

# Eine klinische Übersicht und Einführung in den diagnostischen Algorithmus für Thalidomid-Embryopathie (DATE)

Sahar Mansour<sup>1,2,\*</sup>, Emma Baple<sup>1,3,\*</sup> und Christine M Hall<sup>1,4,\*</sup>

Journal of Hand Surgery (Fachzeitschrift für Handchirurgie)  
(Europäische Ausgabe)  
2019, Ausg. 44(1) 96–108  
© Der/Die Autor(en) 2018  
Richtlinien zur Weiterverwendung von Artikeln:  
sagepub.com/journals-permissions  
DOI: 10.1177/1753193418800631  
journals.sagepub.com/home/jhs  
[Logo: SAGE]

## Zusammenfassung

Eine Thalidomid-Embryopathie ist auf die Aufnahme von Thalidomid im ersten Trimester der Schwangerschaft zurückzuführen und verursacht verschiedene Arten von Anomalien unterschiedlicher Schweregrade, die alle Systeme betreffen. Die Befunde des Skelettsystems betreffen vor allem die Gliedmaßen, insbesondere die oberen Gliedmaßen und Hände. Immer häufiger werden verschiedene genetische Störungen mit ähnlichen angeborenen Defekten identifiziert. Es werden immer wieder neue Fälle von Missbildungen bekannt, die auf eine mögliche zurückliegende oder aktuelle Thalidomid-Exposition zurückzuführen sind. Ein unzureichender Nachweis der Einnahme, eine ausgeprägte phänotypische Variation und die Möglichkeit einer alternativen genetischen Erkrankung erschweren jedoch die Diagnose einer Thalidomid-Embryopathie. Wir stellen einen „diagnostischen Algorithmus für Thalidomid-Embryopathie“ (DATE) vor. Es handelt sich um eine Diagnosesoftware, die eventuell ein Punktesystem für die Wahrscheinlichkeit einer ursächlichen Thalidomid-Exposition bei angeborenen Defekten einer Person liefern sowie eine Differentialdiagnose anhand des Musters der Missbildung bieten kann.

## Schlagwörter

Thalidomid-Embryopathie, Teratogen, Gliedmaßen-Defekte, angeboren, Geburtsdefekte

Eingangsdatum: 8. Mai 2018; überarbeitet: 17. August 2018; akzeptiert: 23. August 2018

## Hintergrund

Die teratogenen Wirkungen von Thalidomid (α-N-Phthalimidoglutarimid) wurden bereits vor mehr als 50 Jahren erkannt. Das Ausmaß und der Schweregrad von menschlichen Geburtsdefekten aufgrund von Thalidomid in den späten 1950er und frühen 1960er Jahren waren und sind weiterhin beispiellos. Die gewonnenen Erkenntnisse führten zu einer erheblich verschärften Kontrolle der Freigabe neuer Medikamente und strengeren präklinischen Tests.

Thalidomid wurde von dem Pharmaunternehmen Chemie Grünenthal in Westdeutschland entwickelt und 1957 erstmals auf den Markt gebracht. Es wurde als Beruhigungs- und Schlafmittel zugelassen und bald häufig verschrieben. Seine Beliebtheit war teilweise darauf zurückzuführen, dass andere Beruhigungsmittel (vor allem Barbiturate) dieser Zeit im Falle einer Überdosis tödlich waren. Ein 100-Faches der üblichen Thalidomid-Dosis hingegen verursachte nur einen tiefen Schlaf ohne erkennbare Komplikationen bei der Genesung. Diese Eigenschaften sollten es zu einer geeigneten Behandlung gegen Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft machen. Zum Zeitpunkt der Markteinführung war Thalidomid nicht auf pränatale Toxizität getestet worden. Dies war weder eine Zulassungsvoraussetzung zu dieser Zeit, noch gab es etablierte Protokolle für derartige Tests. Es bleibt umstritten, inwieweit den Herstellern andere Aspekte einer Toxizität von Thalidomid zum Zeitpunkt der Markteinführung bekannt waren. Das Medikament wurde in Australien, Kanada, Japan, Brasilien und mehreren europäischen Ländern zugelassen. In Westdeutschland konnte es rezeptfrei als Mittel gegen Erkältung käuflich erworben werden. Im Vereinigten Königreich (UK) war es überwiegend nur verschreibungspflichtig erhältlich, jedoch trotzdem allgemein verfügbar und ein Bestandteil vieler Präparate.

<sup>1</sup>Molecular and Clinical Sciences Institute, St George's University of London, London, UK

<sup>2</sup>SW Thames Regional Genetics Service, St George's Healthcare NHS Trust, London, UK

<sup>3</sup>Medical Research, University of Exeter Medical School, Exeter, UK

<sup>4</sup>Emeritus of Department of Radiology, Great Ormond Street Children's Hospital, London, UK

\*Authors contributed equally

### Corresponding Author:

Sahar Mansour, Clinical Genetics, SW Thames Regional Genetics Service, St George's University of London, London SW17 0RE, UK.  
Email: smansour@sgul.ac.uk

In den Vereinigten Staaten von Amerika (USA) wurde das Medikament aufgrund von Bedenken während des Zulassungsprozesses hinsichtlich einer peripheren Neuropathie als potenzielle Nebenwirkung nicht zugelassen.

Zwischen 1958 und dem Spätjahr 1961 bemerkten einige Geburtshelfer und Kinderärzte in verschiedenen Ländern einen Anstieg der Prävalenz von Kindern, die mit ungewöhnlichen angeborenen Anomalien, die insbesondere die Gliedmaßen betrafen, zur Welt kamen. Wiedemann (1961) deutete zunächst an, dass die Ursache ein exogener Faktor wäre, konnte diesen jedoch nicht identifizieren. Er bemerkte, dass die Erscheinung bis zur westdeutschen Grenze reichte, Ostdeutschland davon nicht betroffen war und dass der Anstieg an vielen Orten gleichzeitig begann. Mehrere westdeutsche Ärzte untersuchten ebenfalls die Epidemie; Lenz (1961) führte jedoch umfangreiche Untersuchungen durch, einschließlich des Besuchs und der Befragung betroffener Familien. Anhand seiner Arbeit konnte schließlich die Ursache dieser Geburtsdefekte festgestellt werden: die frühzeitige Exposition gegenüber Thalidomid. Im gleichen Monat kam McBride (1961), ein Geburtshelfer in Australien, zu derselben Schlussfolgerung. In den meisten Ländern wurde das Medikament im Spätjahr 1961 vom Markt genommen, in manchen Ländern jedoch erst Mitte 1962 oder später. Nach der Zurücknahme gab es einen drastischen Abfall der Inzidenz dieser angeborenen Defekte, der zur Basalrate zurückführte (Smithells, 1963).

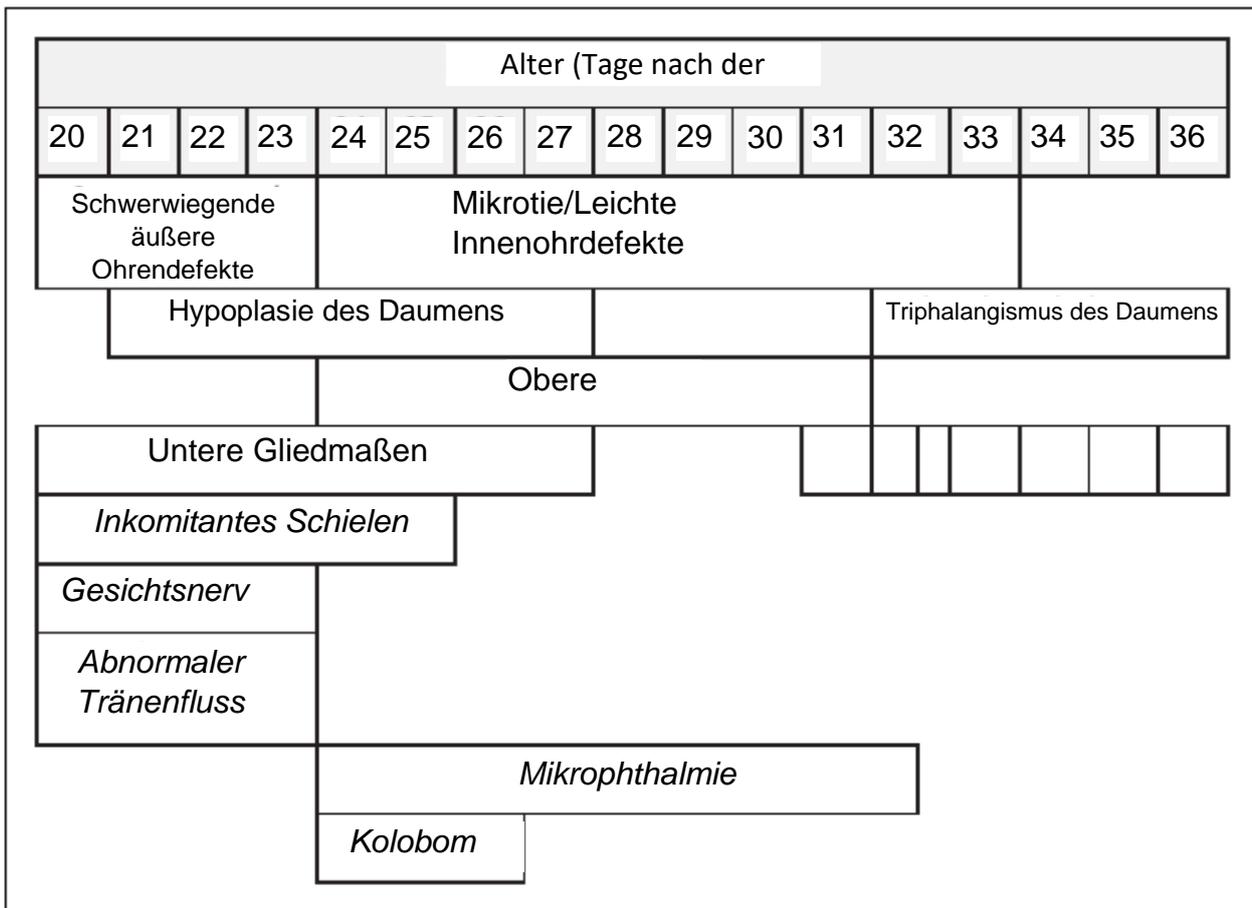
Thalidomid wurde im Vereinigten Königreich von April 1958 bis November 1961 vertrieben und die meisten betroffenen Kinder wurden zwischen Januar 1959 und August 1962 geboren. Einige Tabletten blieben jedoch im Umlauf und spätere Fälle wurden noch im Mai 1963 berichtet. Thalidomid war in verschiedenen Ländern unterschiedlich lange erhältlich. In Spanien wurde seine Anwendung beispielsweise erst 1969 untersagt. Berichten zufolge traten teratogene Wirkungen nach einer einzigen Dosis von 100 mg auf (UK Teratology Information Service, 2015). Mehr als 2000 Kinder wurden im Vereinigten Königreich mit ähnlichen Defekten geboren. Die Hälfte von ihnen starben in den ersten Lebensmonaten. Zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Textes sind 468 identifizierte Betroffene noch am Leben. Es bestand die nahezu absolute Gewissheit der ursächlichen teratogenen Wirkung des Medikaments bei denjenigen Kindern, deren Mütter während des empfindlichen Zeitraums nachweislich Thalidomid eingenommen hatten. Bei bis zu 50 % der Begünstigten der UK Thalidomide Trust haben die Mütter jedoch die wissentliche Einnahme von Thalidomid bestritten (Smithells und Newman, 1992). Eine kurz nach dem Ereignis in Deutschland durchgeführte retrospektive Analyse befand sowohl positive als auch negative Erinnerungen für häufig unzuverlässig (Lenz und Knapp, 1962).

Trotz der Bedenken bezüglich einer Thalidomid-Embryopathie (TE) wurde das Medikament 1965 aufgrund seiner signifikanten immunmodulatorischen Eigenschaften zur Behandlung von Erythema nodosum leprosum in mehreren Ländern erneut auf den Markt gebracht. Thalidomid wird aktuell zur Behandlung von onkologischen, dermatologischen, gastrointestinalen und infektiösen Erkrankungen in vielen Ländern der Welt eingesetzt. Im Vereinigten Königreich ist es derzeit zur Behandlung von multiplem Myelom bei Patienten über 65 Jahren, die für eine Chemotherapie ungeeignet sind, und zur Behandlung der Hautläsionen bei Erythema nodosum leprosum zugelassen. Alle Patienten, Verschreiber und Apotheken im Vereinigten Königreich müssen vor der Verschreibung des Medikaments registriert sein und die Patienten beider Geschlechter müssen die Programme der Arzneimittelunternehmen zur Schwangerschaftsverhütung befolgen (UK Teratology Information Service, 2015). Dieser erneute Einsatz von Thalidomid in der medizinischen Praxis führte trotz der streng regulierten Ausgabe des Medikaments zu neuen Berichten von TE, insbesondere aus Brasilien. Wie zuvor fehlt häufig ein Nachweis der Einnahme des Medikaments während der frühen Schwangerschaft, um die Geburtsdefekte überzeugend der TE zuzuschreiben (Castilla et al., 1996; Schuler- Faccini et al., 2007; Vianna et al., 2011).

Bei den wenigsten Personen mit einer nachgewiesenen Vorgeschichte einer Thalidomid-Einnahme der Mutter während der kritischen Phase der Embryonalentwicklung, einem für diese Expositionszeit typischen Muster der Missbildungen bei der Geburt und keiner verbundenen familiären Vorgeschichte ähnlicher Missbildungen besteht kein Zweifel an der Diagnose einer TE. In den Fällen, in denen diese Kriterien nicht erfüllt sind, entstehen potenzielle Diagnoseschwierigkeiten. Die Definition der Wirkungen von Thalidomid ist schwierig, weil viele strukturelle Anomalien ähnliche Erscheinungsbilder haben wie andere genetische oder teratogene Störungen. Selbst bei eindeutigen Fällen von TE waren die Erscheinungsformen der Exposition unterschiedlich, hingen teilweise von der Expositionsdauer ab (Abbildung 1) und sind auch darauf zurückzuführen, dass wahrscheinlich stochastische Effekte von anderen genetischen und umweltbedingten Einflüssen vorhanden sind.

Es kommt erschwerend hinzu, dass Berichten zufolge einige Personen mit diagnostizierter TE auch Kinder mit ähnlichen angeborenen Defekten bekommen haben und dies zur Spekulation führte, dass Thalidomid möglicherweise mutagen ist (McBride, 1994). Experimentelle Nachweise haben jedoch überzeugend gezeigt, dass Thalidomid keine mutagene Wirkung hat (Ashby et al., 1997) und aktuellere humangenetische Daten unterstützen die Schlussfolgerung, dass kein Nachweis einer generationsübergreifenden Wirkung vorliegt. Fälle von vermutetem „familiärem Thalidomid-Syndrom“ waren nachweislich Phänokopien (ähnliche Missbildungsmuster) aufgrund anderer genetischer Erkrankungen wie z. B. des Holt-Oram-Syndroms oder des Okhiro-Syndroms (Kohlhase et al., 2003; Van Regemorter et al., 1982).

Dieser Überblick beschreibt die klinischen und radiografischen Merkmale der TE und die Entwicklung einer Diagnosesoftware basierend auf ihren besonderen Merkmalen und diskutiert außerdem die genetischen Syndrome mit ähnlichen Missbildungen.



**Abbildung 1.** Das Schwangerschaftsalter der Thalidomid-Empfindlichkeit für Gliedmaßen- und kraniofaziale Defekte. Die Erkenntnisse zahlreicher Studien werden zusammengefasst (modifiziert von Lenz und Knapp, 1962). Der kritische Zeitraum für die teratogenen Wirkungen von Thalidomid liegt zwischen 34-50 Tagen nach dem ersten Tag der letzten Menstruationsblutung (20-36 Tage nach der Befruchtung). Defekte der Augen und des Gesichtsnervs (kursiv dargestellt) beziehen sich auf die Erkenntnisse der schwedischen Thalidomid-Studie (1987-1989), die von Miller und Stromland 1999 in Tetralogy veröffentlicht wurden.

Es wird erwartet, dass dies der Weiterentwicklung der Diagnosekriterien und der Beseitigung der Ungewissheit hinsichtlich der Diagnose bei manchen Personen und ihren Familien dient. In diesem Überblick sollen nicht die potenziellen Mechanismen der Thalidomid-Teratogenität behandelt werden, da diese Thema eines anderen Artikels sind (Vargesson et al. 2015, 2018).

### Klinische und radiografische Merkmale der TE

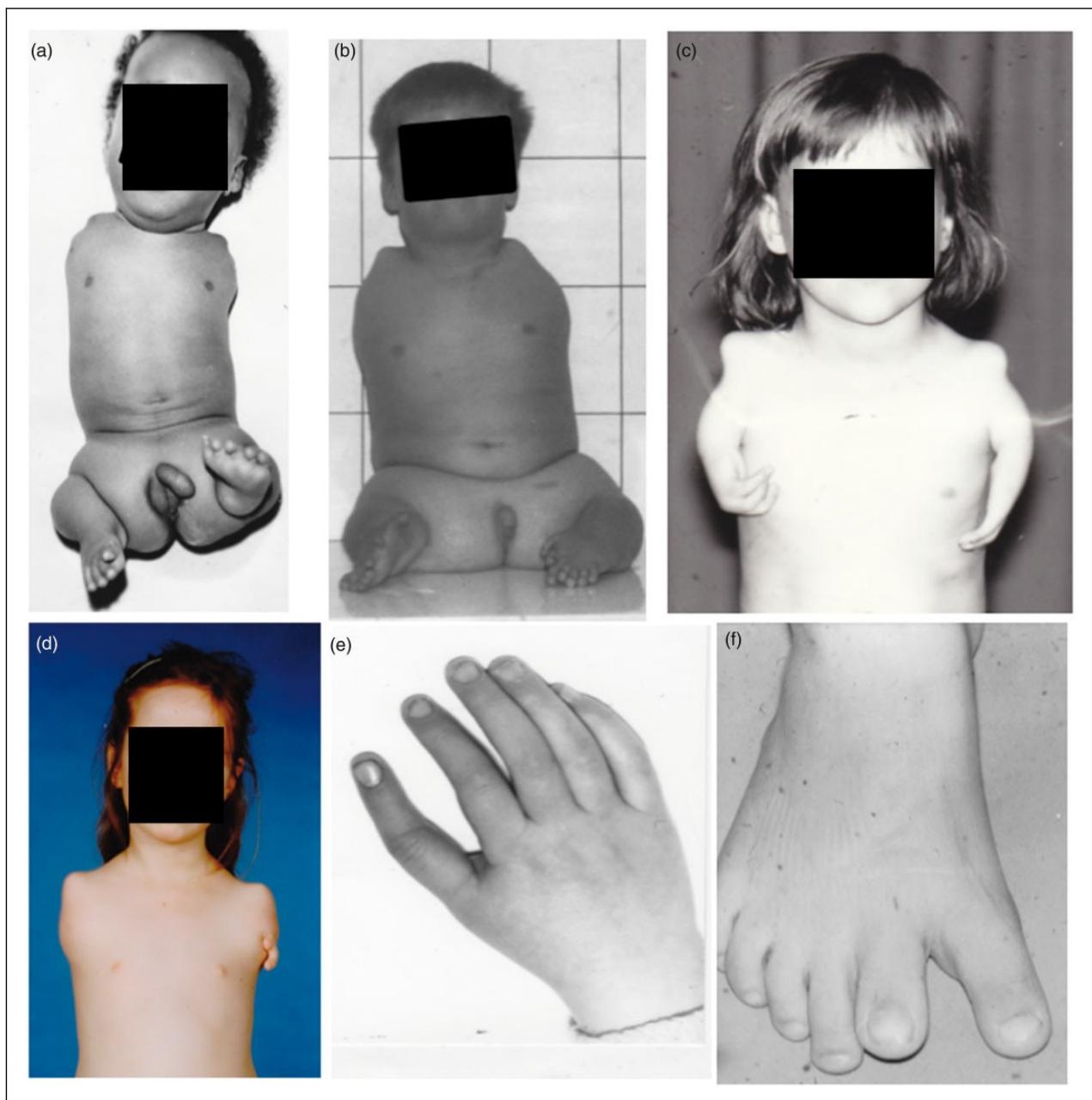
Hier werden die typischen angeborenen Missbildungen beschrieben, die mit einer pränatalen Thalidomid-Exposition im Zusammenhang stehen.

Am häufigsten sind die oberen Gliedmaßen und Hände betroffen (87 %, wobei in 94 % der Fälle die Missbildungen beidseitig auftreten). Die schwerwiegendsten Missbildungen sind Amelie (vollständiges Fehlen der Gliedmaße) oder Phokomelie (Fehlen von Zwischenteilen der Gliedmaße, jedoch mit einigen vorhandenen Fingern). Alle übrigen Röhrenknochen nehmen möglicherweise ungewöhnliche Formen an, mit einer Hypoplasie oder dem Fehlen des proximalen Humerus in Verbindung mit entsprechenden hypoplastischen Veränderungen der Gelenkpfanne. Üblicherweise wirken das Schlüsselbein und der Akromion-Fortsatz lang und lassen das Erscheinungsbild einer „hervorstehenden“ Schulter entstehen. Dies ist ein wichtiger Befund, da er im Gegensatz zu anderen Syndromen mit angeborenen Missbildungen der oberen Gliedmaße wie dem Holt-Oram-Syndrom steht, bei denen die Schultern üblicherweise abfallend sind. Gelegentlich können Verbindungen im Ellbogengelenk vorliegen, die entweder längsgerichtet (humeroradial oder humeroulnar) oder transversal (radioulnar) sind. Im Unterarm bestehen überwiegend präaxiale Anomalien wie eine Hypoplasie oder das Fehlen der Speiche, die einen radialen längsgerichteten Defekt entstehen lassen. Die

Elle kann neben dem radialen Defizit eine Fehlbildung aufweisen, was zu einer Verdickung und Beugung führt. Primäre postaxiale Defekte sind kein übliches Merkmal der TE (Abbildungen 2 und 3).

Am Handgelenk fehlen möglicherweise die Handwurzelknochen auf der radialen Seite (Vieleckbein und Kahnbein) oder es können entweder transversale Verbindungen der proximalen oder distalen Reihen oder längs zwischen den Reihen bestehen; diese längsgerichtete Verbindung wird nur selten bei anderen Erkrankungen beobachtet. Die Hand weist möglicherweise einen präaxialen Defekt mit Hypoplasie oder Fehlen des Daumens und Thenar-Hypoplasie auf, kann auch triphalangeal sein, ist jedoch selten dupliziert (Abbildungen 2 und 4).

Die Befunde der unteren Gliedmaßen sind analog zu den an den oberen Gliedmaßen beobachteten, Änderungen sind jedoch seltener mit 40 % der betroffenen Patienten, von denen 84 % beidseitig sind. Die Beteiligung der unteren Gliedmaße ist üblicherweise mit Missbildungen der oberen Gliedmaßen verbunden und die Erscheinungsbilder sind üblicherweise eine Amelie oder Phokomelie der unteren Gliedmaße. Ähnlich wie bei den oberen Gliedmaßen, ist die proximale femorale Hypoplasie mit einer Hypoplasie des Acetabulums verbunden und es bestehen selten Verbindungen mit dem Kniegelenk.



**Abbildung 2.** (a) Beidseitige Amelie der oberen Gliedmaße und Phokomelie der unteren Gliedmaße. Es liegt ein linksseitiger Mikrophthalmus vor. (b) Beidseitige Amelie der oberen Gliedmaße und Phokomelie der unteren Gliedmaße

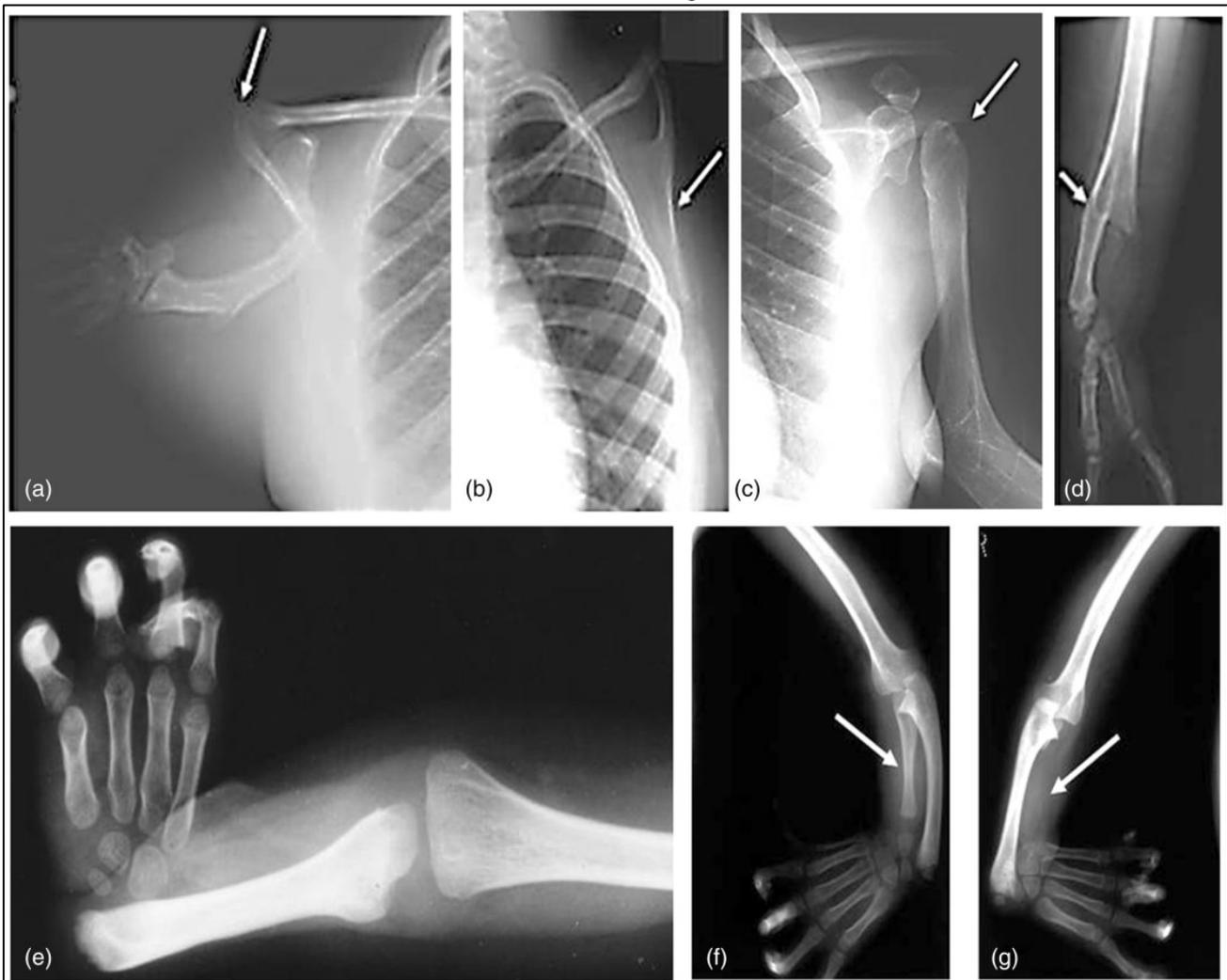
mit präaxialer Polydaktylie. Es liegt ein Kryptorchismus vor. (c) Beidseitige spitze Schultern und Phokomelie mit fehlenden Daumen. Es liegt eine linksseitige Mikrotie vor. (d) Amelie der rechten oberen Gliedmaße und Phokomelie links. (e) Triphalangealer Daumen. (f) Präaxiale Polydaktylie eines hypoplastischen Hallux.

Eine präaxiale Hypoplasie oder ein Fehlen der Tibia tritt zusammen mit dem relativ guten Erhalt der Fibula auf, obwohl diese gebogen und aufwärts disloziert sein könnte. Eine Hypoplasie der Tibia führt zu einem Klumpfuß analog zum radialen längsgerichteten Defekt der oberen Gliedmaße.

Es können Tarsal-Verbindungen vorliegen, im Gegensatz zu den Händen weisen die Füße jedoch eher eine präaxiale Polydaktylie als eine Hypoplasie oder das Fehlen des Hallux auf (Abbildung 2). Die weiteren Zusammenhänge der TE umfassen u. a. kraniofaziale, kardiale, gastrointestinale und renale Missbildungen, entsprechend der Zusammenfassung in den Tabellen 1 und 2.

### Entwicklung der Diagnosesoftware

Das Erscheinungsbild der TE ist unterschiedlich. Frühere Berichte sind trotz ihres großen Umfangs nicht vollständig in Bezug auf die Beschreibung der klinischen Merkmale oder radiologischen Befunde im Einzelfall (Smithells und Newman, 1992). Unweigerlich haben einige der als TE beschriebenen Fälle wahrscheinlich eine alternative Diagnose.



**Abbildung 3.** (a) Das Schlüsselbein und das relativ lange Akromion bilden die typische spitze Schulter. Es liegt eine Phokomelie mit nur einem verbundenen Röhrenknochen (Pfeil) vor. (b) Es liegt eine Amelie vor. Die Schulterblattgelenkpfanne fehlt/ist hypoplastisch (Pfeil). (c) Der proximale Humerus ist hypoplastisch (Pfeil). Der Hals des Schulterblatts ist schmal und es besteht ein abnormaler, separater Rabenschnabelfortsatz. Es liegt eine Verbindung zum Ellbogen vor. (d) Es liegt eine humeroulnare Verbindung mit fehlender Speiche und Oligodaktylie vor. (e) Die Speiche fehlt und es liegt ein radialer längsgerichteter Defekt vor. Der Daumen und mehrere Handwurzelknochen fehlen. (f) Die Speiche ist hypoplastisch und die Elle gebogen (Pfeil). Der Daumen fehlt. (g) Die Speiche fehlt und der Daumen ist nicht vorhanden.

In Vorbereitung auf den diagnostischen Algorithmus für Thalidomid-Embryopathie (DATE) wurden zurückliegende und aktuelle Publikationen sowie eine Reihe von Röntgenbildern einiger vermuteter TE-Fälle im Vereinigten Königreich untersucht. Drei frühe deutsche Artikel, in denen berichtet wurde, dass die nachweisliche Einnahme von Thalidomid im ersten Trimester zu betroffenen Kindern führte, wobei insgesamt 142 Fälle analysiert wurden (Kreipe, 1967; Lenz und Knapp, 1962; Nowack, 1965). In diesen Artikeln werden die individuellen Fälle ausführlich beschrieben und die klinischen Befunde lückenlos dokumentiert. Des Weiteren wurden zusätzliche Daten aus anderen Studien verwendet; insbesondere die im Rahmen der schwedischen Studien (Miller und Stromland, 1999, 2011; Stromland und Miller, 1993) erkannten speziellen Augen- und Gesichts-Missbildungen und die Anomalien der Ohren (Tanaka, 1987; Reports on Public Health and Medical Subjects, 1964). Bei der Einbindung dieser Informationen wurde eine Liste der klinischen und radiologischen Merkmale in Verbindung mit bekannter TE erarbeitet und diese wurden wie folgt (ausführliche Erklärung in Tabelle 1) vier Kategorien zugewiesen.

- Typisch für und äußerst auf TE hinweisend (d. h. wesentliche Merkmale) (Diese Befunde werden selten in der Gesamtbevölkerung oder bei genetischen Missbildungs-Syndromen beobachtet.)



**Abbildung 4.** (a) Verbindung der proximalen Reihe der Handwurzelknochen (Pfeil). Spitze, hervorstehende Schulter (Akromion und Schlüsselbein) und abnorm geformter Humerus. Es liegt eine teilweise Verbindung der Elle und Speiche vor. Der Daumen fehlt. (b) Fehlendes Kahnbein (Pfeil). Das distale Ende der Speiche ist kurz und der Daumen hypoplastisch. (c) Verbindung der proximalen Reihe der Handwurzelknochen und zwischen dem Kahnbein, Vieleckbein und Trapezoid (Pfeil). (d) Hypoplastischer Daumen (Pfeil). (e) und (f) Hypoplastische triphalangeale Daumen (Pfeile).

- Typisch, aber nicht TE-spezifisch (d. h. häufig bei Patienten mit TE beobachtet, jedoch auch bei anderen genetischen Missbildungs-Syndromen beobachtet).
- Häufige, gelegentlich mit TE verbundene Missbildung (d. h. Missbildungen, die recht häufig in der allgemeinen Bevölkerung auftreten und andere Syndrome, die jedoch auch bei TE beobachtet werden).
- Nicht mit TE verbundene Merkmale.

Das erste Kriterium für die Aufnahme in die Analyse hängt vom Wohnsitzland während der Schwangerschaft und dem entsprechenden Geburtsjahr (in dem eine Thalidomid-Exposition

möglich war, zum Beispiel 1959 bis 1962 im Vereinigten Königreich) sowie einer negativen familiären Vorgeschichte in Bezug auf ähnliche Probleme ab. Anhand der klinischen und radiografischen Befunde wurde basierend auf den oben benannten Kategorien ein numerisch gewichtetes Punktesystem für jedes TE-Merkmal entwickelt und jedem Patienten eine Punktzahl zugewiesen. Darüber hinaus können mehrere Merkmale möglicherweise gleichzeitig auftreten und bei Feststellung im Rahmen dieser Einstufung zu einer höheren Punktzahl führen (es lag zum Beispiel eine starke Verbindung zwischen der Gesichtslähmung und der Duane-Anomalie der Augen vor). Sämtliche Befunde in der Gruppe „Nicht mit TE verbundene Merkmale“ deuteten darauf hin, dass eine DATE-Bewertung für diesen Patienten nicht angemessen und die Diagnose wahrscheinlich nicht TE lauten würde. Jeder Patient erreicht basierend auf der Kombination der gewichteten Punktzahlen aller abnormalen Befunde eine individuelle Punktzahl. Die endgültige Punktzahl gibt die Wahrscheinlichkeit der TE-Erkrankung eines Patienten an und diese Punktzahlen können in drei Kategorien unterteilt werden:

- wahrscheinlich;
- möglich; oder
- unwahrscheinlich.

**Tabelle 1.** Merkmal der TE.

Körperstelle/Organ	Klassisch TE-typisch und äußerst auf TE hinweisend (tritt selten anderweitig auf)	Nichtspezifische Merkmale der TE (treten sowohl bei TE als auch bei anderen Erkrankungen auf)	Häufige, gelegentlich mit TE verbundene Missbildung	Nicht mit TE verbunden
Obere Gliedmaße	Amelie Phokomelie Defekt des proximalen Humerus Abnormale Knochenform des Humerus	Präaxiale Gliedmaßendefekte/radialer Strahlendefekt Oligodaktylie		Isolierte postaxiale Gliedmaßendefekte Isolierte einseitige Gliedmaßendefekte Terminale transversale Gliedmaßendefekte Phokomelie mit normaler Hand-Ektrodaktylie
Daumen		Fehlender, hypoplastischer Daumen/triphalangealer Daumen Hypoplastischer Daumenballen		
Schultergürtel	Dislozierbare Schulter Abnormaler Schultergürtel Spitze Schulter – vorspringendes Schulterreckgelenk			
Radiologische Merkmale	Verbindung von Röhrenknochen – Längsschnitt humeroradial; humeroulnar Speiche: abnormale Knochenform Handwurzelknochen; Verbindung; abnormale Form; reduzierte Anzahl Langer Akromion-Fortsatz Glenoid-Defekt	Transversale Verbindung von Röhrenknochen Radioulnare Synostose		
Untere Gliedmaße	Proximaler fokaler Femurdefekt Amelie der unteren Gliedmaße Phokomelie	Präaxiale Polydaktylie Kurze/Fehlende/Gebeugte Tibia Fibulaluxation im Knie	Hüftluxation Dislozierbare Knie, angeborener Defekt der Kreuzbänder Instabiles Sprunggelenk Spitzfußstellungen	Isolierte Fibula-Anomalien (kurz, fehlt, gebogen [postaxialer Defekt])
Radiologische Merkmale		Verbindung von Sprungbein und Fersenbein Anomalien des großen Zehs – fehlt/hypoplastisch/kurz Triphalangismus; Doppelung Gesichts-Hämangiom Gesichtslähmung (einseitig > beidseitig)		

(Forts.)

Tabelle 1. Fortsetzung

Körperstelle/Organ	Klassisch TE-typisch und äußerst auf TE hinweisend (tritt selten anderweitig auf)	Nichtspezifische Merkmale der TE (treten sowohl bei TE als auch bei anderen Erkrankungen auf)	Häufige, gelegentlich mit TE verbundene Missbildung	Nicht mit TE verbunden
Ohren	Anotie Mikrotie	Taubheit Halbrunde Gehörgang-Anomalie/Gehörgangatresie oder -verengung		
Augen	Duane-Anomalie	Kolobom Krokodilstränen Anophthalmus/Mikrophthalmus	Myopie; Sehschwäche; Ptose; Quinte/Amblyopie	
Mundbereich			Lippen- und Gaumenspalte Uvula bifida Kleiner Unterkiefer Lähmung des Gaumensegels Fehlende Zähne/überladenes Gebiss	
Brustkorb		Zweilappiger rechter Lungenflügel Speiseröhren-Atresie	Rippen-Anomalien	
Wirbelsäule			Spondylolyse/-listhesis L5	Spina bifida Sakralagenesie
ZNS			Sprachverzögerung Epilepsie	
Herz		Persistierender Ductus arteriosus Ventrikelseptumdefekt Atriumseptumdefekt Fallot-Tetralogie Situs inversus/konotrunkale Anomalien		
Harnwege		Nierenmissbildung (jeglicher Art) Megaureter; VUR; träge Blase RV-Fistel, UV-Fistel		
Genitalien – innen		Fehlende Gonaden Vaginalseptum/Atresie	Unterbrochener Samenleiter, Eileiter Uterus bicornis	
Genitalien – außen		Mikropenis; Hodensack-Hypospadie/labiale Hypoplasie		
Magen-Darm-Trakt	Duodenalatresie/-stenose Fehlende Gallenblase	Speiseröhren-Atresie/TOF Analatresie/-stenose	Pylorusstenose Meckel-Divertikel Fehlender Appendix Leistenbruch	

TE: Thalidomid-Embryopathie; VUR: vesiko-ureteraler Reflux; RV: rektovaginal; UV: urethrovaginal; TOF: Tracheo-ösophageale Fistel.

**Tabelle 2.** Zusammenfassung der Differentialdiagnosen und empfohlenen Untersuchungen.

Körperstelle/Organ	Anomalie	Differentialdiagnose	Zusätzliche Merkmale	Empfohlene Untersuchungen
<b>Missbildungen der oberen Gliedmaße</b>				
Obere Gliedmaße	Radialer Strahlendefekt	Holt-Oram-Syndrom	Atriumseptumdefekte/Erregungsleitungsdefekte	<b>TBX5</b>
		Townes-Brocks-Syndrom	Analstenose/-atresie/Taubheit/Nierenmissbildung	<b>SALL1/SALL4</b>
		Okihiro-Syndrom TAR-Syndrom	Duane-Anomalie Thrombozytopenie/Kuhmilchintoleranz	<b>SALL1/SALL4</b> <b>Array-CGH (1q2 Deletion)</b>
		VACTERL-Assoziation	Angeborene Herzkrankheit; Wirbelsegmentationsdefekte; Analatresie; Nierenmissbildungen	<b>Keine spezifischen Tests verfügbar</b>
Schultern	Amelie/Phokomelie	Triphalangealer Daumen Roberts-Syndrom		<b>ZRS-Mutationen</b> Vorzeitige Zentromer-Separation/ESCO2
		TAR-Syndrom Femur-Fibula-Ulna-Syndrom Holt-Oram-Syndrom		<b>Array-CGH (1q2 Deletion)</b> <b>Keine</b> <b>TBX5</b>
		Gliedmaßen/Becken-Hypoplasie/Aplasie-Syndrom WL-Symphalangismus-Brachydaktylie-Syndrom	<b>Familienvorgeschichte/Blutsverwandtschaft</b>	<b>WNT7a</b>
		Verbindung von Röhrenknochen – Längsschnitt/Verbindung der Handwurzelknochen		<b>NOGGIN</b> <b>GDF5</b>
Sonstiges		<b>TE-spezifisch</b> (Holt-Oram-Syndrom weist eng stehende, abfallende Schultern auf)		
		<b>Poland-Anomalie</b>	Hypoplastischer Brustmuskel einseitig	<b>Keine</b>
<b>Missbildungen der unteren Gliedmaße</b>				
Untere Gliedmaße	Fokaler Femurdefekt	Femur-Fibula-Ulna-Syndrom	Schwierig zu unterscheiden, üblicherweise jedoch sehr asymmetrisch	<b>Keine</b>
		Proximaler femoraler fokaler Defekt		<b>Keine</b>

(Forts.)

Tabelle 2. Fortsetzung

Körperstelle/Organ	Anomalie	Differentialdiagnose	Zusätzliche Merkmale	Empfohlene Untersuchungen	
Gesichtsmerkmale Gesicht/Kopf	Amelie der unteren Gliedmaße	Femur-Hypoplasie, unübliche Fazies		Keine	
		Diabetes der Mutter	Vorgeschichte der Mutter	Keine	
		Roberts-Syndrom		Vorzeitige Zentromer-Separation/ ESCO2	
	Fibula-Aplasie/-Hypoplasie	Cornelia-de-Lange-Syndrom	Hypertelorismus/Lippen- und Gaumenspalte		<b>NIPBL/SMC1A/HDAC8</b>
		Okiihiro-Syndrom	Typische Fazies, Mikrozephalie, schwere Wachstumsverzögerung		<b>SALL1/SALL4</b>
	Anomalien des großen Zehs – fehlt/hypoplastisch, triphalangeal, Doppelung/präaxiale Polydaktylie	Femur-Fibula-Ulna-Syndrom	Duane-Anomalie		Keine
		Fetales Valproat-Syndrom	Asymmetrisch		
		Greig-Syndrom	Einnahme durch die Mutter		
	Verbindung von Sprungbein und Fersenbein	Tibiale Hemimelie-Polydaktylie	Makrozephalie		<b>GLI3</b>
		Klumpfuß	Überwiegend untere Gliedmaße		<b>PITX1</b>
Gesichtsmerkmale Gesicht/Kopf	Gesichts-Hämangiom	Werner-Syndrom			
		WL-Symphalangismus-Brachydaktylie-Syndrom		<b>NOGGIN</b> <b>GDF5</b>	
	Gesichts-Lähmung (einseitig > beidseitig)	Viele Syndrome	Wirbelsäulen-Anomalien		Array-CGH
		OVAS/Goldenhar/hemifaziale Mikrosomie	Epibulbäres Dermoid		
	Anotie/Mikrotie	CHARGE-Syndrom	Ohranhängsel		<b>CHD7</b>
		22q11 Mikrodeletion	Choanalatresie; Taubheit, genitale/renale Anomalien, geistige Behinderung		<b>FISH 22q11</b>
		OVAS/Goldenhar/hemifaziale Mikrosomie	Gaumenspalte		
Anophthalmus/Mikrophthalmus	Branchio-oto-renales Syndrom	Angeborene Herzkrankheit		Keine	
	Chromosomenanomalie	Wie oben		<b>SIX1/EYA1/SIX5</b>	
	Anophthalmie	Branchialfisteln/-zysten, Nieren-Anomalien		Array-CGH	
Mikrophthalmie	OVAS/Goldenhar	Häufig isoliert, keine Gliedmaßen-Anomalien		<b>SOX2, OTX2, CHX10</b>	
	Chromosomenanomalie	Wie oben		Keine Array-CGH	

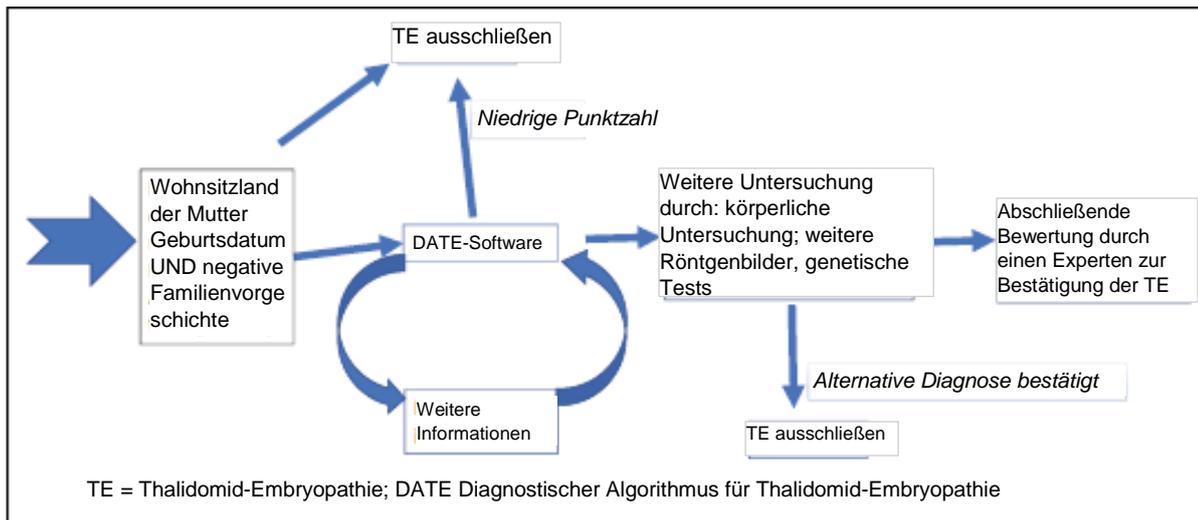
(Forts.)

**Tabelle 2.** Fortsetzung

Körperstelle/Organ	Anomalie	Differentialdiagnose	Zusätzliche Merkmale	Empfohlene Untersuchungen
Innere Missbildungen Brustkorb	Kolobom Krokodilstränen	Branchio-oto-renales Syndrom	Nierenanomalien Taubheit	<i>EYA1/SIX1/SIX5</i>
	Duane-Anomalie	Okihiro-Syndrom		<i>SALL1/SALL4</i>
	Speiseröhren-Atresie/tracheo- ösophageale Fistel	VACTERL-Assoziation	Wirbelsäulen-Anomalien Radiale Strahlendefekte Analatresie/-stenose Choanalatresie Taubheit Genitale Anomalien Nieren-Anomalien Geistige Behinderung	Keine
		CHARGE-Syndrom	Einnahme durch die Mutter Einnahme durch die Mutter Thrombozytopenie/Kuhmilchallergie Schwierig zu unterscheiden	Keine Keine Array-CGH (1q2 Deletion) <i>WNT7a</i>
Wirbelsäule	Sakralagenesie	Fetales Alkoholsyndrom Fetales Carbimazol TAR-Syndrom Gliedmaßen/Becken- Hypoplasie/Aplasie-Syndrom Diabetes der Mutter	Vorgeschichte eines Diabetes der Mutter	
Herz Harnwege	Angeborene Herzkrankheit Nierenmissbildung (jeglicher Art)	Verschiedene Syndrome Verschiedene Syndrome		
Magen-Darm-Trakt	Duodenalatresie/-stenose Analatresie/-stenose	Diabetes der Mutter VACTERL-Assoziation	Vorgeschichte eines Diabetes der Mutter Wie bisher	Kein spezifischer Test
		CHARGE-Syndrom	Wie bisher	<i>CHD7</i>

TAR: Thrombozytopenie-fehlender Radius-Syndrom; VACTERL: vertebral, anorektale Atresie, kardial, tracheo-ösophageale Atresie, radial/renal, Gliedmaßen-/Lungendefekt; ZRS: Sonic hedgehog-Regulierungssequenz; TE: Thalidomid-Embryopathie; OVAS: Okulo-vertebral-aurikulares Syndrom; CGH: vergleichende genomische Hybridisierung; CHARGE: Kolobom, Herzfehler, Analatresie, Nieren/Retardierung, Genital- und Ohrsyndrom; FISH: Fluoreszenz-In-Situ-Hybridisierung.

Verweis auf Bedingungen: Genetics Home Reference, US National Library of Medicine (NLM) <http://ghr.nlm.nih.gov/>



**Abbildung 5.** Ablauf der Bewertung eines Patienten mit möglicher TE.

Basierend auf diesen drei Kategorien ist vor der endgültigen diagnostischen Schlussfolgerung möglicherweise eine weitere Untersuchung von „wahrscheinlich“ oder „möglich“ in Form von genetischen Tests indiziert (Abbildung 5).

### Differentialdiagnose

Viele Syndrome wurden jetzt als potenzielle Phänokopien (ein ähnliches Muster von Missbildungen) von TE anerkannt. Einige dieser Missbildungs-Syndrome können mittlerweile mithilfe von Gentests genau diagnostiziert werden. Tabelle 2 fasst die wesentlichen klinischen und radiologischen Merkmale der TE, die anderen Erkrankungen mit den gleichen Geburtsdefekten und die verfügbaren Diagnostiktests für die spezifische Erkrankung zusammen.

In der DATE-Software identifiziert jedes TE-Merkmal die genetischen und angeborenen Erkrankungen mit den meisten phänotypischen Überschneidungen und beschreibt die Merkmale, die der Unterscheidung dienen. Die Software und Punktzahlengrenzen des DATE befinden sich aktuell in der Entwicklung und werden zur Einsicht im Web zur Verfügung gestellt.

### Besprechung

Trotz 50-jähriger Forschung bleibt der Mechanismus, mit dem Thalidomid die menschliche Embryonalentwicklung stört, weitgehend spekulativ. Mehrere Möglichkeiten konnten signifikant experimentell nachgewiesen werden, jedoch ist keine endgültiger und gesamtheitlicher Natur. Derzeitige mechanistische Erkenntnisse sind weder informativ noch hilfreich für die Diagnose einer TE. Trotz der umfangreichen medizinischen Informationen zu Thalidomid liefern die meisten Berichte zu Personen mit solchen angeborenen Defekten nur begrenzte klinische und radiologische Einzelheiten und viele radiologische Nachweise sind mittlerweile leider nicht mehr verfügbar. Selbst umfangreiche Studien wie z. B. aus Japan (Kida, 1987) sind heutzutage nur begrenzt wertvoll. In vielen Studien wird die Thalidomid-Einnahme häufig vermutet, ein tatsächlicher Nachweis der Einnahme ist allerdings selten vorhanden. Es besteht kein Zweifel daran, dass genetische und umweltinduzierte Missbildungen im Zeitraum von 1956 bis 1963 mit ihrer üblichen Häufigkeit auftraten und einige davon als TE berichtet werden, wodurch die Genauigkeit vorheriger Berichte beeinträchtigt wird. Einige bei TE vorliegende Anomalien treten nicht selten in der Gesamtbevölkerung auf. Deshalb ist es äußerst schwierig, den kausalen Zusammenhang festzustellen, wenn diese Defekte einzeln auftreten.

Klare Fortschritte wurden bei der Identifizierung der Gene erzielt, die im Falle einer Mutation Syndrome verursachen, die eine phänotypische Überschneidung mit der TE aufweisen (Tabelle 2). Diese genetischen Mutationen sind wahrscheinlich die Ursache eines erheblichen Anteils der Fälle, die in der Vergangenheit irrtümlich als TE klassifiziert wurden. Theoretisch würden wichtige Erkenntnisse gewonnen werden, wenn sich alle lebenden, von Thalidomid betroffenen Personen einer vollständigen klinischen, radiologischen und genetischen Untersuchung unterziehen würden; doch dies ist natürlich unmöglich und moralisch fragwürdig. In jedem Fall werden radiologische und andere Merkmale durch Operation, Alterung und Abnutzung undeutlich gemacht. Bei neu auftretenden Fällen sollten jedoch umfangreiche Untersuchungen möglich sein. Wie in diesem Artikel beschrieben, gibt es ein charakteristisches Missbildungs-Muster bei TE. Einige Missbildungen wie z. B. die „spitze Schulter“ werden selten bei anderen Störungen beobachtet. Einige Merkmale wie isolierte postaxiale Defekte werden bei TE nie beobachtet. Eindeutige Definitionen des Phänotyps unterstützen die präzise Diagnose und können schließlich zu einem besseren Verständnis des zugrundeliegenden Mechanismus führen.

In der Praxis kann ein Arzt die klinischen Angaben seiner Patienten eingeben und die DATE-Software ermittelt die Wahrscheinlichkeit des kausalen Zusammenhangs zwischen den Missbildungen des Patienten und Thalidomid. Die Präzision dieser Bewertung hängt zweifellos von den vom Arzt angegebenen Informationen ab. Die Software fungiert deshalb vielmehr als Unterstützung der Diagnose und nicht als eigenständiger Test (Abbildung 5).

Die Anwendung des DATE in Verbindung mit zielgerichteten genetischen Analysen führt zu einer höheren Verlässlichkeit der präzisen TE-Diagnose und zum Ausschluss anderer phänotypisch ähnlicher Erkrankungen. Dies dient der Bestimmung der finanziellen Entschädigung dieser Personen, der Bereitstellung präziser Informationen zum Risiko des Wiederauftretens bei Nachkommen und dem Verständnis des natürlichen Verlaufs dieser Störung.

**Danksagungen** Wir bedanken uns bei Dr. Claus Newman für die großzügige Weitergabe seiner Erfahrung und die Verwendung von Bildaufnahmen aus der Vergangenheit. Wir danken der Hilfsorganisation Thalomid Trust des Vereinigten Königreichs für die Förderung und Unterstützung bei der Entwicklung des Algorithmus und für die Bereitstellung der Bildaufnahmen der Abbildungen 2, 3 und 4. Wir bedanken uns auch für die Anerkennung des DATE durch die Weltgesundheitsorganisation.

**Erklärung zu Interessenskonflikten** Die Autoren erklären, dass in Bezug auf Recherche, Urheberschaft und/oder Veröffentlichung dieses Artikels keine Interessenkonflikte bestehen.

**Finanzierung** Die Autoren legen den Erhalt der folgenden finanziellen Unterstützung für die Recherche, Urheberschaft und/oder Veröffentlichung dieses Artikels offen: Diese Arbeit wurde von UK Thalomid Trust unterstützt.

## Literaturverzeichnis

- Ashby J, Tinwell H, Callander RD et al. Thalidomide: lack of mutagenic activity across phyla and genetic endpoints. *Mutat Res.* 1997, 396: 45–64.
- Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology.* 1996, 54: 273–7.
- Kida M (Ed.) *Thalidomide embryopathy in Japan.* Tokyo, Kodansha, 1987.
- Kohlhase J, Schubert L, Liebers M et al. Mutations at the SALL4 locus on chromosome 20 result in a range of clinically overlapping phenotypes, including Okhiro syndrome, Holt-Oram syndrome, acro-renal-ocular syndrome, and patients previously reported to represent thalidomide embryopathy. *J Med Genet.* 2003, 40: 473–8.
- Kreipe U. Missbildungen innerer Organe bei Thalidomidembryopathie. Ein Beitrag zur Bestimmung der sensiblen Phase bei Thalidomideinnahme in der Frühschwangerschaft. *Arch Kinderheilkd.* 1967, 176: 33–60.
- Lenz W. Kindliche Missbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidität? *Dtsch Med Wochenschr.* 1961, 52: 2555–6.
- Lenz W, Knapp K. [Thalidomide embryopathy]. *Dtsch Med Wochenschr.* 1962, 87: 1232–42.
- McBride W. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961, 278: 1358.
- McBride WG. Thalidomide may be a mutagen. *BMJ.* 1994, 308: 1635–6.
- Miller MT, Stromland K, Ventura L. Congenital aberrant tearing: a re-look. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2008, 106: 100–15.
- Miller MT, Stromland KK. Teratogen update: thalidomide: a review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Tetralogy.* 1999, 60: 306–21.
- Miller MT, Stromland KK. What can we learn from the thalidomide experience: an ophthalmologic perspective. *Curr Opin Ophthalmol.* 2011, 22: 356–64.
- Nowack E. Die sensible Phase bei der Thalidomid-Embryopathie. *Humangenetik.* 1965, 1: 516–36.
- Reports on Public Health and Medical Subjects. No.112 *Deformities caused by thalidomide.* London: HMSO, 1964.
- Schuler-Faccini L, Soares RC, de Sousa AC et al. New cases of thalidomide embryopathy in Brazil. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007, 79: 671–2.
- Smithells RW. The incidence of limb and ear defects since the withdrawal of thalidomide. *Lancet.* 1963, 1: 1095–7.
- Smithells RW, Newman CG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet.* 1992, 29: 716–23.
- Stromland K, Miller MT. Thalidomide embryopathy: revisited 27 years later. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1993, 71: 238–45.
- Tanaka Y. Otolaryngology in thalidomide embryopathy. In: Kida M, (ed.) *Thalidomide embryopathy in Japan.* Tokyo, Kodansha, 1987: 155–9.
- UK Teratology Information Service, 2015. <http://www.medicinesin-pregnancy.org/bumps/monographs/USE-OF-THALIDOMIDE-LENALIDOMIDE-AND-POMALIDOMIDE-IN-PREGNANCY/>(accessed 17 April 2018).
- Van Regemorter N, Haumont D, Kirkpatrick C et al. Holt Oram syndrome mistaken for thalidomide embryopathy—embryological considerations. *Eur J Pediatr.* 1982, 138: 77–80.
- Vargesson N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. *J Hand Surg Eur.* 2018 (in press).
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2015, 105: 140–56.
- Vianna FS, Lopez-Camelo JS, Leite JC et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *PLoS One.* 2011, 6: e21735.
- Wiedemann HR. [Indications of a current increase of hypoplastic and aplastic deformities of the extremities]. *Med Welt.* 1961, 37: 1863–6.