<sup>th</sup> week (Day 35 – 49 after last period) and the infants evidenced malformations typical for thalidomide. I discuss below 4 cases where thalidomide was taken outside the sensitive period.

Table 3 shows the malformations in 30 infants with exact dates. There was:- Anotia in 4 children; Arm Amelie in 5; Hip joint dysplasia in 3; arm phocomelia in 15; ear deformity in 3, to which should be added 2 with microtia and canal atresia; arm ray defects in 4; leg phocomelia in 6; leg amelia in 2; and leg ray defects in 3 children. There was no report of isolated thumb agenesis or triphalangy.

One of the 4 instances of anotia requires further discussion (Personal communication by MIYAKE, from Japan.) In this case, there was thalidomide intake between Day 42 and 51 after the last period. Damage occurred after Day 38, i.e. outside the usual sensitive period for anotia (= 34 – 38 dpLMP.), just as in the child of a Japanese/German marriage (reported above).

KAJII (Code 30) describes a second Japanese child with thalidomide damage sustained outside the sensitive period. There was arm phocomelia, hip joint dysplasia, and a lower leg ray defect with 6 toes (L). The mother had first taken medication containing thalidomide on Day 49. The damage was caused 1 day (hip) and 2 days (arm and L foot) following the respective sensitive periods.

The child reported by Ling, Dolman & Boyd also requires special mention. The mother had only taken Bonamin at first, and thalidomide only from Day 52, i.e. outside the sensitive period.. Both humeri were absent, but both radius and ulna and all 5 fingers remained (RL). This pattern falls outside thalidomide embryopathy as we have observed it. In our cases, every instance of humerus aplasia was associated with a reduction defect of the digit rays.

In the remaining 27 cases thalidomide intake was within the sensitive periods of the different malformations.

Table 3

Author	Condition	Intake
Bekker, Van Duyne No.19	Arm dysmelia** Face haemangioma	Contergan Day 19 – 58 p LMP
Hobolth	L Preauricular tag Diaphragmatic hernia Inguinal hernia L ureter tortuous Rib defects	Day 29 - 41 Daily small doses Total 225 or 250 mg
Miehlke & Partsch Case 2	Anotia R VII palsy RL	Daily Con from D30
Miehlke & Partsch Case 1	Anotia L, Microtia R VII L, VI RL palsy	Daily tsp Con Syr from Day 34
Wiedemann	VII palsy Severe ear malformation	2 tabs Con forte D35
M & P Case 6	Microtia, Atresia RL VII R, VI RL	Tab Con daily D 35 – 42
B & Van D No.5	Arm & leg dysmelia Cong. heart disease	12 tabs Softenon 35 – 48 dp LMP
B & Van D No.6	Arm & leg dysmelia	12 tabs Softenon 35 – 48 dp LMP
B & Van D No.21	Arm dysmelia, face Haemangioma	8 tabs Softenon forte from D 36
Kajii Code Nr. 115	Mod. microtia RL	Total 480mg
Miehlke & Partsch Fall 13	Absent 1, rad hypoplasia R Rad/U synostosis L Hip subluxation Duod. Atresia	D 36 - 61
Bekker u. van Duyne Nr. 28	Phocomelia of arms, 4f RL	
Kajii Code 115	Microtia, Atresia L VII and VI palsy L	3 tabs Con 37 – 46 dp LMP
B & Van D No.28	Arm & leg dysmelia Anal atresia, Rectovesical fistula Iris Coloboma L, Haemangioma of face	16 tabs Softenon forte D 37 - 53
Kajii Code 207	Hypopl. radii, Triphal. 1 RL Face haemangioma	300 mg 38 - 41 dp LMP
I. Vaananen & T. Joki Record No. 843/62	Arm phocomelia	41 – 43 dp LMP
Werthemann	Ears deformed Amelia R, Phocomelia, 2f L Cystic kidneys, Megaureters RL	Daily 15 drops Softenon D 41-45 Medic Record entry

Tabelle 3

Fall	Missbildungen	Einnahme
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 19	Dysmelie <sup>1</sup> der Arme, Hämangioma des Gesichtes	19. –58. Tag p.m. Contergan
HOBOLTH	Präaurikulärer Anhang links. Zwerchfellhernie, Leistenhernie. Gewundener Ureter links. Fehlen der 1. Rippe. 2. Rippe rudimentär	29. –41. Tag p.m. tägl. kleine Mengen. Insges. 225 o. 250 mg
MIEHLKE u. PARTSCH Fall 2	Anotie rechts. Abducensparese beiderseits	Vom 30. Tag p.m. tägl. Contergan
MIEHLKE u. PARTSCH Fall 4	Anotie links, Mikrotie rechts, Facialisparesen links. Abducensparese beiderseits	Vom 34. Tag p.m. tägl. 1 Löffel Contergan- saft
WIEDEMANN	Schwere Ohrmißbildung, Facialisparesen	35. Tag p.m. 2 Tabl. Contergan forte
MIEHLKE u. PARTSCH Fall 6	Mikrotie und Gehörgangsatresie beiderseits. Facialisparesen rechts, Abducensparese beiderseits	35. –42. Tag p.m. tägl. Contergantabl.
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 5	Dysmelie der Arme, Dysmelie der Beine, vitium cordis	35. –48. Tag p.m. 12 Tabl. Softenon
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 6	Dysmelie der Arme, Dysmelie der Beine	35. –48. Tag p.m. 12 Tabl. Softenon
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 21	Dysmelie der Arme, Hämangioma des Gesichtes	Vom 36. Tag p.m. ab 8 Tabl. Softenon forte
KAJII Code Nr. 17	Beiderseits mäßige Mikrotie. Rechts Hypoplasie des Radius und 4 Finger, links radioulnäre Synostose. Hüftluxation. Duodenalatresie	36. –61. Tag p.m. insges. 480 mg
KAJII Code Nr. 115	Phokomelie der Arme, beiderseits 4 Finger	37. –39. Tag p.m. 200 mg
MIEHLKE u. PARTSCH Fall 13	Linke Ohrmißbildung mit Gehörgangsatresie. Facialis- und Abducensparese links	Zwischen dem 37. und 46. Tag p.m. 3 Tabl. Contergan
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 28	Dysmelie der Arme und Beine, Analatresie, rectovesicale Fistel, Iriskolobom links, Hämangioma	37. –53. Tag p.m. 16 Tabl. Softenon forte
KAJII Code Nr. 207	Hypoplastische Radii, Triphalangie beider Daumen. Hämangioma des Gesichtes	38. –41. Tag p.m. 300 mg
I. VAÄNÄNEN u. T. JOKI Record Nr. 843/62	Phokomelie der Arme	41. – 43. Tag p.m.
WERTHEMANN	Deformierung der Ohren. Amelie des rechten Armes, links Phokomelie mit 2 Fingern. Cystennieren, Megaureteren beiderseits	41. – 45. Tag p.m. tägl. 15 Tr. Softenon (Krankenblatteintragung)

<sup>1</sup> Bei der Dysmelie sind Oberarm, Unterarm und Hand bzw. Oberschenkel, Unterschenkel und Fuß geschädigt. Eine Differenzierung in Phokomelie und Amelie wird von BEKKER u. VAN DUYNE nicht angegeben.

Table 3

532

EDELGARD NOWACK:

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Fall	Mißbildungen	Einnahme
MIYAKE	Agenesie der Ohren, Amelie des rechten, Hypoplasie des linken Arms. Polydaktylie des linken Fußes	42. --51. Tag p.m.
O. ÖRTEL I. Zwilling	Amelie der Arme, Amelie der Beine	Vom 42. Tag p.m. ab 3 Wochen lang Contergan-tablet. genommen
O. ÖRTEL II. Zwilling	Amelie der Arme, Amelie der Beine	
KAJII Code Nr. 211	Hypoplasie des linken Radius, Hypoplasie beider Daumen	43. -- 46. Tag p.m. und. 52. - 53. Tag 320 mg
ENGSTRÖM, PERSSON u. THOREN	Phokomelie der Arme, Phokomelie der Beine	43. - 51. Tag p.m.
KAJII Code Nr. 117	Mikrotie. Amelie des rechten Armes, links kurze Knochenstümpfe mit 2 Fingern. Linker Fuß 6 Zehen. Hämangiom auf der Nase. Analatresie, Ileumdivertikel, Agenesie der Gallenblase, Agenesie des linken Hodens, Dystopie der linken Niere. 11 Thorakalwirbel	43. - 52. Tag p.m. Insges. 500 mg
KAJII Code Nr. 37	Kurze Humeri, Fehlen von Radius und Ulna beiderseits, 3 Finger beiderseits, Hüftluxation. Hämangiom des Gesichtes	Vom 44. Tag p.m. ab 250 mg
KAJII Code Nr. 20	Beiderseits Radiusdefekte, 4 Finger rechts, Syndaktylie links. Hämangiom	Vom 45. -- 51. Tag p.m. Insges. 300 mg
FARIZON u. MASBERNARD	Phokomelie der Arme, Phokomelie der Beine	45. -- 63. Tag p.m. K. T. 12. Tag p.m.
KAJII Code Nr. 149	Phokomelie der Arme, beiderseits 3 Finger. Abnorme Lappung der Lungen	46. Tag p.m. 300 mg
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 12	Dysmelie der Arme, Dysmelie der Beine	46. - 55. Tag p.m. 4 Tabl. Noctosediv
BEKKER u. VAN DUYNE Nr. 26	Dysmelie der Arme. Hypoplasie der linken Scapula. Hämangiom	Vom 47. Tag p.m. ab 3 Wochen lang insges. 20 Tabl. Noctosediv
KAJII Code Nr. 30	Phokomelie der Arme. Beiderseits 3 Finger. Verkürzung des linken Femur, Hüftluxation beiderseits. Links 6 Zehen. Kryptorchismus beiderseits. Hämangiom des Gesichtes	Vom 49. -- 52. Tag p.m. 330 mg
LING, DOLMAN u. BOYD	Aplasie beider Humeri, radioulnäre Synostose, Fusion der Mittel- und Endphalange am 5. Finger	Vom 52. Tag p.m. ab 2 Monate lang insges. 2000 mg Thalidomid

Author	Condition	Intake
Miyake	Anotia Amelia R, Hypoplasia L arm L foot polydactyly	42 - 51 dp LMP
O Oertel Twin I	Amelia of arms Amelia of legs	3 weeks' Con intake from Day 42
O Oertel Twin II	Amelia of arms Amelia of legs	Ditto
Kajii Code 211	Hypoplasia both thumbs and L radius	320 mg D 43 - 46 & D52 - 53
Engstrom, Persson & Thoren	Ph of arms, Ph of legs	D 43 - 51 p LMP
Kajii Code 117	Microtia Amelia R arm, L small bony remnants with 2f L foot 6 toes Nose Hämangioma Anal atresia; Ileal diverticulum Absence of Gall bladder Aplasia L testis, ectopia L kidney 11 thoracic vertebrae	500 mg D 43 - 52
Kajii Code 37	Short H, absence of Rad & U, RL 3f, RL Hip subluxation Face haemangioma	250 mg from D 44
Kajii Code 20	Bilat. rad deficiency 4f, R Syndactyly L Hämangioma	300 mg D45 - 51
Farizon & Masbernard	Ph of arms, Ph of legs	D 45 - 53 Conception D 12 p LMP
Kajii Code 149	Ph of arms, 3 f RL Abnormal lung lobulation	300 mg D 46 pLMP
B & Van D No.12	Arm dysmelia, Leg dysmelia	4 tabs Noctosediv D 45 - 55 p LMP
B & Van D No.26	Arm dysmelia, L scapular hypoplasia. Hämangioma	20 tabs Noctosediv 3 weeks from D47 47
Kajii Code 30	Ph of arms, 3 f, RL Shortening L femur, hip subluxation RL 6 toes L Bilat. undesc testes Face haemangioma	330 mg D 49 - 52
Ling, Dolman & Boyd	Aplasia both H, Rad-U Synostosis Fusion 3rd/second phalanx 5th f	2000mg Thalidomide 2 months from D 52

\*\* Dysmelia: Arm, forearm, hand or thigh, lower leg, foot damaged Bekker &amp; Van Duyne do not distinguish between amelia and phocomelia

38. Tag p.m., das heißt also außerhalb der sonst gefundenen sensiblen Phase für Anotie (34. – 38. Tag p.m.).

Über einen zweiten japanischen Fall, bei dem die Thalidomidschädigung außerhalb der sensiblen Phase erfolgte, berichtet KAJII (Code Nr. 30). Das Kind hat eine Hüftgelenksdysplasie, Phokomelie der Arme und sechs Zehen am linken Fuß (Strahldefekt). Die Mutter dieses Kindes hatte zum ersten Male am 49. Tag p.m. ein thalidomidhaltiges Medikament genommen. Verglichen mit den gefundenen sensiblen Phasen für diese drei Mißbildungen wurde bei diesem Kind die Hüftgelenksdysplasie 1 Tag und die Phokomelie der Arme sowie Polydaktylie am linken Fuß je 2 Tage nach dem Ende der betreffenden sensiblen Phase durch Thalidomid verursacht.

Besonderer Erwähnung bedarf auch der von LING, DOLMAN u. BOYD mitgeteilte Fall. Die Mutter dieses Kindes hatte zunächst nur Bonamin bekommen und erst vom 52. Tag p.m. ab Thalidomid genommen, also außerhalb der sensiblen Phase. Die beschriebene Mißbildung des Kindes, bei welcher beide Humeri fehlen, aber Radius und Ulna sowie alle fünf Finger vorhanden sind, fällt aus dem Rahmen der von uns beobachteten Thalidomidschädigungen heraus. Es fand sich unter unseren Fällen bei Aplasie der Humeri in jedem Fall eine Reduktion der Fingerstrahlen.

Bei den anderen 27 Fällen wurde Thalidomid innerhalb der für die jeweils aufgetretenen Mißbildungen gefundenen sensiblen Phasen eingenommen.

#### D. Fälle aus der Literatur mit Mißbildungen nach Thalidomideinnahme in der Schwangerschaft außerhalb der sensiblen Phase

Offenbar gibt es in der Schwangerschaft eine relativ gut abgrenzbare Zeitspanne, in welcher Thalidomid eine Mißbildung der Ohren, Arme und Beine beim Kind verursachen kann. Diese Periode dauert vom 34. bis zum 50. Tag nach der letzten Regel. Es soll jedoch jetzt über fünf mißgebildete Kinder berichtet werden, deren Mütter zu einem späteren Zeitpunkt während der Schwangerschaft Thalidomid genommen hatten.

Der erste Fall wurde brieflich aus Japan mitgeteilt. Das Kind hat typische Thalidomid schäden an beiden Armen (Radius- und Daumendefekte mit Klumphandstellung beiderseits und ein Hämagiom des Gesichts). Die Mutter hatte am 61. Tag p.m. „Isomin“ genommen. Dieser Tag liegt außerhalb der sensiblen Phase. Der Menstruationseyclus der Mutter war aber unregelmäßig, so daß nach später Konzeption Thalidomideinwirkung auf die Frucht zu einem Zeitpunkt möglich erscheint, als diese ihrem späteren Entwicklungsbeginn entsprechend noch geschädigt werden konnte.

Die anderen 4 Fälle stammen aus der Arbeit von BEKKER u. VAN DUYNE. Bei 3 Fällen mit Thalidomideinnahme außerhalb der sensiblen Phase handelt es sich, wie von den Autoren betont wird, nicht um eine Thalidomid-Embryopathie, sondern um eine Spina bifida, einen Mongolismus und um eine nicht näher beschriebene Mißbildung an der linken Hand. Im vierten Fall (Nr. 10) wurde Thalidomid nur in der Zeit vom 115. bis 119. Tag p.m. genommen. „Die Art der Mißbildung paßt in das Thalidomid-Syndrom“, sie wird aber nicht näher beschrieben. Es ist möglich, daß die Mutter schon vorher das Mittel genommen hat, ohne sich noch daran erinnern zu können, oder daß es sich um eine ähnliche Mißbildung anderer Genese handelte. Unter den hier ausgewerteten 945 Fällen habe ich keinen einzigen Fall mit einer so späten Einnahme gefunden.

#### Diskussion

Es wurde versucht, die sensiblen Phasen für einzelne Mißbildungsformen bei der Thalidomid-Embryopathie festzulegen. Ein Vergleich mit Fällen aus der Literatur zeigt eine gute Übereinstimmung.

Die Analyse zeigt, daß die verschiedenen Organe in einer bestimmten Reihenfolge geschädigt werden. Eine Mißbildung des äußeren Ohres wird zwischen dem 34. und 43. Tag p.m. verursacht. Bei sämtlichen Mißbildungen der oberen Extre-

#### D. Cases from Literature with Malformations following Thalidomide intake outside the sensitive period

Thalidomide administered during a relatively well defined period in pregnancy can cause malformations of the ears, and of the upper and lower limbs in the unborn child. This period lies between the 34<sup>th</sup> and the 50<sup>th</sup> day following the last period. However, 5 children are reported born with malformations whose mothers allegedly took thalidomide at a later time during their pregnancies.

**Case 1:** a report from Japan by letter. Child born with typical thalidomide damage of arms (thumb and radius deficiency, club hands bilaterally and facial haemangioma). Mother had taken 'Isomin' on Day 61 pLMP (outside the sensitive period). However, the menstrual cycle was irregular and a possible delayed conception could have corresponded to a later commencement of foetal development with consistently timed damage.

The **other 4** cases are reported by Bekker and Van Duyne. In 3 of these, with thalidomide exposure outside the sensitive period, the authors emphasise that the birth abnormality was not thalidomide embryopathy but a case of spina bifida, one of Downs Syndrome and another of malformation of the left hand without further details. Thalidomide was given only between Day 115 – 119 in the fourth case."The pattern of malformation fits thalidomide "but there is no further description. An earlier unremembered intake by the mother is possible, or the malformation resembled thalidomide embryopathy but had a different cause. I have not found a single instance of such late intake in all my 945 cases examined here.

#### Discussion

An attempt was made to establish the Sensitive Periods for several of the malformation patterns comprising Thalidomide Embryopathy. There was good agreement with cases from the medical literature. The results from analysis show a serial pattern of damage affecting the different organs. Thalidomide causes foetal ear malformation between Day 34 and 43 after the last menstrual period.

mitäten wurde Thalidomid zwischen dem 37. und 50. Tag p.m. eingenommen. Die Beine zeigten Fehlbildungen nach Einnahme zwischen dem 38. und 49. Tag p.m., wenn man die Hüftluxation miteinbezieht, sonst erst vom 40. Tag p.m. an. Eine Amelie der Arme und Beine sahen wir nicht nach dem 45. Tag, eine Phokomelie der Arme und Beine nicht nach dem 50. Tag p.m. Es sei erwähnt, daß auch Herzfehler, Atresien und Nierenmißbildungen nicht nach dem 50. Tag p.m. verursacht wurden.

Wenn Thalidomid während der Organogenese in den normalen Stoffwechsel der Organanlagen eingreift, so läßt sich aus den gefundenen sensiblen Phasen schließen, daß diese Stoffwechselvorgänge in den verschiedenen Organen nicht zur gleichen Zeit, sondern in Abständen von einigen Tagen erfolgen. Eine Untersuchung von PFUHL über die Organentwicklung bei Embryonen mit bekanntem Menstruationsalter in der 8. Woche (50.– 56. Tag p.m.) ergab eine Armlänge von 0,7 cm. Eine Anlage der Beine war noch nicht sichtbar. Erst in der 10. Schwangerschaftswoche hatten die Arme und Beine eine durchschnittliche Länge von 1,6 cm. Da die sensiblen Phasen der Thalidomidschädigung der morphologisch sichtbaren Entwicklung der betroffenen Organe um einige Tage vorangeht, ist anzunehmen, daß das Thalidomid bereits am Wachstums- und Differenzierungsstoffwechsel der Blasteme und Organanlagen angreift (s. PLIESS, S. 1570).

Es ist unklar, in welche Stoffwechselprozesse das Thalidomid eingreift. Bis jetzt ist nur der Zeitpunkt bekannt, zu dem Thalidomid eine Fehlbildung hervorruft kann. Aus der Analyse der sensiblen Phasen wird deutlich, daß die Schädigung um so schwerer ist, je früher die Noxe einwirkt. Die Agenesie der Ohren, Arme und Beine trat nur nach sehr früher Einwirkung auf, etwas leichtere Mißbildungen erst später. Allerdings wird die isolierte Agenesie der Daumen vor der Amelie der Arme verursacht. Dieses Ergebnis läßt sich wohl nur dadurch erklären, daß das präsumptive Organgewebe des Daumens als erstes von allen Armeilen angelegt wird.

Die kritische Phase, in welcher überhaupt irgendeine äußere Mißbildung durch Thalidomid verursacht werden konnte, dauert vom 34.–50. Tag p.m. In zwei früheren Arbeiten von LENZ u. KNAPP war als kritische Phase einmal die Zeit vom 37.–50. Tag und zum zweiten vom 38.–60. Tag p.m. bestimmt worden. Diesen beiden Arbeiten lagen im wesentlichen dieselben Fälle zugrunde wie meiner Untersuchung, es kamen jedoch noch einige neue Fälle hinzu. Außerdem wurden bei einigen Fällen, deren Angaben nicht ganz zu den übrigen paßten, die Daten noch einmal geprüft und die Eltern aufs neue befragt. In einigen Fällen waren Korrekturen notwendig. Die Entscheidung, ob bei abweichenden Angaben die eine oder die andere Version für richtig gehalten wurde, wurde nie auf Grund der Übereinstimmung mit dem in anderen Fällen gefundenen Zeitplan gefällt, sondern immer nur auf Grund sorgfältiger Abwägung der detaillierten Angaben. Fälle, in denen begründete Zweifel an der Zuverlässigkeit der Angaben bestanden, wurden nicht ausgewertet. Absolute Zuverlässigkeit in den Angaben ist nicht garantiert. Trotz sorgfältigster Auswahl der Fälle können die Angaben über das Datum der letzten Regel oder der Einnahme von Tabletten, wenn sie nicht im Krankenhaus erfolgte, auf Grund von Erinnerungstäuschung oder Irrtum falsch sein. Selbst eine Krankenblattaufzeichnung über Tabletteneinnahme ist nicht unbedingt zuverlässig. Erstens ist keine Garantie gegeben, daß die Patientin auch tatsächlich alle

With regard to all upper limb malformations, thalidomide intake occurred between Days 37 and 50. Legs were damaged with thalidomide intake between Day 38 and 49 when including hip dysplasia, otherwise not before Day 40. Arm and leg amelia did not occur with intake after Day 45, phocomelia not after day 50. This also held for congenital heart defects, malformations of the kidneys and atresias.

We may conclude from the observation of sensitive periods that organogenesis proceeds step by step with intervals of some days between the development of different organs. Thalidomide interferes with tissue metabolism of different organs serially and not simultaneously. PFUHL did research on organogenesis in 8-week embryos (50 – 56 days post LMP). Arm length measured 0.7 cms. The leg anlage had not yet appeared. It was not until the 10th week (post LMP) that the arms and legs reached an average length of 1.6 cms. The sensitive period of thalidomide damage anticipates by some days the visible appearance of the developing and affected organs. One may infer from this that thalidomide acts on the growth and differentiation of the blastema and organ anlagen.(See PLIESS page 1570).

The metabolic processes disturbed by thalidomide are unclear. So far, only the timing of the potential damage is known. Study of the sensitive periods shows that damage is more severe the earlier it occurs. Agenesis of ears, arms and legs only occurs after much earlier interference, with less severe damage following later. However, and exceptionally, isolated thumb aplasia is caused earlier than arm amelia. This can only be explained on the basis of the thumb precursor tissue being laid down before any other part of the limb.

The overall sensitive period for any external thalidomide damage is between 34- 50 days following the last menstrual period. Two previous papers (LENZ & KNAPP) calculated the sensitive period first as 37 – 50<sup>th</sup> day, then as 38 – 60. This work was largely based on the same cases as those analysed here, with some additions. In some instances of date discrepancies the parents were interviewed again, and sometimes corrections were necessary. Where there were discrepancies, the choice of the 'correct' dates was accomplished by a careful consideration of the facts as presented and never on the basis of time data from other cases. Data that could not be relied on were excluded. It is impossible to guarantee complete reliability of the facts stated. Careful choice of the children studied could not eliminate errors resulting from mistaken memory or otherwise as regards the date of the last period or of thalidomide intake data (unless the mother was in hospital) Even an entry in the hospital medical record is not totally reliable evidence of intake.

Tabletten genommen hat, und zweitens ist nicht garantiert, daß jede Tablette im Krankenblatt verzeichnet ist. Als Beispiel dafür möchte ich den Fall 61 08 08 W. L. (Phocomelie der Arme) anführen. Die Mutter war vom 40.—49. Tag p.m. in stationärer Behandlung gewesen. Im Krankenblatt war nur am 45. und 47. Tag eine Tablette verzeichnet gewesen. Die Mutter sagte jedoch, daß sie bis auf einen Tag, an dem sie auch nicht schlafen können, jeden Abend eine Schlaf-tablette, und zwar immer die gleiche, bekommen habe.

Außerdem ist der Zeitpunkt der letzten Regel als Fixpunkt für die Berechnung der sensiblen Phase von zweifelhafter biologischer Bedeutung. Es wäre besser, die sensible Phase in Tagen nach dem Konzeptionstermin anzugeben. LENZ u. KNAPP berechneten die kritische Phase für einige Fälle mit bekanntem Konzeptions-termin. Sie war nur 7 Tage lang im Gegensatz zu einer Länge der sensiblen Phase von 14 Tagen bei Fällen mit bekanntem Menstruationsalter, doch lag der Unter-schied wohl an der geringeren Zahl der Fälle. Nach KNAUS könnte man den Konzeptionstermin nachträglich berechnen. In der Mehrzahl der Fälle erfolge der Follikelsprung am 15. Tag vor der nächsten Regel, also in Abhängigkeit von dem individuellen mensuellen Cyclus in verschiedenem Abstand nach der letzten Regel. Der optimale Zeitpunkt für eine Konzeption läge 3 Tage vor, am Tage der Ovulation und einen Tag danach. Die Konzeption könnte in einem Zeitraum von 5 Tagen erfolgen, also mit einer gewissen zeitlichen Streuung. Von vielen Gynäkologen wird diese Meinung nicht geteilt, und es wird behauptet, daß eine Konzeption an jedem Tag im Cyclus erfolgen kann. Allerdings sind diese Fälle selten. Auf eine Berechnung, die doch keine ganz exakten Ergebnisse bringen würde, habe ich daher verzichtet.

Vom praktischen Gesichtspunkt aus ist die Periode nach der letzten Regel, in welcher die Frucht am meisten gefährdet ist, von größerem Interesse, da die letzte Regel den meisten Frauen erinnerlich ist, der Konzeptionstermin nur in seltenen Fällen.

#### Literatur

BEKKER, B. V., and W. M. J. VAN DUYNE: Thalidomide misvormingen in Nederland. *ghi Bulletin, Staatsstoechicht of de Volksgezondheid*, Jan 1963.

BOURQUIN, J. B.: Les malformations du nouveau-né causées par des viroses de la grossesse, et plus particulièrement par la Rubéole. *Thèse, Genève* 1948.

McBRIDE, W. G.: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* **1961/II**, 1358

ENGSTRÖM, N., B. PERSSON, and C. THORÉN: Ett teratogen läkemedel. *Svenska Lä.Tidn.* **59**, 731—737 (1962).

FARIZON, F., et A. MASBERNARD: Embryopathie à la Thalidomide. *Presse méd.* **70**, 2053—2054 (1962).

GREGG, N. McA.: Trans. ophthal. Soc. Aust. **3**, 35 (1941); **4** 114 (1944).

HOBOLTH, N.: Drugs and Congenital abnormalities. *Lancet* **1962/II**, 1333.

KAJII, T.: Persönliche Mitteilung.

KNAUS, H.: Biologie und Pathologie des Weibes, SEITZ-AMREICH, Allg. Teil, Bd. 3, S. 413—424 1955.

LENZ, W.: Diskussionsbemerkung. *Rhein. Westf. Kinderärztevereinigung Düsseldorf*, 18. 11. 1961.

— and K. KNAPP: Thalidomid-Embryopathie. *Arch. environm. Hlth* **5** 100—105 (1962).

— — Die Thalidomid-Embryopathie. *Dtsch. med. Wschr.* **87**, 2312 (1962).

LING, G. M., C. L. DOLMAN, and J. R. BOYD: Drug-Induced (Thalidomide) Malformation. *Canad. med. Ass. J.* **87**, 1259—1262 (1962).

We do not know that the mother actually took the tablets, nor is it certain that every tablet issued was entered in the hospital record. I quote 610808 WL (Arm phocomelia) in this connection. The mother was under hospital care Day 40—49. The medical record showed an entry of one tablet only on day 45 and 47, but the mother reported that she received the same sleeping tablet every night with one exception, and that she was unable to sleep on that day.

Further, the first day of the last period is of doubtful biological value for establishing the sensitive period. Days following conception would be a better measure. LENZ&KNAPP calculated the sensitive period on that basis in some cases where the date of conception was known. The sensitive period had a duration of only seven days, contrasting with the otherwise 14 days when calculating from the last period. The difference may well be due to the smaller numbers concerned. KNAUS showed how to calculate the date of conception retrospectively. In the majority, the ovarian follicle ruptures 15 days before the next period, and after a variable interval after the last period depending on the individual menstrual cycle. The optimal time for conception is 3 days before, on the day of and one day after ovulation. Conception may follow within 5 days, but also with some variation. This opinion is shared by many gynaecologists, and it is considered that conception can occur on any day during the cycle. Such events are rare. I have therefore abstained from any calculation unable to produce exact results.

From the practical point of view, the date of the last period following which the foetus is in greatest danger is of greater interest, since most women remember the last period, and but rarely know the time of conception.

#### REFERENCES (As in the original papers)

MEHLKE, A., u. C. J. PARTSCH: Ohrenmißbildung, Facialis- und Abducenslähmung als Syndrom der Thalidomidsehädigung. *Arch. Ohr., Nas., u. Kehlk.-Heilk.* **181**, 154—174 (1963).

MIYAKE, S., G. OOTAKE, and T. JAMAOKI: The autopsy record of a so-called thalidomide baby. *Igaku no Ayumi* **44**, 121—123 (1963).

ÖRTEL, O.: Amelie bei Zwillingen. *Mschr. Kinderheilk.* **110**, 481—484 (1962).

PFÜHL, H.: Handbuch d. Anatomie d. Kindes. Das embryonale Wachstum. Bd. 1, S. 191. 1938.

PLESS, G.: Beitrag zur teratologischen Analyse des neuen Wiedemann-Dysmelie-Syndroms (Thalidomid-Mißbildungen?). *Med. Klin.* **57**, 1567—1573 (1962).

VÄÄNÄNEN, I., and T. JOKI: Two cases of phocomelia in Finnish Lapland. *Ann. Paed. Fenn.* **9**, 65—71 (1963).

WERTHEMANN, A.: Allgemeine und spezielle Probleme bei der Analyse von Mißbildungursachen, in Sonderheit bei Thalidomid- und Aminopterinschäden. *Schweiz. med. Wschr.* **5**, 223—227 (1963).

WIEDEMANN, H.-R.: Klinische Bemerkungen zur pharmakogenen Teratogenese. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* **20**, 544—564 (1964).

EDELGARD NOWACK, 2. Hamburg 13. Hochallee 4

3

Aus der Universitäts-Kinderklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

## Die Thalidomid-Embryopathie\*

Von W. Lenz und K. Knapp

Im Oktober 1960 haben Kosenow und Pfeiffer auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel Röntgenbilder und Fotografien von zwei Säuglingen mit Aplasie der Daumen, der Radii und der Tibiae, Duodenalstenose und kapillärem Hämangioma der Oberlippe demonstriert. Einer hatte außerdem eine Femuraplasie. Anscheinend war keinem der Anwesenden, auch den erfahrensten Pädiatren nicht (z. B. Fanconi), dies neue Syndrom bekannt. Wiedemann lenkte knapp ein Jahr später die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das erschreckende, geradezu epidemische Zunehmen ähnlicher Mißbildungen seit 1959. Er erkannte, daß das neue Syndrom sehr variabel ist. Neben Fällen, denen alle Gliedmaßen fehlten, stellte er andere, denen anscheinend nur die Daumen und die Radii fehlen, und er machte auf die häufigen Begleitmißbildungen an Herz, Nieren und Darm aufmerksam. Kosenow und Pfeiffer haben auf der Tagung der Rheinisch-Westfälischen Kinderärztekongress in Düsseldorf am 18. November 1961 Argumente aus Zwillingsbeobachtungen, Familienuntersuchungen und der Statistik der neuen Mißbildungen angeführt, die für eine exogene, vermutlich „intoxikationsartige“ Noxe sprechen. Wiedemann vermutete einen neuerdings eingeführten, verbreiteten „toxischen“ Faktor als Ursache. In der Diskussion zu dem Vortrag von Kosenow und Pfeiffer hat der eine von uns (W. L.) den Verdacht ausgesprochen, daß ein bestimmtes Medikament, das in 17 von 20 Anamnesen auftauchte, ursächlich verantwortlich sein könnte. Am 25. November hat die Herstellerfirma das Präparat Contergan® (Thalidomid) und andere Thalidomid enthaltende Mittel auf diesen Verdacht hin aus dem Handel gezogen.

Vereinzelte Ärzte glauben auch heute noch nicht, daß Thalidomid diese Mißbildungen verursacht. Ohne es deutlich auszusprechen oder die praktischen Konsequenzen zu ziehen, nehmen sie damit an, daß die wahre Ursache noch nicht behoben sei. In dieser Hinsicht sollen die folgenden Ausführungen beruhigen. Unsere Unterlagen lassen die kritische Phase, in der Thalidomid den Embryo schädigen kann, auf etwa 14 Tage abgrenzen. Werende Mütter, die das Mittel nur außerhalb dieser kurzen Periode genommen haben, brauchen keine Angst zu haben. Aus der Thalidomid-Katastrophe sollten wir soviel wie möglich zu lernen versuchen. Prospektive und verlässliche retrospektive Erhebungen werden nur noch während weniger Monate möglich sein. Mit unserer Mitteilung wollen wir dazu beitragen, daß diese Zeit besser als bisher für die Wissenschaft genutzt wird. Aus den genannten Gründen halten wir eine vorläufige Mitteilung für gerechtfertigt. Solange wir noch fast täglich neue Fälle und neue Tatsachen über die bekannten Beobachtungen hinaus kennenlernen, erscheint uns eine ausführliche Veröffentlichung verfrüht.

### Erfassung und Gruppierung der Beobachtungen

Wir haben die uns bekannten Fälle in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfaßt 129 Fälle, die wir an der Universitäts-Kinderklinik Hamburg beobachteten, oder die uns

von anderen Kliniken in Hamburg, Braunschweig und Stade mitgeteilt wurden. Diese Fälle wurden unabhängig davon erfaßt, daß die Mutter Thalidomid genommen hatte. In 90 Fällen ließ sich Thalidomid-Einnahme sehr wahrscheinlich machen. In 22 Fällen ergab sich kein überzeugender Beweis für eine Thalidomid-Einnahme. In 17 Fällen sind unsere Erhebungen noch unvollständig. Die zweite Gruppe umfaßt 203 Fälle, die uns wegen der Thalidomid-Einnahme der Mutter mitgeteilt wurden. Meist handelt es sich um briefliche Mitteilungen aus der Bundesrepublik, aber auch um Einzelfälle aus Ägypten, Belgien, Brasilien, England, Israel, Schweden, der Schweiz und den USA. In diese Gruppe haben wir auch kleine Serien von Fällen aufgenommen, die von Ärzten auf Grund der typischen Mißbildungen erfaßt worden waren und uns mit den Thalidomid-Anamnesen mitgeteilt wurden.

### Häufigkeit der Mißbildungen

In 13 Geburtshilflichen Krankenhäusern in Hamburg wurden in den Jahren 1960 und 1961 unter 15776 Neugeborenen 27 Kinder mit dem neuen Mißbildungstypus geboren. Wenn diese Zahl repräsentativ für die Bundesrepublik wäre, so müßte man mit einer Gesamtzahl von 2000 bis 3000 mißbildeten Kindern rechnen. In Nordrhein-Westfalen ist die Häufigkeit höher. In einigen kleineren Städten sind anscheinend mehrere Prozent aller Neugeborenen betroffen. Andererseits werden in Schleswig-Holstein und Bayern weniger Fälle beobachtet. Zum Vergleich standen uns die Unterlagen von 212000 Geburten der Jahre 1930 bis 1958 zur Verfügung: Kreißsaalbücher und Geburtsjournale von 8 Hamburger Geburtshilflichen Krankenhäusern, Geburtsbescheinigungen von Hausgeburten von 4 Gesundheitsämtern. In diesem Zeitraum war keine Zunahme von Extremitätenmißbildungen zu erkennen. Auf der anderen Seite war unter den 15776 Neugeborenen der Jahre 1960 und 1961 keine Zunahme der Spina bifida, der Anenzephalie und der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten feststellbar. Unter den 212000 Neugeborenen waren zwei Fälle, die eine gewisse Ähnlichkeit mit dem neuen Typ hatten:

(35 12 11) Kind mit Geburtsgewicht von 1720 g, Länge 33 cm. Phokomelie, beide Beine etwa 10 cm lang, in Haltung von Robbenflossen. Keine Verkürzung des Ober- gegen die Unterschenkel. Arme beiderseits 9 cm lang. Die Zahl der Finger wurde nicht notiert. Wenn man daraus schließt, daß alle 5 Finger vorhanden waren, so würde es sich um eine klassische Phokomelie handeln, wie sie bei Thalidomid-Embryopathie nicht vorkommt.

(42 07 07) Peromelie. Beide Arme fehlen bis auf das obere Drittel des Humerus. Beide Beine fehlen völlig. Fehlen des Unterkiefers und der Zunge. Dieser Fall läßt sich mit Sicherheit von dem neuen Typ abgrenzen.

Nach einer Zusammenstellung von 148 Fällen von Defektmißbildungen der Extremitäten, die an der Orthopädischen Universitäts-Klinik in Münster von 1948 bis 1961 beobachtet wurden, ist die Zahl der Amelien, Peromelien und Spalthand-

\* Vgl. zu diesem Thema den Beitrag H. Weicker u. H. Hungerland, ds. Wschr. 87 (1962), 992.

(24) June 1962

From the University Children's Hospital of Hamburg (Director: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

## Thalidomide Embryopathy\*

By W. Lenz and K. Knapp

In October 1960 at the Conference of the German Society for Paediatric Medicine in Kassel Kosenow and Pfeiffer demonstrated X-ray images and photographs of two infants with aplasia of the thumbs, the radii and the tibias, duodenal stenosis and capillary haemangioma of the upper lip. In addition, one had aplasia of the femur. Apparently none of those present, including the most experienced paediatricians (e.g. Fanconi), was familiar with this new syndrome. Just one year later Wiedemann drew the attention of the doctors to the alarming, almost epidemic increases in similar malformations since 1959. He recognised that the new syndrome is very variable. In addition to cases, in which all limbs were absent, he presented others, in which apparently only the thumbs and the radii were absent, and he drew to attention the frequent concomitant malformations of the heart, kidneys and intestine. At the Conference of the Association of Rhine Westphalian Paediatricians in Düsseldorf on 18th November 1961 Kosenow and Pfeiffer put forward arguments from observations of twins, examinations of families and the statistics of the new malformations, which reasoned in favour of an exogenous, probably "intoxication-like" toxic substance. Wiedemann suspected a recently introduced, widespread "toxic" factor as the cause. In the discussion on the lecture delivered by Kosenow and Pfeiffer one of us (W. L.) expressed the suspicion that a certain drug, which emerged in 17 out of 20 case histories, could be responsible as the cause. On 25th November the manufacturing company withdrew from the market the drug Contergan® (thalidomide) and other drugs containing thalidomide due to this suspicion.

Even today a few doctors still do not believe that thalidomide causes these malformations. Without expressing this clearly or drawing the practical conclusions, they thus assume that the true cause has not yet been eliminated. In this respect the following remarks should reassure. Our documents permit the critical phase, in which the thalidomide can harm the embryo, to be defined at approximately 14 days. Expectant mothers, who have only taken the drug outside of this short period, need have no fear. We should try to learn as much as possible from the thalidomide catastrophe. Prospective and reliable retrospective surveys will only still be possible in the course of a few months. With our statement we wish to contribute to this time being used better for science than it has been to date. For the reasons cited we consider a provisional statement to be justified. For as long as we still on an almost daily basis come to know new cases and new facts beyond the known observations, a detailed publication strikes us as premature.

### Recording and grouping of the observations

We have divided the cases known to us into two groups. The first group comprises 129 cases which we observed at the University Children's Hospital of Hamburg or which were communicated to us from other hospitals in Hamburg, Braunschweig and Stade. These cases were recorded independently of the mother having taken thalidomide. In 90 cases thalidomide intake could be made very probable. In 22 cases there was no convincing proof of thalidomide intake. In 17 cases our inquiries are still incomplete. The second group comprises 203 cases, which were reported to us because of the mother's thalidomide intake. The majority concerned written reports from the Bundesrepublik, but also individual cases from Egypt, Belgium, Brazil, England, Israel, Sweden, Switzerland and U.S.A. In this group we included small doctors' series of the typical malformations and histories of thalidomide.

\*With regard to this subject compare the article by H. Weicker and H. Hungerland, Deutsche Wochenschrift 87 (1962), 992.

und -fußfälle etwa gleich geblieben. Die „Phokomelien“ wurden dagegen seit 1958 zunehmend häufiger beobachtet, und zwar je 1 Fall in den Jahren 1948, 1951, 1956 und 1957, je 3 Fälle 1958 und 1959, 27 Fälle 1960 und 65 Fälle 1961 (Hepp). Die Beobachtungen von Wiedemann stimmen etwa hiermit überein. Von seinen Krefelder Fällen waren 2 im Jahre 1960 und 11 im Jahre 1961 geboren, von den Kieler Fällen je 2 1959 und 1960 und 14 1961. Die in der folgenden Tabelle 1 wiedergegebene Verteilung der Geburtsdaten unserer Fälle spricht dafür, daß an den verschiedenen Orten die gleiche „Epidemie“ beobachtet worden ist.

Tab. 1. Geburtsdaten von Kindern mit dem neuen Mißbildungstyp

Geboren		Thalidomid-Anamnese			
Jahr	Hälfte	Positiv <sup>1</sup>	Positiv <sup>2</sup> (Brief)	negativ <sup>3</sup>	unvollständig <sup>4</sup>
1959	1.	0	0	0	0
	2.	1	1	1	1
1960	1.	3	7	1	1
	2.	15	24	3	7
1961	1.	28	49	6	5
	2.	28	106	10	3
1962	1.	15	14	1	0
Zusammen		90	201	22	17

<sup>1</sup> Thalidomideinnahme nachgewiesen oder glaubhaft behauptet. Diese Fälle wurden unabhängig von der Tatsache der Thalidomideinnahme erfaßt.

<sup>2</sup> Briefliche Mitteilungen auf Grund der Tatsache, daß nach Thalidomideinnahme Mißbildungen aufgetreten waren.

<sup>3</sup> Keine eindeutigen oder keine Angaben über Thalidomideinnahme zu erhalten. Hierher werden auch Fälle gerechnet, bei denen eine Thalidomideinnahme nur außerhalb der kritischen Phase angegeben wurde, oder bei denen Schlafmittel genommen wurden, deren Natur nicht mehr erinnerlich war.

<sup>4</sup> Fälle mit unzulänglicher Anamnese. Hierher werden nur Fälle mit offenkundigen großen Lücken in der Anamnese oder ohne Anamnese gerechnet. Unter den als „negativ“ bezeichneten Fällen sind mehrere, deren Anamnese gewisse Lücken zeigt.

#### Zu den Anamnesen

In unseren sechs ersten Anamnesen tauchte nur einmal Thalidomid auf, und zwar hatte eine Mutter monatelang hohe Dosen genommen, die zu einer Polyneuropathie geführt hatten. Einige der „negativen“ Anamnesen waren uns zunächst besonders zuverlässig erschienen. Wir hatten von vornherein besonders nach Medikamenten in der Frühschwangerschaft gefragt. Da kein Medikament auch nur in der Mehrzahl der Fälle genannt wurde, hatten wir schon geglaubt, ein Medikament als Ursache ausschließen zu können. Nachdem drei weitere Mütter angaben, sie hätten Thalidomid in der Schwangerschaft genommen, überprüften wir die bisher negativen Anamnesen. Wir fragten noch einmal speziell nach mehreren Mitteln, unter denen wir Thalidomid nannten, und wir wandten uns auch an die Ärzte. Zu unserer Überraschung wurden jetzt die meisten „glaublich negativen“ Anamnesen positiv. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, gaben die Ärzte bereitwillig und offen Auskunft. Die Meinung eines Kollegen, daß nach dem Erscheinen der Zeitungsberichte kein Arzt mehr zugeben würde, Thalidomid verschrieben zu haben, widerspricht unseren Erfahrungen. Immerhin muß man in Einzelfällen mit einer solchen Möglichkeit rechnen. Der genannte Kollege hatte nach der sehr bestimmten Behauptung von Eltern eines

betroffenen Kindes Thalidomid gegeben, verneinte dies aber jetzt entschieden. Gelegentlich muß man auch mit bewußt falschen Angaben der Eltern rechnen. Die Mutter eines mißgebildeten Kindes hatte früher einmal ihrem Mann versprochen müssen, keine Schlafmittel mehr zu nehmen. Sie hatte dies aber heimlich doch getan und wagte nun nicht, es in Gegenwart ihres Mannes zuzugeben. Einige Zeit später erhielten wir einen Brief, aus dem die Gewissensnot der Frau sprach, die nun glaubte, durch ihre falsche Aussage die Wahrheitsfindung aufgehalten zu haben.

Eine Frau berichtete uns, daß ihre Mutter ihr geraten habe, auf keinen Fall dem Ehemann zu verraten, daß sie Thalidomid genommen habe. Er würde es ihr sonst ihr Leben lang vorwerfen. Die Inspektion der Hausapotheke brachte nur selten eine Ergänzung. Manchmal waren die vor Monaten angebrauchten Medikamentenpackungen an Orten verborgen, wo niemand sie suchen würde, und sie fielen den Eltern erst viel später zufällig wieder in die Hand.

Die Schwierigkeiten der nachträglichen Erhebungen gehen am besten aus einer kurzen Schilderung einzelner Fälle hervor\*:

(61 09 18) Kind mit Anophthalmie, Amelie und Herzfehler. Beide Eltern sagten mit aller Bestimmtheit, daß die Mutter kein Schlaf- und Beruhigungsmittel genommen habe. Eine zu Beginn der Schwangerschaft verordnete und offenbar in Vergessenheit geratene Packung Phenaemaletten<sup>®</sup> fand sich in einem Reisenecessaire, das zur Aufbewahrung von Medikamenten usw. diente. Thalidomideinnahme oder -rezeptur wurde von beiden Eltern und den beiden behandelnden Ärzten ausdrücklich bestritten. Ein bei der Kasse abgelegtes Rezept wies aus, daß der Vertreter des einen Arztes am 44. Tag nach dem 1. Tag der letzten Regel 1 O. P. Contergan<sup>®</sup> forte (Thalidomid) verschrieben hatte. Auf demselben Rezeptblatt waren die Phenaemaletten verzeichnet.

(61 07 31) Kind mit sehr kurzen Unterschenkeln, Klumpfußstellung, Dünndarmstenose und Choanalatresie. Die Mutter bestreit, während der Schwangerschaft irgendwelche Medikamente genommen zu haben. Sie verschwieg einen Krankenhausaufenthalt in der Frühschwangerschaft. Der Hausarzt gab an, daß er kein thalidomidhaltiges Medikament verschrieben, aber die Mutter wegen einer Blutung ins Krankenhaus eingewiesen habe. Im Krankenblatt waren je eine Tablette Thalidomid am 47. und am 48. Tag post menstruationem eingetragen.

(61 08 31) Kind mit Phokomelie der Arme und Beine. Die Mutter gab an, nur die vom Arzt verordneten Medikamente genommen zu haben, jedoch kein Schlafmittel und nur am Anfang der Schwangerschaft ein Beruhigungsmittel. Sie habe die restlichen Tabletten vor einigen Monaten weggeworfen. Der Hausarzt gab verschiedene verordnete Mittel an, aber kein Thalidomid. Er meinte allerdings, er könne nicht beschwören, daß er kein Thalidomid verschrieben habe. Die Rezepte waren bei der Kasse bereits vernichtet worden. Als der Mutter eine Packung Contergan<sup>®</sup> (Thalidomid) gezeigt wurde, sagte sie: „Ich habe davon schon genommen. Der Name sprang mir gleich ins Auge“ (Dieser Fall wurde als negativ gewertet).

(61 01 27) Kind mit rudimentären Armen — beiderseits ein Finger. Die Mutter fühlte sich zu Beginn der Schwangerschaft sehr elend und war bettlägerig. Sie wohnte bei ihren Eltern. Ihr Mann besuchte sie am 43. Tag post menstruationem. Da seine Frau nächtelang nicht geschlafen hatte, holte er noch abends einen Arzt, der ihr in Zellophan verpackte Schlaftabletten aus der Jackentasche gab. Die Mutter schlief daraufhin gut. Sie kennt den Namen der Tabletten nicht. Der Arzt kann ihn auch nicht angeben. Außer diesen Tabletten wurden der Mutter 27 verschiedene Medikamente verordnet.

#### Art der Mißbildungen

Zunächst ist die Zunahme der schweren Gliedmißbildungen aufgefallen. Gleichzeitig wurden aber auch leichte Anomalien, wie Hypoplasie des Daumens und des Thenarballens, Syndaktylie zwischen einem hypoplastischen Daumen und

\* Abbildungen 1—4 siehe Tafel Seite 1237.

#### Frequency of the malformations

In 13 obstetrics hospitals in Hamburg in the years 1960 and 1961, out of 15,776 neonates 27 children were born with the new malformation type. If this figure were representative for the Federal Republic, then we would have to reckon with a total number of 2,000 to 3,000 malformed children. In North Rhine Westphalia the incidence is higher. In a few smaller towns apparently several percent of all neonates are affected. By comparison, in Schleswig Holstein and Bavaria fewer cases are observed. The records of 212,000 deliveries from the years 1930 to 1958 are available to us: delivery room records and delivery logs of 8 Hamburg obstetrics hospitals, birth certificates of home births from 4 public health departments. In this period no increase in malformations of the extremities was to be identified. By comparison, out of the 15,776 neonates from 1960 and 1961 no increase in spina bifida, anencephaly and cleft lip and palate could be established. Out of the 212,000 neonates there were two cases which had a certain similarity with the new type:

(35 12 11) Child with birth weight of 1,720 g, length 33 cm. Phocomelia, both legs approximately 10 cm in length, like seal's flippers in bearing. No shortening of the thigh compared with the lower leg. Arms on both sides 9 cm in length. The number of fingers was not noted. If we conclude from this that all 5 fingers were present, then this would be classical phocomelia, as does not occur with thalidomide embryopathy.

(42 07 07) Peromelia. Both arms are absent as far as the upper third of the humerus. Both legs are entirely absent. Absence of the mandible and the tongue. This can be separated with certainty from the new type.

According to a compilation of 148 cases of defect malformations of the extremities, which were observed in the Orthopaedic University Hospital in Munster from 1948 to 1961, the number of cases of amelia, peromelia and cleft hand and cleft foot, remained approximately the same. By contrast the incidences of "phocomelia" were observed increasingly more frequently from 1958, and indeed 1 case in each of the years 1948, 1951, 1956 and 1957, 3 cases in each of the years 1958 and 1959, 27 cases in 1960 and 65 cases in 1961 (Hepp). The observations of Wiedemann roughly tally with this. Out of his Krefeld cases 2 were born in 1960 and 11 in 1961, out of the Kiel cases in each case 2 in 1959 and 1960, and 14 in 1961. The distribution of the birth dates of our cases reproduced in Table 1 indicates that the same "epidemic" has been observed at the different places.

Table 1. Birth dates of children of the new malformation type

		Thalidomide history			
Year	Half	Positive <sup>1</sup>	Positive <sup>2</sup> (letter)	Negative <sup>3</sup>	Incomplete <sup>4</sup>
1959	1st	0	0	0	0
	2nd	1	1	1	1
1960	1st	3	7	1	1
	2nd	15	24	3	7
1961	1st	28	49	6	5
	2nd	28	106	10	3
1962	1st	15	14	1	0
Total		90	201	22	17

<sup>1</sup> Thalidomide intake detected or credibly claimed. These cases were recorded independently of the fact of the thalidomide intake.

<sup>2</sup> Communications by letter because of the fact that malformations had occurred after thalidomide intake.

<sup>3</sup> No definite reports or no reports about thalidomide intake to be obtained. This way cases were also calculated, with which thalidomide intake was only reported outside the critical phase, or with which sleeping tablets were taken, of which the nature could no longer be recalled.

<sup>4</sup> Cases with insufficient history. This way only cases with obvious large gaps in the history or with no history were calculated. Amongst the cases described as "negative" there are several where histories show certain gaps.

dem Zeigefinger und Triphalangie des Daumens häufiger. Begleitmißbildungen wie Anotie oder Darmstenosen und Atresien scheinen jetzt nur in Begleitung der typischen Gliedmaßendefekte, sondern auch selbstständig vermehrt vorzukommen. Die Zusammengehörigkeit wird etwa durch ein zweieiiges ungleichgeschlechiges Zwillingsspaar deutlich, von dem der Bruder eine typische Phokomelie der Arme, die Schwester eine Analatresie und Duodenalatresie hatte. Die Mutter hatte in der Frühchwangerschaft Thalidomid genommen.

Die Häufigkeit der verschiedenen Formen und Kombinationen ist bei den Fällen, die zunächst unabhängig von der Thalidomid-Anamnese erfaßt wurden, bei denen sich aber nachträglich herausstellte, daß die Mutter Thalidomid genommen hatte, fast genau dieselbe wie bei den Fällen, die uns brieflich wegen der Thalidomideinnahme gemeldet wurden. Die einzige mögliche Erklärung hierfür scheint uns zu sein, daß tatsächlich das Thalidomid die einheitliche Ursache für diese Fälle ist.

Tab. 2. Art der Mißbildungen.

Betroffene Organe	Thalidomid-Anamnese			
	Positiv	Positiv (Brief)	Negativ	Unvollständig
Arme	0/0	0/0	0/0	0/0
Arme und Beine	54,5	50,6	54,6	50,0
Arme, Beine u. Ohren	22,2	29,6	31,0	22,2
Arme und Ohren	2,2	3,4	4,5	—
Beine	7,8	4,9	4,5	5,6
Ohren	7,8	6,9	—	22,2
Andere Organe <sup>1</sup>	1,1	2,0	4,5	—
Anzahl	90	203 <sup>2</sup>	22	18

<sup>1</sup> 1 Vorhofseptumdefekt und multizystische Nieren, 1 rechts multizystische Niere, links Nierenaplasie, Aplasie der linken Tube und des linken Uterushorns, 1 multizystische Niere, 1 Analstenose und Hydronephrose rechts, 1 Halsfistel, 1 Herzfehler, 1 Choanalatresie, 1 Analatresie. Ferner wurden uns brieflich je ein Fall von Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Spina bifida und Osteogenesis imperfecta mitgeteilt. Bei diesen drei Fällen war der Zeitpunkt der Thalidomideinnahme nicht mehr festzustellen. Wahrscheinlich ist das Zusammentreffen mit der Thalidomideinnahme nur zufällig.

<sup>2</sup> Diese Fälle stimmen nur zum Teil mit denen der Tab. 1 überein, da bei einigen Fällen das Geburtsdatum nicht angegeben wurde, bei anderen keine genaue Beschreibung des Mißbildungstyps vorlag.

Arme: Amelie, Phokomelie, Defekte des 1. Strahls, Triphalangie des Daumens.

Beine: Amelie, Phokomelie, Tibia-Aplasie, starke Verkürzung, Polydaktylie der Füße. Nicht gezählt wurden Klumpfuß, Pes adductus und Hüftluxation.

Ohren: Nur vollständige oder nahezu vollständige Anotie. Deformierung der Ohrmuscheln geringeren Grades nicht gezählt.

Auch die inneren Mißbildungen, welche die Extremitäten- und Ohrenmißbildungen begleiten können, sind in den brieflich mitgeteilten Fällen von der gleichen Art wie bei den eigenen. Wir haben in der folgenden Tab. 3 solche innere Mißbildungen weggelassen, die meist erst bei der Sektion festgestellt werden, und von denen die Eltern daher gewöhnlich keine Kenntnis haben (Aplasie der Gallenblase, der Appendix, einer Niere, des rechten mittleren Lungenlappens).

Die Mißbildungen nach Thalidomid, die aus Australien (McBride), Brasilien (Diefenthäler, persönliche Mitteilung), Kanada, England (Burley; Devitt und Kenny; Ferguson, Kohler,

Tab. 3. Begleitmißbildungen bei Thalidomid-Embryopathie.

Art der Mißbildung	Thalidomid-Anamnese			
	Positiv	Positiv (Brief)	Negativ	Unvollständig
Spastische Pylorushyper-	2	2	—	—
Duodenalstenose	3	4	—	—
Duodenalatresie	3	2	—	1
Herzfehler	17	13	2	2
Anophthalmie, Mikrophthalmie	6	3	1	—
Analatresie	3	4	—	1
Choanalatresie	1	1	—	—

(Die in Tab. 2 unter „andere Organe“ aufgeführten Mißbildungen sind hier nicht verzeichnet.)

Fisher und Dunn; Morgan; Rogerson; Russell und McKichan; Speirs; Stabler) und Schweden berichtet wurden, sind durchweg von der gleichen Art,

#### Die kritische Phase der Thalidomid-Embryopathie

Für 86 Fälle liegen uns datierte Rezepte, Krankenblätter aus der Frühchwangerschaft oder auf andere Weise genau datierte Angaben über die Thalidomideinnahme vor. Dabei muß man mit gewissen Fehlerquellen rechnen: Die Erinnerung an die letzte Regel kann täuschen. Auch der angegebene Konzeptionsstermin kann falsch sein. Ein Rezept läßt nicht erkennen, wann das Mittel genommen wurde. Nicht in jedem Krankenblatt ist jede Schlaftablette verzeichnet.

Die zeitlichen Beziehungen zwischen Thalidomideinnahme und letzter Menstruation oder Konzeption sind in den Abbildungen 5 und 6 dargestellt. Die brieflich mitgeteilten Fälle sind auch hier getrennt von den übrigen aufgeführt. Ein Punkt stellt die Einnahme des Mittels an dem betreffenden Tag dar. Wurde das Mittel über längere Zeit genommen, so ist dies mit einer Linie bezeichnet, ohne daß dabei berücksichtigt wurde, ob es täglich oder unregelmäßig genommen wurde, da dies meist nicht mehr festzustellen ist. Der Zeitraum, in dem jede Mutter eines mißgebildeten Kindes Thalidomid genommen hat, ist schraffiert dargestellt. Es wird durch den Tag begrenzt, vor dem keine Mutter aufhörte und den Tag, nach dem keine Mutter anfing, das Mittel zu nehmen. Bei den von uns erfaßten Fällen reicht die „kritische Phase“ vom 37. Tag bis zum 50. Tag nach dem ersten Tag der letzten Menstruation, bei den wenigen Fällen mit bekanntem Empfangnisdatum vom 27. bis zum 33. Tag post conceptionem. Der Vergleich mit den zugehörigen Mißbildungen läßt erkennen, daß bei relativ früher Einnahme im allgemeinen die Arme schwer geschädigt sind, bei relativ später Einnahme nur noch leichte Mißbildungen vorkommen. So hat das Kind 610723, dessen Mutter am 50. Tag post menstruationem die erste Tablette Contergan® (Thalidomid) nahm, als einzige Mißbildung dreigliedrige Daumen. Bei Fall 610615 hat die Einnahme vom 38. bis zum 42. Tag post menstruationem zu einer Amelie des linken und einer Phokomelie des rechten Armes geführt (Abb. 5 b). In allen von uns erfaßten Fällen mit bekanntem Konzeptionsstermin sind die Mißbildungen sehr schwer. Daher kommt hier wohl kein Fall mit spätem Beginn der Medikation vor (Abb. 5 a).

In den brieflich mitgeteilten Fällen ist die kritische Phase scheinbar etwas länger, stimmt aber doch weitgehend mit den Verhältnissen bei unseren Fällen überein. Sie setzt praktisch

#### With regard to the case histories

In our six first histories thalidomide emerges only once, and the mother had in fact taken high doses for months, which had led to polyneuropathy. A few of the "negative" histories had initially appeared to us as particularly reliable. From the beginning we had inquired in particular about drugs in the early pregnancy. As no drug was named, also not in the majority of the cases, we had already believed that we could rule out a drug as the cause. After three further mothers reported that they had taken thalidomide in the pregnancy, we checked the hitherto negative histories. Once again we inquired specifically with regard to several drugs, amongst which we named thalidomide, and we also approached the doctors. To our surprise the majority of "credibly negative" histories became positive. Apart from a few exceptions, the doctors provided information willingly and openly. The opinion of one colleague that after the appearance of the newspaper reports no doctor would prescribe thalidomide any more contradicts our experiences. Yet a possibility of this type has to be reckoned with in individual cases. The colleague cited, following the very definite assertion of parents of an affected child having been given thalidomide, nevertheless now denied this resolutely. Occasionally deliberately false reports of the parents must also be reckoned with. The mother of a malformed child had previously once had to promise her husband not to take any sleeping tablets any more. However, she had nevertheless continued to do so in secret and did not dare to admit it in the presence of her husband. A little while later we received a letter, from which now spoke the moral dilemma of the woman, who now believed that through her false statement she had stopped the truth being established.

One woman informed us that her mother had advised her that under no circumstances should she reveal to her husband that she had taken thalidomide. Otherwise he would reproach her with it throughout her life. Inspection of the medicine cabinets only rarely provided a supplement. Sometimes the drug packs used months ago were hidden in places where no-one would look for them, and it was only much later that the parents found them again by chance.

The difficulties of the inquiries afterwards result at best from a brief description of individual cases\*:

(610918) Child with anophthalmia, amelia and heart defect. Both parents stated categorically that the mother had not taken any sleeping tablets. A pack of Phenaemaletten® prescribed at the beginning of the pregnancy and which had apparently fallen into oblivion, was found in a sponge bag, which was used for storage of drugs. Thalidomide intake or prescription was emphatically disputed by both parents and both doctors providing treatment. A prescription filed with the health insurance scheme proved that the locum of one of the doctors had prescribed 1 original pack of Contergan® forte (thalidomide) on the 44<sup>th</sup> day after the 1<sup>st</sup> day of the last menstrual period. The Phenaemaletten was listed on the same prescription sheet.

(610731) Child with very short lower legs, club foot position, stenosis of the small intestine and choanal atresia. The mother disputes having taken any drugs during the pregnancy. She kept secret a hospital stay in the early pregnancy. The general practitioner reported that he had not prescribed any drug containing thalidomide, although he had referred the mother for admission to the hospital due to bleeding. In the medical record one tablet of thalidomide was entered in each case on the 47<sup>th</sup> and 48<sup>th</sup> day post menstruation.

\*Illustrations 1-4 see table on page 1237

am gleichen Tage ein, dauert jedoch länger. Bei drei Fällen wurde Thalidomid erstmalig am 55. Tag nach der Menstruation oder später gegeben. Alle drei Fälle bieten jedoch Erklärungsmöglichkeiten für diesen späten Zeitpunkt. Bei dem Kind 61 11 20, das Mißbildungen der Beine hat, sind der Beginn der letzten Regel und die Konzeption bekannt. Zwischen beiden liegen 24 Tage! Das Thalidomid wurde danach am 36. Tag nach der Konzeption genommen, also keineswegs so extrem spät, wie es nach der letzten Regel erschien. Im Fall 61 09 24 hatte das Kind eine Amelie der Arme, eine Phocomelie und Polydaktylie der Füße. Thalidomid wurde erstmalig am 55. Tag post menstruationem gegeben. Da aber die Konzeption sehr spät erfolgte, nämlich am 22. Tag nach der letzten Regel, fällt die Thalidomideinnahme auf den 33. Tag post conceptionem, also in den üblichen Rahmen der kritischen Phase für diesen Typ von Mißbildungen. Schwieriger ist die Deutung bei dem Kind 61 05 17, da hier nur die letzte Menstruation bekannt ist. Thalidomid wurde der Mutter am 56. Tag post menstruationem verschrieben. Die letzte Menstruation war schon ungewöhnlich schwach gewesen. Das Kind wurde 5 Tage vor dem errechneten Termin geboren. Trotzdem hielten der Gynäkologe und der Pädiater es für ein Frühgeborenes. Möglicherweise hat die Mutter, nachdem eine Menstruationsblutung schon schwach geworden war, in der Amenorrhoe konzipiert. Unter dieser Annahme wird jedenfalls verständlich, daß das Kind sehr schwere Mißbildungen an Armen und Beinen hatte, wie sie sonst nur bei relativ früher Thalidomideinnahme vorkommen (Abb. 6 b).

Erstmalige Thalidomideinnahme nach dem 54. Tag ist sicher die Ausnahme. In allen Fällen, von denen nur die letzte Menstruation bekannt ist, sind die zeitlichen Verhältnisse mit einer kritischen Phase zwischen dem 27. und dem 40. Tag nach der Konzeption zu vereinbaren.

Von gewissem Interesse sind hier drei Fälle, in denen keine objektiven Unterlagen über eine Thalidomidmedikation vorliegen, bei denen jedoch die Mütter angegeben haben, daß sie während eines Krankenhausaufenthaltes Schlaftabletten bekommen hätten. In den Kurven waren keine Schlaftabletten eingetragen. Doch lag die kritische Phase in der Zeit des Krankenaufenthaltes. In einem uns genauer bekannten Falle haben uns die detaillierten Angaben der Mutter und ein Gespräch mit dem Leitenden Arzt der betreffenden Krankenabteilung überzeugt, daß mit hoher Wahrscheinlichkeit Thalidomid gegeben wurde. Für die drei „negativen“ Fälle haben wir den Krankenaufenthalt als gestrichelte Linie in unser Zeitschema (61 01 23 — 61 05 06 — 61 12 16) eingetragen (Abb. 5 a und 5 b).

#### Thalidomideinnahme in der Schwangerschaft ohne Schädigung des Embryos

Seit November 1961 haben wir zahlreiche Gynäkologen, Kinderärzte und praktische Ärzte gebeten, uns Frauen zu melden, die in der Schwangerschaft Thalidomid genommen haben, ohne daß der Embryo geschädigt wurde. Diese Bitte wurde auch in einer Zuschrift an die Deutsche Medizinische Wochenschrift ausgesprochen und in einer Tageszeitung abgedruckt. Insgesamt wurden uns 139 Mütter bekannt, die in der Schwangerschaft Thalidomid genommen hatten, ohne daß das Kind eindeutige Thalidomidschäden zeigte. Von diesen Müttern konnten 115 noch das Datum des Rezeptes oder der Einnahme des Mittels feststellen. Vier Mütter hatten das Mittel vor der kritischen Phase genommen, eine von ihnen konnte allerdings nicht mit Sicherheit ausschließen, daß sie es auch noch in der kritischen Phase genommen hatte. Zwei Mütter hatten in der kritischen Phase Thalidomid genommen, zwei unmittelbar

nach Ende der kritischen Phase, 105 sicher erst nach der kritischen Phase. In der folgenden Tabelle 4 sind die Fälle einzeln aufgeführt, bei denen Thalidomid vor, innerhalb oder kurz nach der kritischen Phase genommen wurde.

Tab. 4. Thalidomideinnahme in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft ohne Schädigung des Embryos.

Nr.	Zeit und Menge	Bemerkungen
(62 01 26)	17.—23. Tag p. m. tgl. 1 Tbl. Contergan® forte	
(62 04 02)	14. Tag p. conc. 1½ Tbl.	
(61 02 14)	22.—31. u. 34. Tag p. m. tgl. 1 Tbl. Contergan® forte	Gelegentlich auch später, Zeit aber nicht mehr festzustellen
(61 03 26)	36. u. 37. Tag p. m. je 1½ Tbl. Contergan® forte	Kind hat Hüftluxation, ebenso die ältere Schwester
(62 03 30)	37.—43. Tag p. m. (=24.—30. Tag p. conc.) tgl. 1 Teelöffel Contergan-saft®	Ohren leicht deformiert
(61 09 24)	41.—56. Tag p. m. (= 27.—42. Tag p. conc.) tgl. 1 Teelöffel Contergan-saft®	Ohren leicht deformiert, Steißgrübchen
Mal.	Ab 51. Tag p. m. Contergan®	
(61 12 10)	52.—112. Tag p. m. Contergan®	
4 Fälle:	Beginn zwischen 61. und 69. Tag p. m.	
3 Fälle:	Beginn zwischen 70. und 79. Tag p. m.	
3 Fälle:	Beginn zwischen 80. und 89. Tag p. m.	

In 24 Fällen liegen keine genauen Daten vor. Bei 16 von diesen wurde mit Bestimmtheit ein Zeitpunkt angegeben, der jenseits der kritischen Phase liegt, bei einem Fall soll das Mittel nur zur Zeit der Empfängnis genommen worden sein. Vier Mütter geben nach ihrer Erinnerung Zeiten an, die sich teilweise mit der kritischen Phase decken, doch fehlten objektive Unterlagen, und der Beginn der Schwangerschaft lag einmal 20 und einmal 49 Monate zurück. Drei Frauen konnten sich nicht mehr erinnern, zu welchem Zeitpunkt sie das Mittel eingenommen hatten, eine von diesen war sich im Zweifel, ob es überhaupt während der Schwangerschaft war.

#### Die Frage nach der Höhe des Risikos

Unsere Daten gestatten keine Abschätzung des Risikos einer Schädigung bei Thalidomideinnahme in der kritischen Phase. McBride hat angegeben, daß fast 20% aller Mütter, die während der Schwangerschaft als Antiemetikum oder Sedativum Thalidomid genommen hatten, mißgebildete Kinder geboren hätten. Vermutlich hat nur ein Teil dieser Mütter das Mittel in der kritischen Phase genommen, da die Hyperemesis gravidarum gewöhnlich erst in der 8. bis 12. Schwangerschaftswoche einsetzt (Martius). Das wirkliche Risiko einer Schädigung in der kritischen Phase liegt also vermutlich höher als 20%. In einer deutschen Frauenklinik wurde 100 graviden Frauen Thalidomid gegeben, aber nur einer einzigen in der kritischen Phase. Diese Frau brachte ein Kind mit Radius- und Daumenplasie und Darmstenose zur Welt. Die Tatsache, daß wir trotz der Verbreitung des Thalidomids und trotz intensiven Suchens nur zwei sichere Fälle von Thalidomideinnahme

(61 08 31) Child with phocomelia of the arms and legs. The mother reported only having taken the drugs prescribed by the doctor, although no sleeping tablets and only one sedative at the beginning of the pregnancy. She had reportedly thrown the remaining tablets away a few months ago. The general practitioner reported different prescribed drugs, although no thalidomide. However, he thought that he could not swear that he had prescribed no thalidomide. The prescriptions had already been destroyed at the health insurance scheme. When the mother was shown a pack of Contergan® (thalidomide), she said: "I've already taken some of them. The name caught my eye straight away" (This case was assessed as negative).

(61 01 27) Child with rudimentary arms — on both sides one finger. At the beginning of the pregnancy the mother felt very miserable and was bed-ridden. She lived with her parents. Her husband visited her on the 43rd day post menstruation. As his wife had not slept for nights on end, he fetched a doctor in the evening, who gave her from his jacket pocket sleeping tablets packed in cellophane. The mother slept well after that. She does not know the name of the tablets. The doctor is also unable to name them. In addition to these tablets the mother was prescribed 27 different drugs.

#### Type of malformations

Initially the increase in the severe malformations of the limbs was noticed. However, at the same time milder anomalies, such as hypoplasia of the thumb and the thenar ball, syndactyly between a hypoplastic thumb and the index finger and triphalangy of the thumb became more frequent. Concomitant malformations, such as anotia or intestinal stenosis and atresia, now appear not only to occur accompanying the typical defects of the limbs, but also increasingly occur independently. The common bond becomes clear for instance through a pair of bi-ovular twins not of the same sex, of which the brother had typical phocomelia of the arms, the sister had anal atresia and duodenal atresia. The mother had taken thalidomide in the early pregnancy.

With the cases, which were initially recorded independent of the thalidomide history, with which it however later transpired that the mother had taken thalidomide, the incidence of the different forms and combinations is almost exactly the same as with the cases, which were reported to us by letter because of the thalidomide intake. It seems to us that the only possible explanation for this is that the thalidomide is actually the uniform cause for these cases.

Table 2 Type of the malformations

Organs affected	Thalidomide history			
	Positive %	Positive (letter) %	Negative %	Incomplete %
Arms	54.4	50.6	54.6	50.0
Arms and legs	22.2	29.6	31.8	22.2
Arms, legs and ears	2.2	3.4	4.5	
Arms and ears	7.8	4.9	4.5	5.6
Ears	7.8	6.9	--	22.2
Legs	1.1	2.0	4.5	--
Other organs <sup>1</sup>	4.4	3.5	--	--
Number	90	203 <sup>2</sup>	22	16

<sup>1</sup> 1 atrial septal defect and multicystic kidneys, 1 right multicystic kidney, on the left renal aplasia, aplasia of the left tube and the horn of the left uterus, 1 multicystic kidney, 1 anal stenosis and hydronephrosis on the right, 1 cervical fistula, 1 heart defect, 1 choanal atresia, 1 anal atresia. In addition, we were informed by letter of in each case one case of cleft lip and palate, spina bifida and osteogenesis imperfecta. With these three cases the time of the thalidomide intake was no longer to be established. Probably the concurrence with the thalidomide intake is only coincidental.

<sup>2</sup> These cases only tally in part with those in Table 1 as with a few cases the birth date was not reported, with others no exact description of the malformation type was available.

Arms, amelia, phocomelia, defects of the 1<sup>st</sup> ray, triphalangy of the thumb.

Legs: amelia, phocomelia, aplasia of the tibia, severe shortening, polydactyly of the feet. Club foot, pes adductus and dislocation of the hip were not counted.

Ears: only complete or near-complete anotia was included. Less severe deformity of the pinna was not.

in der kritischen Phase ohne Schädigung des Embryos finden konnten, spricht dafür, daß das Risiko hoch ist. Diese Vermutung wird gestützt durch Überlegungen über die Häufigkeit der Thalidomid-Embryopathie. Im Jahre 1961 waren etwa 0,2% aller Neugeborenen in Hamburg betroffen. Wenn das Risiko einer Schädigung nur 20% betragen würde, dann müßten hierzu mindestens 1% aller Schwangeren in der kritischen Phase Thalidomid genommen haben. Nach den systematischen Erhebungen an 4 Hamburger Kliniken und Kliniken in Bonn, Kiel, Köln, Lübeck und Münster haben aber weniger als 1% aller Schwangeren in der kritischen Phase Thalidomid genommen.

#### Argumente zugunsten eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen Thalidomid und Mißbildungen

1. Überall, wo Thalidomid in größerem Umfang genommen wurde, traten nach seiner Einführung die typischen Mißbildungen auf. In Ländern, wo Thalidomid unbekannt ist, wie Frankreich, Spanien, den USA oder der DDR, wurde keine Zunahme dieser Mißbildungen beobachtet. Eine quantitative Abschätzung der Bedeutung dieser frappierenden Übereinstimmung in einem komplexen räumlich-zeitlichen Muster ist zwar kaum möglich, doch steht keine andere Erklärung als die Annahme eines ätiologischen Zusammenhangs zur Auswahl.

2. In Anamnesen von 112 typischen Fällen fanden wir 90mal Thalidomideinnahme in der Frühschwangerschaft. Bei 188 Müttern gesunder Kinder der Geburtsjahrgänge 1960 bis 1962 wurde uns 7mal Thalidomideinnahme angegeben, davon 5mal sicher außerhalb der kritischen Phase, während bei zwei Fällen der Zeitpunkt nicht mehr festgestellt werden konnte. Der Unterschied zwischen den 80,4% und den 1,1% beträgt  $79,3 \pm 3,8\%$ , er ist also 21mal so groß wie sein mittlerer Fehler. Der  $\chi^2$ -Wert im Vierfelder-Test beträgt 207. Wir hatten keine  $\chi^2$ -Tafel zur Verfügung, die einen so hohen Wert enthält. Bereits einem  $\chi^2$ -Wert von 42 entspricht eine Wahrscheinlichkeit von nur  $10^{-10}$ . Die Wahrscheinlichkeit, daß der Zusammenhang zwischen Thalidomid und den Mißbildungen nur zufällig ist, liegt also weit unter 1:10 Milliarden. Unabhängige Erhebungen in Bonn, Bremen, Duisburg, Freiburg, Hannover, Köln, Lübeck, Ludwigshafen und Münster haben durchweg Ziffern für die Thalidomideinnahme bei Müttern von Kindern mit dem neuen Mißbildungstyp und bei Müttern gesunder Kinder ergeben, die mit unseren vergleichbar sind.

3. Von 4 geburtshilflichen Kliniken sind uns 7 Mütter genannt worden, die vor der Entbindung angegeben hatten, daß sie in der Frühschwangerschaft Thalidomid genommen hätten. In 6 von diesen Fällen hatte das Kind die typischen Mißbildungen. Die Wahrscheinlichkeit, daß dies Zufall ist, beträgt  $7 \text{ a}^b$ , wenn a die Häufigkeit der Mißbildungen vom neuen Typ und b die Häufigkeit der Neugeborenen ist, die frei von diesen Mißbildungen sind. Wenn wir für a 0,2% einsetzen, so erhalten wir  $4,47 \times 10^{-16}$ . Die Rechnung setzt allerdings voraus, daß an den betreffenden Kliniken keine weiteren Mütter vor der Entbindung die Einnahme von Thalidomid in der Frühschwangerschaft angegeben hatten. Dies wurde uns zwar ausdrücklich versichert, schien aber nur in zwei Kliniken durch regelmäßige Befragung von Schwangeren vor der Entbindung kontrolliert worden zu sein. Auf der anderen Seite sind uns weitere 7 Fälle bekannt geworden, bei denen die Mutter vor der Entbindung gesagt hatte, daß sie Thalidomid genommen hatte, und bei denen das Kind dann mißgebildet war. Diese

Fälle fallen als Einzelfälle ins Gewicht, können jedoch nicht zur statistischen Berechnung herangezogen werden, da sie uns wegen der Tatsache der Mißbildungen mitgeteilt wurden.

4. Auch heute noch stellen die Thalidomidfälle nur einen kleinen Teil aller Mißbildungen. Wenn man annehmen würde, daß kein ursächlicher Zusammenhang zwischen Thalidomid und Mißbildungen bestände und daß uns alle möglichen Mißbildungen nur gemeldet worden wären, weil die Mutter zufällig Thalidomid genommen hatte, so hätte man erwarten müssen, daß die Häufigkeit der einzelnen Mißbildungen etwa derjenigen entsprochen hätte, wie man sie bei allen mißgebildeten Neugeborenen findet. Die 48 brieflich mitgeteilten Fälle mit exakten Daten waren aber ausschließlich typische Thalidomidfälle. Wenn das Zahlenverhältnis des neuen Typs zu anderen schweren Mißbildungen 1:5 beträgt, entsprechend den bekannten Häufigkeiten von etwa 0,2% bzw. 1,0%, so ist die Wahrscheinlichkeit, daß 48 Fälle zufällig alle zum neuen Typ gehören, gleich  $(1:5)^{48}$ , oder  $3,5 \times 10^{-34}$ . Diese Wahrscheinlichkeit ist so gering, daß man einen Zufall ausschließen kann.

Manche Ärzte haben gemeint, daß die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Thalidomid und den Mißbildungen durch die Zeitungsberichte erschwert worden sei, da nun Laien alle möglichen Mißbildungen dem Thalidomid in die Schuhe schieben würden, teils um Ansprüche geltend zu machen, teils um sich von Schulgefühlen zu entlasten. So begreiflich solche Motive unter Umständen sein könnten, in den uns vorliegenden Briefen spielen sie kaum eine Rolle. Die meisten Eltern und Ärzte schrieben uns in der Absicht, uns bei der Aufklärung der Ursachen zu helfen, oder sie bat um Rat für ihre Kinder und kleinen Patienten. Nur gelegentlich taudte die Frage nach möglichen Schadenersatzansprüchen auf. Nicht ein einziger Fall scheint uns auf bewußte Täuschung verdächtig.

5. Der enge zeitliche Zusammenhang zwischen der Thalidomideinnahme und der Entwicklungsphase der geschädigten Organe spricht eindeutig für einen ursächlichen Zusammenhang. Dieses Argument läßt sich allerdings nicht in eine einfache statistische Form kleiden, da die Thalidomideinnahme meist unregelmäßig erfolgte und da sie sich nur selten noch nachträglich genau festlegen läßt.

6. Die letzten Fälle werden Mitte bis Ende Juh geboren werden, nämlich 8 Monate nach dem Zurückziehen des Thalidomids aus dem Handel. Das Verschwinden der Mißbildungen wird die letzten Zweifler überzeugen.

#### Typische Fälle ohne Thalidomid-Anamnese

Bei 22 Fällen konnten wir keine sicheren Angaben über die Einnahme von Thalidomid in der kritischen Phase erhalten. In 7 von diesen Fällen läßt die Vollständigkeit der Anamnese zu wünschen übrig. Wir haben diese Fälle zu den negativen gerechnet, da wir auch unter den positiven einige haben, bei denen die Anamnese in vergleichbarer Weise unvollständig ist. Wären wir anders verfahren, so hätten wir damit die Gruppen unvergleichbar gemacht. Bei den negativen Fällen, in denen wir meist besonders gründliche und wiederholte Erhebungen angestellt haben, ergab sich kein Verdachtsmoment auf eine andere Noxe. Nach den ganzen Umständen halten wir für wahrscheinlicher, daß auch in den negativen Fällen Thalidomid genommen worden ist, als daß hier ein unbekannter anderer Faktor eine Rolle spielt. Zur Begründung dieser Vermutung seien die Besonderheiten der einzelnen negativen Fälle in Stichworten aufgeführt.

In the cases communicated by letter the internal malformations, which can accompany the malformations of the extremities and auricles are also of the same type as with our cases. In the following Table 3 we have omitted these types of internal malformations, which are mainly only established at the post-mortem and about which the parents therefore usually have no knowledge (aplasia of the gall bladder, of the appendix, of one kidney, of the middle lobe of the right lung).

The malformations following thalidomide, which were reported from Australia (McBride), Brazil (Diefenthaler, personal communication), Canada, England (Burley;

Table 3 Concomitant malformations with thalidomide embryopathy

Type of malformation	Thalidomide history			
	Positive	Positive (letter)	Negative	Incomplete
Spastic hypertrophy of the pylorus	2	2	--	--
Duodenal stenosis	3	4	--	--
Duodenal atresia	3	2	--	1
Heart defect	17	13	2	2
Anophthalmia, microphthalmia	6	3	1	--
Anal atresia	3	4	--	1
Choanal atresia	1	1	--	--

Malformations described under the heading of 'Other organs' in Table 2 are not included here.

Devitt and Kenny; Ferguson, Kohler, Fisher and Dunn; Morgan, Rogerson, Russell and McKichan; Spiers; Stabler) and Sweden, are without exception of the same type.

#### The critical phase of thalidomide embryopathy

For 86 cases dated prescriptions, medical records from the early pregnancy or in other ways exactly dated reports about thalidomide intake are available to us. However, we must reckon with certain sources of error: memory of the last menstrual period can deceive. The reported date of conception can also be incorrect. A prescription does not permit identification of when the drug was taken. Every sleeping tablet is not listed in every medical record.

The chronological relationships between thalidomide intake and the last menstrual period or conception are represented in Figures 5 and 6. Here the cases reported by letter are also separated from the rest. One dot represents intake of the medication on the day in question. If the drug was taken for a longer period, then this is denoted with a line, without it being taken into consideration whether it was taken daily or irregularly as in the majority of cases this is no longer to be established. The period of time, in which each mother of a malformed child took thalidomide is shown in hatched shading. It is limited by the day, before which no mother stopped taking the drug and the day, after which no mother started taking the drug. In the cases recorded by us the "critical phase" extends from the 37th day up to the 50th day after the first day of the last menstruation, with the few cases with known date of conception from the 27th up to the 33rd day post conception. Comparison with the accompanying malformations permits identification that with relatively early intake in general the arms are severely damaged, with relatively late intake only milder malformations still occur. Thus child 61 07 23, whose mother took the first tablet of Contergan® (thalidomide) on the 50th day post menstruation, has as sole malformation thumbs containing three phalanges. With case 61 06 15 intake from the 38th up to the 42nd day post menstruation has led to amelia of the left arm and phocomelia of the right arm (Figure 5 b). In all cases recorded by us with known date of conception the malformations are very severe. For this reason there is probably no case here with late beginning of the medication (Figure 5 a).

## Die Thalidomid-Embryopathie



Abb. 1. Fall 61 11 01. Vom 44. bis 50. Tag post menstruationem täglich 100 mg Thalidomid. Tod mit 1½ Monaten bei Infekt mit Hyperthermie.

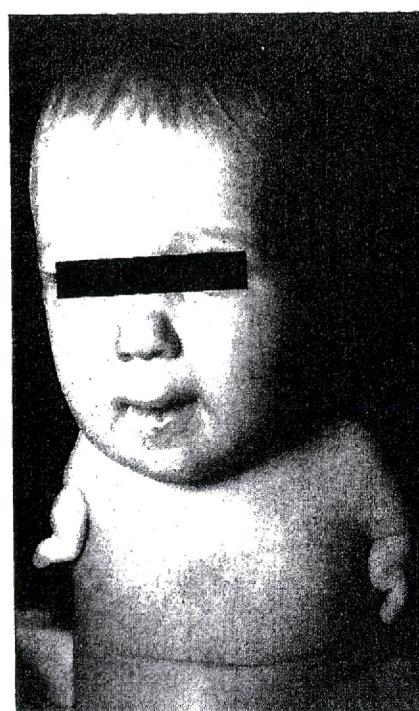


Abb. 2. Fall 61 05 07. Am 20. Tag post menstruationem Tabletten zu 100 mg Thalidomid gekauft.

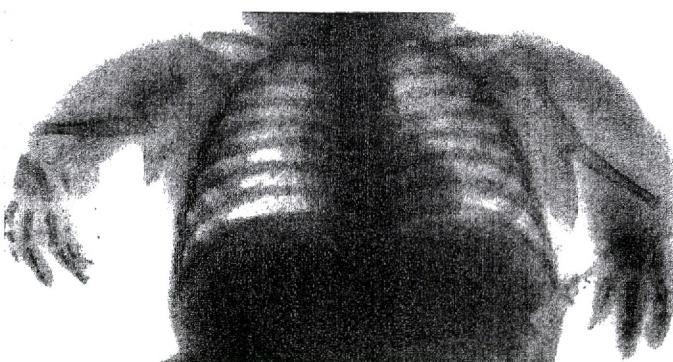


Abb. 3a



Abb. 3b

Abb. 3 a und b. Fall 61 06 09. Am 39. Tag post menstruationem Thalidomid verschrieben.



Abb. 4. Fall 61 08 12. Am 36. Tag post menstruationem Thalidomid-Tabletten zu 100 mg verschrieben.

In the cases reported by letter the critical phase is apparently slightly longer, although it largely tallies with the relationships with our cases. It starts on practically the same day, although lasts longer. With three cases thalidomide was reported as having been taken for the first time on the 55<sup>th</sup> day after menstruation or later. However, all three cases offer possibilities for explanation for this late point in time. With the child 61 11 20 who has malformations of the legs, the start of the last menstrual period and the conception are known. 24 days lie between both! The thalidomide was subsequently taken on the 36<sup>th</sup> day after the conception, i.e. in no way so extremely late as it appeared according to the last menstrual period. In case 61 09 24 the child had amelia of the arms, phocomelia and polydactyly of the feet. Thalidomide was given for the first time from the 55<sup>th</sup> day post menstruation. However, as the conception took place very late, namely on the 22<sup>nd</sup> day after the last menstrual period, the thalidomide intake falls on the 33<sup>rd</sup> day post conception, i.e. in the usual framework of the critical phase for this type of malformations. Interpretation is more difficult with the child 61 05 17 as here only the last menstruation is known. Thalidomide was prescribed to the mother on the 56<sup>th</sup> day post menstruation. The last menstruation had already been unusually weak. The child was born 5 days before the estimated date of delivery. Despite this the gynaecologist and the paediatrician considered this a premature neonate. After a menstrual bleeding had already become weak, the mother possibly conceived in amenorrhoea. With this hypothesis it at any rate becomes understandable that the child had very severe malformations of the arms and legs, as they otherwise only occur with relatively early thalidomide intake (Figure 6 b).

Thalidomide intake for the first time after the 54<sup>th</sup> day is certainly the exception. In all cases, of which only the last menstruation is known, the chronological relationships are consistent with a critical phase between the 27<sup>th</sup> and the 40<sup>th</sup> day after the conception.

Here three cases are of certain interest, in which no objective records about thalidomide intake are available, with which, however, the mothers have reported that they had received sleeping tablets during a hospital stay. No sleeping tablets were entered in the charts. Nevertheless the critical phase lay in the period of the hospital stay. In one case more exactly known to us the detailed reports of the mother and a discussion with the doctor in charge of the hospital department concerned have convinced us that with high probability thalidomide was given. For the three "negative" cases we have entered the hospital stay as a dotted line in our time schedule (61 01 23 — 61 05 06 — 61 12 16) (Figure 5 a and 5 b).

#### Thalidomide intake in the pregnancy without damage of the embryo

Since November 1961 we have asked numerous gynaecologists, paediatricians and practising doctors to inform us of women, who have taken thalidomide in pregnancy without the embryo being damaged. This request was also expressed in a letter to the Deutsche Medizinische Wochenschrift (German Medical Weekly) and printed in a daily newspaper. We became aware of a total of 139 mothers, who had taken thalidomide in the pregnancy without the child showing definite thalidomide damage. Out of these mothers 115 could still establish the date of the prescription or the intake of the drug. Four mothers had taken the drug before the critical phase, although one of them could not rule out with certainty that she had also still taken it during the critical phase. Two mothers had taken thalidomide in the critical phase, two immediately after the end of the critical phase, 105 certainly only after the critical phase. In the following Table 4 the cases are listed individually, in which thalidomide was taken before, within or shortly after the critical phase.

Table 4 Thalidomide intake in the first 3 months of the pregnancy without damage of the embryo

	Time and amount	Remarks
(62 01 26)	17 <sup>th</sup> -23 <sup>rd</sup> day post menstruation daily 1 tablet of Contergan® forte	
(62 04 02)	14 <sup>th</sup> day post conception 1 ½ tablets	Occasionally also later, although time is no longer to be established
(61 02 14)	22 <sup>nd</sup> - 31 <sup>st</sup> and 34 <sup>th</sup> day post menstruation daily 1 tablet of Contergan® forte	

1. Die Mutter hat in der Frühschwangerschaft viele Tabletten genommen. Der Arzt kann nicht ausschließen, daß er auch Algosediv®, ein Thalidomid enthaltendes Analgetikum, gegeben hat.

2. Der Arzt gab der Mutter wegen schwerer Schlafstörungen in der kritischen Phase eine Probepackung Schlaftabletten. Die Natur ist nicht mehr zu ermitteln (siehe oben 61 01 27).

3. Die Mutter nahm häufig ein anderes barbitursäurefreies Schlafmittel sowie ein Beruhigungsmittel. Besondere Belastung in der kritischen Phase<sup>1</sup>.

4. In der Frühschwangerschaft hat die Mutter mehrere Medikamente genommen. In der Kartei der Ärztin sind die meisten von ihr verordneten Medikamente nicht verzeichnet, wie ein Vergleich mit den Kassenrezepten ergibt. Die Rezepte der ersten beiden Schwangerschaftsmonate waren bereits vernichtet.

5. Die Eltern üben das Gewerbe ambulanter Händler aus. Eine Algosediv®-Packung kommt ihnen bekannt vor.

6. Thalidomid ist der Mutter bekannt, sie glaubt aber, es nicht während der Schwangerschaft genommen zu haben.

7. Nervosität in der Frühschwangerschaft. Anamnese unvollständig.

8. Die Mutter hat vor der Schwangerschaft oft Thalidomid genommen. Während der Schwangerschaft hat sie als Schwester im Krankenhaus gearbeitet. Zu dieser Zeit hatte sie Thalidomid zu Hause.

9. Die Mutter hat vor der Schwangerschaft Thalidomid genommen. Zur Zeit der Schwangerschaft waren Thalidomid und nicht näher bezeichnete Schlaftabletten im Hause, die der Ehemann aus einer Revierstube beim Militär mitgenommen hatte. In der kritischen Phase Belastung durch Umzug.

10. Die Mutter schlief schlecht und war oft beim Arzt. Anamnese unvollständig.

11. Uneheliche Schwangerschaft. Die späteren Schwiegereltern, in deren Geschäft die Mutter arbeitete, nahmen beide Thalidomid. Nach der kritischen Phase hat die Mutter sicher von ihrer späteren Schwiegermutter Thalidomid erhalten.

12. Anamnese unvollständig.

13. Die Mutter hat vor der Schwangerschaft Thalidomid genommen, in der Schwangerschaft angeblich nur ein anderes barbitursäurefreies Schlaftmittel.

14. Die Mutter hatte in der Frühschwangerschaft Nacharbeit. Da sie anschließend schlecht schlafen konnte, hat der Arzt ihr ein Beruhigungsmittel verschrieben. Bei Vorwissen einer Contergan®-Packung meinte die Mutter, dies sei das Mittel gewesen (siehe oben 61 08 31).

15. Unvollständige Anamnese. Die Mutter war nervös. Nach der kritischen Phase nahm sie sicher Thalidomid.

16. Uneheliche Schwangerschaft. Starke Belastung in der kritischen Phase. Die Mutter schlief zu dieser Zeit nur 3 bis 4 Stunden. Sie war als Schwester im Krankenhaus tätig.

17. Uneheliche Schwangerschaft. Mutter war bei mehreren Ärzten und nahm verschiedene Medikamente, deren Natur nicht mehr festzustellen ist.

18. Die Mutter wirkt bei der Anamnese ausgesprochen abweisend und verschlossen. In der Frühschwangerschaft hatte sie viel Aufregungen und schlechten Schlaf. Der Mann ist Trinker. In der Schwangerschaft klagte die Patientin über Absterben der Glieder.

19. Anamnese unvollständig. Der Ehemann nahm regelmäßig Thalidomid.

<sup>1</sup> Nachtrag bei der Korrektur.

Seit der Abfassung des Manuskriptes wurden uns aus Hamburg und Umgebung 10 neue Fälle und durch briefliche Mitteilungen 70 neue Fälle, darunter solche aus Kanada und Italien, bekannt. Die Zahl der Fälle mit datierbarem Thalidomideinnahme hat sich nicht nur durch diese neuen Fälle vermehrt, sondern auch durch zusätzliche Daten, die wir über die uns bereits bekannten Fälle erhalten haben. Die sensible Phase ist auch nach den zusätzlichen Daten im wesentlichen gleich wie bei den vorher bekannten, doch wurde in einem Fall das Thalidomid erstmalig am 44. Tag nach der Konzeption genommen. Hierdurch verschiebt sich die Grenze um 4 Tage. In einem der Fälle mit bisher negativer Thalidomid-Anamnese hat sich herausgestellt, daß die Mutter am 54. Tag nach der letzten Menstruation eine Tablette Contergan genommen hatte (Fall 3), und zwar während eines zweitäligen Krankenhausaufenthaltes. Drei weitere Fälle wurden uns mitgeteilt, in denen die Mutter sehr wahrscheinlich in der sensiblen Phase Thalidomid genommen hatte, ohne daß das Kind geschädigt wurde.

20. Anamnese unvollständig. In der kritischen Phase litt die Mutter an den Folgen einer kurz vorher durchgemachten Gehirnerschütterung. Nach der kritischen Phase nahm sie sicher Thalidomid.

21. Starke Belastung in der kritischen Phase, schlechter Schlaf. Eine vor der Schwangerschaft besorgte Packung mit Thalidomidtabletten fand sich noch in der Hausapotheke und enthielt noch 2 Tabletten.

22. Die Mutter war in der kritischen Phase in einer Klinik, wo eine Ovarialzyste operativ entfernt wurde. Die Mutter gibt mit Bestimmtheit an, daß sie mindestens jeden zweiten Tag eine Schlaftablette erhalten habe. Im Krankenblatt sind keine Schlaftabletten eingetragen. Der Chefarzt hält es nach Rücksprache mit der Stationsschwester für möglich, daß Thalidomidtabletten gegeben wurden. Jedenfalls wurde dieses Mittel zu der betreffenden Zeit in dem Krankenhaus häufig angewandt.

Einige Ärzte haben uns von Fällen des neuen Syndroms erzählt, bei denen die Mutter „mit Sicherheit“ kein Thalidomid genommen habe. Wir haben mehr als 100 Anamnesen aufgenommen, sind aber noch keinem Fall begegnet, in dem wir sagen könnten, „mit Sicherheit“ sei kein Thalidomid genommen worden. Gewiß können wir auch nicht behaupten, daß in jedem Fall Thalidomid genommen worden sei. Wir sind aber so oft auf Gedächtnislücken, unvollständige Karteikarten oder Krankenblätter, bewußtes Verschweigen und offenkundig falsche Angaben gestoßen, daß wir vermuten, auch die „negativen“ Fälle beruhen meist auf Thalidomid. Für diese Hypothese spricht, daß die „negativen“ Fälle zur gleichen Zeit und an den gleichen Orten wie die „positiven“ aufgetreten sind, daß verschiedene Untersucher an verschiedenen Orten etwa den gleichen Prozentsatz „negativer“ Fälle finden, daß die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Mißbildungen bei den negativen und positiven Fällen etwa die gleiche ist und daß bei den negativen Fällen häufig Thalidomid im Hause war, die Mutter an Schlaflösigkeit litt und verschiedene Medikamente nahm. Wenn etwa ein anderes Medikament für die „thalidomidnegativen“ Fälle verantwortlich wäre, so würde das besagen, daß die „thalidomidpositiven“ Fälle der Anzahl aller durch Thalidomid verursachten Fälle entsprechen würden, daß man also anamnestisch die schuldige Substanz praktisch immer erfassen könnte. Dies müßte dann aber auch für die „thalidomidnegativen“ Fälle gelten. Warum die eine Substanz in mehr als 80% der Fälle gefunden wird, die andere Substanz aber völlig verborgen bleibt, wäre unerklärlich. Aus der Art der Angaben bei den eindeutig positiven Fällen scheint uns zwingend zu folgen, daß man auch mit negativen Fällen rechnen muß. Aus der Art der Angaben bei den negativen Fällen folgt ebenso zwingend, daß sich Thalidomideinnahme in der Frühschwangerschaft nie sicher ausschließen läßt. Oft bestehen erhebliche Verdachtsmomente.

Diese Arbeit wäre nicht möglich gewesen ohne die liebenswürdige und tatkräftige Unterstützung von nahezu 100 praktischen Ärzten, Gynäkologen, Kinderärzten und Amtsärzten. Unser besonderer Dank gebührt Herrn Dr. Dannenbaum, Braunschweig, Herrn Priv.-Doz. Dr. Karte, Ludwigshafen, Herrn Professor Dr. Kirchhoff, Göttingen, Herrn Dr. Loeser, Minden i. Westf., Herrn Professor Dr. Nitsch, Hannover, Herrn Professor Dr. Schubert, Hamburg, Herrn Dr. Wessolowski, Stade, und ihren Mitarbeitern für ihre uneigennützige und oft mühevole Hilfe. Wesentlich wurde unsere Arbeit durch die meist vorbildliche Mitarbeit der vielen betroffenen Eltern gefördert, denen die Klärung der Ursache des Unglücks ihrer Kinder so am Herzen lag, daß sie keine Mühe scheut, uns bei unseren Nachforschungen zu unterstützen.

#### Zusammenfassung

Kosenow und Pfeiffer haben 1960 einen neuen Mißbildungstyp beschrieben. Im Jahre 1961 fiel an vielen Orten eine Zunahme dieser Mißbildungen auf. In Hamburg sind 0,17% aller Neugeborenen betroffen. Andere Mißbildungen haben in der gleichen Zeit nicht zu-

(61 03 26)	36 <sup>th</sup> and 37 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1/2 tablet of Contergan® forte	Child has dislocation of the hip, as does the older sister
(62 03 30)	37 <sup>th</sup> - 43 <sup>rd</sup> day post menstruation (=24 - 30 <sup>th</sup> day post conception) daily 1 teaspoon of Contergan liquid®	Ears slightly deformed
(64 09 24)	41 <sup>st</sup> - 56 <sup>th</sup> day post menstruation (=27 <sup>th</sup> - 42 <sup>nd</sup> day post conception) daily 1 teaspoon of Contergan liquid®	Ears slightly deformed, coccygeal pit
Mal. (61 12 10) 4 cases: 3 cases: 3 cases:	From the 51 <sup>st</sup> day post menstruation Contergan® 52 <sup>nd</sup> - 112 <sup>th</sup> day post menstruation Contergan® Beginning between the 61 <sup>st</sup> and the 69 <sup>th</sup> day post menstruation Beginning between the 70 <sup>th</sup> and the 79 <sup>th</sup> day post menstruation Beginning between the 80 <sup>th</sup> and the 89 <sup>th</sup> day post menstruation	

In 24 cases no exact dates are available. With 16 of these a point in time was reported categorically, which lies beyond the critical phase, with one case the drug is supposed to have been taken only at the time of the conception. Four mothers reported times from their memory, which partially covered the critical phase, nevertheless objective records were lacking and the start of the pregnancy in one case was 20 months ago and in one case 49 months ago. Three women could no longer recall at which point in time they had taken the drug, one of these was doubtful as to whether it had been during the pregnancy at all.

#### The question regarding the height of the risk

Our dates do not permit any estimation of the risk of damage due to thalidomide intake in the critical phase. McBride has reported that almost 20% of all mothers, who had taken thalidomide as an antiemetic or sedative during the pregnancy, would have given birth to malformed children. Presumably only an element of these mothers took the drug in the critical phase as hyperemesis gravidarum usually only starts in the 8<sup>th</sup> to 12<sup>th</sup> week of pregnancy (Martins). The real risk of damage in the critical phase is therefore probably higher than 20%. In one German gynaecological clinic 100 pregnant women were given thalidomide, although only one single one in the critical phase. This woman gave birth to a child with aplasia of the radius and thumb and intestinal stenosis. The fact that we, despite the circulation of thalidomide and despite intensive searching, were able to find only two certain cases of thalidomide intake in the critical phase with no damage of the embryo, argues that the risk is high. This supposition is supported by considerations on the incidence of the thalidomide embryopathy. In 1961 approximately 0.2% of all neonates in Hamburg were affected. If the risk of damage were only to amount to 20%, then for this at least 1% of all pregnant women would have to have taken thalidomide in the critical period. However, according to the systematic surveys at 4 Hamburg hospitals and hospitals in Bonn, Kiel, Cologne, Lübeck and Munster, less than 1% of all pregnant women have taken thalidomide in the critical phase.

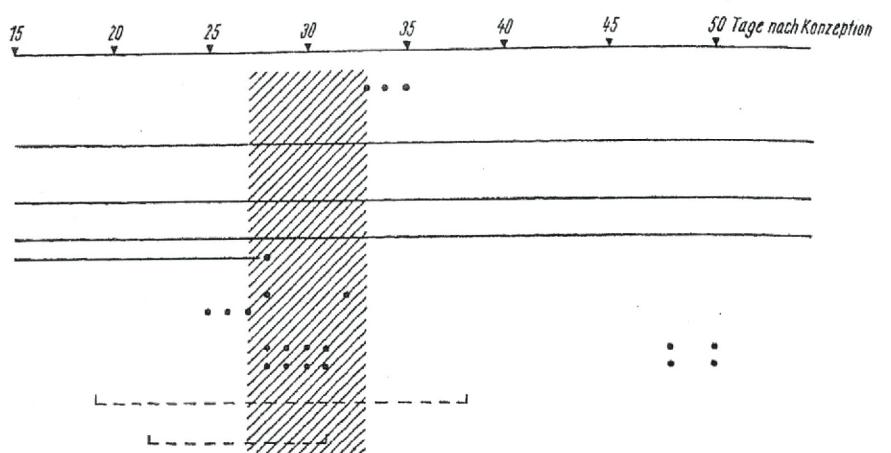


Abb. 5a Zeit der Thalidomideinnahme und Organveränderungen bei den selbst erfassten Fällen (nach Konzeption).

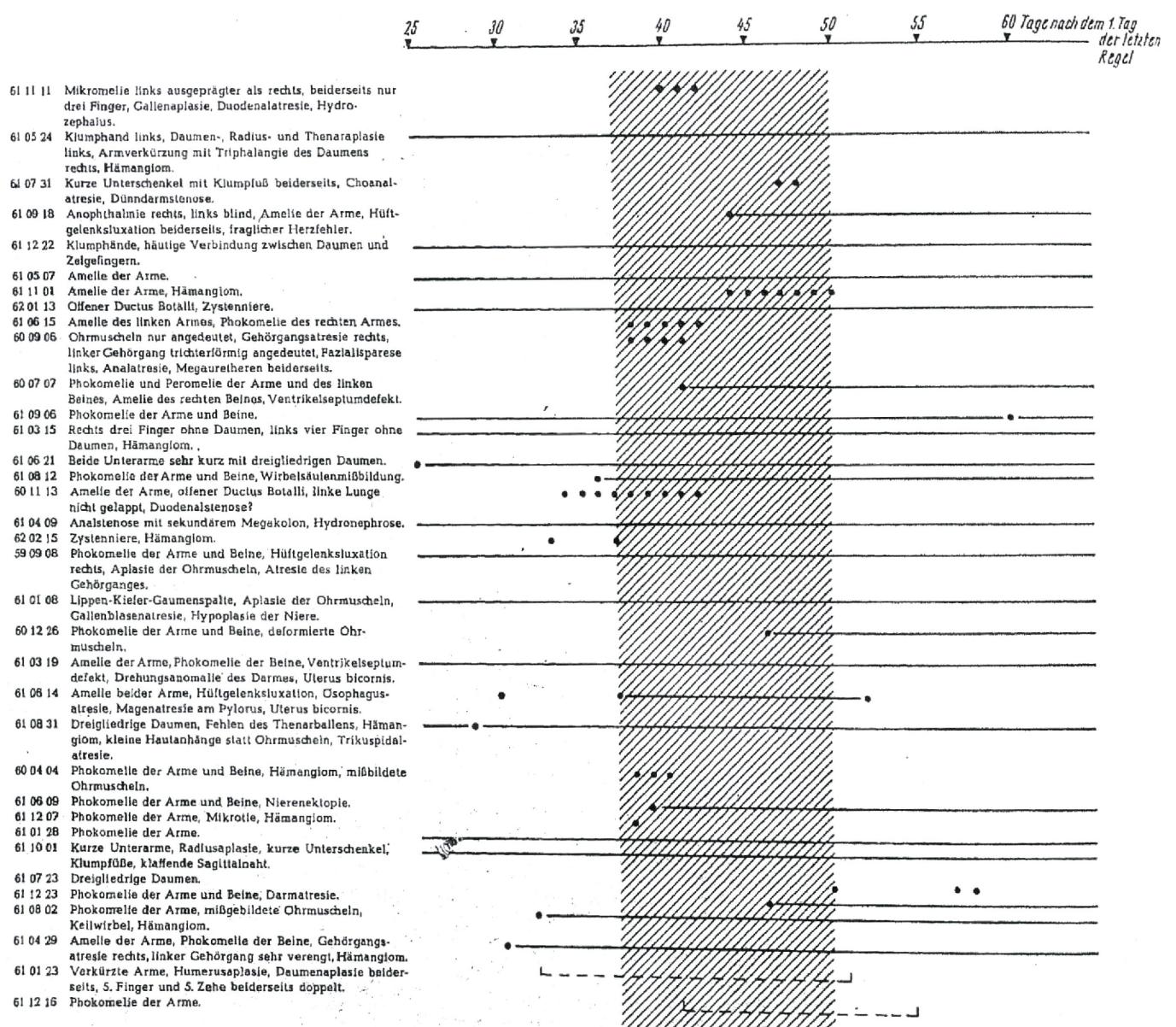


Abb. 5b Zeit der Thalidomideinnahme und Organveränderungen bei den selbst erfassten Fällen (nach letzter Regel).  
61 01 23: Polydaktylie in der Familie der Mutter.

1. Everywhere where thalidomide was taken on a large scale the typical malformations occurred after its introduction. In countries where thalidomide is unknown, such as France, Spain, the USA or the GDR, no increase in these malformations was observed. Whilst a quantitative assessment of the significance of this striking agreement in a complex spatial-chronological pattern is hardly possible, there is nevertheless no other explanation available for selection other than an aetiological connection.

2. In the histories of 112 typical cases we found thalidomide intake in the early pregnancy 90 times. With 188 mothers of healthy children of the cohorts 1960 to 1962 thalidomide intake was reported to us 7 times, of which 5 times certainly outside the critical phase, whilst with two cases the point in time could no longer be established. The difference between the 80.4% and the 1.1% is  $79.3 \pm 3.8\%$ , it is therefore 21 times as great as its mean error. The  $Z^2$  in the four field test is 367. We had no  $Z^2$  table available which contains such a high value. A  $Z^2$  value of 42 already corresponds to a probability of only  $10^{110}$ . The probability that the connection between thalidomide and the malformations is only coincidental therefore lies far below 1:10 billion. Independent surveys in Bonn, Bremen, Duisburg, Freiburg, Hanover, Cologne, Lubeck, Ludwigshafen and Munster have without exception yielded figures for thalidomide intake with mothers of children with the new malformation type and with mothers of healthy children, which are comparable with our figures.

3. From 4 obstetrics clinics 7 mothers were quoted to us, who prior to the delivery had reported that they had taken thalidomide in the early pregnancy. In 6 of these cases the child had the typical malformations. The probability that this is coincidence is  $7 a^6 b$ , if  $a$  is the incidence of the malformations of the new type and  $b$  is the incidence of the neonates, who are free of these malformations. If we use for a 0.2%, then we get  $4.47 \times 10^{46}$ . However, the calculation assumes that at the clinics concerned prior to the delivery no further mothers had reported intake of thalidomide in the early pregnancy. Whilst we were emphatically assured of this, it nevertheless appeared to have been checked in only two clinics by regular questioning of pregnant women prior to the delivery. On the other hand we became aware of a further 7 cases, in which the mother had stated prior to the delivery that she had taken thalidomide in the early pregnancy, and in which the child was then malformed. These cases count as individual cases, although they cannot be used for the statistical calculation as they were reported to us because of the fact of the malformations.

4. Even today the thalidomide cases represent only a small proportion of all malformations. If we were to suppose that there was no causal connection between thalidomide and malformations and that all possible malformations had only been reported to us because the mother had coincidentally taken thalidomide, then we would have had to have expected that the incidence of the individual malformations would have approximately corresponded to those as are found with all malformed neonates. However, the 48 cases with exact dates reported by letter were exclusively typical thalidomide cases. If the numerical ratio of the new type to other severe malformations is 1:5, corresponding to the known incidence of approximately 0.2% or 1.0%, then the probability that 48 cases all belonged to the new pattern by chance is 1.5 to the power of 48, or  $3.5 \times 10$  to the power of 34 against. The likelihood is so small that the possibility of coincidence can be eliminated.

Some doctors have thought that investigation of the connection between thalidomide and the malformations has been made more difficult by the newspaper reports as now laymen would pin the blame on thalidomide for all possible malformations, partly in order to assert claims, partly in order to relieve themselves of feelings of guilt. As understandable as motives of this type could be under certain circumstances, in the letters available to us they barely play any role. The majority of parents and doctors wrote to us with the intention of helping us in the clarification of the causes or they asked us for advice for their children and little patients. The question regarding possible claims for damages only cropped up occasionally. Not one single case struck us as suspicious of deliberate deception.

5. The close chronological connection between the thalidomide intake and the development phase of the damaged organs clearly argues in favour of a causal connection. However, this argument cannot be dressed in a simple statistical form as the thalidomide intake for the most part took place irregularly and only rarely can it still be established exactly at a later date.

6. The last cases were born from the middle to the end of July, namely 8 months after the withdrawal of thalidomide from the market. The disappearance of the malformations will convince the last doubters.

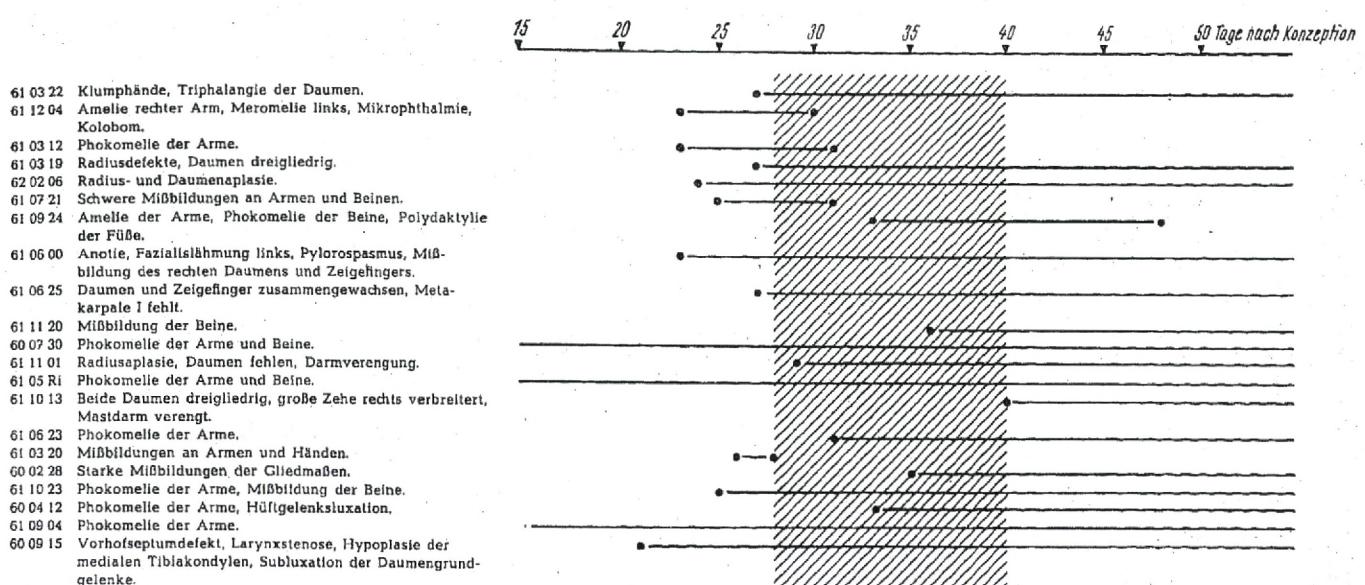


Abb. 6a Zeit der Thalidomideinnahme und Organveränderungen bei den brieflich mitgeteilten Fällen (nach Konzeption).

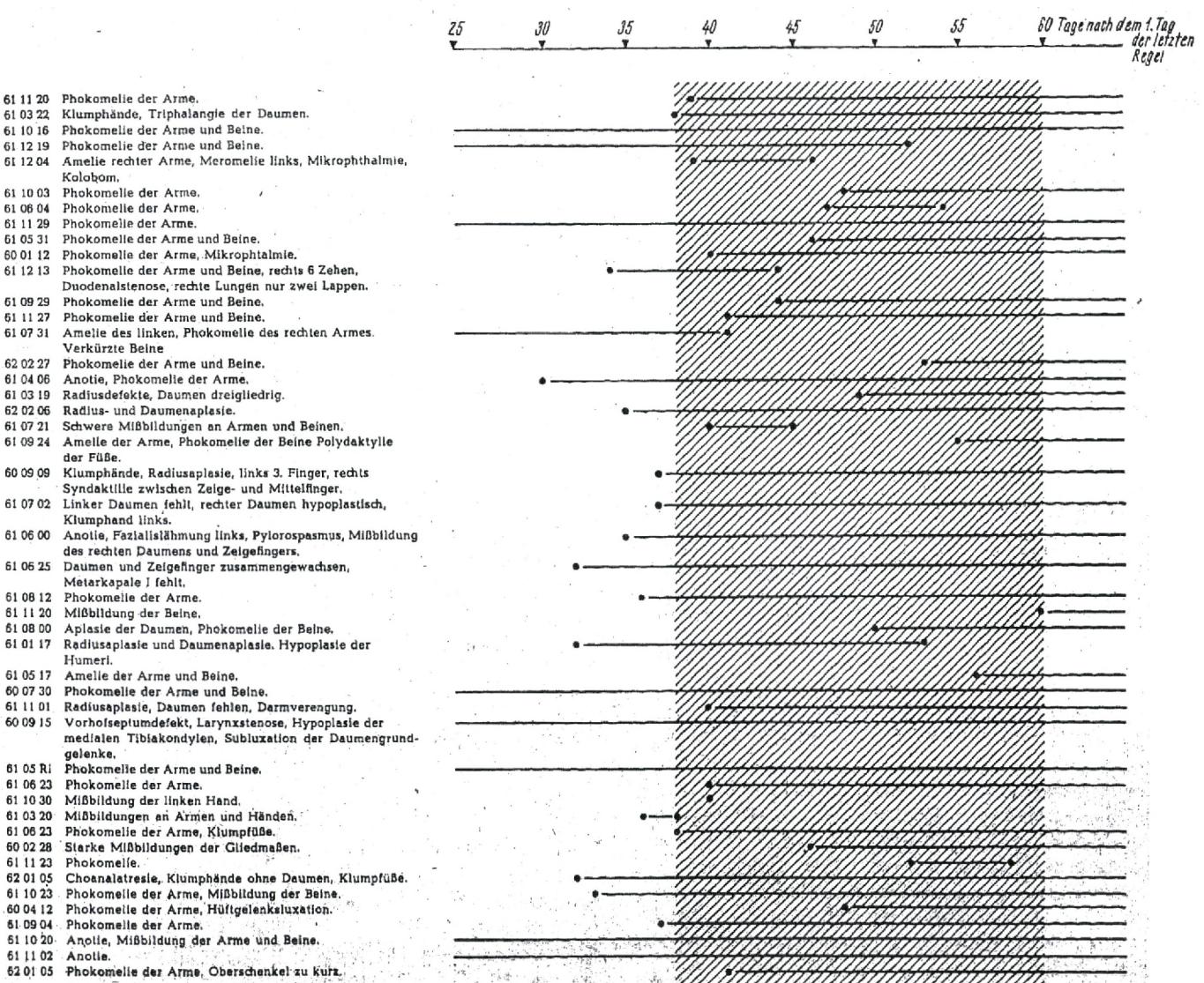


Abb. 6b Zeit der Thalidomideinnahme und Organveränderungen bei den brieflich mitgeteilten Fällen (nach letzten Regel).

## Typical cases without thalidomide history:

With 22 cases we were unable to obtain any certain reports about the intake of thalidomide in the critical phase. In 7 of these cases the completeness of the history leaves something to be desired. We have counted these cases with the negative ones as amongst the positive ones we also have a few, in which the history is incomplete in a comparable way. If we had proceeded differently, then in so doing we would have made the groups incomparable. With the negative cases, in which we have mainly used particularly thorough and repeated surveys, there was no suspicious factor of a different toxic substance. According to the whole circumstances we consider it more probable that thalidomide has also been taken in the negative cases than that an unknown other factor plays a role here. We support this belief by presenting the individual details of the negative cases.

For the work of Lenz and Knapp (pages 1232-1242)

## Thalidomide embryopathy

Translator's note - Page 1237 of the original document - 5 illustrations. Captions as below.

Figure 1. Case 61 11 01. From the 44<sup>th</sup> to the 50<sup>th</sup> day post menstruation daily 100 mg thalidomide. Death at the age of 1Y2 months due to infection with hyperthermia.Figure 2. Case 61 05 07. On the 20<sup>th</sup> day post menstruation bought tablets (100 mg) of thalidomide.

Figure 3a.

Figure 3b.

Figure 3a and 3b. Case 61 06 09. On the 39<sup>th</sup> day post menstruation prescribed thalidomide.

Figure 4. Case 61 08 12. On the 36<sup>th</sup> day post menstruation prescribed thalidomide tablets (100 mg).

genommen. Anamnestische Erhebungen haben ergeben, daß die meisten Mütter von Kindern mit dem neuen Mißbildungstyp in der Frühchwangerschaft Thalidomid oder thalidomidhaltige Medikamente eingenommen haben. Bei der Hälfte der Fälle sind nur die Arme betroffen, bei etwa einem Viertel der Fälle die Arme und Beine, bei einem Sechstel fehlen die Ohren. Die kritische Phase der Thalidomidschädigung liegt zwischen dem 27. und dem 40. Tag nach der Konzeption. Verschiedene voneinander unabhängige statistische Schätzverfahren lassen keinen vernünftigen Zweifel an der ursächlichen Bedeutung des Thalidomids zu. Für andere ätiologische Faktoren mit gleicher Wirkung oder für die Mitwirkung anderer Faktoren beim Thalidomidschaden haben sich bisher keine Anhaltspunkte ergeben.

#### Literatur

Burley, D. M.: Lancet 1962/I, 271. Ferguson, A. W.: Lancet 1962/I, 691. Devitt, R. E. F., S. Kenny: Lancet 1962/I, 430. Hepp, O.: Med. Klin. 57 (1962), 419.

Kosenow, W., R. A. Pfeiffer: Mikromelie, Haemangioma u. Duodenalstenose. Wissenschaftliche Ausstellung Nr. 39. 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde. Kassel, 26. bis 28. September (1960). McBride, W. G.: Lancet 1961/II, 1358. Martius, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. 2. Aufl. (Stuttgart 1952). Petersen, C. E.: Med. Welt (1962), 753.

Pfeiffer, R. A., W. Kosenow: Münch. med. Wschr. 104 (1962), 68. Rogerson, G.: Lancet 1962/I, 691. Russell, C. S., M. D. Mekichan: Lancet 1962/I, 429. Speirs, A. L.: Lancet 1962/I, 303. Stabler, F.: Lancet 1962/I, 591. Wiedemann, H.-R.: Med. Welt (1961), 1863. Wiedemann, H.-R., K. Aeissen: Med. Mschr. 15 (1961), 816.

(Anschr.: Prof. Dr. W. Lenz; Dr. K. Knapp, Universitäts-Kinderklinik, Hamburg-Eppendorf, Martinstr. 52)

1. The mother took a great deal of tablets in the early pregnancy. The doctor cannot rule out having also given Algosediv®, an analgesic containing thalidomide.

2. The doctor gave the mother a sample pack of sleeping tablets due to severe disturbances to sleep in the critical phase. The type is no longer to be established (see above 61 01 27).

3. The mother frequently took a different barbituric acid-free sleeping tablet as well as a sedative. Particular strain in the critical phase'.

4. In the early pregnancy the mother took several drugs. In the doctor's card file the majority of drugs which she prescribed are not recorded, as a comparison with the health insurance scheme prescriptions shows. The prescriptions of the first two months of pregnancy had already been destroyed.

5. The parents practise the trade of outpatient retailers. An Algosediv® pack strikes them as familiar.

6. The mother is familiar with thalidomide; however, she believes that she did not take it during the pregnancy.

7. Nervousness in early pregnancy. History incomplete.

8. The mother often took thalidomide prior to the pregnancy. During the pregnancy she had worked in hospital as a nurse. At this time she had thalidomide at home.

9. The mother took thalidomide prior to the pregnancy. At the time of the pregnancy thalidomide and sleeping tablets not further specified were in the house, which the husband had taken at a sickbay with the armed forces. In the critical phase strain due to move.

10. The mother was sleeping badly and often went to see the doctor. History incomplete.

11. Illegitimate pregnancy. The later parents-in-law, in whose shop the mother worked, both took thalidomide. After the critical phase the mother certainly received thalidomide from her later mother-in-law.

12. History incomplete.

Additional comment on proof-reading.

Since the submission of the manuscript we became aware of 10 new cases from Hamburg and the surrounding area and through communications by letter 70 new cases, of which those from Canada and Italy. The number of the cases with datable thalidomide intake has not only increased due to these new cases, it has also increased due to additional dates, which we have received from the cases already known to us. According to the additional dates the sensitive phase is basically the same as the one previously known, nevertheless in one case the thalidomide was taken for the first time on the 44<sup>th</sup> day after the conception. Because of this the borderline is shifted by 4 days. In one of the cases with hitherto negative thalidomide history it has transpired that the mother had taken one tablet of Contergan on the 54<sup>th</sup> day after the last menstruation (Case 3), and in fact during a two-day hospital stay. Three further cases were reported to us, in which the mother had very probably taken thalidomide in the sensitive phase without the child being damaged.

13. The mother took thalidomide prior to the pregnancy; during the pregnancy she allegedly only took a different barbituric acid-free sleeping tablet.

14. The mother had night work in the early pregnancy. As she subsequently slept badly, the doctor prescribed her a sedative. When shown a Contergan<sup>6</sup> pack the mother thought that this had been the drug (see above 61 08 31).

15. Incomplete history. The mother was nervous. After the critical phase she definitely took thalidomide.

16. Illegitimate pregnancy. Severe strain in the critical phase. At this time the mother was only sleeping for 3 to 4 hours. She was employed as a nurse in hospital.

17. Illegitimate pregnancy. Mother went to see several doctors and took different drugs, of which the type is no longer to be established.

18. The mother appears extremely dismissive and reserved in the history. In the early pregnancy she had a great deal of agitation and poor sleep. The husband is a heavy drinker. In the early pregnancy the patient complained of joints turning numb.

19. History incomplete. The husband regularly took thalidomide.

20. History incomplete. In the critical phase the mother suffered from the sequelae of concussion sustained shortly before. After the critical phase she certainly took thalidomide.

21. Severe strain in the critical phase, poor sleep. One pack with thalidomide tablets procured prior to the pregnancy was still found in the medicine cabinet and still contained 2 tablets.

22. In the critical phase the mother was in a hospital, where an ovarian cyst was operatively removed. The mother reports with certainty that she received one sleeping tablet at least every second day. No sleeping tablets are entered in the medical record. Following consultation with the ward doctor the senior consultant considers it possible that thalidomide tablets were given. At any rate this drug was frequently used in the hospital at the time concerned.

A few doctors have told us of cases of the new syndrome, in which the mother "with certainty" did not take any thalidomide. We have accepted more than 100 histories, although we still have not encountered any case, in which we were able to say "with certainty" that no thalidomide had been taken. We also cannot claim certainly that in every case thalidomide has been taken. However, we have so often come across memory gaps, incomplete file cards or medical records, deliberately keeping secret and obviously false reports that we suspect that the "negative" cases for the most part are based on thalidomide. The following argue in favour of this hypothesis: that the "negative" cases occurred at the same time and at the same place as the "positive" cases, that different examiners at different places find approximately the same percentage of "negative" cases, the frequency distribution of the individual malformations is approximately the same with the negative and positive cases and with the negative cases thalidomide was frequently in the house, the mother suffered from insomnia and took different drugs. If for instance a different drug were responsible for the "thalidomide-negative" cases, then that would mean that the "thalidomide-positive" cases would correspond to the number of all cases caused by thalidomide, that the guilty substance could practically always be captured from the history. However, this would then also have to apply for the "thalidomide-negative" cases. Why the one substance is found in more than 80% of the cases, yet the other substance remains completely concealed would be inexplicable. From the nature of the reports with the definitely positive cases it seems to us that it compellingly follows that we must also reckon with negative cases. From the nature of the reports with the negative cases it follows just as compellingly that thalidomide intake in the early pregnancy can never be ruled out with certainty. Suspicious factors are often present.

This work would not have been possible without the kind and energetic support of almost 100 practising doctors, gynaecologists, paediatricians and public health officers. Our special thanks are due to Dr. Dannenbaum, Brunswick, Associate Professor Dr. Karte, Ludwigshafen, Professor Dr. Kirchhoff, Gottingen, Dr. Loeser, Minden in Westphalia, Professor Dr. Nitsch, Hanover, Professor Dr. Schubert, Hamburg, Dr. Wessokowski, Stade, and their colleagues for their unselfish and often painstaking help. Essentially our work was boosted by the for the most part exemplary co-operation of the many parents affected, for whom the clarification of the cause of their children's misfortune was so close to their heart that they spared no pains in supporting us with our investigations.

#### Summary

In 1960 Kosenow and Pfeiffer described a new malformation type. In 1961 an increase in these malformations was noticed in many places. In Hamburg 0.17% of all neonates were affected. Other malformations did not increase in the same period. Case history surveys have shown that the majority of mothers of children with the new malformation type have taken thalidomide or drugs containing thalidomide in the early pregnancy. With half of the cases only the arms are affected, with approximately one quarter of the cases the arms and legs, with one sixth the ears are absent. The critical phase of the thalidomide damage lies between the 27<sup>th</sup> and the 40<sup>th</sup> day after the conception. Different, mutually independent statistical reckoning procedures permit no reasonable doubt of the causal significance of thalidomide. To date there have been no indications for other aetiological factors with the same effect or for the concurrent effect of other factors with thalidomide damage.

*Graphs contained in the original document<sup>2</sup>*

			15 20 25 30 35 40 45 50 days after conception
61 11 11	Micromelia more pronounced on the left than on the right, on both sides only three fingers, aplasia of the gall bladder, duodenal atresia, hydrocephalus		
61 05 24	Club hand on the left, aplasia of the thumb, radius and thenar eminence on the left, arm shortening with triphalangy of the thumb on the right		
61 12 22	Club hands, skin connection between thumbs and index fingers.		
60 12 13	On the left six fingers, right hand at the elbow		
61 06 14	Amelia of both arms, dislocation of the hip joint, oesophageal atresia, gastric atresia at the pylorus, bicornuate uterus		
62 02 15	Cystic kidney, haemangioma		
60 04 04	Phocomelia of the arms and legs, haemangioma, malformed auricles		
61 03 30	Phocomelia of the		

<sup>2</sup> Translators note: pages 1240-1241 of the original document contain four graphs; only the translation of the text in the axes is contained here. The translation of these pages has been produced from poorly legible typescript. If there are any doubts whatsoever please refer back to the original document.

	arms and legs. 1 <sup>ST</sup> twin	
61 03 30	Shortened upper arms and forearms, on the left club hand, finger contractures on both sides. 2 <sup>ND</sup> twin	
61 01 23	Shortened arms, aplasia of the humerus, aplasia of the thumb on both sides, 5 fingers and 5 toes duplicated R&L	
61 05 06	Aplasia of the radius, absence of several fingers, shortened upper arms	

**Figure 5 a Time of the thalidomide intake and organ changes with the self-recorded cases (after conception)**

		25 30 35 40 45 50 55 60 days after the 1 <sup>ST</sup> day of the last menstrual period
61 11 11	Micromelia more pronounced on the left than on the right, on both sides only three fingers, aplasia of the gall bladder, duodenal atresia, hydrocephalus	
61 05 24	Club hand on the left, aplasia of the thumb, radius and thenar eminence on the left, arm shortening with triphalangy of the thumb on the right, haemangioma	

61 07 31	Short lower legs with club foot on both sides, choanal atresia, small intestine stenosis	
61 09 18	R Anophthalmia, L eye blind. Arms amelic, bilat. hip discloc'n, ? heart abn.	
61 12 22	Club hands, skin connection between thumb and index fingers	
61 05 07	Amelia of the arms	
61 11 01	Amelia of the arms, haemangioma	
62 01 13	Patent ductus arteriosus, cystic kidney	
61 06 15	Amelia of the left arm, phocomelia of the right arm	
60 09 06	Ears only suggested, R atresia, funnel-shaped L meatus, L facial palsy, Anal atresia, bilat. megaureter	
60 07 07	Phocomelia and peromelia of arms and L leg. Amelia R leg. Ventric. septal defect	
61 09 06	Phocomelia of the arms and legs	
61 03 15	On the right three fingers with no thumb, on the left four fingers with no thumb, haemangioma	
61 06 21	Both forearms very short with thumbs containing three phalanges	

61 08 12	Phocomelia of the arms and legs, malformation of the vertebral column	
60 11 13	Amelia of the arms, patent ductus arteriosus, left lung not lobulated, duodenal stenosis?	
61 04 09	Anal stenosis with secondary megacolon, hydronephrosis	
62 02 15	Cystic kidney, haemangioma	
59 09 08	Phocomelia of the arms and legs, dislocation of the hip joint on the right, aplasia of the auricles, atresia of the left auditory canal	
61 01 08	Cleft lip and palate, aplasia of the auricles, gall bladder atresia, hypoplasia of the kidneys	
60 12 26	Phocomelia of the arms and legs, deformed auricles	
61 03 19	Amelia of the arms, phocomelia of the legs, ventricular septal defect, intest. Malrotation, bicornuate uterus	
61 06 14	Amelia of both arms, dislocation of the hip joint, oesophageal atresia, gastric atresia at the pylorus, bicornuate uterus	

61 09 31	Thumbs consisting of three phalanges, absence of the thenar ball, haemangioma, small cutaneous appendages instead of auricles, tricuspid atresia	
60 04 04	Phocomelia of the arms and legs, haemangioma, malformed auricles	
61 06 09	Phocomelia of the arms and legs, renal ectopia	
61 12 07	Phocomelia of the arms, microtia, haemangioma	
61 01 28	Phocomelia of the arms	
61 10 01	Short forearms aplasia of the radius, short lower legs, club feet, gaping sagittal suture	
61 07 23	Thumbs containing three phalanges	
61 12 23	Phocomelia of the arms and legs, intestinal atresia	
61 08 02	Phocomelia of the arms, malformed auricles, wedged vertebra, haemangioma	
61 04 29	Amelia of the arms, phocomelia of the legs, atresia of the	

	auditory canal on the right, left auditory canal very constricted, haemangioma	
61 01 23	Shortened arms, aplasia of the humerus, aplasia of the thumb on both sides, 5 fingers and 5 toes duplicated R&L	
61 12 16	Phocomelia of the arms	

**Figure 5 b Time of the thalidomide intake and organ changes with the self-recorded cases (after the last menstrual period)**  
**61 01 23: polydactyly In the mother's family**

		15 20 25 30 35 40 45 50 days after conception
61 03 22	Club hands, triphalangy of the thumbs	
61 12 04	Amelia of the right arm, meromelia on the left, microphthalmia, coloboma	
61 03 12	Phocomelia of the arms	
61 03 19	Radius defects, thumb consisting of three phalanges	
62 02 06	Aplasia of the radius and thumb	
61 07 21	Severe malformations on arms and legs	
61 09 24	Amelia of the arms, phocomelia of the legs, polydactyly of the feet	
61 06 00	Anotia, paralysis of the facial nerve on the left, pyloric spasm, malformation of the right thumb and index finger	

61 06 25	Thumb and index finger grown together, 1 <sup>st</sup> metacarpal missing	
61 11 20	Malformations of the legs	
60 07 30	Phocomelia of the arms and legs	
61 11 01	Aplasia of the radius, thumbs missing, intestinal constriction	
61 05 Ri	Phocomelia of the arms and legs	
61 10 13	Both thumbs consisting of three phalanges, big toe on the right widened, rectum constricted	
61 06 23	Phocomelia of the arms	
61 03 20	Malformations on arms and hands	
60 02 28	Severe malformations of the limbs	
61 10 23	Phocomelia of the arms, malformation of the legs	
60 04 12	Phocomelia of the arms, dislocation of the hip joint	
61 09 04	Phocomelia of the arms	

60 09 15	Atrial septal defect, laryngeal stenosis, hypoplasia of the medial tibial condyles, subluxation of the metacarpophalangeal joints of the thumb	
----------	--	--

**Figure 6 a Time of the thalidomide intake and organ changes with the cases reported by letter (after conception)**

		25 30 35 40 45 50 55 60 days after the 1 <sup>st</sup> day of the menstrual period.
61 11 20	Phocomelia of the arms	
61 03 22	Club hands, triphalangy of the thumbs	
61 10 16	Phocomelia of the arms and legs	
61 12 19	Phocomelia of the arms and legs	
61 12 04	Amelia of the R arm, meromelia L arm, microphthalmos, coloboma	
61 10 03	Phocomelia of the arms	
61 06 04	Phocomelia of the arms	
61 11 29	Phocomelia of the arms	
61 05 31	Phocomelia of the arms and legs	

60 01 12	Phocomelia of the arms, Microphthalmia	
61 12 13	Phocomelia of the arms and legs, on the right 6 toes, duodenal stenosis, right lung with two lobes	
61 09 29	Phocomelia of the arms and legs	
61 11 27	Phocomelia of the arms and legs	
61 07 31	Amelia of the left arm, phocomelia of the right arm, shortened legs	
02 02 27	Phocomelia of the arms and legs	
61 04 06	Anotia, phocomelia of the arms	
61 03 19	Radius defects, thumb consisting of three phalanges	

62 02 06	Aplasia of the radius and thumb	
61 07 21	Severe malformations on arms and legs	
61 09 24	Amelia of the arms, phocomelia of the legs, polydactyly of the feet	
60 09 09	Club hands, aplasia of the radius, on the left 3 fingers, on the syndactyly between index and middle fingers	
61 07 02	Left thumb missing, right thumb hypoplastic, club hand on the left	
61 06 00	Anotia, paralysis of the facial nerve on the left, pyloric spasm, malformation of the right thumb and index finger	
61 06 25	Thumb and index finger grown together, 1 <sup>st</sup> metacarpal missing	
61 08 12	Phocomelia of the arms	
61 11 20	Malformation of the legs	
61 08 00	Aplasia of the thumbs, phocomelia of the legs	
61 01 17	Aplasia of the radius and aplasia of the thumb, hypoplasia of the humeri	
61 05 17	Amelia of the arms and legs	
60 07 30	Phocomelia of the arms and legs	

61 11 01	Aplasia of the radius, thumbs missing, intestinal constriction	
60 09 15	Atrial septal defect, laryngeal stenosis, hypoplasia of the medial tibial condyles, subluxation of the metacarpophalangeal joints of the thumbs	
61 05 Ri	Phocomelia of the arms and legs	
61 06 23	Phocomelia of the arms	
61 10 30	Malformation of the left hand	
61 03 20	Malformations of arms and hands	
61 06 23	Phocomelia of the arms, club feet	
60 02 28	Severe malformations of the limbs	
61 11 23	Phocomelia	
62 01 05	Choanal atresia, club hands with no thumbs, club feet	
61 10 23	Phocomelia of the arms, malformation of the legs	
60 04 12	Phocomelia of the arms, dislocation of the hip joint	
61 09 04	Phocomelia of the arms	
61 10 20	Anotia, malformation of the arms and legs	
61 11 02	Anotia	
62 01 05	Phocomelia of the arms, thigh too short	

**Figure 6 b Time of the thalidomide intake and organ changes with the cases reported by letter (after the last menstrual period)**

## Literature

Burley, D. M.: *Lancet* 1962/1, 271.  
Devitt, R. E. F., S. Kenny: *Lancet* 1962/1, 430.  
Ferguson, A. W.: *Lancet* 1962/I, 691.  
Hepp, O.: *Medizinische Klinik [Medical Clinic]* 57 (1962), 419.  
Kosenow, W., R. A. Pfeiffer: *Mikromelie, Haemangioma and Duodenalstenose [Micromelia, haemangioma and duodenal stenosis]*, scientific exhibition no. 39, 59<sup>1</sup>° Conference of the German Society for Paediatric Medicine, Kassel, 26<sup>th</sup> to 28<sup>th</sup> September (1960).  
McBride, W. G.: *Lancet* 1961/11, 1358.  
Marius, H.: *Lehrbuch der Geburtshilfe [Textbook of Obstetrics]*, 2<sup>nd</sup> edition (Stuttgart 1952).  
Petersen, C. E.: *Med. Welt [Medical World]* (1962), 753.  
Pfeiffer, R. A., W. Kosenow: *Munchener medizinische Wochenschrift [Munich Medical Weekly]*, 104 (1962), 68.  
Rogerson, G.: *Lancet* 1962/I, 691.  
Russell, C. S., M. D. McKichan: *Lancet* 1962/1, 429.  
Speirs, A. L.: *Lancet* 1962/1, 303.  
Stabler, F.: *Lancet* 1962/1, 591.  
Wiedemann, H.-R.: *Medizinische Welt [Medical World]* (1961), 1863.  
Wiedemann, H.-R., K. Aeissen: *Medizinische Monatsschrift [Medical Monthly]* 15 (1961), 816.

(Address: Prof. Dr. W. Lenz; Dr. K. Knapp, Universitatskinderklinik, Hamburg-Eppendorf,

## Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie

Ein Beitrag zur Bestimmung der sensiblen Phase bei Thalidomideinnahme  
in der Frühschwangerschaft\*)

Von Ursula Kreipe

Mit 9 Einzelabbildungen und 5 Tabellen

### I. Fragestellung

Die Entstehung einer Mißbildung ist nur bis zu dem Zeitpunkt möglich, in dem die Entwicklung des entsprechenden Organes normalerweise abgeschlossen ist. Man kann hier von der „teratogenetischen Terminationsperiode“ sprechen. Schwieriger zu entscheiden ist die Frage, wann eine bestimmte Mißbildung frühestens entstanden sein kann. Experimentell läßt sich die sensible Phase für Sauerstoffmangel, Strahlenschäden und bestimmte chemische Substanzen ermitteln.

Beim Menschen gründen sich entsprechende Beobachtungen nur auf die Rubeolenembryopathie. In manchen Lehrbüchern kann man einen eindrucksvollen Embryonalkalender der verschiedenen Organfehler bei Röteln-embryopathie finden. Eine ausreichende empirische Grundlage dafür fehlt. Tatsächlich zeigte eine Analyse von 108 gut dokumentierten Fällen, daß Katarakt, Herzfehler, Taubheit und Mikrocephalie von der 3. bis zur 11. Woche der Schwangerschaft entstehen könnte, und daß zu jeder Zeit innerhalb dieser relativ langen Periode das Verhältnis der Häufigkeit der verschiedenen Mißbildungen zueinander etwa gleich ist, insgesamt die Mißbildungshäufigkeit jedoch stark abnimmt (Dekaban, O'Rourke und Corman, 1958).

### II. Material und Methode

In der vorliegenden Arbeit soll bei thalidomidbedingten Mißbildungen der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der Thalidomideinnahme und den Mißbildungen an inneren Organen untersucht werden. Dazu wurden die Unterlagen aus dem Humangenetischen Institut der Universität Hamburg ausgewertet. Für die Auswertung kamen nur Fälle in Betracht, bei denen wenigstens Beginn oder Ende der Thalidomideinnahme und das Da-

\*) Diese Untersuchungen wurden zum Teil mit Hilfe der deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt.

<sup>3</sup> Archiv für Kinderheilkunde, 176. Bd.

## Malformations of internal organs due to thalidomide embryopathy

An article on the determination of the sensitive phase with thalidomide intake  
in early pregnancy\*)

By Ursula Kreipe

With 9 individual illustrations and 5 tables

### I. Reason for examination

The generation of a malformation is only possible up to the point in time in which the development of the corresponding organ is normally completed. Here we can speak of the "teratogenetic termination period". It is more difficult to decide the question as to the earliest time when a certain malformation can have developed. The sensitive phase for oxygen deficiency, radiation damage and certain chemical substances can be determined experimentally.

With human beings appropriate observations are only based on rubella embryopathy. In some textbooks we can find an impressive embryonic calendar of different organ defects with rubella embryopathy. A sufficient empirical basis for this is lacking. An analysis of 108 well documented cases actually showed that cataracts, heart defects, deafness and microcephaly could only develop from the 3<sup>rd</sup> to the 11<sup>th</sup> week of pregnancy, and that at any time within this relatively long period the ratio of the frequency of the different malformations to one another is approximately the same, although overall the frequency of malformations severely reduces (Dekaban, O'Rourke and Corman, 1958).

\*) These examinations were in part carried out with the help of the German Research

tum der letzten Regel bekannt waren. Diese Voraussetzungen waren in 41 Fällen erfüllt. In 10 Fällen war jede einzelne Tablette im Krankenblatt eingetragen, in 11 Fällen lagen Eintragungen in Ärztekarteien oder Aufzeichnungen der Mütter vor. In 20 Fällen waren datierte Rezepte vorhanden.

Als sensible Phase wird im folgenden nach dem Vorgehen von Lenz und Knapp (1962) die Zeit zwischen dem Tag, vor dem keine der Mütter aufgehört hatte, und dem Tag, vor dem keine der Mütter begonnen hatte, Thalidomid zu nehmen, verstanden.

In Tab. 1 haben wir alle Fälle nach dem Datum der ersten Thalidomideinnahme geordnet und die Mißbildungen aufgeführt. In den folgenden Abbildungen wurden die zeitlichen Beziehungen zwischen Thalidomideinnahme und Mißbildung der einzelnen Organe graphisch dargestellt. Fälle, bei denen verschiedene Organe beteiligt sind, erscheinen in mehreren Gruppen. Außerdem wurde für bestimmte Mißbildungen festgestellt, an welchen Tagen am häufigsten Thalidomid genommen worden ist.

Wegen der geringen Zahl der Fälle mit datierter Thalidomideinnahme wurden in einem zweiten Vergleich Fälle mit undatierter Thalidomideinnahme herangezogen. Dabei wurde zunächst die Korrelation zwischen äußeren und inneren Mißbildungen untersucht. Da die „sensiblen Phasen“ für die Ohren- und Extremitätenmißbildungen bekannt sind (Nowack, 1965), konnte auf diese Weise indirekt Aufschluß über die „sensible Phase“ der inneren Mißbildungen gewonnen werden.

Die Fälle der Tabelle 1 sind nach Art der inneren Mißbildungen in 11 Gruppen unterteilt. Die Abbildungen zeigen die Fälle mit genau datierter Thalidomideinnahme schwarz ausgefüllt. Fälle, bei denen die Medikation über die sensible Phase hinausgeht, sind am ersten bzw. letzten Tag mit einer gezackten Linie begrenzt. Die Datierung geht vom ersten Tag der letzten Regel aus und ist bezeichnet als „Tag p. m.“ (post menstruationem).

### III. Analysen

#### A. Datierte Fälle

##### 1. Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße

Unter diesen 17 Fällen findet sich dreimal offener Ductus arteriosus Botalli, einmal mit Aortenisthmusstenose und einmal mit VSD und Transposition der großen Gefäße kombiniert.

In drei Fällen liegt ein VSD vor, in einem Fall gemeinsam mit Truncus arteriosus communis.

In zwei weiteren Fällen ist Fallotsche Tetralogie angegeben, in beiden Fällen kombiniert mit Agenesie des Ductus arteriosus Botalli.

Zweimal besteht Vorhofseptumdefekt, ein einziges Mal Cor bilobulare zugleich mit Aortenhypoplasie. Die in den verbleibenden sieben Fällen an-

### II. Material and methods

In this study with malformations caused by thalidomide the connection between the time of the thalidomide intake and the malformations on the internal organs will be examined. For this the documents from the Institute of Human Genetics of the University of Hamburg were analysed. For the analysis only cases were considered in which at least at the beginning or the end of the thalidomide intake and the date of the last menstrual period were known. These conditions were fulfilled in 41 cases. In 10 cases every single tablet was entered into the medical record, in 11 cases entries in doctors' file cards or records by the mothers were available. Dated prescriptions were available in 20 cases.

According to the procedure of Lenz and Knapp (1962) the period between the day before which none of the mothers had stopped and the day before none of the mothers had started taking thalidomide will be understood as the sensitive phase in the following study.

In Table 1 we have arranged all cases according to the date of the first thalidomide intake and listed the malformations. In the illustrations which follow the chronological relationships between thalidomide intake and malformation of the individual organs were represented graphically. Cases, in which different organs are involved, appear in several groups. In addition, for certain malformations it was established on which days thalidomide was most frequently taken.

Because of the low number of cases with dated thalidomide intake, in a second comparison cases with undated thalidomide intake were considered. In this the correlation between external and internal malformations was initially examined. As the "sensitive phases" for the malformations of the ears and extremities are known (Nowack, 1965), information about the "sensitive phase" of the internal malformations could be obtained indirectly in this way.

The cases of Table 1 are subdivided into 11 groups according to the type of the internal malformations. The illustrations show the cases with precisely dated thalidomide intake filled out in black. Cases, in which the medication extends beyond the sensitive phase are demarcated with a serrated line on the first or last day. Dating starts from the first day of the last menstrual period and is marked as "day p. m" (post menstruation).

### III. Analyses

#### A. Dated cases

##### 1. Malformations of the heart and major vessels

Out of these 17 cases patent ductus arteriosus is found three times, once combined with Aortic Isthmus stenosis and once combined with VSD and Transposition of the Great Vessels.

In three cases there is VSD, in one case combined with truncus arteriosus communis.

gegebenen Herzfehler sind nicht näher definiert. In fünf Fällen wird lediglich ein Systolikum erwähnt.

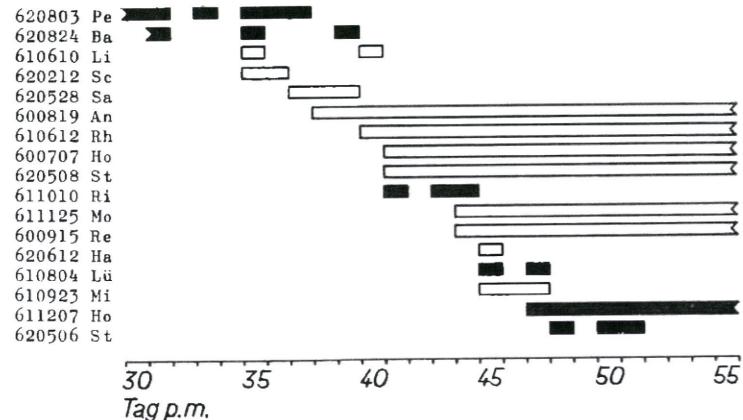


Abb. 1. Herz- und Gefäßmißbildungen

Die Abb. 1 zeigt, daß in allen Fällen wenigstens einmal in der Zeit vom 36. bis 48. Tag p.m. Thalidomid genommen wurde, in zwei Fällen nur vor dem 38. Tag, in zwei Fällen nur nach dem 46. Tag, in 14 Fällen zwischen dem 38. und 46. Tag p.m. In zwei der drei Fälle mit Ductus arteriosus persistens ist Thalidomideinnahme vor dem 40. Tag angegeben; im Fall 610923 Mi erscheint die Conterganinnahme auffallend spät (Diskussion s. u.). Eine zeitliche Übereinstimmung besteht in den beiden Fällen mit Fallotscher Tetralogie am 44. Tag p.m. Auch in den beiden Fällen mit Vorhofseptumdefekt 611010 Ri und 600915 Re überschneidet sich die Thalidomideinnahme am 44. Tag p.m.

## 2. Mißbildungen des Magen-Darmtraktes und der Verdauungsorgane

Die Verdauungsorgane sind in 28 Fällen betroffen, deren sensible Phase die Zeit vom 40. bis 53. Tag p.m. umfaßt. Dabei treten einige Organabschnitte und einzelne Organe gehäuft in Erscheinung, so daß Unterteilung in mehrere Gruppen geraten erscheint.

### a) Spastisch-hypertrophische Pylorusstenose

In den sieben Fällen mit spastischer Pylorushypertrophie, unter denen sich keiner mit Krankenblatteintragung befindet, ist in allen Fällen Thalidomid zwischen dem 40. und 47. Tag p.m. eingenommen worden, und zwar in je einem Fall nur vor dem 41. und nur nach dem 46. Tag, in den sechs übrigen Fällen zwischen dem 41. und 45. Tag p.m. In den beiden letzten Fällen der Abb. 2 a ist die Pylorushypertrophie die einzige innere Mißbildung.

In two further cases tetralogy of Fallot is reported, in both cases combined with agenesis of the ductus arteriosus.

There is ventricular septal defect twice, on one single occasion cor biloculare with hypoplasia of the aorta. The heart defects reported in the remaining seven cases are not defined more specifically. In five cases only a systolic murmur is mentioned.

## Graph contained in the original document

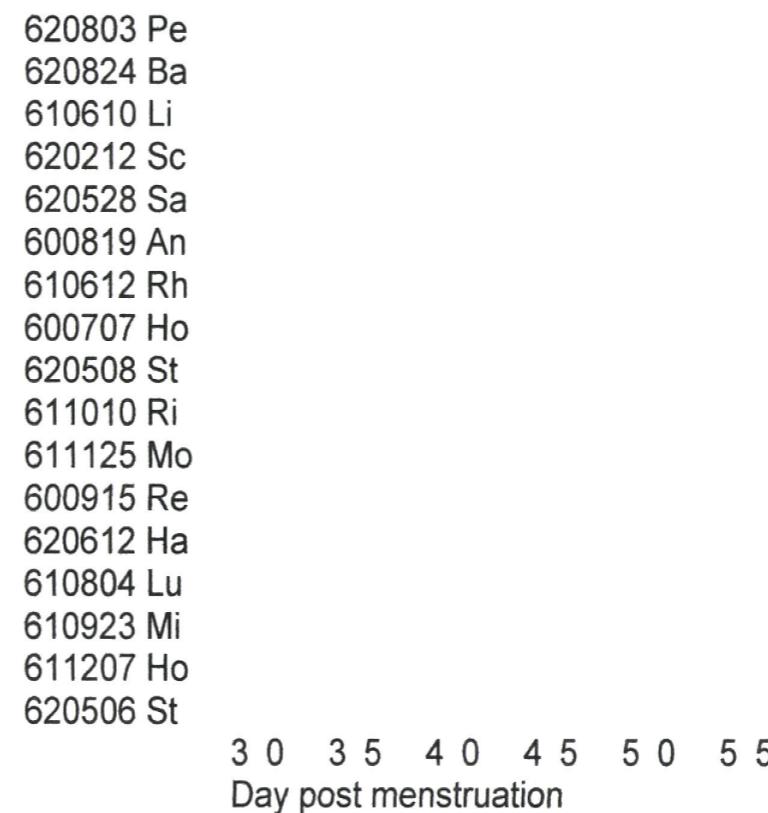


Figure 1. Cardiac and vascular malformations

Figure 1 shows that in all cases thalidomide was taken at least once in the period from the 36<sup>th</sup> to 48<sup>th</sup> day post menstruation, in two cases only before the 38<sup>th</sup> day, in two cases only after the 46<sup>th</sup> day, in 14 cases between the 38<sup>th</sup> and 46<sup>th</sup> day post menstruation. In two of the three cases with persistent ductus arteriosus thalidomide intake before the 40<sup>th</sup> day is reported: in case 610923 Mi Contergan intake appears noticeably late (Discussion: see below). In both the cases with tetralogy of Fallot there is a chronological agreement on the 44<sup>th</sup> day post menstruation. In both the cases with ventricular septal defect 611010 Ri and 600915 Re the thalidomide intake coincides on the 44<sup>th</sup> day post menstruation.

## 2. Malformations of the gastrointestinal tract and the digestive organs

The digestive organs are affected in 28 cases, their sensitive phase covers the period from the 40<sup>th</sup> to 53<sup>rd</sup> day post menstruation. Among these there is an increase of partial or whole individually damaged organs. It is therefore advisable to subdivide these into several groups.

a) Spastic-hypertrophic stenosis of the pylorus

In the seven cases with spastic hypertrophy of the pylorus, amongst which not one is to be found with entries in medical records, in all cases thalidomide has been taken between the 40<sup>th</sup> and 47<sup>th</sup> day post menstruation and indeed in one case only before the 41<sup>st</sup>, and in another only after the 46<sup>th</sup> day, in the six remaining cases between the 41<sup>st</sup> and 45<sup>th</sup> day post menstruation. In the last two cases in Figure 2a the hypertrophy of the pylorus is the only internal malformation.

Table 1

Fall	Innere Mißbildungen	Tabelle 1		Ursula Kreipe
		Äußere Mißbildungen	Thalidomid	
621016 He	Hypertrophische Pylorusstenose	Phokomelie der Arme	23., 47. und 61. Tag p. m. je 1/2 Tabl. Contergan forte	
620803 Pe	Offener Ductus arteriosus Botalli	Fehlende Ohrmuscheln, spaltförmige Gehörgänge, Taubheit. Fazialislähmung bds. Aducensparese, Strabismus convergens, Epicanthus, Gaumensegellähmung	26., 29., 30., 31., 33., 35., 36., 37. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan forte	
620824 Ba	Lautes systolisches Geräusch (tiefer VSD)	Agenesie des rechten äußeren Ohres, blinder Gehörgang, Fazialisschwäche rechts	Kevadon am 27., 31., 35. und 39. Tag p. m.	
620805 Hu	Analatresie mit Fistel zum Harntrakt (Sphinkter angelegt)	Beide Daumen etwas lang und fingerförmig, Unterentwicklung des Thenar und des Gewebes zwischen Daumen und Zeigefinger. Abdunktionshemmung beider Femora. Lange Großzehen	Vom 30.—52. Tag p. m. jeden Abend 1 Eßlöffel Contergansaft. Rezept vom 43. Tag p. m.	
601113 Ku	Hochgradige Stenose des Duodenums im Bereich des Bulbus. Mesenterium commune. Coecum mobile. Linksverlagerung des Colon ascendens. Agenesie der li. Niere mit fehlender Ureterknospe. Fehlende Lappung der li. Lunge. Zweigeteilte Milz. Leber mit tiefen Zwerchfellfurchen im re. Lappen. Leistenhoden bds.	Amelie der Arme. Mißgebildete Füße hängen an Hautbrücken, rechts drei, links eine Zehe	Contergan am 33., 34., 36., 37., 39., 40. und 41. Tag p. m.	
611213 Ha	Infrapapilläre Duodenalstenose. Steißgrübchen. Zweilappigkeit der rechten Lunge	Alle vier Extremitäten umfassende Phokomelie. Rechts 4, links 6 Finger. Am li. Fuß 4, rechts 6 Metatarsalia	34.—44. Tag p. m. tägl. 2 1/2 Tabl. Contergan forte (Krankenhausaufenthalt)	

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
621016 He	Hypertrophic stenosis of the pylorus	Phocomelia of the arms	23 <sup>rd</sup> , 47 <sup>th</sup> and 61 <sup>st</sup> day post menstruation, in each case 1/2 tablet of Contergan
620803 Pe	Patent ductus arteriosus	Missing auricles, cleft-like auditory canal, deafness, paralysis of the facial nerve on both sides, paresis of the abducens nerve, convergent squint, epicanthus, paralysis of the soft palate	26 <sup>th</sup> , 29 <sup>th</sup> , 30 <sup>th</sup> , 31 <sup>st</sup> , 33 <sup>rd</sup> , 35 <sup>th</sup> , 36 <sup>th</sup> , 37 <sup>th</sup> day post menstruation, in each case 1 tablet of Contergan forte
620824 Ba	Loud systolic murmur (deep VSD)	Agenesis of the right external ear, blind auditory canal, weakness of the facial nerve on the right	Kevadon on the 27 <sup>th</sup> , 31 <sup>st</sup> , 35 <sup>th</sup> and 39 <sup>th</sup> day post menstruation
620805 Hu	Anal atresia with fistula to the urinary tract (sphincter developed)	Both thumbs slightly long and finger-like, underdevelopment of the thenar and the tissue between thumbs and index fingers. Inhibition of abduction of both femurs. Long big toes	From the 30 <sup>th</sup> - 52 <sup>nd</sup> day post menstruation every evening 1 tablespoon of Contergan liquid. Prescription from 43 <sup>rd</sup> day post menstruation.
601113 Ku	Severe stenosis of the duodenum in the region of the bulb, common mesentery, mobile caecum. Left displacement of the ascending colon. Agenesis of the left kidney with absent	Amelia of the arms. Malformed feet hang on skin bridges, on the right three toes, on the left one toe	Contergan on the 33 <sup>rd</sup> , 34 <sup>th</sup> , 36 <sup>th</sup> , 37 <sup>th</sup> , 39 <sup>th</sup> , 40 <sup>th</sup> and 41 <sup>st</sup> day post menstruation

		ureteric bud. Absence of lobulation of the left lung. Bipartite spleen. Liver with deep diaphragmatic sulcus in the R lobe. Inguinal testis on both sides				
610610 Li	Cor biloculare. Hypoplasie der Aorta. Aplasie der Gallenblase. Mesenterium commune. Großes Meckelsches Divertikel. Hypertrophische Pylorusstenose	Contergan forte am 35. Tag, am 40. Tag p. m. 4 Tabl., weiter gelegentlich	611213 Ha	Infrapapillary duodenal stenosis. Coccygeal pit. Bilobulation of the right lung	Phocomelia covers all four extremities. On the right 4 fingers, on the left 6 fingers. On the left foot 4 metatarsals, on the right 6 metatarsals.	34-44 <sup>th</sup> day post menstruation daily 2 1/2 tablets of Contergan forte (hospital stay)
620212 Sc	Herzgeräusch	Am 35. Tag p. m. 1 Eßlöffel Contergansaft, am 36. Tag 2 Tabl., später gelegentlich	610610 Li	Cor biloculare. Hypoplasia of the aorta. Aplasia of the gall bladder, common mesentery. Large Meckel's diverticulum. Hypertrophic stenosis of the pylorus	Malformation of the right thumb: small appendage of the index finger. Aplasia of the ear on both sides. Paresis of the Soft palate on the left. Muscular malformation in the region of the left side of the neck.	Contergan forte on the 35 <sup>th</sup> day, on the 40 <sup>th</sup> day post menstruation 4 tablets, continued occasionally
610725 Ju	Pylorushypertrophic, Agenesie der Appendix, Agenesie der Gallenblase, Erweiterung des Rektums	Contergan seit 1958 im Hause, seitdem gelegentlich Einnahme von 1/4—1/2 Tabl. Verordnung von Algosediv am 37. Tag p. m.	620212 Sc	Heart murmur	Aplasia of the left humerus and radius. Aplasia of the right radius, of the humerus only the distal end is present. Syndactyly between the thumb and index fingers on the right. Aplasia of the tibia on the right. Club foot on the left. Ears malformed, on the right only one irregular skin flap. Naevus on the forehead and bridge of the nose.	On the 35 <sup>th</sup> day post menstruation 1 tablespoon of Contergan liquid, on the 36 <sup>th</sup> day 3 tablets, later occasionally
620316 Wi	Pylorusstenose, Analatresie	Vom 37.—41. Tag p. m. Contergansaft, noch einmal vom 48. Tag an	610725 Ju	Hypertrophy of the pylorus, agenesis of the appendix, agenesis of the gall bladder, dilation of the rectum	On both sides limb stumps with 3 fingers. On both sides club foot and pes adductus	Contergan in the house since 1958, since then occasional intake of 1/4—1/2 tablet. Prescription of Algosediv on the 37 <sup>th</sup> day post menstruation
620528 Sa	Herzfehler	Am 37., 38. und 39. Tag p. m. 4 bis 6 Tabl. Contergan forte	620316 Wi	Stenosis of the pylorus, anal atresia	Amelia of the arms. Hypoplasia of the scapulae. On the right pes valgus/pes	From the 37 <sup>th</sup> - 41 <sup>st</sup> Day post menstruation Contergan liquid,

Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie

37

600819 An	Offener Ductus arteriosus Botalli. Herzvergrößerung, Knotige Fibrose der Pulmonalklappen. Geringgradige Aortenisthmusstenose. Aplasie des großen Netzes. Agenesie der Gallenblase. Steißgrübchen. Aplasie der li. Niere. Bds. kleinapfelgroße Leistenbrüche	Atypische Spalthände bds: 4 Metacarpi und 4 Finger. Links Radiushypoplasie. Hakenfüße, Rechtes Ohr deutlich verkleinert	Contergan forte ab 38. Tag p. m.
600906 He	Analatresie, Vaginalfistel. Nabelhernie. Bds. meanderförmige, plump u. erweiterte Harnleiter. Uterus duplex. Vagina bipartita. Gau-mensegellähmung links	Ohrmuscheln bds. nur angedeutet. Rechts kein Gehörgang, links trichterförmig	Je 1 Tabl. Contergan am 38., 39., 40. und 41. Tag p. m.
620405 Lo	Skrotum leer, Testikel nicht palpabel	Amelie der Arme. Tibiaaplasie bds. Hüftgelenksluxation li. Rechte Großzehe gedoppelt. Naevus flammeus der Nase und Oberlippe	Vom 39.—50. Tag p. m. Peracon expectorans
610612 Rh	Lautes systolisches Geräusch im 4. ICR links	Radiusaplasie bds. Rechts 5 Finger, kein Daumen, Syndaktylie des 1. und 2. Strahles. Links Daumenaplasie. Fehlen des li. Deltoides. Hakenfüße	Contergan vom 40. Tag p. m. an
611101 Re	Darmverengung	Radiusaplasie bds., Unterarme zu kurz, Daumen fehlen	Conterganrezepte vom 40., 71. und 88. Tag p. m.
620124 Fe	Pylorospasmus. Megaureter re. (Ureterplastik — Pyonephrose)		Am 40. Tag p. m. 1 Eßlöffel Contergansaft. Vom 42. Tag (Rezept) bis 48. Tag mindestens 5 Eßlöffel

		calcaneus, right hip is lower. Left mandible hypoplastic. Capillary naevus on face.	once again from the 48 <sup>th</sup> day onwards
620528 Sa	Heart defect	Synostosis between radius and ulna on the left in the proximal region, flexion contracture of the hand, aplasia of the thumb. Position of heel on Rt not correct. Slight deformity of the left auricle. Curvature of the spine.	On the 37 <sup>th</sup> , 38 <sup>th</sup> and 39 <sup>th</sup> day post menstruation 4 to 6 tablets of Contergan forte

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
600819 An	Patent ductus arteriosus. Enlargement of the heart. Nodular fibrosis of the pulmonary valves. Slight coarctation of the aorta. Aplasia of the greater omentum. Agenesis of the gall bladder. Cocygeal pit. Aplasia of the left kidney. Bilat.inguinal herniae.	Atypical cleft hands on both sides: 4 metacarpals and 4 fingers. On the left hypoplasia of the radius. Pes calcaneus. Right ear markedly reduced	Contergan forte from the 38 <sup>th</sup> day post menstruation
600906 He	Anal atresia, vaginal fistula. Umbilical hernia. On both sides meander-like, plump and dilated ureters. Duplex uterus. Bipartite vagina. Paralysis of the soft palate on the left	Auricles on both sides only suggested. On the right no auditory canal, on the left funnel-like	In each case 1 tablet of Contergan on the 38 <sup>th</sup> , 39 <sup>th</sup> , 40 <sup>th</sup> and 41 <sup>st</sup> day post menstruation
620405 Lo	Scrotum empty, testicles not palpable	Amelia of the arms, aplasia of the tibia on both sides. Dislocation of the hip joint on the left. Right big toe doubled. Capillary naevus nose and upper lip.	From the 39-50 <sup>th</sup> day post menstruation Peracon expectorans
610612 Rh	Loud systolic murmur in the 4 <sup>th</sup> intercostal space.	Aplasia of the radius on both sides. On the right 5	Contergan from the 40 <sup>th</sup> day post

611111 Be  
Atresie des Duodenums, Agenesie der Gallenblase, Colon mobile ascendens. Meckel-sches Divertikel in Dünndarmmitte

611006 Be  
Skrotum und Hoden nicht erkennbar angelegt

600707 Ho  
Hochsitzender VSD und Truncus arteriosus communis. Unvollständiger Descensus testiculorum

620508 St  
1. Zwilling  
Fallotsche Tetralogie mit Agenesie des Ductus arteriosus Botalli. Aplasic der Gallenblase, des Coecums u. der Apepndix. Bauchhoden beiderseits

2. Zwilling  
Duodenalatresie. Agenesie der Gallenblase, Coecum mobile. Mäßige Megaureteren bds., Beckenniere re. Uterus bicornis unicollis. Agenesie der Vagina

Mikromelie mit 10 cm langem re. und 5 cm langem li. Arm. Hydrocephalus mittleren Grades, Mikrophthalmie

Hypoplasie der Arme mit 3 Fingern an der li. und 2 Fingern an der re. Schulter. — Füße normal entwickelt, liegen flossenförmig mit den Fußsohlen zum Bauch an

Phokomelie der Arme mit vierstrahligen Händen. — Amelie des re., Phokomelie des li. Beines. — Flache hintere Schädelgrube, breite Nasenwurzel

Agenesie des li. Radius und Daumens. Polydaktylie der re. Hand bei Fehlen des re. Daumens. — Hypoplasie der re. Tibia, 6. medialer Strahl des re. Vorfußes. Spaltung der li. Großzehe. Pes equinovarus beiderseits

Hochgradige Hypogenesie der Humeri. Hypogenesie und Deformierung der Ulnae. Radiusaplasie bds. mit Agenesie des 1. u. 2. Strahles re. u. des 1. Strahles li. Hochgradige Hypogenesie der Femora. Hypogenesie der re. Tibia, Tibiaaplasie li. Verdoppelung der li. Großzehe mit Syndaktylie. Pes equinovarus bds.

Contergan am 40., 41. und 42. Tag p. m.

Verordnung über Contergan forte vom 41. Tag p. m. an

Erste Conterganverordnung vom 41. Tag p. m.

Verordnung über Contergansaft vom 41. Tag p. m.

Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie

39

	on the left	fingers, no thumb, syndactyly of the 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> ray. On the left aplasia of the thumb. Absence of the left deltoid muscle. Pes calcaneus	menstruation onwards
611101 Re	Narrowing of the intestine	Aplasia of the radius on both sides, forearms too short, thumbs missing	Contergan prescriptions from the 40 <sup>th</sup> , 71 <sup>st</sup> and 88 <sup>th</sup> day post menstruation
620124 Fe	Pyloric spasm. Megaureter on the right (ureteroplasty — pyonephrosis)		On the 40 <sup>th</sup> day post menstruation 1 tablespoon of Contergan liquid. From the 42 <sup>nd</sup> day (prescription) until the 48 <sup>th</sup> day at least 5 tablespoons
611111 Be	Atresia of the duodenum, agenesis of the gall bladder, mobile ascending colon, Meckel's diverticulum in the middle of the small intestine	Micromelia with right arm 10 cm in length and left arm 5 cm in length. Moderate grade hydrocephalus, microphthalmia	Contergan on the 40 <sup>th</sup> , 41 <sup>st</sup> and 42 <sup>nd</sup> day post menstruation
611006 Be	Scrotum and testes not identifiably developed	Hypoplasia of the arms with 3 fingers on the left and 2 fingers on the right shoulder. — Feet normally developed, lie flipper-like with the soles of the feet to the abdomen	Prescription of Contergan forte from the 41 <sup>st</sup> day post menstruation
600707 Ho	High VSD and truncus arteriosus communis. Incomplete descent of the testes	Phocomelia of the arms with four-ray hands. — Amelie of the right leg, phocomelia of the left leg. — Flat posterior cranial fossa, broad base of the nose	First prescription of Contergan from the 41 <sup>st</sup> day post menstruation
620508 St 1 <sup>st</sup> twin	Tetralogy of Fallot with agenesis of the ductus arteriosus. Aplasia of the gall bladder, the caecum and the appendix. Abdominal testes on both sides	Agenesis of the left radius and thumb. Polydactyly of the right hand with absence of the right thumb. — Hypoplasia of the right tibia, 6 <sup>th</sup> medial ray of the right forefoot. Splitting of	Prescription of Contergan liquid from the 41 <sup>st</sup> day post menstruation

Fall	Innere Mißbildungen	Außere Mißbildungen	Thalidomid
600710 Th	Pylorushypertrophie. Rechts bohnengroßer, reponibler Leistenbruch	Knick im re. proximalen Humerus. Radiusaplasie rechts. Re. Hand flektiert u. radial abduziert, dreigliedriger Daumen. Li. Hand radial abduziert u. dreigliedriger Daumen. Re. Unterschenkel verkrümmt u. kurz mit Pes adductus. Hämangiom an Nase u. Stirn	Conterganverordnung am 41. Tag p. m.
621013 Vo	Duodenalstenose am Übergang von Duodenum zu Jejunum. Leistenhoden beiderseits	Starke Hypoplasie der langen Röhrenknochen der Arme, re. 5, li. 4 Finger. Aplasie der Femora, re. 7, li. 6 Zehen. Hämangiom an Stirn, Nase und Oberlippe	Vom 41. Tag p. m. an 15 Tabl. Peracon expectorans
611010 Ri	ASD (Angiographie)	Hypoplast. Oberarm li. mit Fehlen des li. Daumens, Hand in Pronationsstellung, 2. und 4. Finger etwas gebeugt, die übrigen Finger sind wenig beweglich	Conterganeinnahme in der Klinik am 41., 43. und 44. Tag p. m.
611013 Rü	Mastdarm zu eng, Stuhlentleerung unter heftigen Schmerzen	Re. Schulter überhöht, beide Daumen dreigliedrig und so lang wie die Zeigefinger. — Große Zehe re. doppelt so breit wie normal, Gelenk nicht richtig gelagert. Kopf neigt beständig zur re. Seite. Links fehlt die unterste Rippe. Rechts zwei Brustwarzen	Verordnung von Contergan forte ab 42. Tag p. m.
611016 S	Rektovaginale Fistel (Op.)	Keine Daumen, 5 funktionelle Finger an jeder Hand. Wahrscheinlich congenitale Coxa vara, möglicherweise mit Subluxation bds. Beide Femora kurz, bds. kurze, breite Metatarsi, Subluxation bd. Großzehen an Metatarsi	Ab 42. Tag p. m. Distaval, vermutlich 1 Woche lang

2 <sup>nd</sup> twin	Duodenal atresia. Agenesis of the gall bladder, mobile caecum. Moderate megaureters on both sides, pelvic kidney on the right. Bicornuate unicollis uterus. Agenesis of the vagina	the left big toe. Pes equinovarus on both sides	
		Severe hypogenesis of the humeri. Hypogenesis and deformity of the ulnae. Aplasia of the radius on both sides with agenesis of the 1 <sup>st</sup> and 2 <sup>nd</sup> ray on the right and of the 1 <sup>st</sup> ray on the left. Severe hypogenesis of the femurs. Hypogenesis of the right tibia, aplasia of the left tibia. Doubling of the left big toe with syndactyly. Pes equinovarus on both sides	

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
600710 Th	Hypertrophy of the pylorus. On the right reducible inguinal hernia the size of a bean	Kink in the proximal region of the right humerus. Aplasia of the right radius. Right hand flexed and with radial abduction, thumb containing three phalanges. Left hand with radial abduction and thumb containing three phalanges. Right lower leg bent and short with pes adductus. Haemangioma on the nose and forehead	Contergan prescription on the 41 <sup>st</sup> day post menstruation
621013 Vo	Duodenal stenosis at the junction of the oesophagus to the jejunum. Inguinal testis on both sides	Severe hypoplasia of the long tubular bones of the arms, on the right 5 fingers, on the left 4 fingers. Aplasia of the femurs, on the right 7 toes, on the left 6 toes. Haemangioma on the forehead, nose and	From the 41 <sup>st</sup> day onwards 15 tablets of Peracon expectorans

			upper lip	
611010 Ri	ASD (angiography)	Hypoplastic left upper arm with absence of the left thumb. Hand in pronation position, index and ring fingers slightly flexed, the remaining fingers can be moved little	Contergan intake in hospital on the 41 <sup>st</sup> , 43 <sup>rd</sup> and 44 <sup>th</sup> day post menstruation	
611013 Rü	Rectum too narrow. Evacuation of stools with severe pains	Right shoulder excessively high, both thumbs with three phalanges and as long as the index finger. – Big toe on the right double as broad as normal, joint not correctly mounted. Head constantly inclined towards the right side. On the left the lowest rib is missing. On the right two nipples	Prescription of Contergan forte from the 42 <sup>nd</sup> day post menstruation	
611125 Mo	Fallotsche Tetralogie. Agenesie des Ductus arteriosus Botalli. Agenesie der Appendix. Hochgradige Cystenniere bds. Uterus bicornis unicollis, Hypogenesie des li. Horns. Zweigelappte rechte Lunge	tarsophalangealgelenken. Li. Großzehe fast gespalten, re. Großzehe dicker als normal. — Rö: Teilweise Verdoppelung der Phalangen		
600915 Re	Zehnpfennigstückgroßer ASD. Deformierung der re. Hälfte des Schilddrüsenpols	An der li. Schulter ein 1 cm langer Weichteilstummel mit winzigem Knochenkern, re. ein 4 cm langer, fingerähnlicher Weichteilstummel. An bd. Hüften mit kurzem, stumpfwinkligem Knochenkern re., mit rudimentärem Knochenkern li. Daran anschließend die Füße	Vom 43. Tag p. m. an Contergan forte tgl. 1 Tabl.	
620305 Lü	Erbrechen in hohem Bogen. Steißgrübchen	Subluxation beider Daumengrundgelenke. Bds. Pes equinovarus. Mangelhafte Entwicklung der medialen Condylae tibiae bds. Subluxation der Kniegelenke	Conterganverordnung am 44. Tag p. m.	
620612 Ha	Lautes systolisches Geräusch. Cyanose. Situs inversus abdominis: Magen rechts, Leber links	Dreigliedriger Daumen bds. Thenarhypoplasie. Weiter Augenabstand	Verordnung über Contergan vom 45. Tag p. m.	
610804 Lü	Lautes holosystolisches und diastolisches Geräusch	Radiusaplasie bds. 4 Finger an jeder Hand, li. Daumen fehlt, 2. Finger re. rudimentär. Gehörgangsatresie bds. Mißbildung beider Ohrläppchen	Am 45. Tag p. m. 2 Tabl. Contergan forte	
		Am 45. und 47. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan forte	41	
		Mißbildungen innerer Organe bei Thyroidenhypothyopathie		
611016 S	Rectovaginal fistula (operation)	No thumbs, 5 functional fingers on each hand. Probably congenital coxa vara, possibly with subluxation on both sides. Both femurs short, on both sides short, broad metatarsals, subluxation of both big toes on metatarsophalangeal joints. Left big toe almost cleft, right big toe thicker than normal. – X-ray: in places doubling of the phalanges	From the 42 <sup>nd</sup> day post menstruation Distaval, probably for 1 week	
611125 Mo	Tetralogy of Fallot, agenesis of the ductus arteriosus. Agenesis of the appendix. Severe cystic kidneys on both sides. Bicornuate unicollis uterus. Hypogenesie of the left	On the left shoulder one soft tissue stump, 1 cm in length, with tiny ossification centre, on the right one finger-like soft tissue stump, 4 cm in length. On both hips with short, blunt-angled	From the 43 <sup>rd</sup> day post menstruation onwards Contergan forte daily 1 tablet	

Fall	Innere Mißbildungen	Äußere Mißbildungen	Thalidomid		
				12	Ursula Kreipe
610923 Mi	Transposition der großen Gefäße. VSD. Weit offener Ductus arteriosus Botalli. — Aplasie der Gallenblase. Uterus bicornis unicollis. Bohnengroße Paraovarialcyste re. Partielle Atelektase beider Lungen	Aplasie beider Ohrmuscheln	Am 45., 46. und 47. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan		
611204 Be	Rektumstenose (Sphinkter internum für kleinen Finger nicht durchgängig). Durchblutungsstörungen an Armen und Händen		Nach Aussagen der Mutter Contergan ab 45. Tag p. m. (= 35. Tag p. conc.), in der Klinik weiter ab 53. Tag p. m.		
611223 Wa	Atresie des Duodenums in Höhe der Flexura duodenojejunalis	Aplasie beider Unterarme, Mißbildungen an den Händen mit Fehlen beider Daumen. Oberschenkelaplasie bds., starke Mikromelie beider Unterschenkel	Conterganverordnungen vom 46. und 95. Tag p. m.		
611207 Ho	Zunehmendes Systolikum im Laufe der ersten Lebenstage. Fortwährendes Erbrechen (röntgenolog. keine Unwegsamkeit des Verdauungstraktes)		Vom 47.—56. Tag p. m. je 2 Tabl. Contergan forte. (Krankenhausaufenthalt vom 45.—56. Tag p. m.)		
600921 Sc 1. Zwilling M.-L.	Analstenose. Hochgradige Erweiterung von Sigma und Rectum	Einwärtskrümmung beider Daumen, die im Endgelenk nicht aktiv gebeugt werden können. — Rö.: rudimentäre Mittelglieder der Daumen	Vom 48.—99. Tag p. m. tägl. 2mal 1 Teelöffel Contergan-saft; insgesamt 3 Packungen		

	horn. Bilobulated right lung	ossification centre on the right, with rudimentary ossification centre on the left. Attached to these the feet.	
600915 Re	ASD the size of a 10 pfennig coin. Deformity of the right half of the thyroid cartilage	Subluxation of the metacarpophalangeal joints of both thumbs. On both sides pes equinovarus. Insufficient development of the medial tibial condyles on both sides. Subluxation of the knee joints	Prescription of Contergan on the 44 <sup>th</sup> day post menstruation
620305 Lu	Projectile vomiting. Coccygeal pit	Thumb containing three phalanges on both sides. Thenar hypoplasia. Wide interocular distance	Prescription of Contergan on the 45 <sup>th</sup> day post menstruation
620612 Ha	Loud systolic murmur. Cyanosis. Situs inversus abdominalis: stomach on the right, liver on the left	Aplasia of the radius on both sides. 4 fingers on each hand, left thumb missing, index finger on the right rudimentary. Atresia of the auditory canal on both sides. Malformation of the both ear lobes	On the 45 <sup>th</sup> day post menstruation 2 tablets of Contergan forte
610804 Lu	Loud pansystolic and diastolic murmur	In place of the arms stumps with 3 short bones: on the right 1 finger, on the left 2 fingers. On the trunk feet developing with on the left 5 toes, on the right 4 toes. Asymmetry of the face; broad, flat nose	On the 45 <sup>th</sup> and 47 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1 tablet of Contergan forte

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
610923 Mi	Transposition of the major vessels. VSD. Widely patent ductus arteriosus. - Aplasia of the gall bladder. Bicornuate unicollis uterus. Paraovarian cyst on the right the size of a bean. Partial atelectasis of both lungs	Aplasia of both auricles.	On the 45 <sup>th</sup> , 46 <sup>th</sup> and 47 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1 tablet of Contergan

2. Zwilling D.	Hochgradige Erweiterung von Sigma und Rektum	Einwärtskrümmung beider Daumen, die im Endgelenk nicht aktiv gebeugt werden können. — Rö.: Verdoppelung der Epiphyse des Daumenendgliedes li.		611204 Be	Stenosis of the rectum (internal sphincter not patent for little finger). Disturbances to perfusion on arms and hands		According to the mother's statements Contergan from the 45 <sup>th</sup> day post menstruation (= 35 <sup>th</sup> day post conception), continued in the hospital from the 53 <sup>rd</sup> day post menstruation
620506 St	Lautes systolisches Geräusch. Herz stark verbreitert. Verdacht auf VSD	Rechter Daumen unterentwickelt. — Rö.: re. Metakarpale, Grund- und Endphalanx deutlich hypoplastisch. Rundliche rudimentäre 3. Phalanx zwischen Grund- und Endglied des li. Daumens	Am 48., 50., 51. und 57. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan forte. (Krankenhausaufenthalt wegen drohenden Abortes)	611223 Wa	Atresia of the duodenum at the level of the duodenojejunal flexure	Aplasia of both forearms, malformations on the hands with absence of both thumbs. Aplasia of the thighs on both sides, severe micromelia of both lower legs	Contergan prescriptions from the 46 <sup>th</sup> and 95 <sup>th</sup> day post menstruation
610801 De	Choanalatresie. Dünndarmstenose zwischen Duodenum und Jejunum	Stark verkürzte Unterschenkel, gekrümmte Oberschenkel, Klumpfuß beiderseits	Am 47. und 48. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan (Krankenblattetragsung)	611207 Ho	Increasing systolic murmur in the course of the first days of life. Continuous vomiting (on X-ray examination no impassability of the digestive tract)	On both sides amelia of the arms. Phocomelia of the legs, aplasia of the left big toe, development of webbed skin between the 2 <sup>nd</sup> and 3 <sup>rd</sup> toes. Earlobes adherent. Face asymmetrical, right palpebral fissure narrower. Asymmetry of the bony thorax, on the right longer ribs	From the 47-56 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 2 tablets of Contergan forte (hospital stay from the 45-56 <sup>th</sup> day post menstruation)
610723 To	Bis zu einem halben Jahr viel gespuckt, auch im hohen Bogen. Mußte anfangs beim Stuhlgang viel pressen	Beiderseits dreigliedriger Daumen	Am 50., 57. und 58. Tag p. m. je 1 Tabl. Contergan forte	600921 Sc 1 <sup>st</sup> twin M.- L.	Anal stenosis. Severe dilation of the sigmoid colon and rectum	Inward curving of both thumbs, which cannot be flexed actively in the distal interphalangeal joint. - X-ray: rudimentary middle phalanges of the thumbs.	From the 48-99 <sup>th</sup> day post menstruation 2 x daily 1 teaspoon of Contergan liquid: 3 packs in total.
620303 Sc	Analstenose (zweimal in Narkose bougiert)	Naevus flammeus der Stirn. Geringe Zeichen der Übertragung.	Beginn der Behandlung mit tägl. 25 mg Contergan. Wahrscheinlich am 53. Tag p. m.	2 <sup>nd</sup> twin D.	Severe dilation of the sigmoid colon and rectum	Inward curving of both thumbs, which cannot be flexed actively in the distal interphalangeal joint. - X-ray: doubling of the epiphysis of the terminal phalanx of the left thumb	
620513 M	Duodenalatresie	Beide Humeri sehr kurz, bds. nur ein Unterarmknochen, keine Daumen. An einer Hand 3, an der anderen 4 Finger	Einnahme von „Tensival“ (Thalidomid 12,5 mg) vom 53.—58. Tag p. m. Zyklus 21—35 Tage	620506 St	Loud systolic murmur, Right thumb	On the 48 <sup>th</sup> , 50 <sup>th</sup> ,	

	Heart severely enlarged. Suspected VSD	underdeveloped. — X-ray: right metacarpals, proximal and terminal phalanx markedly hypoplastic. Spherical rudimentary 3 <sup>rd</sup> phalanx between proximal and terminal phalanx of the left thumb	51 <sup>st</sup> and 57 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1 tablet of Contergan forte. (Hospital stay due to threatened abortion)
610801 De	Choanal atresia. Stenosis of the small Intestine between duodenum and jejunum	Severely shortened lower leg, curved thigh, club foot on both sides	On the 47 <sup>th</sup> and 48 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1 tablet of Contergan (medical record entry)
610723 To	For up to six months regurgitated a good deal, also projectile vomiting. Initially had to strain a great deal on defecation	On both sides thumbs with three phalanges	On the 50 <sup>th</sup> , 57 <sup>th</sup> and 58 <sup>th</sup> day post menstruation in each case 1 tablet of Contergan forte
620303 Sc	Anal stenosis (bougienage carried out twice under anaesthesia)	Capillary naevus of the forehead. Slight signs of postmaturity	Commencement of treatment with 25mg Contergan daily. Probably on the 53 <sup>rd</sup> day post menstruation.
620513 M	Duodenal atresia	Both humeri are very short, on both sides only one forearm bone, no thumbs. On one hand 3 fingers, on the other 4 fingers	Intake of "Tensival" (thalidomide 12.5 mg) from the 53 <sup>rd</sup> – 58 <sup>th</sup> day post menstruation. Cycle 21-35 days

41

Ursula Kreipe

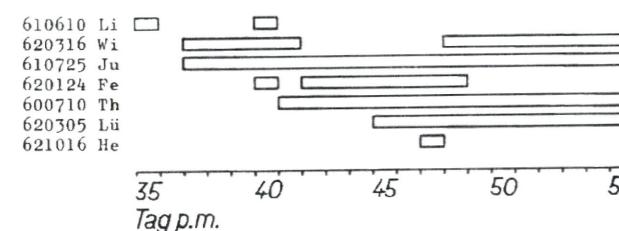


Abb. 2 a. Pylorushypertrophic

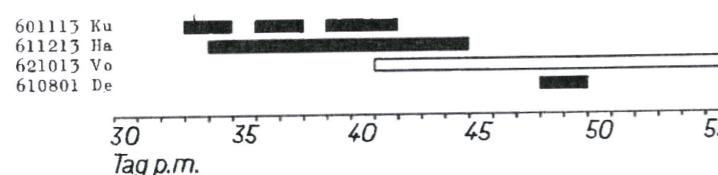


Abb. 2 b. Duodenalstenose

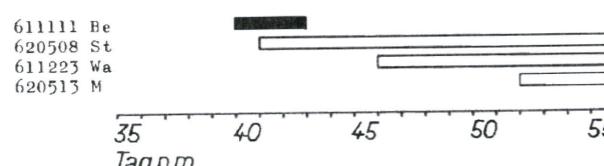


Abb. 2 c. Duodenalatresie

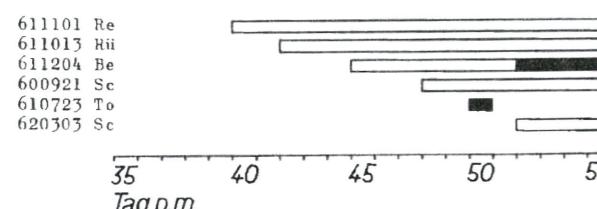


Abb. 2 d. Rektumstenose

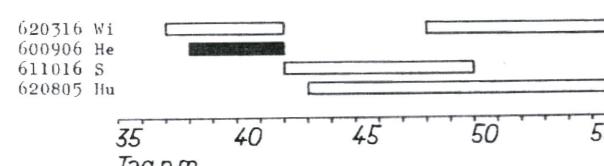


Abb. 2 e. Analatresie

Graphs contained in the original document

610610 Li  
620316 Wi  
610725 Ju  
620124 Fe  
600710 Th  
620305 Lu  
621016 He

3 5 4 0 4 5 5 0 5 5  
Day post menstruation

Figure 2 a. Hypertrophy of the pylorus

601113 Ku  
611213 Ha  
621013 Ve  
610801 De

3 0 3 5 4 0 4 5 5 0 5 5  
Day post menstruation

Figure 2 b. Duodenal stenosis

611111 Be  
620508 St  
611223 Wa  
620513 M

3 5 4 0 4 5 5 0 5 5  
Day post menstruation

Figure 2 c. Duodenal atresia

611101 Re  
611013 Ru  
611204 Be  
600921 Sc  
610723 To  
620303 Sc

3 5 4 0 4 5 5 0 5 5  
Day post menstruation

Figure 2 d. Stenosis of the rectum

620316 Wi  
600906 He  
611016 S  
620805 Hu  
35 40 45 50 55 Day  
post menstruation

Figure 2 e. Anal atresia

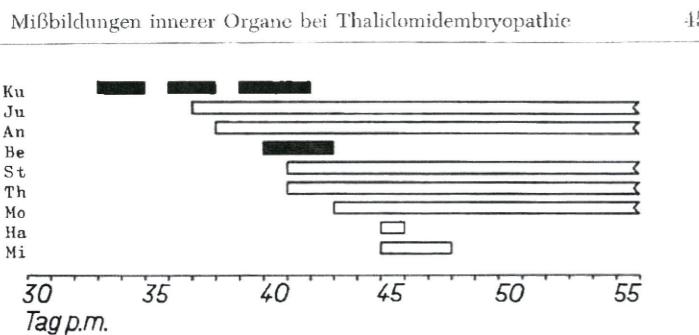


Abb. 2 f. Verschiedene Darmmißbildungen

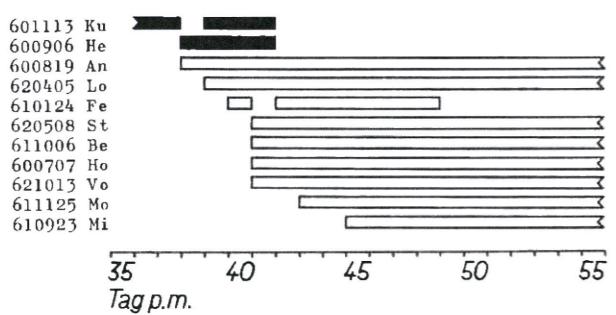


Abb. 3. Urogenitalmißbildungen

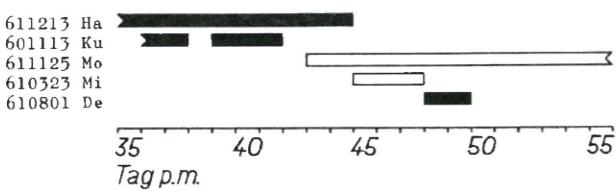


Abb. 4. Mißbildungen des Respirationsorgans

b) Duodenalstenose

Die Stenosierung des Duodenums befindet sich entweder im Bereich des Bulbus oder zwischen Duodenum und Jejunum. In drei der vier Fälle kommt der 41. Tag p. m. für die Schädigung in Betracht (über den vierten Fall s. die Diskussion auf S. 57).

c) Duodenalatresie

Duodenalatresie liegt in vier Fällen vor, die auf den ersten Blick zeitlich nicht übereinstimmen. In zwei Fällen ist sie die einzige innere Mißbildung. Die aus der Abb. 2 c hervorgehende sensible Phase reicht vom 42. bis 53. Tag p. m., wobei drei Fälle zwischen dem 42. und 46. Tag liegen. (Bezüglich des Falles mit Einnahme am 53. Tag s. die Diskussion.)

620316 Wi  
600906 He  
611016 S  
620805 Hu  
35 40 45 50 55 Day  
post menstruation

Figure 2 e. Anal atresia

601113 Ku  
610725 Ju  
600819 An  
611111 Be  
620508 St  
600710 Th  
611125 Mo  
620612 Ha  
610923 Mi  
30 35 40 45 50 55 Day  
post menstruation

Figure 2 f. Different intestinal malformations

61113 Ku  
600906 He  
600819 An  
620405 Lo  
610124 Fe  
620508 St  
611006 Be  
600707 Ho  
621013 Vo  
611125 Mo  
610923 Mi  
35 40 45 50 55 Day  
post menstruation

Figure 3. Urogenital malformations

611213 Ha  
601113 Ku  
611125 Mo  
610323 Mi  
610801 De  
3 5 4 0 4 5 5 0 5 5

Day post menstruation

Figure 4. Malformations of the lungs

b) Duodenal stenosis

Stenosing of the duodenum is found either in the region of the bulb or between the duodenum and jejunum. In three of the four cases the 41<sup>st</sup> day post menstruation is a consideration for the damage (for the fourth case see the Discussion on page 57.).

c) Duodenal atresia

Duodenal atresia is present in four cases, which at first glance do not tally chronologically. In two cases it is the only internal malformation. The sensitive phase emerging from Figure 2 c extends from the 42<sup>nd</sup> to the 53<sup>rd</sup> day post menstruation, whereby three cases lie between the 42<sup>nd</sup> and 46<sup>th</sup> day. (See the Discussion with regard to the case with intake on the 53<sup>rd</sup> day).

## d) Analstenose

Die Abb. 2 d zeigt sechs Fälle, in denen Rektumstenose vorliegt. Die allen gemeinsame Zeit der Thalidomideinwirkung reicht vom 50. bis 53. Tag p. m. In zwei Fällen ist die Rektumstenose die einzige Mißbildung. Im Fall 611 205 Be war die Konzeption nach dem Geburtsjournal 10 Tage nach der letzten Regel erfolgt. Vom 53. Tag an wurde im Krankenhaus dreimal täglich, am 45. Tag p. m. wurde nach Aussagen der Mutter zuerst Contergan gegeben.

## e) Analatresie

Bei Vorliegen einer Analatresie besteht häufig ein nach wenigen Zentimetern endender Blindsack oder nur eine Hautvertiefung. In vielen Fällen liegt eine Vaginalfistel oder Fistel zum Harntrakt vor; nicht immer ist der Sphinkter ani angelegt. In zwei unserer vier Fälle ist Analatresie die einzige innere Mißbildung, einmal ist außerdem Urogenitalschädigung beschrieben. Aus der Abb. 2 e geht eine sensible Phase vom 41. bis 43. Tag p. m. hervor.

## f) Verschiedene Mißbildungen des Magen-Darmtraktes

Außer Aplasie der Gallenblase in vier Fällen gehören in diese Rubrik Aplasie des großen Netzes, Colon und Coecum mobile, Meckelsches Divertikel, Situs inversus abdominis, Aplasie der Appendix, zuweilen auch des Coecums, Mesenterium commune, Leistenhernien und abnorme Leberlapplung. In sieben dieser neun Fälle mit multiplen und zum größten Teil kombiniert auftretenden Mißbildungen des Magen-Darmtraktes überschneidet sich die Thalidomideinnahme am 45. Tag; die beiden verbleibenden — genau datierten — Fälle verlängern die Zeit nach vorne bis zum 41. Tag p. m. Aplasie der Gallenblase ist im Fall 610 923 Mi die einzige Mißbildung der Verdauungsorgane, das gleiche gilt für die Agenesie der Appendix im Fall 611 125 Mo. Beide haben außerdem Herz- und Urogenitalmißbildungen.

## 3. Mißbildungen des Urogenitalapparates

In dieser Gruppe sind elf Fälle zusammengefaßt, wobei in allen Fällen Thalidomid zwischen dem 41. und 45. Tag p. m. genommen wurde. Dabei treten Schädigungen verschiedener Schweregrade auf: Agenesie einer Niere zweimal, Megaureter dreimal, in einem Fall mit Beckenniere kombiniert, und einmal hochgradige Zystennieren. In sämtlichen Fällen ist mindestens ein Organ des Magen-Darmtraktes beteiligt. Kombination von Nieren- und Genitalmißbildungen ist viermal gegeben, zweimal liegt Herzbe teiligung vor. An Genitalmißbildungen sind Uterus duplex und bicornis, Agenesie der Vagina sowie Anorchie und Kryptorchismus beschrieben worden. Zweimal sind außer Genitalmißbildungen keine inneren Schäden angeführt; bei beiden Fällen finden sich aber die gleichen schweren Extremitätenmißbildungen mit Amelie der Arme und Phokomelie der Beine. In den übrigen Fällen ist

## d) Anal stenosis

Figure 2 d shows six cases where there is stenosis of the rectum. The period of the thalidomide being effective that is common to them all extends from the 50<sup>th</sup> to the 53<sup>rd</sup> day post menstruation. In two cases the stenosis of the rectum is the only malformation. In case 611 205 Be, according to the delivery log, conception took place 10 days after the last menstrual period. From the 53<sup>rd</sup> day onwards Contergan was given in the hospital three times daily, according to the mother's statements Contergan was first given on the 45<sup>th</sup> day post menstruation.

## e) Anal atresia

With the presence of anal atresia there is often a blind pouch ending after a few centimeters or only a cutaneous depression. In many cases there is a vaginal fistula or a fistula to the urinary tract; the anal sphincter is not always developed. In two out of our four cases anal atresia is the only internal malformation, urogenital damage is additionally described once. From Figure 2e a sensitive phase emerges from the 41<sup>st</sup> to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation.

## f) Different malformations of the gastrointestinal tract

Disregarding four cases of gall bladder aplasia, this group contains absence of the greater omentum, of the colon, mobile caecum, Meckel's diverticulum, abdominal situs inversus, absence of appendix, and also of the caecum, a common mesentery, inguinal herniae and abnormal lobulation of the liver. In seven of these nine cases with multiple and for the most part combined occurrence of malformations of the gastrointestinal tract thalidomide intake coincides on the 45<sup>th</sup> day; the two remaining — precisely dated — cases extend the time forwards up to the 41<sup>st</sup> day post menstruation. In case 610 923 Mi aplasia of the gall bladder was the only malformation of the digestive organs, the same applies for the agenesis of the appendix in case 611 125 Mo. Both additionally have cardiac and urogenital malformations.

## 3. Malformations of the urogenital apparatus

Eleven cases are classified in this group, whereby in all cases thalidomide was taken between the 41<sup>st</sup> and 45<sup>th</sup> day post menstruation. In this damage of varying degrees of severity occurs: agenesis of one kidney twice, megaureter three times, in one case combined with pelvic kidney and once severe cystic kidneys. In all cases at least one organ of the gastrointestinal tract is involved. Combination of kidney and genital malformations is given four times, twice there is involvement of the heart. Duplex uterus and bicornuate uterus, agenesis of the vagina as well as anorchia and cryptorchidism have been described as genital malformations. Twice, with the exception of genital malformations, no internal damage is cited; however, in both cases the same severe malformations of the extremities are found with amelia of the arms and phocomelia of the legs. In the remaining cases, with the exception of the urinary organs, the gastrointestinal tract is affected seven times and involvement of the heart is given three times. Case 620 508 concerns a pair of twins. In the two mutual instances of phocomelia it is more strongly developed in the first — female — twin, as are the intestinal malformations, whilst only a heart defect was detected in the second — male — twin.

außer den Harnorganen siebenmal der Magen-Darmtrakt betroffen und dreimal Herzbeteiligung gegeben. Im Fall 620 508 St handelt es sich um Pärchenzwillinge. Die beiden gemeinsame Phokomelie ist bei dem ersten — weiblichen — Zwilling stärker ausgebildet, ebenso die Darmmißbildungen, während nur beim zweiten — männlichen — Zwilling ein Herzfehler nachgewiesen wurde.

#### 4. Mißbildungen des Respirationstraktes

In dieser Gruppe treten fehlende Lappung der linken Lunge, zweigelappte rechte Lunge sowie partielle Atelektasen und Choanalatresie auf.

In vier der fünf Fälle kommt Thalidomideinwirkung vom 41. bis 43. Tag p. m. in Frage. Für Fall 610 801 De mit Choanalatresie liegt kein daterter

Tag p. m.	Duodenalstenose	Tabelle 2							
		Mißbildungen des Respirationstraktes	Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße	Mißbildungen der Verdauungsorgane	Pylorus-hypertrophie	Analatresie	Rektumstenose	Duodenalatresie	
31.	—	—	2	—	—	—	—	—	
32.	—	—	—	—	—	—	—	—	
33.	1	1	1	1	1	—	—	—	
34.	2	2	—	1	1	—	—	—	
35.	1	1	4	—	—	1	—	—	
36.	2	2	2	1	2	—	—	—	
37.	2	2	2	2	1	2	—	—	
38.	1	1	2	2	2	—	—	—	
39.	2	2	3	3	4	2	—	—	
40.	2	2	3	4	5	4	2	—	
41.	3	2	5	6	8	3	2	—	
42.	2	1	4	5	7	3	1	2	
43.	2	3	5	4	7	3	2	1	
44.	2	3	7	5	8	3	2	1	
45.	1	3	9	7	9	4	2	—	
46.	1	3	7	6	9	4	2	—	
47.	1	2	9	6	9	5	2	—	
48.	2	2	8	5	8	5	3	—	
49.	2	2	7	5	7	4	3	2	
50.	1	1	8	5	7	4	2	—	
51.	1	1	8	6	8	4	2	—	
52.	1	1	7	6	8	4	2	—	
53.	1	1	7	5	7	4	2	3	
54.	1	1	7	5	7	4	2	3	
55.	1	1	7	5	7	4	2	3	

#### 4. Malformations of the respiratory tract

Missing lobulation of the left lung, bilobular right lung as well as partial atelectasis and choanal atresia appear in this group.

In four of the five cases the thalidomide taking effect from the 41<sup>st</sup> to 43<sup>rd</sup> day is a possibility. For case 610 801 De with choanal atresia there is no dated comparable case available. Here the time of the thalidomide intake is also unusual for the dating of the duodenal stenosis. This and case 610923 Mi will be examined in closer detail in the Discussion.

Table 2

Day post menstruation	Duodenal stenosis	Malformations of the respiratory tract	Malformations of the heart and major vessels	Different malformations of the digestive organs	Malformations of the urogenital organs	Hypertrophy of the pylorus	Anal atresia	Stenosis of the rectum	Duodenal atresia
31 <sup>W</sup>	-	-	2	-	-	-	-	-	-
32 <sup>nd</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33 <sup>rd</sup>	1	1	1	1	1	-	-	-	-
34 <sup>th</sup>	2	2	-	1	1	-	-	-	-
35 <sup>th</sup>	1	1	4	-	-	1	-	-	-
36 <sup>th</sup>	2	2	2	2	1	2	-	-	-
37 <sup>th</sup>	2	2	2	2	2	1	2	1	-
38 <sup>th</sup>	1	1	2	2	2	2	2	-	-
39 <sup>th</sup>	2	2	3	3	4	2	2	-	-
40 <sup>th</sup>	2	2	3	4	5	4	2	1	1
41 <sup>st</sup>	3	2	5	6	8	3	2	1	2
42 <sup>nd</sup>	2	1	4	5	7	3	1	2	2
43 <sup>rd</sup>	2	3	5	4	7	3	2	2	1
44 <sup>th</sup>	2	3	7	5	8	3	2	2	1
45 <sup>th</sup>	1	3	9	7	9	4	2	3	-
46 <sup>th</sup>	1	3	7	7	8	4	2	3	2
47 <sup>th</sup>	1	2	9	8	9	5	2	3	2
48 <sup>th</sup>	2	2	8	5	8	5	3	4	2
49 <sup>th</sup>	2	2	7	7	5	7	3	4	2
50 <sup>th</sup>	1	1	8	5	5	7	4	2	5
51 <sup>st</sup>	1	1	8	8	8	8	4	2	2
52 <sup>nd</sup>	1	1	7	7	6	8	4	2	4
53 <sup>rd</sup>	1	1	7	7	5	7	4	5	3
54 <sup>th</sup>	1	1	7	7	5	7	4	2	5
55 <sup>th</sup>	1	1	7	7	5	7	4	2	5

#### 5. Measurement of the days with the most frequent thalidomide intake (Table 2)

The sensitive phase can also be established by determination of the most frequent thalidomide intake. In this for individual organ malformations the days are

Vergleichsfall vor. Hier fällt die Zeit der Thalidomideinnahme auch für die Datierung der Duodenalstenose aus dem Rahmen. Auf diesen und den Fall 610 923 Mi wird in der Diskussion näher eingegangen.

#### 5. Bestimmung der Tage mit der häufigsten Thalidomideinnahme (Tab. 2)

Die sensible Phase kann auch durch die Bestimmung der häufigsten Thalidomideinnahme ermittelt werden. Für einzelne Organmißbildungen werden dabei die Tage bestimmt, an denen die meisten Mütter Thalidomid eingenommen haben oder zur Verfügung hatten. Der Vorteil dieser Methode liegt darin, daß mit der häufigsten Thalidomideinnahme die wahrscheinlichste sensible Phase ermittelt wird, und Einzelfälle mit starken Abweichungen, die möglicherweise auf Unregelmäßigkeiten im Konzeptionstermin oder in der Entwicklung des Embryos oder auf unvollständigen oder ungenauen Daten beruhen, außer Betracht bleiben. Je mehr Fälle mit datierten Rezepten, aber unbekanntem Einnahmedatum verwandt werden, um so mehr kann bei diesem Verfahren die sensible Phase auf einen zu späten Termin verschoben erscheinen. Optimale Ergebnisse liefert es nur bei im Einzelfall präzis datierter Einnahme.

Da die Zahl unserer Fälle gering ist, können die Ergebnisse nur bedingt verwandt werden, so daß für die weitere Besprechung wieder die sensible Phase nach der oben gegebenen Definition zugrunde gelegt werden soll.

#### IV. Analyse der Fälle mit inneren und äußeren Mißbildungen bei undatierter Thalidomideinnahme

Die geringe Zahl gut datierter Fälle mit inneren Mißbildungen läßt die Prüfung des Zusammenhangs durch eine weitere, indirekte Methode geraten erscheinen. Die äußeren Mißbildungen lassen sich gut datieren. Daher kann der Zeitpunkt der Thalidomideinnahme auch für äußere Mißbildungen ohne datierte Angaben geschätzt werden. Wir wollen an 58 Fällen mit inneren und äußeren Mißbildungen herauszufinden versuchen, ob eine Korrelation zwischen äußeren und inneren Mißbildungen besteht und ob diese Korrelation durch den Zeitplan erklärt werden kann (Tab. 3).

In der folgenden Tabelle werden die äußeren Mißbildungen kurz beschrieben und in Beziehung zum Zeitpunkt der Thalidomideinnahme gesetzt (nach Nowack, 1965).

Ausgewertet und in Tab. 4 aufgenommen haben wir aus Gründen der Übersicht und Genauigkeit der Ergebnisse nur solche Fälle, in denen außer dem Leitsymptom möglichst keine anderen inneren Mißbildungen vorhanden sind. Lediglich bei den Mißbildungen des Urogenitaltraktes haben wir aus Mangel an Material Fälle mit Herzbe teiligung hinzugezogen. In den zwei Fällen, in denen Harn- und Geschlechtsorgane betroffen sind, liegen außerdem Darmmißbildungen vor. Die Fehlbildungen der Lunge gehen in

determined, on which the majority of mothers took thalidomide or had it at their disposal. The advantage of this method is that with the most frequent thalidomide intake the most probably sensitive phase is established, and individual cases with strong deviations, which are possibly based on irregularities in the date of conception or in the development of the embryo or on incomplete or imprecise dates, remain disregarded. With this procedure the more cases with dated prescriptions, although unknown date of intake, that are used, then the more the sensitive phase can appear to be shifted to a date which is too late. It only delivers optimum results with precisely dated intake in the individual case.

As the number of our cases is low, the results can only be used to a certain extent, therefore the sensitive phase according to the aforementioned definition should again be taken as the basis for the further discussion.

#### IV. Analysis of the cases with internal and external malformations with undated thalidomide intake

The low number of well dated cases with internal malformations permits the examination of the connection by a further, indirect method to appear advisable. The external malformations can be dated well. For this reason the point in time of the thalidomide intake can also be estimated for external malformations without dated reports. With 58 cases with internal and external malformations we wish to attempt to find out whether there is a correlation between external and internal malformations and whether this correlation can be explained by the timetable (Table 3).

In the following table the external malformations are described briefly and placed in relationship to the point in time of the thalidomide intake (according to Nowack, 1965).

For reasons of the survey and accuracy of the results we have assessed and included in Table 4 only those cases in which if possible no other internal malformations are present apart from the main symptom. Only with the malformations of the urogenital tract have we included cases with involvement of the heart because of lack of material. In the two cases, in which urinary and sexual organs are affected, there are additionally intestinal malformations. In all known cases the malformations of the lungs are accompanied by involvement of the heart and intestine, which just like the phocomelia of the arms present in the majority of the cases, have a long sensitive phase. With their help it is therefore not possible to classify more precisely the time of development of the incomplete lobulation of the lung.

Table 3

Name	Description	Sensitive phase Days post menstruation
Anotia	Missing or rudimentary auricles	34–38 <sup>th</sup>
Agenesis of the thumb	Missing or severely	35–40 <sup>th</sup>

Tabelle 3

Bezeichnung	Beschreibung	Sensible Phase Tage p. m.
Anotie	Fehlende oder rudimentäre Ohrmuscheln	34.—38.
Daumenagenesie	Fehlende oder hochgradig hypoplastische Daumen bei vorhandenem Radius	35.—40.
Amelie der Arme	Fehlende obere Extremitäten oder nur stummelförmige Anhängsel anstelle der Arme	38.—43.
Hüftgelenk dysplasie	—	38.—48.
Phokomelie der Arme	Agenesien und ausgeprägte Hypoplasien in den proximalen und distalen knöchernen Anteilen der Extremitäten	38.—49.
Deformierung der Ohren	Mikrotie, präaurikuläre Anhänge und ungenügend ausdifferenzierte Ohrmuscheln	39.—43.
Strahldefekte der Arme	Aplasie, Hypogenesie, Synostose der Unterarmknochen; Aplasie, Syndaktylie und Polydaktylie der Fingerstrahlen	39.—45.
Amelie der Beine	—	41.—45.
Phokomelie der Beine	—	40.—47.
Strahldefekt der Beine	—	45.—47.
Triphalangie des Daumens	Dreigliedrige Ausbildung des Daumens ohne Beteiligung des Radius	46.—50.

allen bekannten Fällen mit Herz- und Darmbeteiligung einher, die ebenso wie die in der Mehrzahl der Fälle vorliegende Phokomelie der Arme eine lange sensible Phase haben. Mit ihrer Hilfe läßt sich daher die Entstehungszeit der unvollständigen Lungenlappung nicht genauer einordnen.

1. Die Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße sind in sechs Fällen mit Anotie, in neun Fällen mit Ohrdeformierungen und in dreizehn Fällen mit Extremitätenmißbildungen kombiniert. Die Kombination mit Anotie ohne Extremitätenmißbildungen bestätigt den frühen Beginn der sensiblen Phase am 36. Tag p. m. Am 38. Tag beginnt die sensible Phase der Amelie und der Phokomelie der Arme, Mißbildungen, die in zwölf der 28 Fälle vorkommen, am 39. Tag die der Ohrdeformierungen und Strahldefekte der Arme. Sind keine Ohrmißbildungen mehr vorhanden, tritt Phokomelie der Arme in den Vordergrund. Phokomelie der Arme ist die Mißbildung, die am häufigsten allein mit den Fehlbildungen des Herzens einhergeht, ihre sensible Phase reicht bis zum 49. Tag p. m. Diese Überlegungen bestätigen unser Ergebnis, machen es jedoch nicht möglich, die für die einzelnen Herzfehler in Frage kommende Zeit zu präzisieren.

Bei den datierten Fällen fand sich ein Hinweis dafür, daß ein offener Ductus arteriosus

	hypoplastic thumb with radius present	
Amelia of the arms	Missing upper extremities or only stump-like appendage in place of the arms	38 <sup>th</sup> - 43 <sup>rd</sup>
Dysplasia of the hip joint	—	38 <sup>th</sup> - 48 <sup>th</sup>
Phokomelia of the arms	Agenesis and pronounced hypoplasia of the proximal and distal osseous components of the extremities	38 <sup>th</sup> - 49 <sup>th</sup>
Deformity of the ear	Microtia, pre-auricular appendages and insufficiently differentiated auricles	39 <sup>th</sup> - 43 <sup>rd</sup>
Ray defects of the arms	Aplasia, hypogenesis, synostosis of the forearm bones, aplasia, syndactyly and polydactyly of the finger rays	39 <sup>th</sup> - 45 <sup>th</sup>
Amelia of the legs	—	41 <sup>st</sup> - 45 <sup>th</sup>
Phokomelia of the legs	—	40 <sup>th</sup> - 47 <sup>th</sup>
Ray defect of the legs	—	45 <sup>th</sup> - 47 <sup>th</sup>
Triphalangy of the thumb	Development of three phalanges of the thumb without involvement of the radius	46 <sup>th</sup> - 50 <sup>th</sup>

1. The malformations of the heart and the major vessels are combined with anotia in six cases, with malformations of the ear in nine cases and with malformations of the extremities in thirteen cases. The combination with anotia without malformations of the extremities confirms the early beginning of the sensitive phase on the 36<sup>th</sup> day post menstruation. The sensitive phase of the amelia and phocomelia of the arms, malformations, which occur in twelve of the 28 cases, begins on the 38<sup>th</sup> day; the sensitive phase of deformities of the ear and ray defects of the arms begins on the 39<sup>th</sup> day. If no malformations of the ear are present any longer, phocomelia of the arms becomes the main focus. Phocomelia of the arms is the malformation which alone most frequently accompanies the malformations of the heart, its sensitive phase extends up to the 49<sup>th</sup> day post menstruation. These considerations confirm our result, although they do not make it possible to specify the time coming into question for the individual heart defects.

With the dated cases an indication was found that a patent ductus arteriosus develops relatively early. The fact that uncomplicated persistence of the ductus

Tabelle 4

## Herzfehler bei Anotie

611218 Ku	VSD	Anotie
620702 Kl	Herzfchler	Anotie, Fazialislähmung
610624 Ti	Ductus arteriosus Botalli persistens	Anotie, Strahldefekt der Arme
620207 Br	Loch in der Scheidewand	Anotie, Strahldefekt der Arme, Fazialislähmung
620621 Kä	Zyanotischer Herzfehler	Anotie, Klumpfüße
610209 Al	Ductus arteriosus Botalli persistens	Anotie, Hüftgelenksdysplasie

## Herzfehler bei Deformierung der Ohren

601027 Li	Leises Systolikum	Präaurikularanhänge beiderseits, Abduzenslähmung, Hämangiom auf Stirn und Nacken
611221 Hi	Verdacht auf größeren VSD	Mikrotie
610810 Br	VSD, Agenesie der Aorta descendens, offenes Foramen ovale	Aurikularanhänge, Agenesie der Knorpelanlage
610715 Sc	VSD, Aortenisthmusstenose	Ohrdeformierung links, Amelie der Arme
620722 Go	VSD	Ohrdeformierung rechts, Fazialparese links, Strahldefekt der Arme
620529 Ap	Loch in der Scheidewand, Lokomotivgeräusch	Ohrdeformierung rechts, Strahldefekt der Arme, Abduzensparese links
610831 Ro	Lautes Systolikum	Ohrdeformierung, Fazialislähmung, Triphalangie des Daumens
610629 Zi	Vitium cordis	Mikrotie, brachiale Amelie, Phocomelie der Beine
611217 La	Atresie des Aortenostiums, Hypoplasie des linken Ventrikels, offene fetale Kreislaufwege	Ohrdeformierung beiderseits, Phocomelie der Arme und Beine

## Herzfehler bei Extremitätenmissbildungen

620413 Ur	Systolikum, Zyanose	Amelie der Arme
600603 Ju	Loch im Herzen	Amelie der Arme
620205 Gö	Lautes Systolikum	Phocomelie des linken Armes
611113 Mi	VSD	Phocomelie des linken Armes
610621 Ka	IIerzfchler	Phocomelie beider Arme
620308 Lü	VSD	Phocomelie beider Arme
620711 Bi	Loch in der Scheidewand	Strahldefekt des linken Armes
620220 Tr	Herzgeräusch	Amelie aller Extremitäten
611103 Ha	Systolikum, Zyanose	Phocomelie der Arme und Beine
610321 Sc	Transposition der großen Gefäße, Ductus arteriosus Botalli persistens	Phocomelie der Arme und Beine
611127 Pu	Herzfehler	Strahldefekt der Arme, Phocomelie der Beine
611003 Ba	Systolikum	Strahldefekt der Arme, Hüftgelenksdysplasie
620713 Be	Systolikum	Strahldefekt der Arme, Hüftgelenksdysplasie

arteriosus in the second series is only combined with anotia, suggests the same significance.

Table 4

Heart defects with anotia		
611218 Ku	VSD	Anotia
620702 Kl	Heart defect	Anotia, paralysis of the facial nerve
610624 Ti	Patent ductus arteriosus	Anotia, ray defect of the arms
620207 Br	Septal Defect	Anotia, ray defect of the arms, paralysis of the facial nerve
620621 Ka	Cyanotic heart defect	Anotia, club feet
610209 Al	Patent ductus arteriosus	Anotia, dysplasia of the hip joint

Heart defects with deformity of the ears		
601027 Li	Quiet systolic murmur	Pre-auricular appendages on both sides. Paralysis of the abducens nerve. Haemangioma on the forehead and neck
611221 Hi	Suspected larger VSD	Microtia
610810 Br	VSD, agenesis of the desc. Aorta, with coarctation of the isthmus, patent foramen ovale	Auricular appendages, agenesis of the cartilage structure
610715 Sc	VSD, coarctation of the aorta	Deformity of the left ear. Amelie of the arms
620722 Go	VSD	Deformity of the right ear, paralysis of the facial nerve on the left. Ray defect of the arms
620529 Ap	Septal Defect, locomotive sound	Deformity of the right ear. Ray defect of the arms. Paralysis of the abducens nerve on the left
610831 Ro	Loud systolic murmur	Deformity of the ear. Paralysis of the facial nerve. Triphalangy of the thumb
610629 Zi	Heart defect	Microtia, arm amelia, leg phocomelia
611217 La	Atresia of the aortic ostium, hypoplasia of the left ventricle, patent fetal circulatory channels	Deformity of the ear on both sides. Phocomelia of the arms and legs

	Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie	51
	Leitsymptom Pylorusmissbildung	
611017 Le	Spastisch-hypertrophische Pylorusstenose	Strahldefekt der Arme
610306 Co	Pylorushypertrophic	Strahldefekt der Arme und Beine, Ohrdeformierungen
	Leitsymptom Duodenalstenose	
611209 Tü	Duodenalstenose	Phokomelie der Arme
610626 Br	Duodenalstenose	Strahldefekt der Arme
610507 Ei	Duodenalstenose, Gallenblasenagenesie	Phokomelie der Arme
611119 Hö	Duodenalstenose, Gallenblasenagenesie	Amelie der Arme
	Leitsymptom Duodenalatresie	
601021 Kn	Duodenalatresie	Strahldefekt der Arme
600823 Ha	Duodenalatresie	Strahldefekt der Arme
610101 Gr	Dünndarmatresie	Daumenagenesie
	Leitsymptom Analstenose	
620110 Bü	Analstenose	Anotie, Fazialisparese, Daumenhypoplasie
610623 Go	Rektumstenose	Anotie, Fazialisparese
610921 Kä	Rektumstenose	Anotie, Fazialisparese
611027 Sc	Rektumstenose	Amelie der Arme und Beine
620525 Ap	Enddarmverengung	Strahldefekt der Arme, Hüftgelenkdysplasie, Phokomelie der Beine
610513 Bu	Afterverengung	Triphalangie der Daumen, Strahldefekt der Beine
	Leitsymptom Analatresie	
610514 Os	Analatresie, Malrotation des Darms, Agenesie von Coecum und Appendix	Phokomelie der Arme, Ohrdeformierung
601214 Me	Analatresie	Phokomelie der Arme, Ohrdeformierung
611016 Br	Analatresie	Phokomelie der Arme und Beine
620130 La	Analatresie	Triphalangie der Daumen
	Leitsymptom Urogenitalmissbildung	
610523 Gi	Nierendystopie	Anotic, Fazialislähmung, Strahldefekt der Arme
601030 Wi	Fehlbildung und Dystopie der linken Niere	Anotie, Fazialislähmung, Schluckbeschwerden
610824 Ka	Kryptorchismus	Amelie der Arme
601213 Ko	Leistenhoden	Strahldefekt der Arme
620312 Sc	Hufeisenniere, Hydronephrose	Mikrotie und Gehörgangsatresie rechts
620123 IIi	Hydronephrose	Amelie der Arme, Phokomelie der Beine

Heart defects with malformations of the extremities		
620413 Ur	Systolic murmur, cyanosis	Amelia of the arms
600603 Ju	Hole in the heart	Amelia of the arms
620205 Go	Loud systolic murmur	Phocomelia of the left arm
611113 Mi	VSD	Phocomelia of the left arm
610621 Ka	Heart defect	Phocomelia of both arms
620308 Lu	VSD	Phocomelia of both arms
620711 Bi	Septal Defect	Ray defect of the left arm
620220 Tr	Heart murmur	Amelia of all extremities
611103 Ha	Systolic murmur, cyanosis	Phocomelia of the arms and legs
610321 Sc	Transposition of the major vessels, patent ductus arteriosus	Phocomelia of the arms and legs
611127 Pu	Heart defect	Ray defects of the arms, phocomelia of the legs
611003 Ba	Systolic murmur	Ray defect of the arms, dysplasia of the hip joint
620713 Be	Systolic murmur	Ray defect of the arms, dysplasia of the hip joint

Main symptom: malformations of the pylorus		
611017 Le	Spastic-hypertrophic stenosis of the pylorus	Ray defect of the arms
610306 Co	Hypertrophy of the pylorus	Ray defect of the arms and legs, deformities of the ear

Main symptom: duodenal stenosis		
611209 Tu	Duodenal stenosis	Phocomelia of the arms
610626 Br	Duodenal stenosis	Ray defect of the arms
610507 Ei	Duodenal stenosis, agenesis of the gall bladder	Phocomelia of the arms
611119 Ho	Duodenal stenosis, agenesis of the gall bladder	Amelia of the arms

Main symptom: duodenal atresia		
601021 Kn	Duodenal atresia	Ray defect of the arms
600823 Ha	Duodenal atresia	Ray defect of the arms
610101 Gr	Duodenal atresia	Agenesis of the thumb

Main symptom: anal stenosis		
620110 Bu	Anal stenosis	Anotia, paralysis of the facial nerve hypoplasia of

620514 Eg	Leistenhoden, offene fetale Kreislaufwege	Strahldefekt der Arme, Phokomelie der Beine
620619 Fl	Kryptordismus, Hypospadias, VSD	Phokomelie der Arme, Strahldefekt der Beine
610102 Ku	Nierendystopie, VSD	Anotie
611025 Ka	Zystenniere rechts, Aplasie der linken Niere und des linken Uterushornes. Aplasie der Gallenblase	Ohrdeformierung beiderseits. Dorsalflexion der linken Großzehe
610921 FE	Nierenhypoplasie mit Ureteragenesie, Uterus bicornis. Duodenalatresie, Aplasie der Appendix, Coecum mobile, Mesenterium ileocolicum commune	Phokomelie der Arme und Beine

tus arteriosus relativ früh entsteht. Die Tatsache, daß unkomplizierte Persistenz des Ductus arteriosus in der zweiten Serie nur mit Anotie kombiniert ist, spricht im gleichen Sinne.

2. Die Verdauungsorgane sind in 20 Fällen als einzige innere Organe geschädigt. Für das Entstehen der Pylorusmißbildungen haben wir den 40. bis 47. Tag p. m. gefunden. In diese Zeit, bis zum 45. Tag, reicht die sensible Phase der Strahldefekte der Arme, die in den beiden undatierten Fällen von Pylorushypertrophie gleichermaßen vorhanden ist, die Strahldefekte der Beine in einem Fall schließen sich an bis zum 47. Tag.

Die Duodenalstenose (s. Ph. 41.—48. Tag p. m.) geht in drei der vier Fälle mit Amelie oder Phokomelie der Arme einher, deren sensible Phase bis zum 43. bzw. 49. Tag p. m. reicht; der in einem Fall angegebene Strahldefekt der Arme entsteht zwischen dem 39. und 45. Tag. Die direkt bestimmte sensible Phase der Duodenalstenose wird also durch die Begleitmißbildungen der undatierten Fälle bestätigt, wobei der 43. bis 45. Tag als wahrscheinlichster Zeitpunkt hervortritt, entsprechend der häufigsten Thalidomideinnahme bei datierten Fällen mit Duodenalstenose. Für die Duodenalatresie ließ sich direkt keine eindeutige sensible Phase eruieren. Die begleitenden Strahldefekte der Arme und die Daumenagenesie in drei Fällen lassen einen etwas früheren Zeitpunkt um den 40. Tag p. m. vermuten.

Das Zusammentreffen von Rektumstenose mit Triphalangie der Daumen bei Thalidomideinnahme am Ende der sensiblen Phase ist von Lenz, Theopold und Thomas beschrieben worden. Rath (1966) sah ebenfalls nach undatiertem Thalidomideinnahme die Kombination von Triphalangie der Daumen und Stenose sowie Verlagerung des Anus, gleichzeitig eine doppelte Vagina. Unter unseren sechs Fällen ist nur einmal die Kombination mit der spät entstehenden Triphalangie der Daumen und Strahldefekte der Beine angegeben, während viermal datierte Mißbildungen wie Anotie und Amelie der Arme genannt sind. Einen entsprechenden

610623 Go	Stenosis of the rectum	the thumb
610921 Ka	Stenosis of the rectum	Anotia, paralysis of the facial nerve
611027 Sc	Stenosis of the rectum	Anotia, paralysis of the facial nerve
620525 Ap	Narrowing of the rectum	Amelia of the arms and legs
610515 Bu	Narrowing of the anus	Ray defect of the arms, dysplasia of the hip joint, phocomelia of the legs
		Triphalangy of the thumbs, ray defect of the legs

Main symptom: anal atresia		
810514 Os	Anal atresia, malrotation of the intestine, agenesis of the caecum and appendix	Phocomelia of the arms, deformation of the ear
601214 Me	Anal atresia	Phocomelia of the arms, deformation of the ear
611016 Br	Anal atresia	Phocomelia of the arms and legs
620130 La	Anal atresia	Triphalangy of the thumbs

Main symptom: urogenital malformations		
610523 Gi	Renal ectopia	Anotia, paralysis of the facial nerve, ray defect of the arms
601030 Wi	Malformation and ectopia of the L kidney	Anotia, paralysis of the facial nerve, dysphagia
610824 Ka	Cryptorchidism	Amelia of the arms
601213 Ko	Inguinal testis	Ray defect of the arms
620312 Sc	Horseshoe kidney, hydronephrosis	Microtia and atresia of the auditory canal on the right
620123 Hi	Hydronephrosis	Amelia of the arms, phocomelia of the legs
620514 Eg	Inguinal testis, patent fetal circulatory channels	Ray defect of the arms, phocomelia of the legs
620619 Fl	Cryptorchidism, glandular hypospadias, VSD	Phocomelia of the arms, ray defect of the legs
610102 Ku	Renal ectopia, VSD	Anotia
611025 Ka	Cystic kidney on the right, aplasia of the left kidney and the horn of the left uterus. Aplasia of the gall bladder	Deformity of the ear on both sides. Dorsal flexion of the left big toe
610921 Fe	Renal hypoplasia with agenesis of the ureters. Bicornuate uterus. Duodenal atresia. Aplasia	Phocomelia of the arms and legs

	of the appendix. Mobile caecum. Common ileocolic mesentery	
--	--	--

Fall mit Rektumstenose, Anotie, Fazialisparese und Mikrotie beschreibt Lenz (1966). Bei unregelmäßigem Zyklus hatte die Mutter am 22. Tag nach Anstieg der Basaltemperatur Thalidomid genommen, ein Datum (s. u. Diskussion), das einem früheren Entwicklungsstadium des Embryos am Anfang der sensiblen Phase entspricht. Dieses Zusammentreffen ließe sich mit mehrfacher Thalidomideinwirkung zu verschiedenen Zeiten erklären, zwangloser aber bei dem Fehlen von Handmißbildungen damit, daß Rektumstenose auch zehn bis vierzehn Tage früher entstehen kann. Ähnliches gilt anscheinend für die Analatresie, die sich in Fall 620 525 Ap kombiniert mit Triphalangie der Daumen fand, in den übrigen drei Fällen mit Phokomelie der Arme, davon zweimal auch mit Ohrdeformierungen, deren sensible Phase wie die der Analatresie bis zum 43. Tag p. m. reicht.

3. In den elf Fällen mit Urogenitalmißbildungen finden sich sämtliche Kombinationen von Anotie bis Phokomelie der Arme und Beine. Anotie und Deformierung der Ohren kommen nur in den Fällen mit Nierenmißbildung vor, während in Verbindung mit den Genitalorganen Amelie und Strahldefekt der Arme im Vordergrund stehen. Phokomelie der Arme mit Beteiligung der Beine ist in zwei Fällen, in denen sowohl Harn- als auch Genitalorgane beteiligt sind, angegeben, während im dritten Fall 611 025 Ka Ohrdeformierung und lediglich leichte Mißbildung einer Großzehe vorliegen. Auffallend ist, daß die Nierendystopie in drei Fällen immer mit Anotie, davon zweimal ohne Extremitätenmißbildungen, aber nie mit Extremitätenmißbildungen allein kombiniert war. Auch der einzige Fall (620 312 Sc) von Hufeisenniere und Hydronephrose ist mit Mikrotie und Gehörgangatresie vergesellschaftet.

Aufgrund dieser Beobachtungen kann vermutet werden, daß einzelne Nierenfehlbildungen wie Dystopie und Hufeisenniere gleichzeitig mit schweren Ohrmißbildungen früh entstehen. Auch Haucke und Weicker haben an Hand von vier Fällen mit Thalidomidanamnese die Koinzidenz von Nieren- und Ohrmißbildungen aufgezeigt.

Aus den Begleitmißbildungen ergibt sich für die Urogenitalmißbildungen die Zeit vom 38. bis 43. Tag p. m., die unsere für die Urogenitalmißbildungen direkt bestimmte sensible Phase vom 41. bis 43. Tag p. m. einschließt.

#### V. Diskussion und Vergleich mit der Literatur

In Tab. 5 sind aus der Literatur und persönlichen Mitteilungen von Kajii 13 Fälle mit inneren Mißbildungen nach datierter Thalidomideinnahme zusammengestellt.

Aufgrund der bisher in Deutschland und anderen Ländern bekannt gewordenen Fälle von Thalidomideembryopathie hat man eine sensible Phase feststellen können, in der thalidomidhaltige Medikamente in der Frühschwangerschaft eingenommen, zu charakteristischen Mißbildungen des Kin-

2. In 20 cases the digestive organs are the only internal organ damaged. We have found the 40<sup>th</sup> to 47<sup>th</sup> day post menstruation for the development of the malformations of the pylorus. The sensitive phase of the ray defects of the arms, equally present in both the undated cases of hypertrophy of the pylorus, extends into this period, up to the 45<sup>th</sup> day; the ray defects of the legs in one case follow up to the 47<sup>th</sup> day.

In three of the four cases duodenal stenosis (see Phase 41<sup>st</sup>- 48<sup>th</sup> day post menstruation) is accompanied by amelia or phocomelia of the arms, whose sensitive phase extends up to the 43<sup>rd</sup>/49<sup>th</sup> day post menstruation; the ray defect of the arms reported in one case develops between the 39<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day. The directly determined sensitive phase of duodenal stenosis is therefore confirmed by the concomitant malformations of the undated cases, whereby the 43<sup>rd</sup> to 45<sup>th</sup> day emerges as the most likely point in time, corresponding to the most frequent thalidomide intake in dated cases with duodenal stenosis. No definite sensitive phase can be established directly for duodenal atresia. The concomitant ray defects of the arms and agenesis of the thumb in three cases can be assumed to date to a slightly earlier point in time around the 40<sup>th</sup> day post menstruation.

The coincidence of stenosis of the rectum with triphalangy of the thumb with thalidomide intake at the end of the sensitive phase has been described by Lenz, Theopold and Thomas. After undated thalidomide intake Rath (in 1966) also saw the combination of triphalangy of the thumbs and stenosis as well as displacement of the anus, at the same time a doubled vagina. Amongst our six cases the combination with the late developing triphalangy of the thumbs and ray defects of the legs is only reported once, whilst dated external malformations, such as anotia and amelia of the arms, are cited four times. Lenz (in 1966) describes a corresponding case with stenosis of the rectum, anotia, paresis of the facial nerve and microtia. With an irregular cycle the mother had taken thalidomide on the 22<sup>nd</sup> day after an increase in basal temperature, a date (see Discussion below), which corresponds to an early development stage of the embryo at the beginning of the sensitive phase. This coincidence could be explained by thalidomide repeatedly taking effect at different times, although more casually due to the absence of malformations of the hand so that stenosis of the rectum can also develop ten to fourteen days earlier. A similar pattern apparently applies with anal atresia, which in case 620 525 Ap was found with triphalangy of the thumbs; in the remaining three cases with phocomelia of the arms, of which twice there were also deformities of the ear, whose sensitive phase, like that of anal atresia, extends up to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation.

3. In the eleven cases with urogenital malformations all combinations from anotia to phocomelia of the arms and legs are found. Anotia and deformity of the ears occur only in the cases with renal malformation, whilst in combination with the genital organs amelia and ray defect of the arms predominate. Phocomelia of the arms with involvement of the legs is reported in two cases, in which both urinary as well as genital organs are involved, whilst in the third case 611 025 ka deformation of the ear and only slight malformation of one big toe are present. It is noticeable that in three cases renal ectopia was always combined with anotia, of which twice without malformations of the extremities, although was never combined with malformations of the extremities alone. The single case (620 312 Sc) of horseshoe kidney and hydronephrosis is also associated with microtia and atresia of the auditory canal.

On the basis of these observations it can be assumed that individual renal malformations, such as ectopia and horseshoe kidney, simultaneously develop with severe malformations of the ear at an early stage. Hauch and Weicker have also demonstrated the coincidence of malformations of the kidney and ear on the basis of four cases with a history of thalidomide.

Out of the concomitant malformations the period from the 38<sup>th</sup> to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation emerges for the urogenital malformations, which includes our sensitive phase from the 38<sup>th</sup> to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation directly determined for the urogenital malformations.

## V. Discussion and comparison with the literature

In Table 5 13 cases with internal malformations after dated thalidomide intake have been compiled from the literature and personal communications from Kajii.

On the basis of the cases of thalidomide embryopathy which to date have become known in Germany and other countries, it has been possible to establish a sensitive phase, in which drugs containing thalidomide taken in early pregnancy lead to characteristic malformations of the child. This period extends from the 34<sup>th</sup> up to the 50<sup>th</sup> day post menstruation (Nowack). It begins with the day, before which no mother stopped taking a drug containing thalidomide, and ends with the day, after which no mother started taking it. Within this period the different malformations have their own sensitive phases.

Table 5

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
Kajii Code no. 231	Agenesis of the gall bladder. Abnormal lobulation of the lung	Defect of both radii and ulnas. Hypoplastic right humerus, on the right three fingers	From the 29 <sup>th</sup> - 52 <sup>nd</sup> Day post menstruation a total of 1,150g thalidomide
Bekker and van Duyne No. 5	Heart defect	Phocomelia of the arms and legs	From the 35 <sup>th</sup> - 48 <sup>th</sup> day post menstruation 12 tablets of Softenon forte
Kajii Code no. 49	VSD	Dislocation of the hip on both sides. Slight malformation of the ear. Microphthalmia on the left	Between the 35 <sup>th</sup> and 54 <sup>th</sup> day post menstruation three times with in each case 50 mg thalidomide
Kajii Code no. 17	Duodenal atresia	Hypoplasia of the right radius, on the right 4 fingers, radioulnar synostosis on the	From the 36 <sup>th</sup> - 61 <sup>st</sup> day post menstruation a total of 480mg thalidomide

Tabelle 5

Fall	Innere Mißbildungen	Äußere Mißbildungen	Thalidomid
Kajii Code Nr. 231	Agenesie der Gallenblase. Abnorme Lungenglapplung	Defekt beider Radii und Ulnae. Hypoplastischer rechter Humerus, rechts drei Finger	Vom 29.—52. Tag p. m. insgesamt 1150 g Thalidomid
Bekker und van Duyne Nr. 5	Herzfehler	Phokomelie der Arme und Beine	Vom 35.—48. Tag p. m. 12 Tabl. Softenon forte
Kajii Code Nr. 49	VSD	Hüftluxation beiderseits. Leichte Ohrmißbildung. Mikrophthalmie links	Zwischen 35. und 54. Tag p. m. dreimal je 50 mg Thalidomid
Kajii Code Nr. 17	Duodenalatresie	Hypoplasie des rechten Radius, re. 4 Finger, radio-ulnäre Synostose links	Vom 36.—61. Tag p. m. insgesamt 480 mg Thalidomid
Bekker und van Duyne Nr. 28	Analatresie, rektovaginale Fistel	Phokomelie der Arme und Beine. Iriskolobom li.	Vom 37.—53. Tag p. m. 16 Tabl. Softenon forte
Hobolth	Leistenhernie. Zwerchfellhernie. Erweiterter und gewundener Ureter aus einer schlecht funktionierenden Niere hervorgehend	Erbsgroßer, gestielter Hautlappen vor dem li. Tragus. Arm und Bein re. kürzer, aber sonst normal. Linke Rippen hypoplastisch.	Vom 1. Tag der I. R. bis zum 41. Tag p. m. tgl. Thalidomidpräparate erhalten
Werthemann	Zystennieren, rechte Niere hypoplastisch, doppelseitiger Hydro- und Megaureter	Amelie des li. Armes, Phokomelie des re. Armes mit zweistrahliger Hand am Schultergürtel. Genu recurvatum li., re. pes varus	Vom 41.—47. Tag p. m. tgl. 15 Tr. Softenon, total 0,375 g (Krankenblatt)

54

Ursula Kreipe

Fall	Innere Mißbildungen	Äußere Mißbildungen	Thalidomid
Örtel Fall I 1. Zwilling	Hypoplasie der re. Niere. Anorchie li. Fehlende Lappung der li. Lunge, rechts zwei Lungenlappen	Beidseits Amelie der Arme und Beine	Vom 41. Tag p. m. an drei Wochen lang abends je $\frac{1}{2}$ Tbl. Contergan forte
Miyake	Divertikel im Ileum, Aplasie der Gallenblase. Analatresie	Aplasie des re. Armes, Hypoplasie des li. Polydaktylie des li. Fußes. Dyplasie beider Ohrmuscheln.	Vom 42.—51. Tag p. m. tgl. 50 mg Thalidomid
Kajii Code Nr. 17	Ileumdivertikel. Agenesie der Gallenblase. Analatresie. Nierendystopie li., Anorchie li.	Amelie des re. Armes, li. kurze Knochenstümpfe mit 2 Fingern. Sechs Zehen li. Hämangiom der Nase. Elf Thorakalwirbel	Vom 43.—52. Tag p. m. 500 mg Thalidomid
Kajii Code Nr. 232	ASD, VSD, reitende Aorta. Megaureter rechts	Beiderseits Phokomelie der Arme mit drei Fingern	Am 44. Tag p. m. 250 mg Thalidomid
Kajii Code Nr. 149	Abnorme Lungenlappung	Phokomelie der Arme mit 3 Fingern auf jeder Seite	Am 46. Tag p. m. 300 mg Thalidomid
Kajii Code Nr. 30	Kryptorchismus beiderseits	Phokomelie der Arme mit bds. 3 Fingern. Verkürzung des li. Femur. Li. 6 Zehen. Hüftgelenksluxation bds. Hämangiom in Gesichtsmitte	Vom 49.—52. Tag p. m. 300 mg Thalidomid

Mißbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie

55

		left	
Bekker and van Duyne No. 28	Anal atresia, rectovaginal fistula	Phocomelia of the arms and legs. Iris coloboma on the left	From the 37 <sup>th</sup> - 53 <sup>rd</sup> day post menstruation 16 tablets of Softenon forte
Hobolth	Inguinal hernia. Diaphragmatic hernia. Dilated and winding ureter coming from one badly functioning kidney	Stalked skin flap the size of a pea in front of the left tragus. Arm and leg on the right shorter, although otherwise normal. Left ribs hypoplastic	From the 1 <sup>st</sup> day of the last menstrual period up to the 41 <sup>st</sup> day post menstruation received daily thalidomide preparations
Werthemann	Cystic kidneys, right kidney hypoplastic, bilateral hydroureter and megaureter	Amelia of the left arm, phocomelia of the right arm with two-ray hand on the shoulder girdle. Back curving of the knee on the left, on the right pes varus	From the 41 <sup>st</sup> - 47 <sup>th</sup> day post menstruation daily 15 drops of Softenon, total 0.375g (medical record)

Case	Internal malformations	External malformations	Thalidomide
Örtel Case I 1 <sup>st</sup> twin	Hypoplasia of the right kidney. Anorchia on the left. Missing lobulation of the left lung, on the right two lung lobes	On both sides amelia of the arms and legs	From the 41 <sup>st</sup> day post menstruation for three weeks in the evening each time $\frac{1}{2}$ tablet Contergan forte
Miyake	Diverticulum in the ileum. Aplasia of the gall bladder. Anal atresia. Polydactyly of the left foot, dysplasia of both auricles	Aplasia of the right arm, hypoplasia of the left arm. Polydactyly of the left foot, dysplasia of both auricles	From the 42 <sup>nd</sup> - 51 <sup>st</sup> day post menstruation daily 50 mg thalidomide
Kajii Code no. 17	Ileal diverticula. Agenesis of the gall bladder. Anal atresia. Renal ectopia on the left, anorchia on the left. Haemangioma of the nose. Eleven thoracic vertebrae	Amelia of the right arm, on the left short bone stumps with two fingers. Six toes on the left. Haemangioma of the nose. Eleven thoracic vertebrae	From the 43 <sup>rd</sup> - 52 <sup>nd</sup> day post menstruation 500 mg thalidomide
Kajii Code no. 232	ASD, VSD, riding aorta. Megaureter on the right	On both sides phocomelia of the arms with three	On the 44 <sup>th</sup> day post menstruation 250 mg thalidomide

des führen. Diese Zeit reicht vom 34. bis zum 50. Tag p. m. (Nowack). Sie beginnt mit dem Tag, vor dem keine Mutter aufhörte, ein thalidomidhaltiges Mittel zu nehmen, und sie endet mit dem Tag, nach dem keine Mutter damit begann. Innerhalb dieser Zeit haben die verschiedenen Mißbildungen ihre eigenen sensiblen Phasen.

Das Konzeptionsdatum, das eine genauere Datierung ermöglichen würde, ist selten bekannt. Über den Zeitpunkt der Ovulation und damit das Konzeptionsoptimum sind verschiedene Theorien aufgestellt worden. Ogino brachte als erster Ordnung in die auseinandergehenden Ansichten und sprach von einem fünftägigen Zeitraum zwischen dem 12. und 16. Tag vor Eintritt der Menstruation. Knaus präzisierte bereits 1929 den Ovulationstermin: „die Ovulation erfolgt unter physiologischen Bedingungen stets am 15. Tag vor der Menstruation“.

Der Anstieg der Basaltemperatur etwa 10 bis 12 Tage vor Eintritt der Menstruation wurde von Beekmann als Zeitpunkt der Ovulation angenommen. Von Pendleton Tompkins (Amerika) wurde die gesetzmäßige Konstanz des physiologischen Ovulationstermins am 15. Tag a. m. ebenfalls mit Hilfe des prämenstruellen Temperaturanstieges bewiesen. Auch Untersuchungen über die Ausscheidung der Sexualhormone während des Zyklus machen den 15. Tag a. m. als physiologischen Ovulationstermin wahrscheinlich, der seither in der englischen, amerikanischen und französischen Literatur genannt wird, während im deutschen und übrigen Schrifttum immer wieder Stimmen gegen eine geregelte Aufeinanderfolge von Ovulation und Menstruation laut werden. Knaus glaubt, daß die Konzeptionsfähigkeit auf fünf Tage beschränkt ist, und zwar auf den um drei Tage nach vorn und einen Tag nach hinten erweiterten Ovulationstermin.

Als durchschnittliches Mittel nehmen wir für unsere Berechnungen den 14. Tag p. m. als Konzeptionsdatum an. In einigen Fällen mit unregelmäßigem Zyklus wird gesondert auf die Datierung eingegangen.

1. Bei den Herz- und Gefäßmißbildungen ergeben sich in den drei letzten datierten Fällen der Abb. 1 Diskrepanzen zwischen den Mißbildungen des Kindes und der angegebenen Zeit der Thalidomideinwirkung. Im Fall 610 923 Mi ist in der Regelamnese ein Menstruationszyklus von 24 bis 33 Tagen angegeben, der nach der Berechnung des Ovulationstermins immerhin eine um vier Tage frühere Datierung zuläßt, die begleitende Anotie spricht sogar für Thalidomideinwirkung vor dem 38. Tag p. m., während Darm-, Genital- und Lungenmißbildungen bis zum 43. Tag p. m. zu datieren sind. Im Fall 611 207 Ho hat die Konzeption 15 bis 17 Tage nach der letzten Regel stattgefunden. Danach läßt sich das Entwicklungsalter der Frucht ein bis drei Tage früher datieren. Es würde bei normalem Konzeptionstermin zur Zeit der Thalidomideinwirkung dem 44. bis 46. Tag p. m. entsprochen haben. Lediglich im letzten Fall bleibt die Diskrepanz zwischen Einwirkung

		ingers	
Kajii Code no. 149	Abnormal lobulation of the lung	Phocomelia of the arms with 3 fingers on each side	On the 46 <sup>th</sup> day post menstruation 300 mg thalidomide
Kajii Code no. 30	Cryptorchidism on both sides	Phocomelia of the arms with 3 fingers on both sides. Shortening of the left femur. On the Left 6 toes. Dislocation of the Hip joint on both sides. Haemangioma in the middle of the face	From the 49 <sup>th</sup> - 52 <sup>nd</sup> day post menstruation 300 mg thalidomide

The date of conception, which would enable more precise dating, is seldom known. Different theories have been put forward with regard to the time of ovulation and therefore the optimum time for conception. Ogino was the first to sort out the divergent opinions and spoke of a period of time of five days between the 12<sup>th</sup> and 16<sup>th</sup> day prior to the onset of menstruation. In 1929 Knaus already specified the date of ovulation: "under physiological conditions ovulation always takes place on the 15<sup>th</sup> day prior to menstruation".

The increase in basal temperature approximately 10 to 12 days before the onset of menstruation was assumed by Beekmann as the time of ovulation. The regular constancy of the physiological date of ovulation on the 15<sup>th</sup> day pre-menstruation, also with the help of the premenstrual temperature increase, was proved by Pendleton Tompkins (America). Examinations about the excretion of sex hormones during the cycle also make likely the 15<sup>th</sup> day pre-menstruation as the physiological date of ovulation, which since then has been cited in the English, American and French literature, whereas in the German and remaining other literature voices are repeatedly raised against a regulated sequence of ovulation and menstruation. Knaus believes that the capacity for conception is limited to five days, and indeed limited to the date of ovulation expanded by three days forwards and one day backwards.

As the average mean we are assuming the 14<sup>th</sup> day post menstruation as the date of conception. In a few cases with irregular cycle the dating is dealt with separately.

1. With the cardiac and vascular malformations, in the three last dated cases in Figure 1, there are discrepancies between the malformations of the child and the reported time of the thalidomide taking effect. In case 610 923 Mi in the menstrual period history a menstruation cycle of 24 to 33 days is reported, which according to the calculation of the date of ovulation still allows a dating by four days earlier, the concomitant anotia even argues for thalidomide taking effect before the 38<sup>th</sup> day post menstruation, whilst intestinal, genital and pulmonary malformations are to be dated up to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation. In case 611 207 Ho the conception took place 15 to 17 days after the last menstrual period. According to that the developmental age of the fetus can be dated one to three days earlier. With a normal date of conception at the time of the thalidomide taking effect it would have corresponded to the 44<sup>th</sup> to 46<sup>th</sup> day post menstruation. Only in the last case the discrepancy between the toxic substance taking effect and damage remains, especially as the sensitive phase of the triphalangy of the thumb extends from the 46<sup>th</sup> to the 50<sup>th</sup> day post menstruation. For 17 of the 18

der Noxe und Schädigung bestehen, zumal die sensible Phase der Triphalangie des Daumens vom 46. bis 50. Tag p. m. reicht. Für 17 der 18 Fälle liegt damit die sensible Phase der Herz- und Gefäßmißbildungen zwischen dem 36. und 45. Tag p. m. In den drei Vergleichsfällen aus der Literatur (s. Tab. 5) ist der 44. Tag p. m. der der gemeinsamen Thalidomideinwirkung.

2. Für die Datierung der Pylorusstenose lag kein Fall mit genauer Krankenblatteintragung vor. Die sensible Phase unter Berücksichtigung aller Fälle umfaßt einen relativ großen Zeitraum. Die späte Datierung am 47. Tag p. m. ist nur einmal angegeben (Abb. 2 a), in einem Fall, in dem auch die Phokomelie der Arme eine lange sensible Phase vom 38. bis 49. Tag p. m. hat, während die Extremitätenmißbildungen in den beiden undatierten Fällen eine Verkürzung der Zeit auf den 45. Tag p. m. zulassen. Trotzdem kann für die sensible Phase der Pylorusmißbildungen der 40. bis 47. Tag p. m. angenommen werden.

Der aufgrund der datierten Fälle gefundenen sensiblen Phase für die Duodenalstenose vom 41. bis 43. Tag p. m. entsprechen auch die Befunde in den undatierten Fällen. Die Mutter des Falles 610 801 De hat während eines Krankenhausaufenthaltes nach der Eintragung auf der Kurve am 48. und 49. Tag Contergan erhalten, war aber bereits vom 42. Tag p. m. an im Krankenhaus. Möglicherweise wurde Contergan auch vor der eingetragenen Verabfolgung gegeben, zumal auch die Phokomelie der Beine etwas früher zu datieren ist.

In Abb. 2 c gehen die Daten für die Duodenalatresie stark auseinander. Mit Hilfe der äußeren Mißbildungen in den undatierten Fällen läßt sich indirekt eine sensible Phase zwischen dem 40. und 45. Tag p. m. bestimmen.

Auch im datierten Fall 611 223 Wa macht die Kombination mit Strahldefekten der Arme eine bis zum 45. Tag p. m. nach vorn verschobene Datierung möglich. Im Fall 620 513 M wurde Thalidomid erst am 53. Tag p. m. gegeben, doch schwankte der Menstruationszyklus zwischen 21 und 35 Tagen. Daher erscheint es bei Annahme eines regelrechten Abstandes zwischen Menstruation und Konzeption von vierzehn Tagen möglich, daß der Embryo bei der Thalidomidgabe bis zu acht Tagen jünger war, als man bei normalem Zyklus erwartet hätte. Entsprechend kann für alle Fälle mit normalem Zyklus der 40. bis 45. Tag p. m. als sensible Phase für die Duodenalatresie angenommen werden. Die äußeren Mißbildungen des einzigen Literaturfalles sind Strahldefekt der Arme, Hüftgelenksluxation und Mikrotie, deren längste sensible Phase ebenfalls bis zum 45. Tag p. m. reicht.

Der eingehenden Diskussion bedürfen die Fälle mit Analstenose. Im Fall 611 204 Be hat die Mutter Conterganeinnahme vom 45. Tag p. m. angegeben. Sicher belegt ist Conterganeinnahme im Krankenhaus vom 53. Tag p. m. an. Da das Konzeptionsdatum am 10. Tag nach der letzten Regel bekannt ist, ergibt sich für die gesicherte Thalidomideinnahme ein Zeitpunkt,

cases the sensitive phase of the cardiac and vascular malformations lies between the 36<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day post menstruation. In the three comparable cases from the literature (see Table 5) the 44<sup>th</sup> day post menstruation is the one that is common for the thalidomide taking effect.

2. For the dating of the stenosis of the pylorus there was no case with precise medical record entry. Taking into consideration all cases, the sensitive phase consists of a relatively large period of time. The late dating on the 47<sup>th</sup> day post menstruation is only reported once (Figure 2 a), in one case, in which the phocomelia of the arms also has a long sensitive phase from the 38<sup>th</sup> to the 49<sup>th</sup> day post menstruation, whilst the malformations of the extremities in both the undated cases allow a shortening of the time to the 45<sup>th</sup> day post menstruation. Nevertheless, the sensitive phase for the malformations of the pylorus can be assumed to be the 40<sup>th</sup> to the 47<sup>th</sup> day post menstruation.

The findings in the undated cases also correspond to the sensitive phase for duodenal stenosis of the 41<sup>st</sup> to the 43<sup>rd</sup> day found on the basis of the dated cases. According to the entry on the chart the mother of the case 610 801 De had received Contergan on the 48<sup>th</sup> and 49<sup>th</sup> day during a hospital stay, although she had already been in the hospital from the 42<sup>nd</sup> day post menstruation onwards. Possibly Contergan was also given before the recorded administration, especially as the phocomelia of the legs is also to be dated slightly earlier.

In Figure 2 c the dates for duodenal atresia strongly diverge. With the help of the external malformations in the undated cases a sensitive phase between the 40<sup>th</sup> and 45<sup>th</sup> day post menstruation can be determined indirectly.

In the dated case 611 223 Wa the combination with ray defects of the arms also makes possible a dating shifted forwards up to the 45<sup>th</sup> day post menstruation. In case 620 513 M thalidomide was first given on the 53<sup>rd</sup> day post menstruation, yet the menstrual cycle fluctuated between 21 and 35 days. Therefore, by assuming a regular interval between menstruation and conception of fourteen days, it appears possible that at the time of the administration of thalidomide the embryo was up to eight days younger than would have been expected with a normal cycle. Correspondingly, for all cases with a normal cycle the 40<sup>th</sup> to 45<sup>th</sup> day post menstruation can be assumed as the sensitive phase for duodenal atresia. The external malformations of the only literature case are ray defects of the arms, dislocation of the hip joint and microtia, whose longest sensitive phase likewise extends up to the 45<sup>th</sup> day post menstruation.

The cases with anal stenosis require detailed discussion. In case 611 204 Be the mother reported Contergan intake from the 45<sup>th</sup> day post menstruation. Contergan intake in the hospital from the 53<sup>rd</sup> day onwards is definitely proved. As the date of conception on the 10<sup>th</sup> day after the last menstrual period is known, for the definite thalidomide intake a point in time emerges which would explain the occurrence of stenosis of the rectum. In case 611 013 Rü the date of conception is very early, six days after the last menstruation. According to that the Contergan medication started on the 36<sup>th</sup> day post conception, therefore also at the end of the thalidomide sensitivity. The triphalangy of the thumbs argues for this later point in time. On the other hand in case 620 305 Sc Contergan intake was only commenced at all on the 53<sup>rd</sup> day post menstruation, the only evident consequence of which is the stenosis of the rectum. In case 610 723 To the thalidomide taking effect is on the 50<sup>th</sup>, 57<sup>th</sup> and 58<sup>th</sup> day. With the exception of stenosis symptoms on defecation and vomiting – also in a high arch – there was triphalangy of the thumbs, the development of which around the 50<sup>th</sup> day post menstruation is known. Therefore here we can also assume both of these malformations as having developed jointly at the end of the critical phase. The reports of "vomiting also in a high arch" are not to be classified with certainty to hypertrophy of the pylorus. Therefore the time

der das Auftreten einer Rektumstenose erklären würde. Im Fall 611 013 Rü liegt der Konzeptionstermin sehr früh, sechs Tage nach der letzten Menstruation. Danach hat die Conterganmedikation am 36. Tag post conceptionem, also auch am Ende der Thalidomidempfindlichkeit, begonnen. Auch die Triphalangie der Daumen spricht für diesen späten Zeitpunkt. Dahingegen wurde im Fall 620 303 Sc überhaupt erst am 53. Tag p. m. mit der Conterganeinnahme begonnen, deren einzige nachweisbare Folge die Rektumstenose ist. Im Fall 610 723 To liegt Thalidomideinwirkung am 50., 57. und 58. Tag p. m. vor. Außer Stenosebeschwerden beim Stuhlgang und Erbrechen — auch in hohem Bogen — lag Triphalangie der Daumen vor, deren Entstehen um den 50. Tag p. m. bekannt ist. Damit können wir auch hier diese beiden Mißbildungen als gemeinsam am Ende der kritischen Phase entstanden annehmen. Die Angaben über „Erbrechen auch in hohem Bogen“ sind nicht mit Sicherheit einer Pylorushypertrophie zuzuordnen. Damit erscheint die Zeit um den 49./50. Tag p. m., spätestens noch der 53. Tag für die Entstehung der Analstenose am wahrscheinlichsten.

In allen Fällen von Analatresie wurde Thalidomid zwischen dem 41. und 43. Tag p. m. genommen. Auch in den drei Literaturfällen fällt die gemeinsame Einwirkung der schädlichen Noxe mit dem 43. Tag p. m. in die angegebene Zeit.

In sechs Fällen mit verschiedenen Darmmißbildungen liegt Kombination mit Gallenblasenagenesie vor. In diesen Fällen ist von allen Müttern am 42. Tag p. m. Thalidomid eingenommen worden (Diskussion über Fall 610 923 Mi s. oben). Einer der drei Literaturfälle verlängert die Zeit um einen Tag auf den 43. Tag p. m. Damit liegt die sensible Phase für die kombiniert auftretenden Mißbildungen der Verdauungsorgane zwischen dem 40. und 43. Tag p. m. mit Ausnahme des Falles 620 612 Ha, in dem ein Situs inversus abdominis mit Rechtsverlagerung des Magens und Linksverlagerung der Leber bei Conterganeinnahme nur am 45. Tag p. m. angegeben ist. Dabei finden sich an äußeren Schäden unter anderem Deformierung der Ohren, deren sensible Phase bereits am 43. Tag p. m. endet, so daß sich auch dieser Fall den übrigen zuordnen läßt.

3. Vier der sechs Literaturfälle mit Urogenitalmißbildungen lassen sich in unsere gefundene sensible Phase vom 41. bis zum 43. Tag p. m. einordnen. Im Fall I. handelt es sich dabei um einen Zwilling, dessen Partner die gleichen äußeren Mißbildungen aufweist, während innere Mißbildungen bei ihm nicht angegeben sind. Zwei Fälle, Code Nr. 232 und Code Nr. 30, sind später datiert, wobei die Datierung in Code Nr. 30 auch außerhalb der sensiblen Phase der Extremitätenmißbildungen liegt, so daß man ein früheres Entwicklungsstadium zur Zeit der Thalidomideinwirkung annehmen kann. Zur Vorgeschichte sind in beiden Fällen keine Daten angegeben.

4. Die abnorme Lungenlappung ist in einem der drei Vergleichsfälle aus

around the 49<sup>th</sup>/50<sup>th</sup> day post menstruation, at the latest even the 53<sup>rd</sup> day, appears the most probable for the development of anal stenosis.

In all cases of anal atresia thalidomide was taken between the 41<sup>st</sup> and the 43<sup>rd</sup> day post menstruation. In the three literature cases the time of the harmful toxic substance commonly taking effect also falls within the stated period as it occurs on the 43<sup>rd</sup> day post menstruation.

In six cases with different intestinal malformations there is a combination with agenesis of the gall bladder. In these cases thalidomide was taken by all mothers on the 42<sup>nd</sup> day post menstruation (Discussion about case 610 923 Mi: see above). One of the three literature cases extends the time by one day to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation. Therefore the sensitive phase for the combined occurrence of malformations of the digestive organs lies between the 40<sup>th</sup> and 43<sup>rd</sup> day post menstruation with the exception of the case 620 612 Ha, in which a *situs inversus abdominis* is reported with right displacement of the stomach and left displacement of the liver with Contergan intake only on the 45<sup>th</sup> day post menstruation. In this with regard to external damage, amongst others, deformity of the ear is found, whose sensitive phase already ends on the 43<sup>rd</sup> day post menstruation, so that this case can also be classified with the others.

3. Four of the six literature cases with urogenital malformations can be classified in the sensitive phase we have found from the 41<sup>st</sup> to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation. Case I. concerns a twin, whose partner shows the same external malformations, whilst internal malformations are not reported with him. Two cases, code no. 232 and code no. 30, are dated later, whereby the dating in code no. 30 also lies outside the sensitive phase of the malformations of the extremities, therefore we can assume an earlier stage of development to the time of the thalidomide taking effect. With regard to the previous history, no dates are reported in either case.

4. In one of the three comparable cases from the literature, code no. 149, abnormal lobulation of the lung is cited as the only internal malformation. 300 mg of thalidomide had only been taken on the 46<sup>th</sup> day post menstruation: a date which still falls in the sensitive phase of phocomelia of the arms. In the case code no. 231 the thalidomide intake extends over the entire period of the thalidomide sensitivity, whereby ray defect of the arms and agenesis of the gall bladder still enable a dating up to the 45<sup>th</sup>/43<sup>rd</sup> day post menstruation, therefore we are able to maintain the sensitive phase we found from the 41<sup>st</sup> to the 43<sup>rd</sup> day post menstruation.

## VI. Conclusions

The dating found by different means tallies satisfactorily.

Thalidomide intake from the 36<sup>th</sup> to the 45<sup>th</sup> day post menstruation leads to malformations of the heart and the major vessels.

The majority of malformations of the intestine and digestive organs are observed between the 40<sup>th</sup> and 47<sup>th</sup> day, whereby spastic-hypertrophic stenosis of the pylorus can develop up to the 47<sup>th</sup> day. Duodenal stenosis, like anal atresia, goes back to intake from the 41<sup>st</sup> to the 43<sup>rd</sup> day. Duodenal atresia and the combined malformations go back to the 40<sup>th</sup> to the 45<sup>th</sup> day, whereby the agenesis of the gall bladder is to be dated to the 42<sup>nd</sup> to the 43<sup>rd</sup> day.

Malformations of the urogenital organs and the respiratory apparatus are caused between the 41<sup>st</sup> and 43<sup>rd</sup> day post menstruation, whereby renal dystopia and hydronephrosis possibly already develop before the 38<sup>th</sup> day.

der Literatur, Code Nr. 149, als einzige innere Mißbildung angeführt. 300 mg Thalidomid sind nur am 46. Tag p. m. eingenommen worden; ein Datum, das noch in die sensible Phase der Phokomelie der Arme fällt. Im Fall Code Nr. 231 reicht die Thalidomideinnahme über die gesamte Zeit der Thalidomidsensibilität, wobei Strahldefekt der Arme und Agenesie der Gallenblase immerhin eine Datierung bis zum 45. bzw. 43. Tag p. m. ermöglichen, so daß wir unsere gefundene sensible Phase vom 41. bis 43. Tag p. m. aufrecht erhalten können.

#### VI. Schlußfolgerungen

Die auf verschiedenen Wegen gefundenen Datierungen stimmen befriedigend überein.

Thalidomideinnahme vom 36. bis 45. Tag p. m. führt zu Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße.

Die meisten Mißbildungen des Darms und der Verdauungsorgane werden zwischen dem 40. und 47. Tag beobachtet, wobei die spastisch-hypertrophische Pylorusstenose bis zum 47. Tag entstehen kann. Duodenalstenose wie Analatresie gehen auf Einnahme vom 41. bis 43. Tag zurück, Duodenalatresie und die kombinierten Mißbildungen auf den 40. bis 45. Tag, wobei die Gallenblasenagenesie auf den 42. bis 43. Tag zu datieren ist.

Mißbildungen der Urogenitalorgane und des Respirationsapparates werden zwischen dem 41. und 43. Tag p. m. verursacht, wobei Nierendystopie und Hydronephrose möglicherweise bereits vor dem 38. Tag entstehen.

Am Ende der Phase der Thalidomidempfindlichkeit, um den 49. bis 50. Tag p. m. kommt es nur noch zu Rektumstenose, für die jedoch in Einzelfällen anscheinend auch ein früherer Zeitpunkt entscheidend ist.

Eine gewisse zeitliche Streuung ist zu erwarten aufgrund der Konzeptionsmöglichkeit an verschiedenen Tagen des Zyklus und des unterschiedlichen Entwicklungstempos der Embryonen.

**Zusammenfassung:** Bei 99 thalidomidgeschädigten Kindern wurde der Zusammenhang zwischen Mißbildungen an inneren Organen und dem Zeitpunkt der Thalidomideinnahme untersucht. Aufgrund von 41 Fällen mit datierter Thalidomideinnahme und verwertbaren anamnestischen Angaben konnte die sensible Phase für eine Reihe von gehäuft auftretenden Mißbildungen bestimmt werden.

Da die Zahl der Fälle mit nicht datierter Thalidomideinnahme in denen nur äußere Mißbildungen bekannt sind, größer ist, wurde an 58 Fällen mit Thalidomideinnahme zu einem nicht genau bekannten Zeitpunkt die Korrelation zwischen inneren und äußeren Schäden untersucht, um auf indirektem Wege die Entstehung der inneren Mißbildungen zu datieren. Die Ergebnisse dieser indirekten Bestimmung stimmen mit den direkt bestimmten sensiblen Phasen überein. Außerdem konnten noch 13 Fälle aus der Literatur herangezogen werden. Auch hier ergaben sich keine ins Gewicht fallenden Abweichungen.

**Summary:** This is a report on an investigation into the possible inter-relationship between malformations of internal organs and the time of Thalidomid intake in 99

At the end of the phase of the thalidomide sensitivity, around the 49<sup>th</sup> to the 50<sup>th</sup> day post menstruation only stenosis of the rectum still occurs, for which, however, in individual cases an earlier point in time is apparently also crucial.

A certain chronological dispersion is to be expected due to the possibility of conception on different days of the cycle and the variable development rate of the embryos.

**Summary:** with 99 children damaged by thalidomide the connection between malformations of internal organs and the time of thalidomide intake was examined. On the basis of 41 cases with dated thalidomide intake and utilizable reports from case histories it was possible to determine the sensitive phase for a series of frequently occurring malformations.

As the number of cases with non-dated thalidomide intake, in which only external malformations are known, is greater, in 58 cases with thalidomide intake at a point in time not known exactly the correlation between internal and external damage was examined in order to date in an indirect way the development of internal malformations. The results of this indirect determination tally with the directly determined sensitive phases. In addition, a further 13 cases from the literature could also be drawn upon. Here too there were no significant deviations.

#### Literature

Beekmann, A. Die Beeinflussung der Temperaturkurve des lungentuberkulösen Weibes durch den Menstruationsvorgang und die klinische Bedeutung [The influence of the temperature curve of women with pulmonary tuberculosis]. Zeitschrift für Tuberkulose [Journal of Tuberculosis] 52, 273–290 (1929). – Bekker, B. V., and van Duyne, W. M. J., Thalidomide misvormigen in Nederland, ghi. Bulletin, Staatsstoezicht op de Volksgezondheid. Jan. 1963. – Dekaban, A., O'Rourke, J., and Cornman, T., Abnormalities in offspring related to maternal rubella during pregnancy, Neurology, Minneapolis, 8, 387–392 (1858). – Gray, J. E., Rubella in pregnancy, A report on six embryos, Brit. Med. J. I, 1388–1390 (1960). – Haucke, H., and Weicker, H., Thalidomid-embryopathie [Thalidomide embryopathy], V. Nierenmißbildungen [Renal Malformations], Deutsche Medizinische Wochenschrift [German Medical Weekly] 90, 2200–2204 (1965). – Hobolth, N., Drugs and congenital abnormalities, Lancet II, 1333 (1961). – Kajii, T., Thalidomide experience in Japan, Ann. paediatr. 205, 5, 341–354 (1965). – Knaus, H., Biologie und Pathologie des Weibes [Biology and Pathology of Woman], Seitz-Amreich, General Part III, 2<sup>nd</sup> edition, 413 ff (1955). – Lenz, W., Chemicals and malformations in man, Proc. II, Internat. Conf. on Congenital malformations, New York, July 14–19<sup>th</sup>, 1963, N. Y. City 1964 pp. 263–276. – Ders.,

children damaged by Thalidomid. It was possible to determine the sensitive phase for a series of malformations observed with an increased frequency, on the basis of 41 cases in which it was possible to establish the exact time of Thalidomid intake and with availability of adequate anamnestic data.

The number of cases with external malformations and a history of Thalidomid intake which cannot properly be dated, is somewhat larger. In 58 such cases an attempt was made to correlate the internal and external malformations in order to get some indirect information on the timing of the internal malformations. The results of this indirect method correlate well with the results obtained by the direct method of establishing the sensitive phase. A further 13 cases could also be utilised in this manner from the literature. Again in this group of cases there was no significant deviation of the pertinent data.

Résumé : Chez 99 enfants atteints de malformations engendrées par la thalidomide, on a étudié les rapports éventuels entre ces dernières affectant des organes internes et la période au cours de laquelle la thalidomide avait été absorbée. Il a été possible de déterminer la phase sensible pour une série de malformations de survenue fréquente, à partir de 41 observations comportant des données anamnésiques exploitables et des précisions datées concernant l'ingestion de la thalidomide.

Etant donné que le nombre de cas sans données quant aux dates d'ingestion du médicament et pour lesquels on ne connaît que des malformations externes, est le plus élevé, on a étudié dans 58 cas où le moment de la prise de la thalidomide n'était pas exactement connu, les rapports existant entre les lésions internes et externes, afin de pouvoir mettre une date, d'une manière indirecte, sur l'apparition des malformations internes. Les résultats de cette détermination par voie indirecte coïncident parfaitement avec les phases sensibles mises en évidence directement. On a pu ajouter en outre à cette série, 13 autres observations tirées de la littérature. Dans ce cas également, il n'a pas été possible de faire des constatations s'écartant notablement des conclusions précédentes.

#### Schrifttum

Bekmann, A., Die Beeinflussung der Temperaturkurve des lungentuberkulösen Weibes durch den Menstruationsvorgang und die klinische Bedeutung. *Z. Tuberkulose* 52, 273—290 (1929). — Becker, B. V., und van Duynne, W. M. J., Thalidomide misvormingen in Nederland. *għi. Bulletin, Staatsstoeicht op de Volksgezondheit*. Jan. 1963. — Dekaban, A., O'Rourke, J., and Cornman, T., Abnormalities in offspring related to maternal rubella during pregnancy. *Neurology*, Minneapolis, 8, 387—392 (1958). — Gray, J. E., Rubella in pregnancy. A report on six embryos. *Brit. Med. J.* 1, 1388—1390 (1960). — Haucke, H., und Weicker, H., Thalidomide-embryopathie. V. Nierenmißbildungen. *Dtsch. med. Wschr.* 90, 2200—2204 (1965). — Hobolth, N., Drugs and congenital abnormalities. *Lancet* II, 1333 (1961). — Kajii, T., Thalidomide experience in Japan. *Ann. paediatr.* 205, 5, 341—354 (1965). — Knauß, H., Biologie und Pathologie des Weibes. *Sitz.-Amreich*, Allg. Teil III, 2. Aufl., 418 ff. (1955). — Lenz, W., Chemicals and malformations in man. *Proc. II. Internat. Conf. on Congenital malformations*, New York, July 14—19th, 1963. N. Y. City 1964, pp. 263—276. — Diers, Epidemiology of congenital malformations. *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 123, Art. 1, 228—236 (1965). — Lenz, W., und Knapp, K., Die Formen der Thalidomide-embryopathie. *Roentgen-Europ.* I, 228—236 (1965). — Dies, Die Thalidomide-embryopathie. *Dtsch. med. Wschr.* 87, 1232—1242 (1962). — Lenz, W., Theopold, W., und Thomas, J., Triphalangie des Daumens als Folge von Thalidomidschädigung. *Münch. med. Wschr.* 106, 2033—2041 (1964). — Lenz, W., Malformations caused by drugs in pregnancy. *Am. J. Dis. Child.* 112, 99—106 (1966).

Epidemiology of congenital malformations, *Ann. N. Y. Acad. Sc.* 123, Art. I, 228—236 (1865). — Lenz, W., and Knapp, K., Die Formen der Thalidomide-embryopathie [The Forms of Thalidomide Embryopathy], *Roentgen-Europ.* I, 228—236 (1965). — Dies., Die Thalidomide-embryopathie [Thalidomide Embryopathy], *Deutsche Medizinische Wochenschrift* [German Medical Weekly] 87, 1232—1242 (1962). — Lenz, W., Theopold, W., and Thomas, J., Triphalangie des Daumens als Folge von Thalidomidschädigung [Triphalangy of the thumb as the result of thalidomide damage], *Münchener Medizinische Wochenschrift* [Munich Medical Weekly] 106, 2033—2041 (1964). — Lenz, W., Malformations caused by drugs in pregnancy, *Am. J. Dis. Child.* 112, 99—106 (1966). — Miehlke, A. and Partsch, C. J., Ohrmißbildung, Facialis- und Abducenslähmung als Syndrom der Thalidomidschädigung [Malformation of the ear, paralysis of the facial nerve and abducens nerve as syndrome of thalidomide damage], *Archiv Ohren-, Hals-, Nasen-Heilkunde und Zeitschrift für Ohren-, Hals-, Nasen-Heilkunde* [Archive for Ear, Nose and Throat Medicine and Journal of Ear, Nose and Throat Medicine] 181, 154—174 (1963). — Miyake, S., Oatake, G., Jamaoki, T., The autopsy record of a so-called Thalidomide baby, *Igaku no Ayumi* 44, 121—123 (1963). — Nowack, E., Die sensible Phase bei der Thalidomide-embryopathie [The sensitive phase with thalidomide embryopathy], *Humangenetik* [Human Genetics] I, 516—536 (1965). — Oertel, O., Amelie bei Zwillingen [Amelia in twins], *Monatsschrift Kinderheilkunde* [Monthly Journal of Paediatric Medicine] 110, 481—484 (1962). — Ogino, K., Ovulationstermin und Konzeptionstermin [Ovulation date and conception date], *Zentralblatt für Gynäkologie* [Central Journal of Gynaecology] 54, 464—479 (1930). — Pfeiffer, R. A., Morphologie der Thalidomide-embryopathie [Morphology of thalidomide embryopathy], *VIII. Kongrès de l'union thérapeutique internationale* Bruxelles, 26—28<sup>th</sup> September 1963, 51—69. — Rath, F., Triphalangie des Daumens als Manifestationsform der Thalidomide-embryopathie [Triphalangy of the thumb as manifestation form of thalidomide embryopathy], *Wiener klinische Wochenschrift* [Vienna Clinical Weekly] 78, 181—183 (1966). — Schönenberg, H., Über die derzeit gehäuft auftretenden Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten [Regarding the currently frequently occurring reduction malformations of the extremities], *Monatsschrift Kinderheilkunde* [Monthly Journal of Paediatric Medicine] 110, 529—534 (1962). — Töndury, G., Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen [Pathology and clinical picture in individual representations], vol. XI: *Embryopathien* [Embryopathies], edited by R. Hegglin, F. Leuthardt, R. Schoen, H. Schwiegk, K. H. Zollinger (1962). — Tompkins, P., The use of basal temperature graphs in determining the date of ovulation. *J. Am. Med. Assoc.* 124, 698—700 (1944). — Werthmann, A., Allgemeine und spezielle Probleme bei der Analyse von Mißbildungursachen, insonderheit bei Thalidomid und Aminopterin [General and specific problems in the analysis of the causes of malformation, in particular with thalidomide and aminopterin], *Schweizer medizinische Wochenschrift* [Swiss Medical Weekly] 93, 223—227 (1963).

Miehlke, A., und Partsch, C. J., Ohrmißbildung, Facialis- und Abduzenslähmung als Syndrom der Thalidomidschädigung. Arch. Ohren-, Hals-, Nasen-Heilk. u. Z. Hals-, Nasen-, Ohren-Heilk. **181**, 154—174 (1963). — Miyake, S., Oatake, G., Jammaoki, T., The autopsy record of a so-called Thalidomide baby. Igaku no Ayumi **44**, 121—123 (1963). — Nowack, E., Die sensible Phase bei der Thalidomidembryopathie. Humangenetik **1**, 516—536 (1965). — Oertel, O., Amelie bei Zwillingen. Mschr. Kinderhk. **110**, 481—484 (1962). — Ogino, K., Ovulationstermin und Konzeptionstermin. Zbl. Gynäkol. **54**, 464—479 (1930). — Pfeiffer, R. A., Morphologie der Thalidomidembryopathie. VIII<sup>e</sup> Congrès de l'union thérapeutique internationale Bruxelles, 26.—28. IX. 1963, 51—69. — Rath, F., Triphalangie des Daumens als Manifestationsform der Thalidomidembryopathie. Wien. klin. Wschr. **78**, 181—183 (1966). — Schönenberg, H., Über die derzeit gehäuft auftretenden Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten. Monatsschr. Kinderhk. **110**, 529—534 (1962). — Tondury, G., Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Bd. XI: Embryopathien. Herausgb. v. R. Hegglin, F. Leuthardt, R. Schönen, H. Schwiegk, K. H. Zollinger (1962). — Tompkins, P., The use of basal temperature graphs in determining the date of ovulation. J. Am. Med. Assoc. **124**, 698—700 (1944). — Wethermann, A., Allgemeine und spezielle Probleme bei der Analyse von Mißbildungursachen, insonderheit bei Thalidomid und Aminopterin. Schweizer med. Wschr. **93**, 223—227 (1963).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Ursula Kreipe, 532 Bad Godesberg, Germanenstraße 54

## **Acknowledgements**

The expense of producing this document was borne by The Thalidomide Trust in the UK.  
The Thalidomide Trust were supported throughout the process by The World Health Organisation (WHO)  
The translation of the document by Edelgard Nowark was carried out by Dr. Claus Newman, London.  
The technical challenge of matching the translations against the scanned originals was carried out by Med Consultancy (UK) Ltd.