

## 8. Thesen

1. Die Arbeitsbasis und das Ziel vorliegender Untersuchungen bestehen darin, human-teratologische Originalpräparate neu zu untersuchen. Betrachtet man die Sammlungen als Hinterlassenschaft von 200 Jahren wissenschaftlicher Tätigkeit einer mehrere Generationen umfassenden „Ärzte-Dynastie“, so stellen die Originalpräparate Quellen dar, die auf Fragen zu verschiedenen Krankheitsbildern Antworten geben und zur Wandlung medizinischen und naturwissenschaftlichen Wissens beitragen.

2. Eine breite, dem gesamten human-teratologischen Sammlungsbestand und dem heutigen Kenntnisstand gerecht werdende Diagnostik ist das Hauptziel der vorliegenden Untersuchungen. Um dieses zu erreichen, wurden in einem ersten Schritt bildgebende Verfahren wie Röntgentechnik, Computer- und Magnetresonanztomographie herangezogen. Zusätzlich soll ein modernes klinisch-relevantes Profil der teratologischen Sammlung geschaffen und eine Datenbank von CT-Bildern als Referenzbasis für die Diagnostik ähnlicher „Fälle“ aufgebaut werden.

3. Ein weiteres Ziel besteht darin, aDNA-Proben von Fehlbildungen auf numerische Aneuploidien zu prüfen. Deshalb steht in diesem Zusammenhang die aDNA-Analyse von organischen Fraktionen aus asserviertem Sammlungsmaterial im Mittelpunkt; es verbindet sich damit die Frage nach aDNA-Techniken, um festzustellen, ob molekular-zytogenetische Methoden in der Lage sind, langzeitasservierte Proben nicht nur hinsichtlich des Einflusses von Langzeitlagerung und Lagerungsmilieu auf die Erhaltung und Degradation der aDNA beurteilen zu können, sondern sie auf chromosomale Aberrationen zu prüfen und eindeutige Diagnosen hinsichtlich der Fehlbildungen zu stellen.

4. Ein nächstes Ziel ist darauf gerichtet, Meckels Fragestellungen und Untersuchungsansätze zur „regelmäßigen und unregelmäßigen tierischen Form“ anhand einer großen Anzahl von Originalschriften nachzuvollziehen sowie die Position von J. F. Meckel d. J. in der Entwicklung des medizinischen und naturwissenschaftlichen Wissens neu zu definieren.

5. Zu den Fehlbildungen im human-teratologischen Bestand gehört neben den Trocken- und Feuchtpräparaten zum Meckel'schem Divertikeln, zum Meckel-Syndrom, zur Amnion-Band-Sequenz das wahrscheinlich historisch älteste Feuchtpräparat zum Nager-Syndrom oder der historisch älteste NADF-Fall. Von allen in der Literatur historisch belegbaren Feten mit zystischem Hygroma colli (Ullrich-Turner-Phänotypus) haben bis heute nur die Meckel'schen Präparate in einem Museum und in einer Sammlung „überlebt“. Unter den Meckel'schen

Präparaten befinden sich ein Noonan-Syndrom, ein maskulinisierter 45,XX/XY Fetus und ein Swyer-Syndrom mit einer SRY-Mutation.

6. 88 Präparate mit primären Neuralrohrdefekten stellen eine lückenlose Entwicklungsmorphologische Serie dar. Sie reicht von Anenzephalie/Akranie und Craniorachischisis totalis bis hin zur okkulten sakralen Dysraphie.

7. Für die Entwicklung eines standardisierten Protokolls zur Analyse von aDNA mittels molekular-zytogenetischer Techniken wurden Proben von 25 Präparaten untersucht. Für die Optimierung der Extraktionsmethoden der aDNA und der Amplifikation sowie der Markierung dieser für die nachfolgenden vergleichenden genomischen Hybridisierungen (CGH) waren Experimente notwendig, um chromosomale Imbalancen detektieren zu können. Um diese Optimierung zu erreichen, war die Bearbeitung von ausgewählten klinisch-pathologisch gut charakterisierten Präparaten sowohl mit als auch ohne chromosomale Imbalancen sehr wichtig.

8. Die Untersuchungen an unterschiedlichen Fehlbildungen erforderten jeweils angepasste Methoden der DNA-Extraktion, wobei bei der Isolierung von degradierter aDNA stets ein Kompromiss zwischen Qualität der Aufreinigung und Verlust an DNA eingegangen werden musste. Es wurde die Phenol/Chloroform-Methode, die sich für bodengelagerte Knochen in vielen Zusammenhängen bereits als geeignet erwiesen hat, bei dieser Untersuchung angewandt.

9. Da die Amplifikation der Test-DNA gewissen Einfluss auf die Sensitivität und Spezifität der Metaphase-CGH beim Screening von aDNA-Sequenzen besitzt, kamen verschiedene PCR-Protokolle zur Anwendung; die DOP-PCR mit modifiziertem DOP-Primer und die Expand High Fidelity PCR (HIFI-DOP) (Roche, Penzberg, Germany) gaben die besten und reproduzierbarsten Ergebnisse, sobald man die Sequenzlänge (100-2000 bp) und Menge der amplifizierten aDNA berücksichtigt.

10. Das experimentelle Design in dieser Studie beruht auf der alternativen Anwendung von männlicher und weiblicher Kontroll-DNA für jede Hybridisierung, um das Geschlecht der fetalen aDNA zu bestimmen und damit die Ergebnisse zu authentifizieren. Verglichen mit dem X-Chromosom, ließ sich das Y-Chromosom nicht immer akkurat bestimmen.

11. Zur Authentifizierung der Ergebnisse hat das *Design of Experiment* eine besondere Bedeutung. Es gilt, genetische Marker zu finden, die in der Lage sind, zwischen den historischen Proben und jeglicher moderner kontaminierender DNA zu diskriminieren.

Grundlage der Experimente war, aus Amplifikaten die Geschlechtsbestimmung mittels X- und Y-PCR durchzuführen, bevor sie in der CGH analysiert wurden.

12. Bei den untersuchten aDNA-Proben wurden keine numerischen Veränderungen nachgewiesen. Die Genmutationen lassen sich nur mit hoch auflösenden molekularzytogenetischen Methoden ermitteln. Wenn man in Betracht zieht, dass die CGH eine Nachweisresolution von etwa 10-20 Mb besitzt, ist es nicht erstaunlich, dass sich keine Aberration bei den 19 aDNA Proben ermitteln ließ. Zukünftige Analysen der Präparate mit Holoprosenzephalie sollen eine Trisomie 13 nachweisen.

13. Die in der Literatur verankerte Zuordnung Meckels d. J. zur „Naturphilosophie“ beruht weitgehend auf Unkenntnis seines Werkes. Tatsächlich hatte er die Existenz einer innen wirkenden „bildenden Kraft“ angenommen, lehnte aber zugleich weitere spekulative Interpretationen der Entwicklungsprozesse ab. Meckel befürwortete realhistorische Evolutionsvorstellungen im Sinne Lamarcks, hatte aber zu einem Mechanismus der Entstehung der Arten nicht geforscht.

14. Meckel d. J. stand in Verbindung mit französischen Naturforschern, die großen Einfluss auf ihn ausübten. Wie Cuvier fasste er die Morphologie als Erfahrungswissenschaft auf, weshalb ihn seine Freunde den „deutschen Cuvier“ nannten. Seine Auffassung von der Vielfalt des Lebens geht weit über die Cuviers hinaus; er schloss die Organismen des ganzen Tierreiches und deren Entwicklung sowie die Fehlbildungen in seine Untersuchungen zu Bildungsprozessen ein. So decken sich seine Forschungsinteressen in vielen Punkten eher mit denjenigen von Étienne Geoffroy Saint Hilaire.

15. Meckel ist der Inaugurator der *Homologie* und der intellektuelle Vater des Konzeptes *developmental constraint* (lange bevor es die Begriffe gab). Bevor die Begriffe überhaupt angewandt wurden, definierte Meckel anhand zahlreicher *Hemmungsbildungen* die *Vestigialorgane* und *Atavismen*. Er definierte die *Varietäten* oder *Naturspiele* als „milden“ Ausdruck für die von der Norm abweichenden Formen und stellt sie den Malformationen gegenüber. Er sah in der *Hemmung der Entwicklung* einen Mechanismus der Entstehung sowohl von Malformationen als auch von neuen Varietäten. In Analogie mit „regelmäßiger Mannigfaltigkeit“, die zum Teil durch Umweltfaktoren entsteht, werden auch manche Fehlbildungen (*Hemmungsbildungen*) durch Umweltfaktoren verursacht, die den *Bildungsprozess* in einer gewissen Entwicklungszeit – *teratogenetische Terminationsperiode* – hemmen können. So kann Meckel der Jüngere zweifellos als Vordenker der modernen Entwicklungsbiologie und Teratologie angesehen werden.

16. Meckel definiert die Begriffe von *primären* – „ursprünglichen Bildungsfehlern“ – und *sekundären* Fehlbildungen. Bei der Untersuchung und Bearbeitung des Meckel-Syndroms (1822) postulierte er die *Erblichkeit* als Kausalität vieler Anomalien innerhalb von verwandten Familien. Somit kann Meckel als Begründer der Syndromologie (siehe Meckel-Syndrom) und der Entwicklungspathologie bezeichnet werden. In seiner Argumentation zum Vorkommen von *assozierten* Fehlbildungen und Störungen der Organe, die in der gleichen „Körpergegend“ liegen, hat er die Begriffe der *Pleiotropie* und des *Entwicklungsfelds* definiert, ohne sie allerdings als Termini zu nennen. Meckel zeigte, dass die Ursache der morphologisch und funktionell ähnlichen Fehlbildungen unterschiedlich sein kann. Das wird 100 Jahre später (1932) als *Heterogenität* bezeichnet. Ohne die passenden Techniken zur Verfügung zu haben, konnte Meckel nur anhand von enormer Erfahrung mit Entwicklungsmaterial verschiedener Spezies voraussehen, dass „die Form vor der Textur entsteht“, d.h., dass die Morphogenese vor der Entstehung der Zelllinien definiert ist.