

*Aus dem Anatomischen Institut der Veterinaer-Medizinischen Fakultät der
Universität Ankara, Ankara-Türkei
Dir. : Prof. Dr. M. Gültekin*

DIE BEDEUTUNG DER TERATOLOGIE FÜR DIE ANATOMIE*

**Von
E. Deniz****

Teratologie'nin Anatomi için Önemi

Özet: Bu çalışmada, literatüre ve A.Ü. Veteriner Fakültesi Anatomi Kürsüsünde yapılan anomali çalışmalarına dayanılarak, Teratologie'nin anatomik araştırmalardaki taşıdığı öneme ve teratolojik çalışmalarda izlenmesi gereken hususlara komparatif teratoloji açısından değinilmiştir. Ayrıca, 1965-1972 yılları arasında A.Ü.Vet. Fak. Anatomi Kürsüsünde incelenmiş Anomali olayları özetlenmiştir.

Zusammenfassung: Bei dieser Arbeit wurde die Bedeutung der Teratologie in der Anatomie nach den Literaturangaben und Institutforschungen zum Ausdruck gebracht. Ein Untersuchungsschema eines teratologischen Falles wird von dem Standpunkt der vergleichenden Missbildungsforschungen gegeben. Ausserdem ist eine Übersicht der zwischen 1965-1972 in Ankara untersuchten angeborenen Anomalien zusammengestellt worden.

Anlaesslich des 4. internationalen Kongresses für Geburtsschaden, der vom 2.8. September dieses Jahres in der schönsten Stadt der Welt, Wien, stattgefunden hat, hatte ich Gelegenheit, einen Vortrag zu halten.

Der Bundespraesident Dr. Franz JONAS wies in seiner Eröffnungssprache darauf hin, dass Wien auf dem besten Wege sei, einer Mekka der Medizin zu werden. Wie Sie selbst erlebt haben, konnte der Kongress mit sehr grossem Erfolg beendet werden. Sicher hat

* Diese Arbeit wurde als Vorlesung auf Einladung des Ministers für Wissenschaft und Forschung von Österreich am 14.10.1973 in der Tierärztlichen Hochschule Wien abgehalten.

** Prof. Dr. E. Deniz, Anatomisches Institut der Veterinaer-medizinischen Fakultät der Universität, Ankara-Türkei

er den ungefaehr 1300 aus 41 verschiedenen Laendern gekommenen Teilnehmern gute Anregungen gegeben.

Mit diesen ganz frischen Erinnerungen möchte ich heute Ihnen, meine Damen und Herren, meine Ansicht über die Bedeutung der Teratologie und andere Begriffe wie Abnormalitaet, Malformationen, Anomalien, Missbildungen oder Missmorphologie in der Anatomie darlegen.

Giganten, Zwerge, einaeugige Monster (Cyclopia), viele andere Kreaturen der Natur existieren in der Angst-Maerchen jedes Landes: Kentaur (Pferdemensch), Faun (Bochsfüssiger Waldgott), Nymphe der griechischen Mytologie, Janus (Römischer Gott), Merkur mit Flügel, poliarmige Indianisch Götter und sehr viele magische Vorstellungen der früheren Völker.

Wie Sie wissen, wurde in früheren Zeiten die Geburt eines missgebildeten Lebewesens als ein unbegreifliches Spiel oder Unfall der Natur angesehen.

Durch die assyrische Tafeln ca. 700 v. Chr. sind eine grosse Anzahl von Malformationen in Assyrien und Babylonien berichtet worden.

Der griechische Artzt, ARISTOTALES ist der eigentliche Begründer der Teratologie, Embryologie und der vergleichenden Anatomie. Die aelteren Aerzte glaubten, dass ein als Kentaur bezeichneter missgebildeter Mensch, eine Mischung zwischen Mensch und Tier darstelle. Dagegen betonte ARISTO, dass angeborene Missbildungen nur durch eine abnormale Entwicklung des Embryo entstehen können.

Bei den Völkern der Antike, insbesondere bei den monotheistischen wie Z.B. den Hebräern galt das Fleisch missgebildeter Tiere aus relegiosen Gründen als nicht essbar. Eine Klassifizierung derartigen angeborener Missbildungen findet sich im Talmud (HARING-LEWIS 1961).

Die primitiven mystischen Vorstellungen haben ihren Ursprung in der Anatomie zur Zeit der Römer, so dass der Anfang der vergleichenden Anatomie etwa tausend Jahre zurückliegt. Im XV. und XVI. Jahrhundert waren Preparierübungen am menschlichen Körper von der Kirche verboten. Fortschritte in der Anatomie wurden im XVI. Jahrhundert insbesondere durch die Arbeiten von VESALIUS und LEONARDO da VINCI erzielt. Diese Entwicklung fand im XVII. Jahrhundert durch die Forschung von HARVEY ihre Fortsetzung.

Erwähnt seien hier auch die Arbeiten von LYCOSTHENES aus dem XVIII. Jahrhundert.

Viele Fabelwesen sind von ihm beschrieben worden. LYCOSTHENES hat gezeigt, dass die Menschen damals missgebildete Lebewesen für hielten, die ein bevorstehendes Unheil ankündigten. Nachdem BAER im Jahre 1834 die Keimblätter des Embryo erforscht hatte, begann die eigentliche experimentelle Teratologie und Embryologie. ETIENNE GEOFFROY – ST. HILAIRE war der erste experimentelle Teratologe. In jüngster Zeit wurde festgestellt, dass Masern und Rubella Abnormalitäten verursachen können (GREGG 1941 und andere).

In der modernen Anatomie wurden zunächst niedere Wirbeltiere als mit dem Menschen vergleichbare Versuchstiere (Versuchsmodelle) verwendet. Da sich jedoch die niederen Tiere nicht in den gleichen Umwelt (wie der Mensch) befinden, interessierten sich die Teratologen später bei der Erforschung von Teratogenen zunehmend für höhere Wirbeltiere besonders aber für Haustiere.

Bis zum Eintreffen der beiden schrecklichen Katastrophen in Japan (1945) und Europa (1958–62) spielte die Missbildungskunde eine ziemlich untergeordnete Rolle oder als ein akzessorischer Teil der Medizin und Veterinärmedizin. Die Erforschung neuer Erkenntnisse auf diesem Gebiet wurde lange Zeit für eine Teilaufgabe der Pathologie gehalten.

Die oben erwähnten Katastrophen verursachten, dass tausende missgebildeter Atombomben- und Contergan Kinder geboren wurden. 320 menschliche Fälle habe ich mit meinen eigenen Augen in einem speziellen Krankenhaus in Japan gesehen.

Die Teratologie hat heute in der Veterinärmedizin aus ökonomischen Gründen und in der Humanmedizin bei der Erforschung der Ätiologie menschlicher Missbildungen erheblich an Bedeutung gewonnen. Die spontanen und hereditären Missbildungen verursachen jedes Jahr grosse Schäden in der Tierzucht. Die Häufigkeit der spontanen und hereditären Missbildungen im Tierreich entgegen der Behauptung von KLEISS nicht geringer als beim Menschen.

Genetische, chromosomale, (Chromosomale aberrationen), umweltbedingte, virulente, chemische und hygienische Faktoren sowie Infektionen, Nutrition, und Irradiation spielen eine grosse Rolle für die Entstehung der Missbildungen.

Hier haben wir eine Übersicht von HARING-LEWIS über experimentelle und klinische Ursachen (Noxen) der angeborenen Missbildungen beim Menschen.

Die Ursachen der Missbildungen kann man in drei Gruppen zusammenfassen:

1. Genetische Faktoren
2. Umwelt Faktoren
3. Kombinierte Faktoren (Genetische- und Umweltfaktoren)

Die Umweltfaktoren haben in der Veterinärmedizin und Tierzucht in den letzten Jahren eine beherrschende Rolle übernommen. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass "GENOTYP + TERATOGEN + UMWELT" eine untrennbare Aktionseinheit bei der Entstehung der Missbildungen darstellt (RIECK 1968). Es hat daher die Erforschung der Entstehung von Missbildungen eine intensive Zusammenarbeit angrenzender Nachbarfächer nötig gemacht. So haben Anatomen, Genetiker, Pathologen, Pharmakologen, Gynäkologen und Ökologen an dem Thema grosse Interesse gezeigt. Heute spielen die Anatomen eine grosse Rolle für die Missbildungsforschung. Ich möchte betonen, dass die heutige moderne Anatomie ein sehr geeignetes Gebiet für die Teratologie geworden ist. Sie beschäftigt sich nämlich mit makroskopischen, mikroskopischen, zytologischen, entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Aspekten der Normalitäten sowie der Abnormalitäten.

Als ich im Jahre 1960 von der Universität Ankara nach Amerika zur meiner Weiterbildung beurlaubt wurde, habe ich dort zum erstenmal im Anatomischen Institut der Vet. Med. Hochschule der Universität Kalifornien (DAVIS) gesehen, dass über die Ursachen der Malformationen der Haustiere gearbeitet wird. Während meines einjährigen Aufenthaltes in Davis habe ich die Gelegenheit gehabt, bei den Missbildungsforschungen mitzuarbeiten. Ein sehr interessantes Thema in Davis war das Zwergwüchsigkeitsproblem bei der Holsteiner Rinderrasse. Tausende Rinderknochen wurden mikrometrisch gemessen. Als Ursache für den Zwergwuchs eine zu frühe Verknöcherung von SO (Synchondrosis sphenoccipitalis) "SOJ" morphologisch festgestellt.

An dem zweiten internationalen Kongress und Seminar über Teratologie im Jahre 1968 in Kyoto in Japan habe ich dank eines Japanischen Stipendiums teilnehmen können. Dieser Kongress wurde vom Anatomischen Institut der Medizinischen Fakultät der Universität Kyoto veranstaltet. Der Direktor des Instituts, Prof. H. NIS-

HIMURA war auch der Praesident der japanischen Teratologischen Vereinigung.

In Japan werden alle neuentwickelte Medikamente ehe sie zum Verkauf an Apotheken abgegeben werden, dürfen auf ihre teratogene Wirkung überprüft. Die Kontrolle wird im allgemeinen von Tierärzten durchgeführt. Ich habe in Japan viele Anatomische Institute besichtigt, die eine Versuchstierabteilung haben. Häufig werden Affen als Versuchstiere verwendet.

Auf diesem Kongress bin ich meiner Ansicht betaeckt worden, dass die Anatomen bei der Erforschung der Missbildungen sehr erfolgreiche Dienste leiten können, da sie normale Architektur eines Körpers am besten kennen und daher abnormale Abweichungen sehr leicht erkennen können.

Auf dem Kongress in Japan wurde vorgeschlagen, das Wort TERATOLOGIE durch den Begriff MISSMORPHOLOGIE zu ersetzen.

MULLVIHILL (1971) hat darauf hingewiesen, dass angesichts der gleichen Umweltfaktoren, Haustiere für die Erforschung genetischer Defekte des Menschen sehr gut geeignete Modelle sein können. Als Anatomen sollten wir daher alle spontanen einzelnen oder hereditären Fälle der Missbildungen registrieren und sehr genau untersuchen. Meiner Meinung nach sollte man heute von Anatomen erwarten, dass er klare Vorstellungen über die makroskopischen, mikroskopischen, entwicklungsgeschichtlichen und funktionellen Aspekte der Entstehung und des Baues von Mensch und Tier hat.

Die Untersuchung eines teratologischen Falles sollte nach folgendem Schema durchgeführt werden:

- 1- Aufnahme des Vorberichtes
- 2- Photographie des Falles
- 3- Röntgenanatomische Aufnahme
- 4- Preparierung (frisch oder fixiert)
- 5- Mikroskopische und stereomikroskopische Untersuchung (Alizarin Färbung)
- 6- Experimentelle vergleichende Teratologische Untersuchung
- 7- Diskussion und Bewertung

Die aetiologisch teratogenen Faktoren können einerseits den Tod des Keimlings in den früheren Entwicklungsphasen zur Folge haben oder zu Entwicklungstörungen von einzelnen Organen oder Organsystemen führen.

Teratogenese setzt die selektive Schädigung einzelner Zellen oder einer Gruppe von Zellen des Embryo voraus. Trotzdem kann der Gesamtorganismus überleben und mit überzähligen oder fehlenden Organen sowie mit Organendefekten geboren werden.

Zu diesem Zweck habe ich im Anatomischen Institut der Vet. Med. Fakultät Ankara in Verbindung der Gynäkologischen Klinik ein Anomalie-Zentrum gegründet. Dieses Zentrum steht mit allen Tierärzten der Provinz und Kreisstädten des Landes in Verbindung. Alle diagnostizierten Fälle kongenitaler Missbildungen werden jeweils sofort diesem Zentrum gemeldet und dort auch untersucht. Die eingehende Präparierung solcher Tiere erklärt häufig die Ursachen und den Entwicklungsablauf des Defektes. Meiner Meinung nach wären experimentelle teratologische Untersuchungen für uns von sehr grossem Nutzen, da sich eventuell aus den dabei gewonnenen Erkenntnissen Rückschlüsse auf die Ursachen der Missbildungen ziehen lassen.

Nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen und auch denen anderer Autoren ist die Empfindlichkeit des Embryo für Entwicklungsstörungen in den einzelnen Entwicklungsperioden sehr unterschiedlich—wie folgt:

1. In der Praedifferenzierungsperiode ist der Embryo gegen teratogene Reize ziemlich unempfindlich.
2. In der Zeit der zellulären Differenzierung und früheren Organogenese ist der Embryo dagegen sehr empfindlich.
3. Wenn die Ausbildung der Organe der Vollendung entgegengeht, kann man wieder eine abklingende Empfindlichkeit des Embryos oder Feten beobachten (HARING-LEWIS).

Die zweite Stufe der primitiven Entwicklung und die anschliessende Phase der primären Organogenese enthalten zur Verwirklichung der richtigen Organanlagen erforderliche Indikationen. Nach DEGENHARDT (1960) muss diese Zeitspanne als besonders gefährdet angesehen werden. Zum Beispiel liegt diese Periode beim Rind zwischen 16.– und 33. Tag post conceptionem.

Die Aktivität vom Eiweissumsatz der Zellen ist am höchsten während der beginnenden Organogenese. Daher werden in dieser Zeit an Gehirn, Augen, Herz, Ohren, Gaumen, Lippen und Extremitätenanlagen besonders leicht Missbildungen ausgebildet.

Zusammengefasst lässt sich sagen: Alle Noxen, die die chemische Basis von Induktoren und Organisatoren des Embryos beein-

traechtigen, verursachen die Entstehung von verschiedenen Missbildungen.

MULVIHILL darauf hingewiesen, dass eingehende ultrastrukturelle und röntgenologische anatomische Kenntnisse der Haustiererrassen bis heute noch fehlen. Die Anwendung der Haustiere bei den Teratologieforschungen hat viele Vorteile gegenüber der Verwendung von Labortieren.

Die Missbildungen treten bei den Haustieren sehr spontan auf, das heisst sie werden nicht bewusst durch ein teratogenes Agens induziert. Phylogenetisch sind die Haustiere dem Menschen (*Homo sapiens*) im allgemeinen näher verwandt als die zur Zeit verwendete Labortiere. Zudem sind Mensch und Haustiere der gleichen Umwelt d.h. den gleichen atmosphärischen und den im Wasser gelösten Toxinen ausgesetzt. Dagegen werden üblicherweise diese möglichen Teratogene von den Labortieren freigehalten. Ausserdem stellen heute die Grösse und Lebensgewohnheiten der Haustiere keine besondere Schwierigkeiten für die Durchführung dieser Experimente mehr dar.

Nun möchte ich Ihnen eine Zusammenstellung und einige Diapositive meiner bisherigen Arbeiten zeigen, die ich in Ankara im anatomischen Institut der Veterinärmedizinischen Fakultät mit den mir dort gebotenen Möglichkeiten durchgeführt habe (Tafel: 1).

(Tafel: 1)
Zusammenstellung
der zwischen 1965–1972 in Ankara registrierten
angeborenen Anomalien

Art der Anomalie	Gesamtzahl	Tierart
1) Diprosopus, Dicephalus	2	Rind
2) Duplicitas anterior	1	Schaf
3) Acardius amorphus	1	Rind
4) Freemartin	1	Rind
5) Palatoschisis	3	Rind 2, Pferd 1
6) Cyclopia	1	Schaf
7) Ankylosis	2	Rind
9) Schizosoma reflexum	3	Rind
10) Arthrogryposis	1	Rind
11) Brachygnathia inferior	2	Rind, Pferd
12) Polymelia	3	Rind 1, Huhn 2
13) Achondroplasia	5	Rind
14) Atresia ani	1	Ziege
15) Doppelte Blinddarm	1	Huhn
16) Hypospelia	22	Ziege
17) Intersexualitaet	30	Ziege
18) V.cava cranialis sinistra persistens	1	Esel
19) Hernia diaphragmatica	4	Hund 1, Katze 3
20) Torticollis	10	Wachtel
21) Perodactylia	1	Ziege

Besondere Fortschritte wurden in den letzten Jahren in der Erforschung der Umweltfaktoren als Ursachen von Missbildungen gemacht. Dabei finden in der Humanmedizin in ganz besonderem Umfang die Rolle chemischer mutagener Substanzen Beachtung, wie als Zusätze zu Lebensmitteln, als therapeutisch verwandte Stoffe und als Residuen der Schädlingsbekämpfung in grosser Mannigfaltigkeit und Menge auf den Menschen wirken. (Wie Minamata Krankheit).

Als Grundlage einer von Human- und Veterinärmedizin angestrebten Missbildungsprophylaxe und auf Grund der Tatsache dass die Ursachen von Entwicklungsstörungen bei allen Säugetieren im Prinzip die gleichen sind, ist eine wohlfundierte vergleichende Teratologie von grossem Wert (SZABO 1966).

Literatur

- HARING, O.M.; LEWIS, F.J.** (1961): *The Etiologie of Congenital Developmental Anomalies*. International Abstracts of Surgery, 133, 1-18.
- KLEISS, E.** (1966): *Zur genenwaertigen Stellung der Embryologie und Teratologie im Rahmen der Naturwissenschaften und der Medizin*. Wiener Tierärztl. Monatsschrift 6, 53, 371-378.
- MULVIHILL, J.J.** (1972): *Congenital and Genetic Disease in Domestic Animals*, Science 176, 132-137.
- NISHIMURA, H.** (1969): *Methods for Teratological Studies in Experimental Animals and Man*. Igaku Shoin Ltd. Tokyo
- RIECK, G.M.** (1968) *Exogene Ursachen embryonaler Entwicklungsstörungen beim Rind*. Zeitschr. für Tierzücht. und Züchtungsbiologie, 84, 251-261.
- SZABO, S.** (1966): *Angeborene Anomalien bei Europäischen Wildtieren*, Giessen.
- WARKANY, J.; KALTER, H.** (1964): *Etiology and prevention of Congenital Malformations*. Proceeding Bi-Regional Institute on Maternity Care-Primary Prevention, U.C. of Public Health at Berkeley.
- WIEDEKING, J.F.** (1969): *Terminologie der embryonalen Entwicklungsstörungen-Zugleich Bibliographie neuer Literatur auf dem Gebiet der Teratologie in der Veterinärmedizin*, Giessen.