

Aus dem Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. Dr. agr. Bernd Fischer)

Pathomorphologische Untersuchungen und Screening von aDNA-Sequenzen zur Detektion von Aneuploidien in human- teratologischen Präparaten der Meckel'schen Sammlungen

Habilitation
zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. rer. medic. habil.

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Von: Dr. rer. nat. Luminita Göbbel geb. Scutelnicu
am 22.12.1961 in Gainesti/Rumänien

Gutachter:

1. Prof. Schnalcke
2. Prof. Hildebrand

urn:nbn:de:gbv:3-000014637

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014637>]

Referat und bibliographische Beschreibung

Die Anatomischen Sammlungen zu Halle gehören zu den größten und bedeutendsten ihrer Art in Europa. Sie entstanden als Privatsammlungen der berühmten Ärztesfamilie Meckel (Edle von Hemsbach) in der Mitte des 18. sowie im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts. Sie werden deshalb auch als Meckel'sche Sammlungen bezeichnet. Sie befinden sich seit 1836 in Universitätsbesitz und sind seit 1880 im jetzigen Anatomischen Institut untergebracht. 1833, als J. F. Meckel d. J. starb, umfassten seine Sammlungen etwa 12.000 Gegenstände, davon einige Hundert menschliche und tierische Fehlbildungen. Die teratologische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg geht in ihrem Ursprung auf die ehemalige pathologisch-anatomische Abteilung der Meckel'schen Sammlungen zurück.

Die Arbeitsbasis der vorliegenden Untersuchungen liegt in einer neuen, modernen Analyse der human-teratologischen Feuchtpräparate begründet. Ein modernes klinisch-relevantes Profil der teratologischen Sammlung soll geschaffen werden. In einem ersten Schritt wurden bildgebende Verfahren wie Röntgentechnik, Computer- bzw. Magnetresonanztomographie herangezogen. Alte DNA (aDNA)-Proben von Fehlbildungen werden auf numerische Aneuploidien geprüft. In diesem Zusammenhang steht die aDNA-Analyse von organischen Fraktionen aus asserviertem Sammlungsmaterial im Mittelpunkt. Im Hauptteil der Arbeit werden die veröffentlichten Daten zur Pathomorphologie und Genetik mehrerer Feuchtpräparate zusammenfassend dargestellt. Bisher wurden 25 Präparate auf pathogenetische aDNA-Sequenzen geprüft. Anhand von verschiedenen DNA-Extraktionsmethoden wurde aDNA gewonnen, die es ermöglichte, verschiedene, auf den Degradationsgrad der aDNA angepasste direkte Amplifikationen und Markierungsreaktionen durchzuführen. Anschließend wurde eine Reihe von *comparative genomic hybridisation* (CGH)-Experimenten durchgeführt. Bei den 19 aDNA-Proben, die sich gewinnen ließen, wurde keine Aneuploidie diagnostiziert. Die Ergebnisse im Hauptteil dieser Arbeit zeigen, inwiefern sich die langzeitasservierten organischen Proben dem molekular-zytogenetischen Zugriff erschließen lassen. Abschließend werden Meckels Fragestellungen und Untersuchungsansätze zur „regelmäßigen und unregelmäßigen tierischen Form“ erläutert.

Die aus dem 18. und 19. Jahrhundert stammenden teratologischen Präparate der Meckel'schen Sammlungen weisen den Weg von der deskriptiven zur molekulargenetischen Forschung. Sie dienen der Entwicklung in den beteiligten Fachdisziplinen, insbesondere in der Entwicklungspathologie. Ihre Bedeutung für pathologische und klinische Diagnostik ist unverkennbar.

Göbbel, Luminita: Pathomorphologische Untersuchungen und Screening von aDNA-Sequenzen zur Detektion von Aneuploidien in human-teratologischen Präparaten der Meckel'schen Sammlungen. Halle, Univ., Med. Fak., Habil., 54 Seiten, dazu Anlagen und Anhang mit 10 thematisch relevanten Publikationen, 2007.

Inhaltverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| 1. Einleitung und Zielstellung | 1 |
| 2. Stand der Forschung in der aDNA-Analyse | 3 |
| 3. Material und Methoden | 5 |
| 3.1 Methoden zur Identifikation originaler Forschungspräparate aus der Zeit von J. F. Meckel d. J. | 5 |
| 3.2 Bildgebende Verfahren zur pathomorphologischen Diagnostik | 5 |
| 3.2.1 Konventionelle Röntgentechnik | 5 |
| 3.2.2 Computertomographie (CT) | 5 |
| 3.3. Methoden zur aDNA-Analyse | 6 |
| 3.3.1 aDNA-Extraktion | 6 |
| 3.3.2 aDNA-Amplifikation | 6 |
| 3.3.3 aDNA-Markierung durch Nick-Translation | 8 |
| 3.3.4 CGH | 8 |
| 4. Ergebnisse und Diskussion | 9 |
| 4.1 Pathomorphologische Untersuchungen | 9 |
| 4.1.1 Das nuchale zystische Hygroma (Turner-Ullrich-Phänotypus) | 9 |
| 4.1.1.1 Die <i>Foetus Tumoribus Nuchae</i> – Präparate 1274, 1275, 1276, 1277, 1278 | 9 |
| 4.1.1.2 Pathomorphologische Befunde | 9 |
| 4.1.1.3 Genetische Befunde | 10 |
| 4.1.1.4 Diskussion | 11 |
| 4.1.2 Akrofaziale Dysostose (AFD) mit präaxialer Hypoplasie der oberen Extremitäten (Nager AFD, Nager-Syndrom) und Klumpfuß | 12 |
| 4.1.2.1 <i>Missbildung der Extremitäten</i> – Präparat 1472 | 12 |
| 4.1.2.2 Pathomorphologische Befunde | 12 |
| 4.1.2.3 Genetische Befunde | 14 |
| 4.1.2.4 Diskussion | 14 |
| 4.1.3 Neuralrohrdefekte (NRD, Neural-Rohr-Defekte) | 16 |
| 4.1.3.1 Pathomorphologische Befunde | 16 |
| 4.1.3.2 Genetische Befunde | 18 |
| 4.1.3.3 Diskussion | 19 |
| 4.1.4 Amnion-Band-Sequenz (ABS) | 21 |
| 4.1.4.1 <i>Die Geschichte eines Microcephalen [...]</i> – Präparat 1247 | 21 |
| 4.1.4.2 Pathomorphologische Befunde | 21 |
| 4.1.4.3 Genetische Befunde | 22 |
| 4.1.4.4 Diskussion | 22 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 4.2 | Screening von aDNA-Sequenzen zur Detektion von Aneuploidien in der human-teratologischen Sammlung: aDNA-Analytik | 24 |
| 4.2.1. | Ergebnisse | 24 |
| 4.2.2. | Diskussion | 26 |
| 4.2.2.1 | Die Probleme der aDNA-Analytik | 26 |
| 4.2.2.2 | Probenentnahme, Vorbereitung und Kontaminationsminimierung | 27 |
| 4.2.2.3 | Minimierung der PCR-Inhibitoren | 28 |
| 4.2.2.4 | Optimierung der aDNA-Gewinnung – Strategien zur Amplifikation | 28 |
| 4.2.2.5 | Authentizität der aDNA – Individualisierung und Reproduzierbarkeit | 29 |
| 4.2.2.6 | CGH- und aDNA-Daten | 30 |
| 4.3 | Meckels Fragestellungen und Forschungsansätze zur <i>regelmäßigen und unregelmäßigen tierischen Form</i> | 32 |
| 4.3.1 | Meckel der Jüngere: Naturphilosoph oder Non-Naturphilosoph? | 32 |
| 4.3.2 | Ursprung des Keimes und der <i>regelmäßigen und regelwidrigen tierischen Form</i> | 34 |
| 4.3.3 | Die Analogie (heute <i>Homologie</i>) als neue Methode in der biologischen und medizinischen Forschung | 35 |
| 5. | Ausblick | 37 |
| 6. | Zusammenfassung | 38 |
| 6.1 | Zusammenfassende Darstellung der Befunde, die an den Feuchtpräparaten der human-teratologischen Abteilung der Meckel'schen Sammlungen erhoben wurden | 40 |
| 7. | Literaturverzeichnis | 44 |
| 8. | Thesen | 51 |
| 9. | Anlagen | 55 |
| 9.1 | Curriculum vitae | 55 |
| 9.2 | Danksagung | 57 |
| 9.3 | Erklärungen | 59 |
| 9.4 | Thematisch relevante Publikationen im Anhang | 60 |
| 10. | Anhang | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|--|
| ABS | Amnion-Band-Sequenz |
| ADAM | Amnion-Deformität-Adhäsionen-Mutilationen |
| aDNA | <i>ancient deoxyribonucleic acid</i> (alte DNA) |
| AFD | Akrofaziale Dysostosis |
| AKN | <i>Accessions-Catalog</i> -Nummer |
| AP | Anterior-posterior |
| bp | Basenpaare |
| Brij 35 | Polyoxyethylen(23)laurylether |
| CGH | Comparative genomic hybridization |
| COT-1-DNA | Competitor-1 DNA (<i>rapidly annealing repetitive elements of DNA</i>) |
| CT | Computertomographie |
| DAPI | 4',6-Diamidino-2-Phenylindole |
| dATP | Desoxyadenosin-5'-triphosphat |
| dCTP | Desoxycytosin 5'-triphosphat |
| dGTP | Desoxyguanin 5'-triphosphat |
| DNA | <i>Desoxyribonucleic acid</i> |
| DNase | Desoxyribonuklease |
| dNTP | Desoxynukleotidtriphosphat |
| DOP | Degenerate Oligonucleotid Primer |
| DOP-PCR | Degenerate Oligonucleotid Primer-PCR |
| dUTP | Desoxyuridintriphosphat |
| FA | Fanconi-Anämie |
| HIFI-DOP-PCR | <i>Expand High Fidelity PCR System</i> |
| Hoxa-4 | <i>homeo box A4</i> |
| Hoxa-5 | <i>homeo box A5</i> |
| Hoxa-6 | <i>homeo box A6</i> |
| K | Leerkontrollen |
| LL-DOP-PCR | <i>long products from low DNA quantities</i> -PCR |
| LW | Leerwert |
| M | Längenmarker |
| Mb | Mega-Basenpaaren |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| mtDNA | mitochondriale DNA |
| NAFD | Nager Akrofaziale Dysostosis (Nager-Syndrom) |
| NRD | Neuralrohrdefekt |
| PCR | <i>Polymerase chain reaction</i> |

| | |
|----------------------|---|
| Phi29-DNA-Polymerase | Polymerase von <i>Bacillus subtilis</i> |
| RNA | <i>Ribonucleic acid</i> |
| SDS | <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i> (Schwefelsäuredodecylester-Natriumsalz) |
| SFL | Scheitel-Fersen-Länge |
| SRY | <i>Sex determining region of Y-Gen</i> |
| SSL | Scheitel-Steiß-Länge |
| STR | <i>Short tandem repeats</i> |
| <i>Taq</i> | <i>Thermophilus aquaticus</i> |
| TP | Trockenpräparate |
| Tris | Tris-Hydroxymethyl-Aminoethan |
| ZNS | Zentralnervensystem |
| <i>ZFP-37</i> | <i>Zinc finger protein 37 gen</i> |

1. Einleitung und Zielstellung

Die Anatomischen Sammlungen zu Halle gehören zu den größten und bedeutendsten ihrer Art in Europa. Sie entstanden als Privatsammlungen der berühmten Ärztfamilie Meckel (Edle von Hemsbach) in der Mitte des 18. sowie im ersten Drittel des 19. Jahrhunderts (Schultka und Göbbel, 2002; 2003; 2005). Sie werden deshalb auch als Meckel'sche Sammlungen bezeichnet. Sie befinden sich seit 1836 in Universitätsbesitz und sind seit 1880 im jetzigen Anatomischen Institut untergebracht. In einem Brief an das Kultusministerium von 1829 schätzte Meckel d. J. seine Sammlung auf 16.000 Gegenstände (Göbbel und Schultka, 2007). Die Abteilung der vergleichenden Anatomie, bekannt auch als Zootomisches Museum, stellte den größten Anteil dar (Göbbel und Schultka, 2002a; 2007). Zu seiner Zeit gehörte Meckel d. J. zu den berühmtesten deutschen Medizinern und Naturforschern (Beneke, 1934; Göbbel und Schultka 2002a, 2002b). Bekannt sind vor allem seine Interpretation und seine Erklärung des *Diverticulum ilei* (Meckel, 1809a), seine Beschreibungen des Meckel'schen Knorpels (Meckel, 1820) und des Meckel'schen Syndroms (Meckel, 1822a) sowie seine Formulierung des „Meckel-Serres-Gesetzes“ (Meckel, 1809b, 1810, 1811, 1821), überdies die Theorie der *Hemmungsbildung* (Meckel, 1812) und die Einführung der *Homologie* als methodischen Ansatz in die biologische Forschung (Meckel, 1821). Davon leiten sich die wissenschaftliche Basis der überwiegend von ihm in den Jahren 1802 bis 1822 dargestellten Entwicklungsgeschichte und seine „genetische Begründung der Teratologie“ ab (Virchow, 1895). In diesem Zusammenhang richtete Meckel einen Großteil seiner wissenschaftlichen Arbeit auf die systematische Erforschung von Fehlbildungen (Schierhorn, 1984). Herauszustellen ist, dass er die Sammlung nicht nur durch sein Zootomisches Museum bereicherte, sondern dass ihm ebenso die Hälfte des pathologisch-anatomischen Bestandes zu verdanken ist (Göbbel und Schultka, 2007). Den Bestand des heutigen „pathologisch-anatomischen“ Teiles bauen etwa 600 human- und tierisch-teratologische Gegenstände auf (Klunker et al. 2003; Göbbel et al., 2003). Eine ganze Reihe dieser Präparate dienten Meckel d. J. und seinen Schülern zur Erforschung von menschlichen und tierischen Fehlbildungen.

Betrachtet man die Sammlungen als Hinterlassenschaft einer 200 Jahre währenden wissenschaftlichen Tätigkeit einer fünf Generationen umfassenden „Ärzte-Dynastie“, so stellen die Originalpräparate Quellen dar, die vielfältige Fragen zu verschiedenen Krankheitsbildern und zur Wandlung historisch gewachsenen medizinischen Wissens beantworten helfen. Folglich sind Präparate von Embryonen, fehlgebildeten Feten und Neugeborenen der Meckel'schen Sammlungen nicht allein Schauobjekte mit historischem Wert, sondern in erster Linie potentielle Quellen für die Forschung auf den Gebieten der Entwicklungspathologie, Entwicklungsbiologie und Humangenetik. Unter diesem Gesichtspunkt bleibt das Erkenntnisinteresse nicht nur ein historisch-pathologisches, sondern es müssen herkömmliche Fachbegrenzungen bereitwillig verlassen und überschritten werden. Unter diesem Aspekt ist

eine wichtige Aufgabe der vorliegenden Arbeit darauf gerichtet, die human-teratologischen Originalpräparate der Meckel'schen Sammlungen neu zu untersuchen.

Die vorliegende Habilitationsschrift fasst eigene Untersuchungen an human-teratologischen Präparaten der Meckel'schen Sammlungen unter Berücksichtigung von Meckel'schen Schriften zur pathologischen Anatomie zusammen.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen stehen folgende Zielstellungen:

1. Pathomorphologische Untersuchungen von human-teratologischen Originalpräparaten, insbesondere aus dem Sammlungsarsenal von J. F. Meckel d. J. und seinen Schülern (Tabelle 3, S. 40-43). Es kamen konventionelle Röntgentechnik, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) zur Anwendung. Ergebnisse und Diskussion der Daten der im Anhang zu findenden Originalartikel sind im Kapitel 4.1 dieser Arbeit zusammenfassend dargestellt (Klunker et al., 2002; Göbbel et al., 2005a, 2007a).

2. Die Präparate werden auf pathogenetische aDNA-Sequenzen, und zwar auf numerische Aneuploidien geprüft (Tabelle 3, S. 40-43). Das Hauptziel dieser aDNA-Analysen besteht darin, Fragestellungen zur Diagnostik von fehlgebildeten, ätiologisch nicht eindeutig zuzuordnenden Feten mit molekularzytogenetischen Methoden zu beantworten. In Verbindung damit ist ein weiteres Ziel darin zu sehen, ein standardisiertes Protokoll zur Analyse von aDNA mittels molekularzytogenetischer Techniken zu entwickeln. Aus diesem Grund sind Optimierung sowohl der Extraktionsmethoden von aDNA als auch Amplifikation und Markierung dieser für die nachfolgenden vergleichenden genomischen Hybridisierungs-(CGH)-Experimente erforderlich, um chromosomale Imbalancen detektieren zu können. Um eine Optimierung zu erreichen, ist die Bearbeitung von ausgewählten klinisch-pathologisch gut charakterisierten Präparaten aus den Meckel'schen Sammlungen sowohl mit als auch ohne chromosomale Imbalancen unerlässlich, da die Präparate in unterschiedlichen Lösungen über lange Zeiträume gelagert wurden und der Einfluss dieser Langzeitlagerung auf die DNA der Präparate noch unzureichend beschrieben werden kann. Die Ergebnisse, die im Kapitel 4.2 dieser Arbeit zusammengefasst sind, sollen zeigen, inwiefern sich und ob überhaupt die langzeitasservierten organischen Proben über den molekularzytogenetischen Zugriff erschließen lassen. Die mit aDNA-Technik verbundenen Probleme werden diskutiert (Tönnies et al, 2002, 2005; Göbbel et al., 2005a, 2007a).

3. In engem Kontext mit diesen Zielstellungen besteht eine hochrelevante und nicht von den anderen Punkten zu trennende Aufgabe darin, Meckels Fragestellungen und Untersuchungsansätze zur „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 (Göbbel und Schultka, 2002a, 2002b, 2003, 2007; Schultka und Göbbel, 2002; Opitz et al., 2006). Die Ergebnisse werden im Kapitel 4.3 dieser Arbeit dargestellt und diskutiert.

2. Stand der Forschung in der aDNA-Analyse

Die ersten Untersuchungen über die Isolierung von alter DNA (aDNA, ancient-DNA) arbeiteten noch ohne die enzymatische Amplifikation extrahierter DNA (z. B. Pääbo, 1985); im Gegensatz dazu stützen sich alle folgenden Studien auf die 1985 von Saiki und seinen Mitarbeitern veröffentlichte Polymerase-Chain-Reaction-Technik (PCR) (Saiki et al., 1985). Diese Methodik wurde auf Gewinnung von aDNA ausgerichtet; sie führte zu Sensationsmeldungen (Krings et al., 1997, 1999, 2000), wie der mtDNA-Sequenzierung des Neandertalers, aber auch zu berühmt gewordenen Misserfolgen, die von wissenschaftlicher Bedeutung waren (Woodward et al., 1994). Empirische Tests zur Degradation durch Hydrolyse und Oxidation der DNA zeigen, dass die Erhaltung von aDNA nicht so sehr von der Liegezeit, sondern von den vielfältigen physikalischen, chemischen und biogenen Faktoren des Lagerungsmilieus abhängt (Poinar et al., 1996). Obwohl verschiedene Gewebe zur Verfügung stehen, werden aufgrund der Abgeschlossenheit Hartgewebe – Knochen und Dentin – bevorzugt herangezogen, in denen die DNA von Osteoblasten oder Odontoblasten am besten – vor UV-Strahlen geschützt – erhalten bleibt. Da es sich bei den Präparaten der Meckel'schen Sammlungen ausschließlich um historische Stücke und Unikate handelt, sind aus Bestandsschutzgründen Manipulationen, welche die Integrität jedes einzelnen Präparates gefährden, zu vermeiden. Aus diesem Grund beschränkt sich das vorliegende Projekt auf die aDNA-Analyse von äthanol- und formalin-fixiertem weichem Gewebe.

Auch die Spanne der aDNA-Forschung hat sich seit ca. Mitte der 1990er Jahre deutlich erweitert (Nicholls, 2005). Studien an aDNA reichen von der Identifizierung von Individuen über die Klärung individueller Verwandtschaft und Geschlechtsdiagnostik, Artbestimmung, Evolution der Arten und ihren Verwandtschaftsbeziehungen bis hin zur taxonomischen Einordnung bereits ausgestorbener Arten. Molekulare Daten aus anthropologischen und morphologisch-pathologischen Sammlungspräparaten können über Ursprung, Entwicklung, Ökologie und Wanderung menschlicher Populationen (Handt et al., 1994; Krings et al., 2000; Herrmann et al., 2001; Poinar et al., 2001) sowie über ihre Krankheiten Auskunft geben (Herrmann und Hummel, 1994). Die Frage, ob sporadische Fehlbildungen auf Chromosomenaberrationen zurückzuführen sind, lässt sich ebenso durch Analyse und Vergleich von aDNA aus Sammlungspräparaten – z. B. Skeletten, Integumenten, u. a. – beantworten (Tönnies et al., 1998, 2002, 2005; Hummel et al., 1999). Unter Berücksichtigung der Literatur liegt das Alter des Untersuchungsmaterials für paläopathologische Fragestellungen zwischen einigen wenigen und mehreren tausend Jahren. Viele aDNA-Untersuchungen zu historischen Krankheitsverläufen werden an formalinfixierten Geweben durchgeführt. Außer genetischen, epigenetischen und epidemiologischen Fragestellungen steht bei aDNA-Untersuchungen von fixierten Geweben auch die Weiterentwicklung der adäquaten Methoden im Mittelpunkt des Interesses (Telenius et al., 1992; Kittler et al., 2002; Tönnies et al., 2002, 2005). Als Methode zur genetischen Analyse

von aDNA werden außer der quantitativen molekularbiologischen Methode wie Southern Blot auch die aDNA-Sequenzierung nach Klonierung und der PCR der aDNA herangezogen. Vorliegende Untersuchungen sind auf aDNA-Sequenzen, und zwar auf Aneuploidien im human-teratologischen Sammlungsbereich gerichtet; sie berühren methodisch und inhaltlich sowohl das Forschungsfeld der aDNA-Analytik als auch die Fetal- und Paläopathologie.

In den meisten Fällen, die in der Literatur beschrieben sind, ist das mitochondriale Genom untersucht, das in vielfachen Kopien vorliegt und noch in ausreichender Kopienzahl fixiert sein kann und somit eine molekulargenetische Analyse oft ohne Amplifikation ermöglicht. Im Gegensatz dazu ist der Anteil an noch erhaltener nukleärer DNA in fixierten Organen und Geweben oft so gering, dass eine molekulargenetische Analyse ohne Amplifikation nicht mehr möglich ist. Bedingt durch die Fragestellungen, werden in archäologischen, anthropologischen und forensischen Studien gezielt nur kleinste Mengen relativ kurzer aDNA-Abschnitte – z. B. *short tandem repeats* (STR)-Systeme – enzymatisch *in vitro* vervielfältigt und untersucht. Untersuchungen an vollständiger nukleärer aDNA des analysierten Individuums sind in der Literatur selten zu finden (Tönnies et al., 1998; Hummel et al., 1999; Poinar et al., 2005). Die ersten chromosomalen Analysen mittels molekular-zytogenetischer Methoden an nukleärer aDNA wurden von Tönnies et al. (1998) und von Hummel et al. (1999) durchgeführt. In den letzten Jahren konnten human-teratologische Präparate aus den Meckel'schen Sammlungen erfolgreich bearbeitet werden (Tönnies et al., 2002, 2005). Die Gründe für angeborene Fehlbildungen können vielfältig sein. In der Hälfte aller Fälle sind die Ursachen für die vorhandenen Fehlbildungen gänzlich unbekannt. Für eine Reihe von Fehlbildungen sind monogene Ursachen, für einen geringeren Anteil teratogene Noxen ursächlich, wie etwa Alkohol- oder Medikamentenabusus zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft. In etwa 10 bis 15% aller Fälle mit angeborenen Fehlbildungen werden chromosomale Aberrationen als Ursache angenommen. Diese chromosomalen Veränderungen können unterschiedlicher Natur sein. Sie reichen von Aneuploidien, d. h. dem Zugewinn oder Verlust eines ganzen Chromosoms in allen oder einem Teil der Zellen, bis hin zu kleineren chromosomalen Imbalancen wie Deletionen oder auch partiellen Duplikationen z. B. als Folge von Translokationen. An fixiertem Gewebe sind konventionelle oder molekular-zytogenetische Analysen an Metaphasechromosomen zum Nachweis von Aneuploidien nicht möglich, da kein proliferierendes Gewebe zur Verfügung steht. Mit Hilfe der *comparative genomic hybridization* (CGH)-Methode können hingegen chromosomale Imbalancen nachgewiesen werden, wenn sie in der Mehrzahl der Zellen des untersuchten Gewebes vorliegen und eine Größe von 10 Mb nicht unterschreiten (Kallioniemi et al., 1992).

3. Material und Methoden

3.1 Methoden zur Identifikation originaler Forschungspräparate aus der Zeit von J. F. Meckel d. J.

Für die Identifizierung der Originalpräparate, die von Meckel d. J. und seinen Schülern zu Forschungszwecken herangezogen wurden, stehen verschiedene gedruckte und nicht-gedruckte Quellen zur Verfügung. Zu den gedruckten Quellen gehören die Handbücher und Originalartikel von J. F. Meckel d. J. sowie die Dissertationen von Meckel-Schülern. An nicht-gedruckten Quellen sind handschriftliche Kataloge und Etiketten zu nennen, die in der Nach-Meckel-Zeit erstellt wurden. Von den 149 identifizierten Originalpräparaten stammen 109 aus der Meckel-Zeit (Klunker, 2003). 34 Präparate stellen ganze Körper von fehlgebildeten Embryonen, Feten oder Neugeborenen dar, die als Feuchtpräparate ursprünglich in Weingeist und später in ungepuffertem Formalin oder 70%igem Ethanol fixiert worden sind (Schultka und Göbbel, 2003). Diese Präparate stellen das wesentliche Untersuchungsmaterial des eigenen Projektes dar. Tabelle 3 (S. 40-43) gibt weitere Informationen zu den Untersuchungsobjekten. Da es sich um Sammlungsmaterial handelt, war die Erlaubnis der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg nicht erforderlich.

3.2 Bildgebende Verfahren zur pathomorphologischen Diagnostik

3.2.1 Konventionelle Röntgentechnik

Das konventionelle Röntgen bietet eine sehr hohe Ortsauflösung, so dass auch subtile Veränderungen zu erkennen sind. Sie ermöglicht schnelle Untersuchungen. Nachteilig wirkt sich aus, dass aufgrund des Summationseffektes immer Überlagerungen der im Strahlengang liegenden Knochen und Weichteile auftreten und somit eine Differenzierbarkeit einzelner Strukturen erschwert sein kann. Die Röntgenaufnahmen wurden im anterior-posterioren Strahlengang durchgeführt.

3.2.2 Computertomographie (CT)

Die Computertomographie verknüpft die althergebrachte Röntgentechnik mit der elektronischen Datenverarbeitung. Der Vorteil dieses Verfahrens liegt in einer hohen Dichteauflösung. Auch Gewebetypisierung lässt sich zu einem gewissen Grad erreichen. Außerdem ist eine überlagerungsfreie Darstellung des gesamten Körperschnitts möglich. Bei der Spiral-CT, die im Spiralverfahren arbeitet, können mehrere Axialebenen gleichzeitig eingelesen werden. Auf dem mit dem Tomographen verbundenen Rekonstruktionscomputer werden aus dem Datensatz die gewohnten 2D-Schnittbilder errechnet. Mit einem Mehrschicht-Spiral-CT kann man Datensätze mit Volumenpixel gewinnen; dadurch sind Rekonstruktionen von verschiedenen Bildebenen sowie qualitativ hochwertige 3D-Rekonstruktionen möglich. Alle Computertomographien wurden als Spiral-CT-Untersuchungen mit einem Somatom Sensation

64 (64-Schicht-CT; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Die Untersuchungen erfolgten während eines helikalen Scannings (Aufnahmespannung von 120 kV, Stromstärke von 160 mAs) mit einem Peach von 0,6 und einer Schichtdicke von 0,6 mm. Die Spiral-CT-Daten wurden auf Schichten 0,6 mm in axialer Richtung rekonstruiert.

3.3 Methoden zur aDNA-Analyse

3.3.1 aDNA-Extraktion

Die Proben wurden vornehmlich aus Nabelschnur in Form von 0,5 bis 1cm dicken Gewebsschnitten gewonnen, zerkleinert und anschließend einer UV-Licht-Bestrahlung bei $\lambda=254$ nm (30W/30min) ausgesetzt. Aus dem vorliegenden Gewebe konnten mehrere unabhängige aDNA-Extraktionen unter Berücksichtigung verschiedener Phenol/Chloroform-Protokolle und des kommerziellen Extraktionskits „InVISorb™ Forensik Kit“ durchgeführt werden.

Die automatisierte Phenol/Chloroform-Methode besteht im Wesentlichen aus einer klassischen Phenol/Chloroform-Extraktion mit vorhergehender Proteinase K-Zellyse und nachfolgender Fällung der Nukleinsäuren in Anwesenheit von Natriumacetat und Isopropanol. Es folgten die programmierten Schritte der Nukleinsäuren-Extraktion in einem automatischen DNA-Extraktor. Die Fällung wurde durch den Zusatz einer silikathaltigen Lösung (Glasmilch™) unterstützt. Die spezifische Bindung der Nukleinsäuren an unversiegelte Glasoberflächen ermöglichte eine höhere DNA-Gewinnung und stabilere Lagerung von DNA. Das Glasmilch-aDNA-Pellet wurde getrocknet, in 50 μ l Ampuwa® eluiert und bis zum Verbrauch bei -20°C tief gefroren. Das Phenol/Chloroform-Protokoll wurde durch Veränderung der Inkubationszeit und des Extraktionspuffers (z. B. OLD-T-Puffer, Lysis-Puffer) modifiziert.

Parallel wurden die Proben mit Forensik Kit prozessiert. „InVISorb™ Forensik Kit“ ist ein kommerzielles Extraktionskit mit einem Lysis-Puffer, das auf selektive Abtrennung von Nukleinsäuren aus Zellrestengemischen und anschließende Inaktivierung der DNase beruht. Die DNA ist gleichzeitig gereinigt und mittels Invisorb Nanopartikeln selektiv immobilisiert.

3.3.2 aDNA-Amplifikation

Zur Probenanreicherung wurde die PCR-Strategie mit degenerierenden Primern (DOP-PCR), das Expand-High-Fidelity-PCR-System (Roche, Penzberg, Deutschland) und die GenomiPhi-DNA-Amplifikation angewandt (Tönnies et al., 2002; 2005; Göbbel et al. 2004).

Die DOP-PCR wurde in einem 100 μ l Ansatz durchgeführt, der 50 μ l DOP-PCR-Master-Mix (2,5 U *Taq*-DNA-Polymerase in Brij 35, 0,005% [v/v]; 10 mM Tris-HCl [pH 8,3], 50 mM KCl, 1,5 mM MgCl₂; dNTP-Mix [dATP, dCTP, dGTP, dTTP jede 0,2 mM]) und 5 μ l 2 μ M DOP-PCR-Primer-Lösung enthielt. Der Einsatz des DNA-Extrakts variiert zwischen 10 und 20 μ l DNA-Extrakt (1ng/ μ l), wobei das Volumen durch Auffüllen mit sterilem Wasser erreicht wurde.

Tabelle 1. Amplifikationsbedingungen:

| Zyklenzahl | Schritt | Amplifikationsphase |
|------------|------------------|---|
| 1 | 5 min bei 95°C | initiale Denaturierung |
| 5 | 1 min bei 94°C | Denaturierung |
| | 1,5 min bei 30°C | Primerannealing |
| | 3,5 min 30-72°C | Annealing Temperatursteigerung von 3,5°C/15 sec auf 72°C |
| | 3 min bei 70°C | Synthese |
| 35 | 1 min bei 94°C | Denaturierung |
| | 1 min bei 62°C | Annealing |
| | 2 min bei 72°C | Synthese |
| 1 | 7 min bei 72°C | finaler Elongationsschritt |

Das Expand-High-Fidelity-PCR-System hat den Vorteil, dass es eine sehr geringe Menge an Test-DNA benötigt, aber gleichzeitig DNA-Fragmente mit einer Länge zwischen 0,5 bis 7 Kb synthetisiert. Der 25 µl Mix I mit 2x Expand-PCR-Puffer, 5 mM MgCl₂ und 3,5 U Expand-High-Fidelity-Polymerase-Mix (Expand High Fidelity System, Roche Molecular Biochemicals) wurde mit dem 25 µl Mix II, der 10 µm DOP-PCR-Primer-6MW (5'CCGACTCGAGNNNNNNATGTGG-3') und 1,6 mM dNTPs enthält, gemischt. Der Einsatz der Test-DNA variiert zwischen 50 pg bis 200 ng DNA-Extrakt (1ng/µl).

Tabelle 2. Amplifikationsbedingungen:

| Zyklenzahl | Schritt | Amplifikationsphase |
|------------|----------------|--|
| 1 | 5 min bei 95°C | initiale Denaturierung |
| 5 | 1 min bei 94°C | Denaturierung |
| | 2 min bei 30°C | Annealing Temperatursteigerung von 0,2°C/sec auf 68°C |
| | 8 min bei 68°C | Synthese |
| 35 | 1 min bei 94°C | Denaturierung |
| | 2 min bei 62°C | Annealing |
| | 8 min bei 68°C | Synthese |
| 1 | 7 min bei 68°C | finaler Elongationsschritt |

Die GenomiPhi-DNA-Amplifikation ist eine non-PCR-Methode, die eine exponentielle Vermehrung der Test-DNA aus den sehr geringen Probenmengen ermöglicht. GenomiPhi-DNA-Amplifikationskit beruht auf der Phi29-DNA-Polymerasefähigkeit, die einzeln oder doppelsträngige lineare Test-DNA exponentiell durch vielfache Strangverschiebung repliziert und gleichzeitig die DNA-Information in hohem Grade konserviert. Die Test-DNA wurde zunächst mit einem Annealing-Puffer gemischt, der Phi29-Random-Hexamer-Primer enthielt. Die Mischung wurde bei 94°C denaturiert und dann abgekühlt, um die Primer an die komplementären Basensequenzen der Test-DNA zufällig anzulagern. In einem nächsten Schritt wurden die restlichen Reaktionsbestandteile einschließlich Phi29-DNA-Polymerase, und dNTPs sowie die Pufferkomponente, die für die lineare DNA-Synthese optimiert sind, hinzugefügt. Die Lösung wurde über Nacht bei 30°C inkubiert.

Eine Geschlechtsbestimmung der aDNAs wurde mittels PCR durchgeführt (Kogan et al., 1987). Die PCR-Analyse der aDNA beruhte auf der Amplifikation einer 130 bp langen alphoiden

Sequenz aus dem X-Chromosom und einer 149 bp langen repetitiven Sequenz aus dem Y-Heterochromatin.

3.3.3 aDNA-Markierung durch Nick-Translation

Die amplifizierten aDNA- (Test-DNA) und die DNA-freien Proben (Kontroll-Proben mit HIFI-DOP-Master-Mix) wurden mittels Nick-Translation mit SpectrumGreen-konjugierter dUTP (Vysis; Downers Grove, IL) markiert; zugleich wurden weibliche und männliche hochmolekulare Referenz-DNAs mittels Nick-Translation mit SpectrumOrange-konjugierter dUTP (Vysis; Downers Grove, IL) markiert. Während der Nick-Translation wurden die fluoreszenz-markierten Nukleotide mit Hilfe der Enzyme DNase I und DNA-Polymerase I in die einzelsträngigen DNA-Fragmente inkorporiert. Für die CGH werden Fragmentlängen von 500-1000 Nukleotiden verlangt (Kallioniemi et al., 1992).

3.3.4 CGH

Die komparative genomische Hybridisierung (CGH) ist eine Screening-Methode, die es erlaubt, Gewinne und Verluste von DNA-Sequenzen auf chromosomaler Ebene zu detektieren. Für jede Hybridisierung wurden Test- und Kontroll-DNA im gleichen Mengenverhältnis (je etwa 200ng) mit 12,5 µg Cot-1-DNA gemischt. Es folgte die DNA-Fällung eine Stunde bei 80°C mit 3M Natriumacetat. Die ausgefällte DNA wurde mehrmals zentrifugiert und mit 70%igem Ethanol gespült. Das DNA-Pellet wurde mit dem Hybridisierungsgemisch (mit 50% Formamid, 2x SSC, und 10% Dextransulfat) bei 70°C im Wasserbad für 5 Min erhitzt, um die DNA zu denaturieren. Die Mischung wurde auf normale männliche denaturierte Metaphasechromosomen gegeben und mit Deckgläsern abgedeckt. Die Hybridisierung fand dann 3 Tage bei 37°C in einer feuchten Kammer statt.

Nach Standardwaschung des hybridisierten Materials folgten die Auswertung der CGH sowie die Aufnahme der Metaphase-Bilder. Die Messung der Fluoreszenzintensitätsquotienten wurde von Grün zu Rot über die Längsachse aller Chromosomen berechnet und in Form einer Kurve (Ratioprofil) neben den Ideogrammen der Chromosomen dargestellt. Schwellenüberschreitungen im Sinne von Überrepräsentationen werden als grüner, im Sinne von Unterrepräsentationen als roter Balken dargestellt. In vielen Fällen musste der Verlauf des Ratioprofils kritisch interpretiert werden. Zentromeren- und Telomerenregionen und die kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen zeigten in allen CGH-Experimenten häufig falsch-positive Imbalancen. Hochrepetitive Sequenzen lassen sich ausschließen, da sie durch Cot-1-DNA geblockt werden und außerdem starke Unterschiede in der Kopienzahl bei verschiedenen Individuen zeigen. Unterrepräsentationen in den Bereichen 1p32pter, 16p, Chromosomen 19 und 22 werden nicht gewertet (Tönnies et al., 2002, 2005).

4. Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel sind die Ergebnisse und die Diskussion der Daten der Originalarbeiten aus dem Anhang zusammenfassend dargestellt.

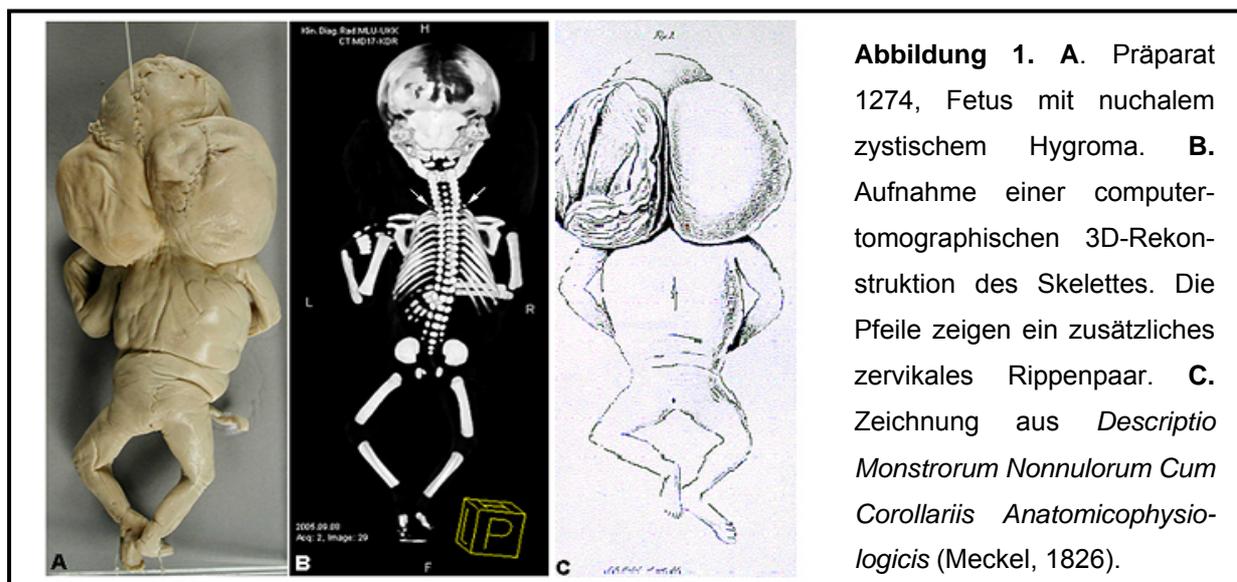
4.1 Pathomorphologische Untersuchungen

Die beigefügten Originalarbeiten beschreiben pathomorphologische Untersuchungen an human-teratologischen Originalpräparaten der Meckel'schen Sammlungen (Tabelle 3, S. 40-43) (Klunker et al., 2002; Tönnies et al., 2002, 2005; Göbbel et al., 2005a, 2007a).

4.1.1 Das nuchale zystische Hygroma (Turner-Ullrich-Phänotypus)

4.1.1.1 Die *Foetus Tumoribus Nuchae* – Präparate 1274, 1275, 1276, 1277, 1278

Von den fünf Präparaten (Tabelle 3, S. 41-43), die ein Etikett mit der Aufschrift „Sack in der Nackengegend, angeboren“ tragen, konnten drei Feten identifiziert werden, die von J. F. Meckel d. J. im Jahre 1826 als *foetus tumoribus nuchae* diagnostiziert und in seiner Schrift *Descriptio Monstrorum Nonnulorum Cum Corollariis Anatomico-physiologicis* beschrieben wurden. In der Einführung weist Meckel darauf hin, dass zwei (1275 und 1278) von ihnen bereits im Jahre 1819 seinem Schüler J. F. Hencke als Untersuchungsgegenstände für die medizinische Dissertation *De Tumoribus Foetuum Cysticus* dienten (Hencke, 1819). Meckels Beschreibung und die dazugehörige Abbildung ermöglichte das Auffinden und die Identifizierung des dritten Fetus mit der Katalognummer 1274 (Abb. 1A). Die beiden anderen Präparate mit „Sack in der Nackengegend“ tragen die Nummern 1276 und 1277.



4.1.1.2 Pathomorphologische Befunde

Phänotypisch auffällig sind ein nuchales zystisches Hygroma, das sich symmetrisch links und rechts zwischen dem oberen Occipitalrand des Schädels und der Spina scapulae

ausspannt, sowie Lymphödeme der oberen und unteren Extremitäten. Vier von fünf Feten sind weiblich mit mehr oder weniger starker Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane. Der Fetus 1276 ist männlich. Radiologische und computertomographische Untersuchungen zeigen das Vorkommen eines Zervikalrippenpaares beim Fetus 1274 (Abb. 1 B) und einer unilateralen Zervikalrippe bei den Feten 1275 und 1278 (Göbbel et al., 2007a).

4.1.1.3 Genetische Befunde

Nach Karyotypisierung ergaben die Ratioprofile aller Chromosomen jedoch keinen Hinweis auf eine chromosomale Imbalance (Abb. 2) (Göbbel et al. 2004, 2007b; Tönnies et al., 2005).

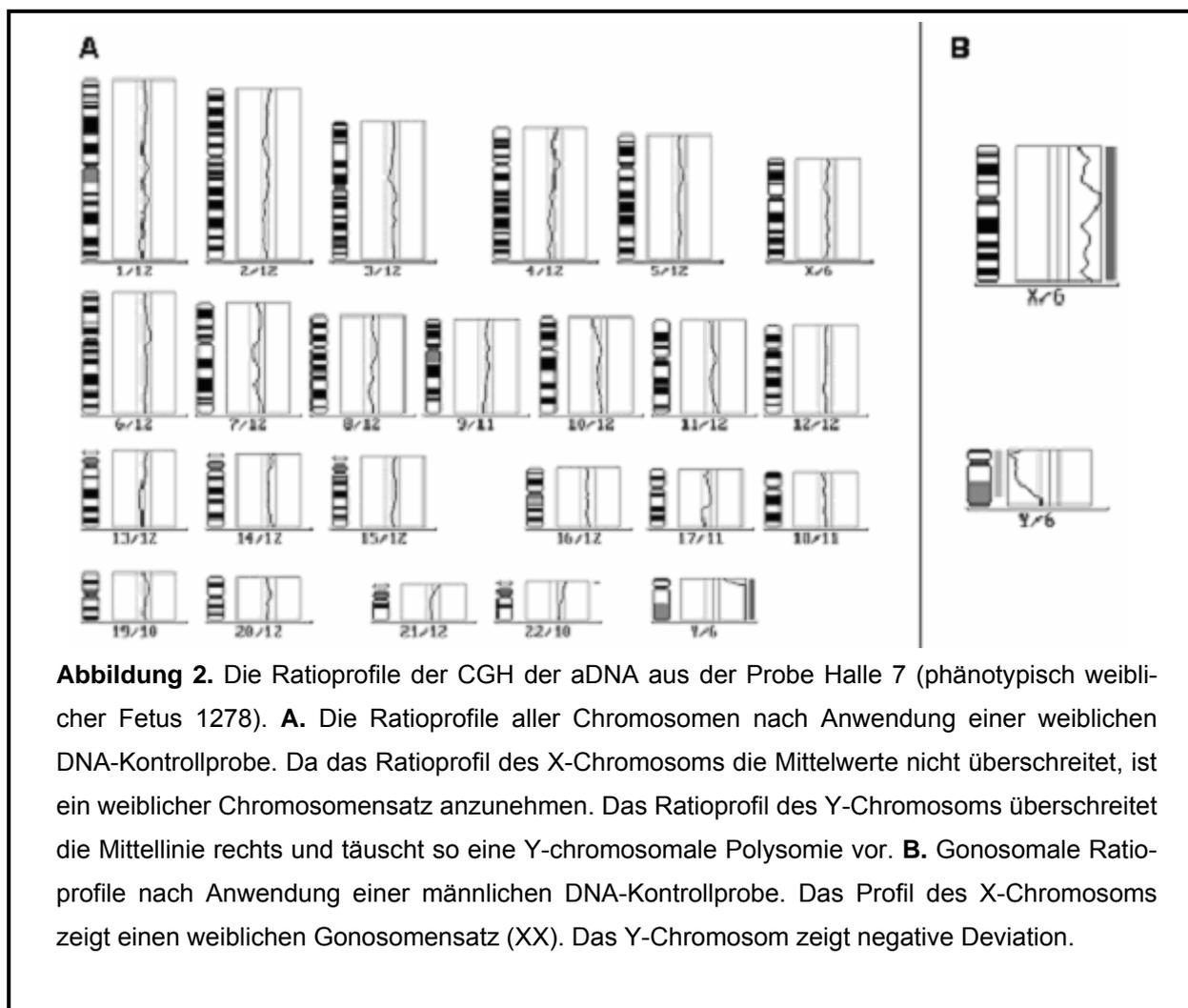


Abbildung 2. Die Ratioprofile der CGH der aDNA aus der Probe Halle 7 (phänotypisch weiblicher Fetus 1278). **A.** Die Ratioprofile aller Chromosomen nach Anwendung einer weiblichen DNA-Kontrollprobe. Da das Ratioprofil des X-Chromosoms die Mittelwerte nicht überschreitet, ist ein weiblicher Chromosomensatz anzunehmen. Das Ratioprofil des Y-Chromosoms überschreitet die Mittellinie rechts und täuscht so eine Y-chromosomale Polysomie vor. **B.** Gonosomale Ratioprofile nach Anwendung einer männlichen DNA-Kontrollprobe. Das Profil des X-Chromosoms zeigt einen weiblichen Gonosomensatz (XX). Das Y-Chromosom zeigt negative Deviation.

Die gonosomale Konstitution wurde zusätzlich mittels X- und Y-spezifischer PCR-Amplifikation durchgeführt. Die PCR-Analyse der aDNA beruht auf der Amplifikation einer 130 bp langen alphanen Sequenz aus dem X-Chromosom und einer 149 bp langen repetitiven Sequenz aus dem Y-Heterochromatin. Das Amplifikationsprodukt für die X-chromosomale alphanene Sequenz konnte mittels PCR eindeutig in den aDNA-Proben nachgewiesen werden.

Die Y-spezifische heterochromatische Sequenz hingegen konnte in der männlichen Kontrolle und in den Proben von dem Fetus 1274 amplifiziert werden (Göbbel et al., 2007a).

4.1.1.4 Diskussion

Art der Untersuchungen und Diskussion der Ergebnisse machen deutlich, dass Meckel schon zum damaligen Zeitpunkt, als noch keine Terminologie existierte, eindeutig zwischen Pathogenese und Ätiologie dieses komplexen Krankheitsbilds unterschied (Göbbel et al., 2007a).

Das nuchale zystische Hygroma lässt sich nicht immer eindeutig diagnostisch abgrenzen, so dass sich Fehldiagnosen nicht immer vermeiden lassen, zumal gerade in der Okzipitalregion unterschiedliche kraniozervikale Fehlbildungen und krankhafte Veränderungen – wie zystische Teratome, Encephalocelen und andere Neuralrohdefekte, Nackenödem etc. – vielfältig entstehen können. Radiologische und computertomographische Untersuchungen zeigen in den vorliegenden untersuchten Präparaten intakte Schädel und Wirbelsäulen sowie das Fehlen von soliden Zysteninhalten, so dass der Phänotypus bei allen fünf Feten auf die gleiche Diagnose, und zwar auf das nuchale zystische Hygroma hinweist.

Wenn bei Frühaborten ein nuchales zystisches Hygroma festgestellt wird, schließt dieses Krankheitsbild vielfältige Ätiologien ein. Die häufigste genetische Ursache ist in einem Ullrich-Turner-Syndrom zu suchen (Kalousek und Seller, 1987). Viele von den klinisch-genetisch als 45,X diagnostizierten Patienten, die nach der Geburt überleben, sind Mosaik (Philipp und Kalousek, 2003). Diese Patienten haben sowohl eine 45,X-Zelllinie als auch eine zweite Zelllinie, die ebenso ein zweites Geschlechtschromosom beinhaltet. Das zweite Geschlechtschromosom kann entweder ein normales oder ein abnormes X-Chromosom, oder, in 6% aller Fälle, ein strukturell abnormes Y-Chromosom sein (Lorda-Sanchez et al., 2003). Bei den Patienten mit einem Mosaik für das Y-Chromosom reicht das Spektrum vom weiblichen bis zum männlichen Geschlechtsphänotypus, abhängig davon, ob das *SRY*-Gen (*testis determining gene*) vorhanden ist oder nicht (Robinson et al., 1999). Der Grad des Mosaiks sowie die Verteilung und Häufigkeit der Zellen, die das *SRY*-Gen enthalten, spielen bei der Ausbildung des Phänotypus der Geschlechtsorgane eine wichtige Rolle (Opitz und Pallister, 1979). Die untersuchten Feten wurden etwa 200 Jahre in verschiedenen Fixierungsflüssigkeiten aufbewahrt, so dass weder Blutproben noch frische Gewebe für Zellkulturen und konventionelle Metaphasechromosomen-Analysen zur Verfügung standen. Dadurch ist es kaum möglich, eine Mosaikkonstitution festzustellen. Da bei einem Drittel aller Patienten mit nuchalem zystischem Hygroma unterschiedliche Aneuploidien, wie Trisomie 13, 18, 21 und 22, oder Partialtrisomie 11q/22q, Deletionen 13q- und 18q- diagnostiziert wurden (Tanriverdi et al., 2005), war eine CGH-Analyse angezeigt, um zu vermutende chromosomale Imbalancen zu bestätigen oder auszuschließen. Bei allen drei genetisch untersuchten Feten ist ein normaler Karyotypus

festzustellen, und zwar 46,XX bei einem phänotypisch weiblichen Fetus, 46,XX bei einem maskulinisierten Fetus (wahrscheinlich ein Mosaik 46XX/XY) sowie 46,XY beim Fetus 1274. Überraschend ist, dass der Fetus mit dem Chromosomensatz 46,XY weibliche virilisierte Geschlechtsorgane besitzt. Es ist zu vermuten, dass dieser Fetus eine Punktmutation des *SRY*-Gens aufweist (Swyer-Syndrom), welche die Expression des *SRY*-Gens hemmt.

In der Literatur sind Fälle beschrieben worden, bei denen verschiedene Krankheiten mit dominantem oder rezessivem Erbgang, z. B. Noonan-, Pterygium Colli-Syndrom, mit einem nuchalen zystischen Hygroma assoziiert vorkommen können (Opitz, 1985; Tanriverdi et al., 2005). Deshalb standen akribische Untersuchungen von derartigen assoziierten Anomalien im Vordergrund der Analyse, um die oben genannten Syndrome zu bestätigen oder auszuschließen (Tabelle 3, S. 40-43). In den Fällen, in denen keine klassische Analyse der Metaphasechromosomen möglich ist, lassen sich mehrere phänotypische Merkmale als Marker für ein Ullrich-Turner-Syndrom heranziehen, z. B. zusätzliche zervikale Rippen, die bei transgenen Mäusen mit Mutationen der homeotischen Gene *Hoxa-4*, *Hoxa-5*, *Hoxa-6* auftreten können. Über Deletionen innerhalb eines Homeobox-Gens, das auf der Region des Xp22 liegt, wurde in der neuen Literatur berichtet (Rao et al., 1997). Bei der vorliegenden Serie von Feten haben drei von fünf ein zusätzliches zervikales Rippenpaar; nach den Untersuchungen ist dieses Skelettmerkmal jedoch in den vorliegenden Fällen nicht bedingt mit dem 45,X-Genotypus assoziiert.

Die erste Beschreibung des nuchalen zystischen Hygromas geht auf die im Jahre 1791 publizierte Arbeit von Samuel Thomas Soemmerring (1755-1830) zurück (Soemmerring, 1791). 1824 berichtete Adolph Wilhelm Otto (1786-1845), Professor für Anatomie in Breslau, über zwei Fälle mit fetalem nuchalem zystischem Hygroma (Otto, 1824). Meckel hatte die Soemmerring'schen und Otto'schen Fälle in seiner Arbeit von 1826 diskutiert; es sieht so aus, dass von allen diesen damals untersuchten Feten mit nuchalem Hygroma colli nur die Meckel'schen bis heute in einer Sammlung „überlebt“ haben.

4.1.2 Akrofaziale Dysostose (AFD) mit präaxialer Hypoplasie der oberen Extremitäten (Nager AFD, Nager-Syndrom) und Klumpfuß

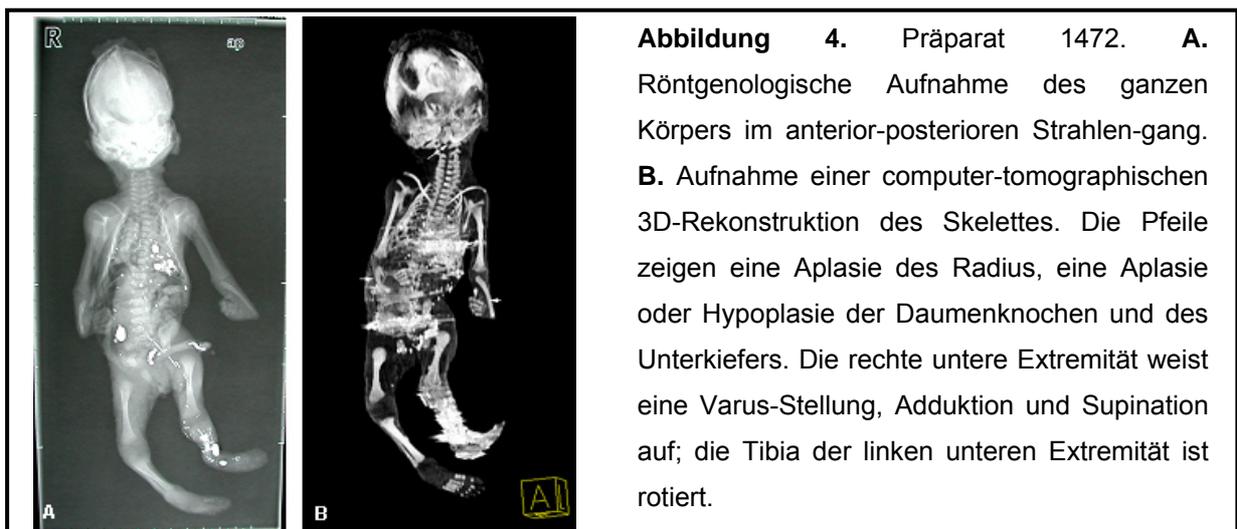
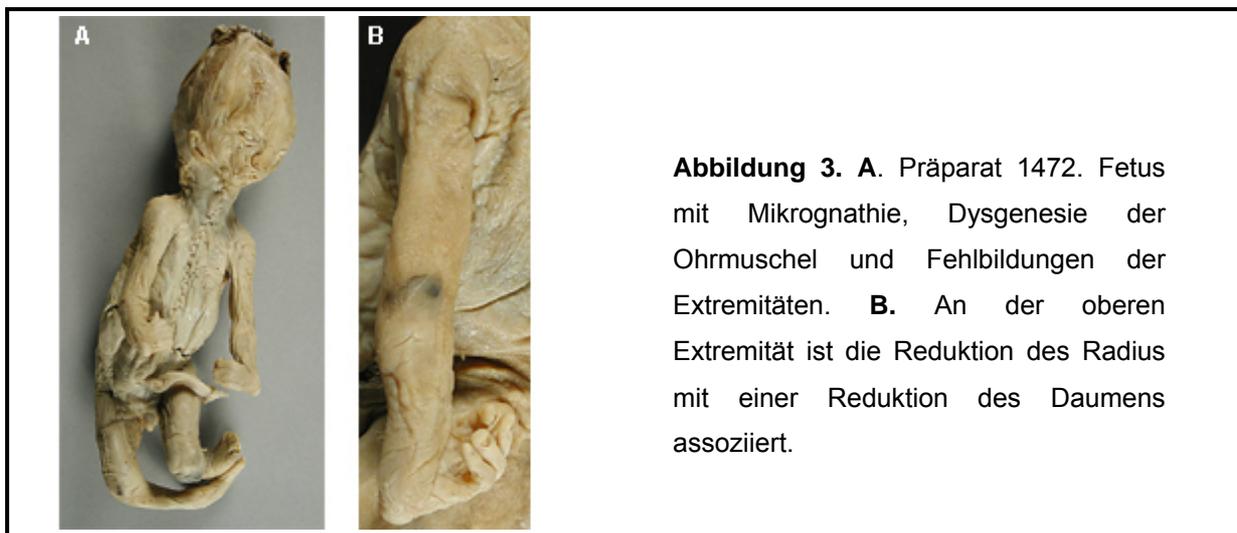
4.1.2.1 Missbildung der Extremitäten – Präparat 1472

Der in der 21. Entwicklungswoche männliche Fetus zeigt Mikrognathie, Dysgenese der Ohrmuschel und präaxiale Reduktion des Daumens (Abb. 3) (Tabelle 3, S. 40-43).

4.1.2.2 Pathomorphologische Befunde

Konventionelle Röntgen- und CT-Untersuchungen zeigen komplexe viszerokraniale Fehlbildungen, eine Hypoplasie des Unterkiefers und eine Dysgenese der knorpeligen

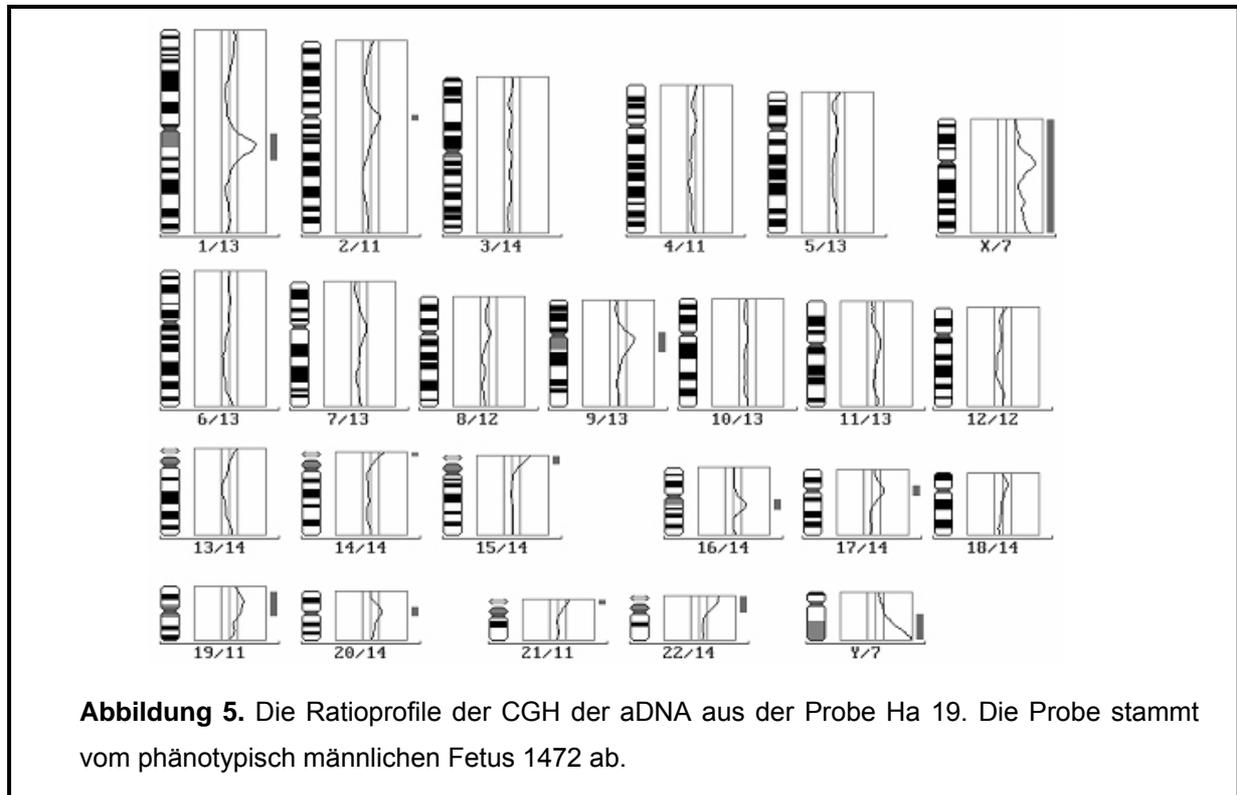
Ohrkapsel (Abb. 3, 4). Die oberen Extremitäten sind normal lang und sind ebenso wie die unteren Extremitäten fehlgebildet. Beide Unterarme zeigen eine radiale Agenesie (Abb. 4). Die Diaphysen der Ulnae sind konvex ausgerichtet. Die linke Hand weist eine Aplasie auf; die rechte zeigt eine Hypoplasie der Daumenknochen. Die rechte untere Extremität weist Varus-Stellung, Adduktion und Supination des Fußskelettes auf. Im Gegensatz dazu ist die Tibia der linken unteren Extremität nach außen rotiert. Alle Fehlbildungen zusammen deuten auf eine **Akro-Faziale-Dysostose (AFD)** mit präaxialer Hypoplasie der Extremitäten (**NAFD** oder Nager-Syndrom), Klumpfuß und Tibiatorsion. Die kreuzförmig angelegten Sektionsschnitte an der ventralen Seite des Rumpfes sind zugenäht. Das Herz und die Gefäße wurden durch die solitäre Nabelarterie mit Quecksilber injiziert (Abb. 4A).



In seinem *Handbuch der pathologischen Anatomie* bearbeitete J. F. Meckel d. J. erstmalig die Problematik der „unregelmäßigen“ Bildung der Extremitäten (Meckel, 1812). Er beschreibt vier Fälle, die er untersucht hat und erwähnt, dass er alle möglichen Stadien der unvollständigen Bildung der Extremitäten gesehen hat.

4.1.2.3 Genetische Befunde

Da verschiedene Erkrankungen in unterschiedlicher Ausprägung ähnliche Manifestationsformen wie eine NAFD oder ein Nager-Syndrom aufweisen, war der genetische Nachweis notwendig (Tabelle 3, S. 40-43). Die CGH-Analyse deutet auf keine chromosomale Imbalance hin (Abb. 5).



4.1.2.4. Diskussion

Wenn Fehlbildungen der oberen Extremität pränatal diagnostiziert werden, schließt die Differentialdiagnose sowohl Aneuploidien, wie etwa die Trisomie 18, als auch genetische und nicht genetische Syndrome mit multiplen Organanomalien ein. Derartige Fehlbildungen der oberen Extremität wie Aplasie oder Hypoplasie des Radius und des Daumens, persistierende abnorme Fetalposition der Finger und ein zusammengedrücktes Handgelenk sind die am häufigsten diagnostizierten Merkmale der Trisomie 18 (Makrydimas et al., 2003). Da die Trisomie 18 der NAFD klinisch sehr ähnlich sein kann, war eine CGH-Analyse notwendig, um diese Krankheiten voneinander abzugrenzen. Die Ratioprofile aller Chromosomen lassen indes keinen Hinweis auf eine Trisomie 18 zu (Abb. 5).

Da bei zwei Dritteln aller Patienten mit Fanconi-Anämie (FA) eine Aplasie des Radius und Daumenmetakarpus vorkommt, ist es sehr wichtig, die beiden Krankheitsbilder, NADF und FA, diagnostisch zu differenzieren (Tischkowitz und Hodgson, 2003). Klinisch ist die Fanconi-

Anämie (FA) eine sehr heterogene Krankheit. Da Patienten mit FA eine zelluläre Empfindlichkeit gegen DNA-zerstörende (cross-linking) Substanzen, wie Mitomycin C (MMC) oder 1,2:3,4-Diepoxybutan (DEB), aufweisen, werden beide Substanzen für die FA-Diagnostik genutzt (Tischkowitz und Hodgson, 2003). Für solche Tests ist frisches Gewebematerial notwendig, um die DNA-Empfindlichkeit zu testen und chromosomale Brüche nachzuweisen. An dem Meckel'schen Fetus fallen sowohl die oben genannten Skelett- als auch die Genitalanomalien auf, so dass der pathomorphologische Befund eher dem Krankheitsbild der NADF entspricht.

Mehrere ätiopathogenetisch heterogene Formen mit unterschiedlicher Ausprägung des Schweregrades verursachen ähnliche phänotypische Entwicklungsanomalien des kraniofazialen und Extremitätenskeletts, die als AFD zusammengefasst werden (Opitz et al., 1993). Neue Erkenntnisse führten zur Abgrenzung der NAFD von Genée-Wiedemann- oder Miller-Syndromen, bei denen die postaxialen Teile des Extremitätenskeletts fehlgebildet sind (Opitz et al., 1993; Opitz et al., 1998). Eine bilaterale Aplasie des Radius und des Daumens, wie sie beim Meckel'schen Fetus vorkommt, ist jedoch nur für die NAFD charakteristisch.

In Fällen mit hohem Schweregrad von NAFD sind Fehlbildungen der Branchialbogenderivate – z. B. der Gehörknöchelchen, des Kehlkopfes usw. – diagnostiziert worden (Opitz et al., 1998). So weist die Fehlentwicklung dieser Fazialstrukturen darauf hin, dass die NAFD primär durch Defekte der Blastogenese und sehr wahrscheinlich durch eine abnorme Entwicklung der Neuralleiste entsteht (Opitz et al., 1993; David et al., 1996).

In der Literatur wird mehrfach sowohl über NAFD-Fälle mit verschiedenen Erbgangsmustern (z. B. autosomal-dominant, autosomal-recessiv) als auch sporadisch auftretenden NAFD berichtet (Kennedy und Teebi, 2004). Zori et al. (1993) diagnostiziert einen NAFD-Patienten mit einer balancierten Translokation 46,X,t(X;9) (p22.1;q32), die von der Mutter vererbt wurde, welche eine Mosaikkonstitution besaß. Dieser Fall lässt ein NAFD-typisches Gen vermuten, das auf Chromosom 9 lokalisiert ist. Dreyer et al. (1998) schlagen das auf Chromosomregion 9q32 lokalisierte *ZFP-37*-Gen als Kandidatengen für NAFD vor. Sogar NADF-Fälle, die von verschiedenen Aneuploidien wie Duplikation von 2q und proximaler Deletion des 1q begleitet sind, wurden in der Literatur bekannt (Waggoner et al., 1999). Die CGH-Analyse der vorliegenden Probe weist jedoch nicht auf eine chromosomale Imbalance hin.

Eine NAFD ist eine sehr seltene Krankheit, von der 100 Fälle weltweit bekannt sind (Kubota et al., 2001). Eine NAFD in Verbindung mit einem Klumpfuß wurde in der Literatur nur fünfmal beschrieben (Kubota et al., 2001). Je schwerer der Krankheitsgrad ist, desto öfter ist sie mit Anomalien der unteren Extremitäten assoziiert (Kubota et al., 2001). Der Meckel'sche Fetus zeigt außer einer NADF und einem Klumpfuß eine torsionierte Tibia des linken Unterschenkels und eine einzige Arteria umbilicalis. Extrem selten kommt eine Assoziation der NAFD mit der Reduktion einer A. umbilicalis vor (Opitz et al., 1998).

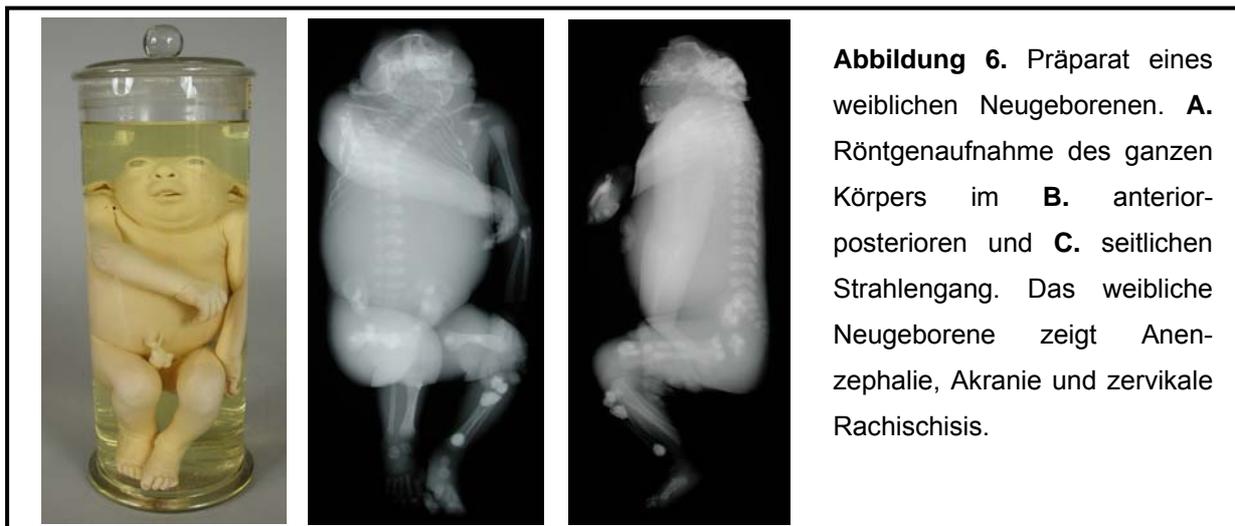
Die Eponymbeschreibung der NAFD oder des Nager-Syndroms ist auf die Arbeit von Nager und Reynier aus dem Jahre 1948 zurückzuführen (Nager und de Reynier, 1948; Pfeiffer und Stoess, 1983). Ein weiterer alter Fall wurde vor einigen Jahren im Vrolik-Museum in Amsterdam entdeckt (Oostra et al., 1998). Der Vroliksche NADF-Fetus ist nach dem Bericht von Oostra et al. (1998) etwa 100 Jahre alt, was bedeutet, dass der Meckel'sche Fetus den ältesten bekannten NADF-Fall darstellen dürfte.

4.1.3 Neuralrohrdefekte (NRD, Neural-Rohr-Defekte)

Zur human-teratologischen Abteilung der Meckel'schen Sammlungen gehören 88 Präparate mit Schädelfehlbildungen, Spina bifida und weiteren Veränderungen in Form von Neuralrohrdefekten, die aus der Meckel- und Nach-Meckel-Zeit stammen (Klunker et al., 2002, 2004; Göbbel et al., 2004, 2005b). Die morphologischen Befunde zu insgesamt 24 Individuen mit derartigen Defekten veröffentlichte Meckel d. J. in verschiedenen Arbeiten (Meckel, 1812, 1822a, 1822b, 1822c, 1826). Von den von Meckel beschriebenen Individuen ließen sich bislang 4 Feuchtpräparate von drei Individuen mit Neuralrohrdefekten in den Sammlungen eindeutig zuordnen (Klunker et al., 2002, 2004; Göbbel et al., 2004, 2005b). In der vorliegenden Arbeit werden drei Feuchtpräparate von zwei Feten aus der Meckel-Ära und ein zeitlich nicht eindeutig zuzuordnendes weibliches Neugeborenes mit Neuralrohrdefekten vorgestellt (Tabelle 3, S. 40-43).

4.1.3.1 Pathomorphologische Befunde

Weibliches Neugeborenes mit Neuralrohrdefekt

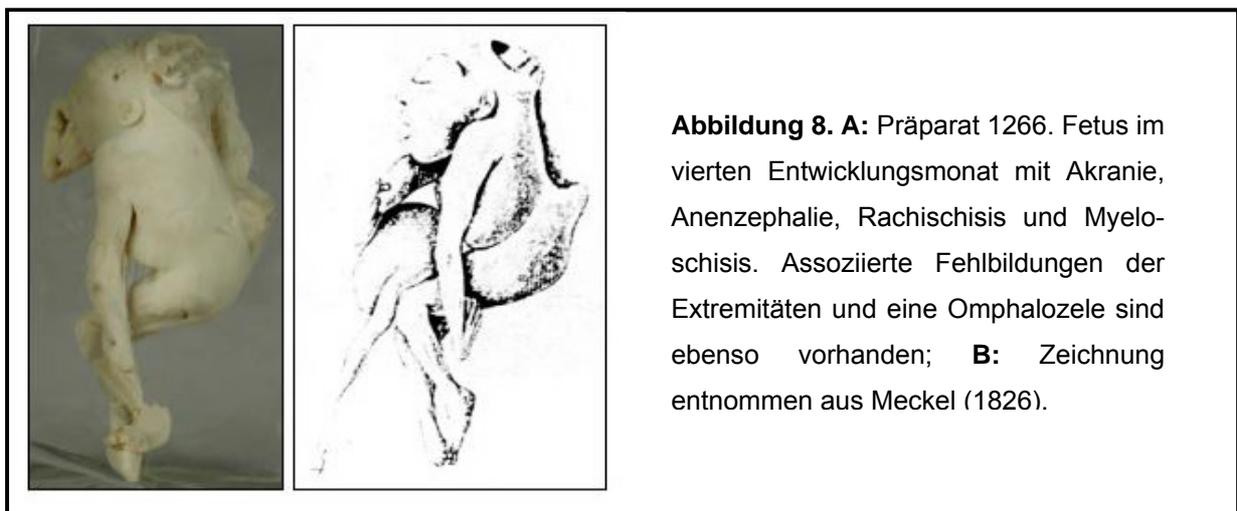


Die morphologischen Untersuchungen dieses Präparates führen zu folgenden Befunden (Abb. 6): Der Hirnschädel und das Gehirn fehlen fast vollständig. Im Bereich der Okzipitalregion und der Halswirbelsäule sieht man eine Dysraphie. Der übrige Körper ist äußerlich unauffällig. Hinweise auf eine durchgeführte Sektion konnten nicht festgestellt werden. Die

Röntgenaufnahmen lassen am Präparat Wirbelbogendefekte erkennen. Eine hochgradige linkskonvexe Skoliose der zerviko-thorakal-Region ist sichtbar.

Die „hemicephalen“ Feten – Präparate 1246, 1509 und 1266

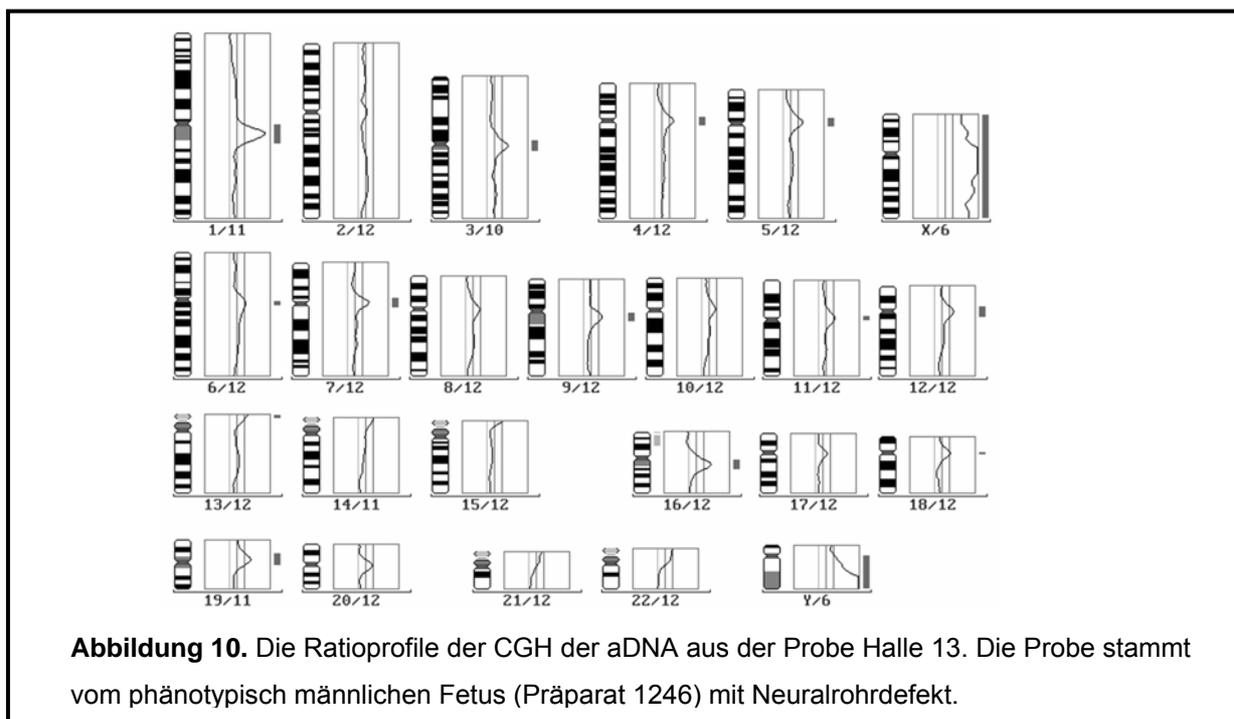
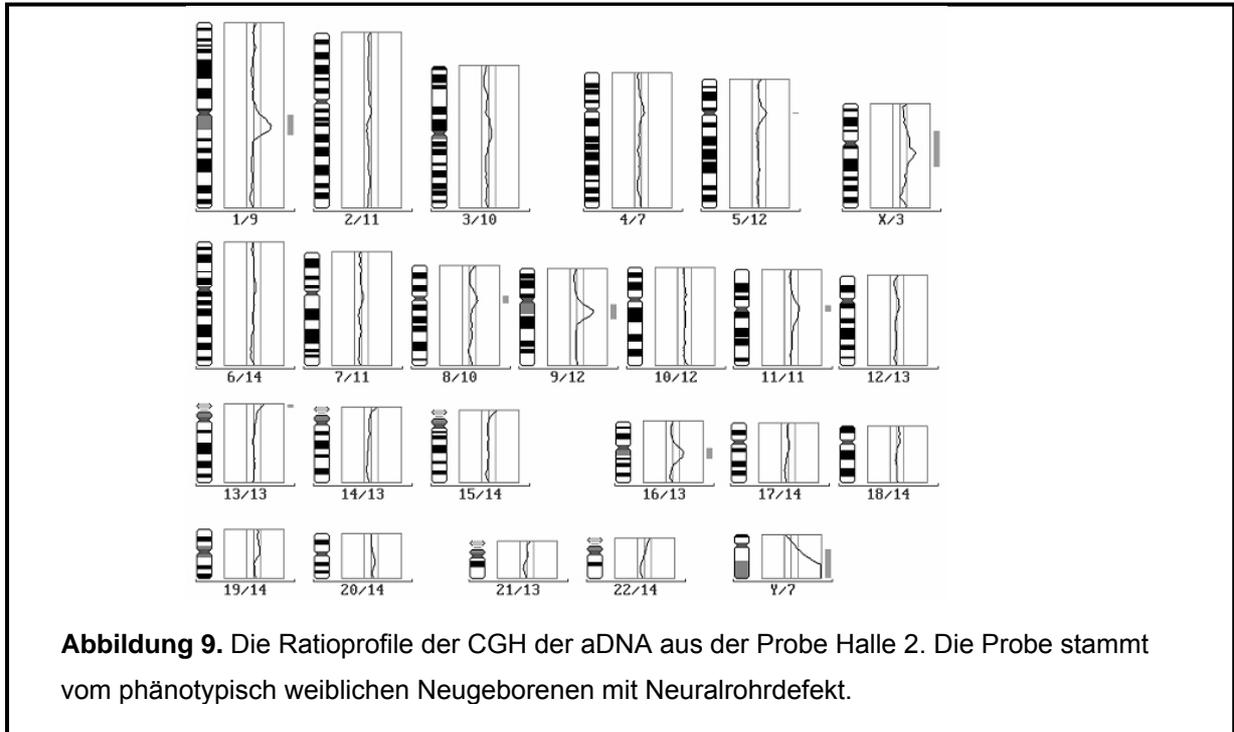
Von einem männlichen Fetus sind das Integument als Feuchtpräparat, das Skelett sowie das Herz in den Sammlungen vorhanden. Alle drei Präparate tragen Etiketten aus der Nach-Meckel-Zeit. Das Integument weist auf eine fetale Anenzephalie/Akranie (Abb. 7A, B). Anstelle des Gehirns und des Neurokraniums kommt nur eine asymmetrische häutige Vorwölbung vor.



Ein weiterer männlicher Fetus ist als Ganzkörperfeuchtpräparat vorhanden. Es handelt sich um einen Abort aus dem vierten Schwangerschaftsmonat (Abb. 8 A, B). Etikett und Katalogeintragung weisen auf Craniorachischisis und auf Meckels Publikation aus dem Jahr 1826 hin. Das Präparat zeigt einen ausgeprägten Neuralrohrdefekt im Sinne einer Craniorachischisis totalis.

4.1.3.2 Genetische Befunde

Auch bei den hier untersuchten Feten (Tabelle 3, S. 40-43) konnte ein unauffälliger Karyotyp ermittelt werden. Profilabweichungen in den heterochromatischen Chromosomenbereichen haben keine genetische Signifikanz (Tönnies et al., 2002; Göbbel et al., 2005b).



4.1.3.3 Diskussion

J. F. Meckel d. J. stellt in seinen Untersuchungen fest, dass die „Schädellosigkeit“ oder „falsche Kopflosigkeit“ („Acephalia spuria“), der Hirnbruch und der Wasserkopf in einer morphologischen Reihe stehen, d. h., dass es sich um Veränderungen handelt, die fließend ineinander übergehen (Meckel, 1812, 1822b). Heute ist erwiesen, dass Fehlbildungen im Bereich des Neurokraniums häufig mit kongenitalen Fehlbildungen des Gehirns und der Meningen kombiniert sind, da sich die Neuralfalten kranial nicht schließen und die Hirnbläschen nicht bilden. Meckel geht davon aus, dass eine Wasseransammlung im Inneren des Kopfes eine Ruptur der „allgemeinen Bedeckungen“ bewirkt (Meckel, 1812). Es ist anzunehmen, dass in den Jahren 1812 die Entwicklung des ZNS und das Ursache-Wirkung-Verhältnis zwischen fehlerhaften Entwicklungsprozessen angrenzender Kopfstrukturen, wie Chorda dorsalis, Somiten, Kopfmesenchym und Neuralrohr, noch nicht verstanden waren. Meckel obduzierte alle Feten, um assoziierte Strukturanomalien festzustellen. Kausal ordnet er die beschriebenen Veränderungen als Hemmungsbildungen ein.

In der zweiten Hälfte des 19. und zu Beginn des 20. Jahrhunderts rückten Fragestellungen zur Entwicklung des Neurokraniums, Viszerokraniums und des ZNS immer mehr in den Mittelpunkt des Interesses (Klunker et al., 2004). Neue Termini wurden geprägt; zum Beispiel schlägt Ernst (1909) vor, „Hemicephalie“ oder „Hemicranie“ durch die Begriffe „Anencephalia“ und „Acrania partialis“ sowie „Acrania totalis“ zu ersetzen. In diesem Zusammenhang führt er die Bezeichnungen Mero- und Holoanenzephalie/Akranie in die Terminologie ein (Ernst, 1909). Bei der Meroakranie fehlt vorwiegend das Schädeldach. Bei der Holoakranie hingegen sind die Defekte ausgeprägter. Sie betreffen sowohl das Neurokranium als auch das Viszerokranium; ein intaktes Foramen magnum ist nicht vorhanden. Das ZNS ist von schweren Entwicklungsstörungen betroffen. Heute sind molekulare Mechanismen der formalen Genese der skeletalen Kopfanteile in vielen Details aufgeklärt (Helms und Schneider, 2003; Brugmann et al., 2006). Die Anenzephalie wird, ebenso wie Meningo- und Enzephalozelen, als dysraphische Störung zu den kranialen Neuralrohrdefekten gerechnet (Witkowski et al., 1999). Der Verschluss des Neuralrohres beim menschlichen Embryo wurde als ein kontinuierlicher Prozess beschrieben, der in der Höhe der Zervikalregion beginnt und sich nach rostral und kaudal ausdehnt (O’Rahilly und Müller, 1994; 2002). Andererseits wurde beim Mausembryo und bei anderen Säugern die Existenz von multiplen Verschluss- und Initiationsstellen des Neuralrohr-Verschlusses demonstriert (Tekkok, 2005). Nakatsu et al. (2000) untergliedert die primären Neuralrohrdefekte in sechs verschiedene Gruppen (Typ I bis VI), die sich an einem Entwicklungsmodell – „multisite NT closure model“ – orientieren, in dem neben *Neuroporus anterior* und *Neuroporus posterior* noch drei Verschlussstellen und zwei Initiationspunkte des Neuralrohres existieren (Nakatsu et al., 2000). Basis des von ihm

aufgestellten Entwicklungsmodells ist die Beobachtung der Neuralrohrdefekte in klinischen Fällen.

Die Anenzephalie gehört zu den kranialen Neuralrohrdefekten von Typ V und VI (nach Nakatsu et al., 2000), die bereits in den ersten 26 Entwicklungstagen entsteht. Sie kann mit Fehlbildungen des Neurokraniums (Akranie) oder mit einer totalen Dysraphie – Craniorachischisis totalis – und mit dem Fehlen der Haut und der Meningen in unterschiedlichem Umfang assoziiert vorkommen. Eine Anenzephalie, wie sie beim weiblichen Neugeborenen und beim 16 Wochen alten Fetus (Katalognummer 1246) diagnostiziert wurde, entsteht durch Ausbleiben der Verschmelzung der Neuralfalten im Bereich der 2., 4. und 1. Verschlussstelle sowie des Verschlusses des *Neuroporus anterior* (Göbbel et al., 2004, 2005b). Durch die Fehlentwicklung des Gehirns und der zuführenden Arterien degeneriert das Nervengewebe. Obwohl der Terminus „Anenzephalie“ eigentlich ausdrückt, dass das Gehirn fehlt, ist bei den älteren Feten und Neugeborenen doch etwas Hirngewebe, z. B. Reste der Basalganglien oder der Hinterhirnanlage, vorhanden, wie es beim Meckel’schen Fetus 1246 der Fall ist. Am häufigsten fehlt das gesamte Prosenzephalon; das Stammhirn ist hingegen lediglich in etwa ein Viertel der Fälle entwickelt (Nakatsu et al., 2000), wie bei dem weiblichen Neugeborenen dieser Studie. Überlebenschancen für derartige Neugeborene bestehen nicht. Bei dem 16 Wochen alten Fetus ist sowohl das Neurokranium als auch die gesamte Wirbelsäule davon betroffen; die Verschmelzung ist sowohl im kranialen als auch im kaudalen Bereich der Neuralfalten ausgeblieben (Göbbel et al., 2004, 2005b).

Die Ätiologie der Neuralrohrdefekte ist sehr komplex, wahrscheinlich verursacht durch Interaktionen von verschiedenen Faktoren; zu ihnen gehören: genetische Faktoren, Entwicklungsstörungen (Störungen der Zelldifferenzierung), Ernährungsfaktoren (Folsäure-, Zink-, Vitaminmangel, Diabetes mellitus), Exposition durch Teratogene (Karbamazepine, Valproinsäure) in der Embryonalzeit sowie das Versagen von embryonalen Mechanismen, spontan aufgetretene genetische Schädigungen auszugleichen (Detrait et al., 2005). Zwar wurden auch familiäre Fälle mit fraglicher autosomal oder rezessiver Vererbung beschrieben; die meisten Fälle treten jedoch sporadisch auf. Sogar Mutationen eines einzelnen Gens, wie es beim Walker-Warburg-Syndrom oder beim Waardenburg-Syndrom der Fall ist, können zusätzlich Neuralrohrdefekte verursachen (Detrait et al., 2005). Frühere und neue Studien haben eine starke Verknüpfung von embryonalen Neuralrohrdefekten und Aneuploidien [z. B. Trisomie 9, 13, 14, 18, 21, Triploidie, Monosomie X0, r(13), usw.] ergeben; interessant ist auch, dass sehr häufig bei den frühen Aborten die Neuralrohrdefekte mit Aneuploidien und weiteren phänotypischen Anomalien assoziiert vorkommen (Philipp und Kalousek, 2002). Die CGH-Analyse der vorliegenden Probe (Abb. 9, 10) zeigt jedoch keinen Hinweis auf Chromosomaberrationen (Tönnies et al., 2002, 2005; Göbbel et al., 2004, 2005b). Eine weitere Ursache der Neuralrohrdefekte ist die Amnion-Band-Sequenz (ABS).

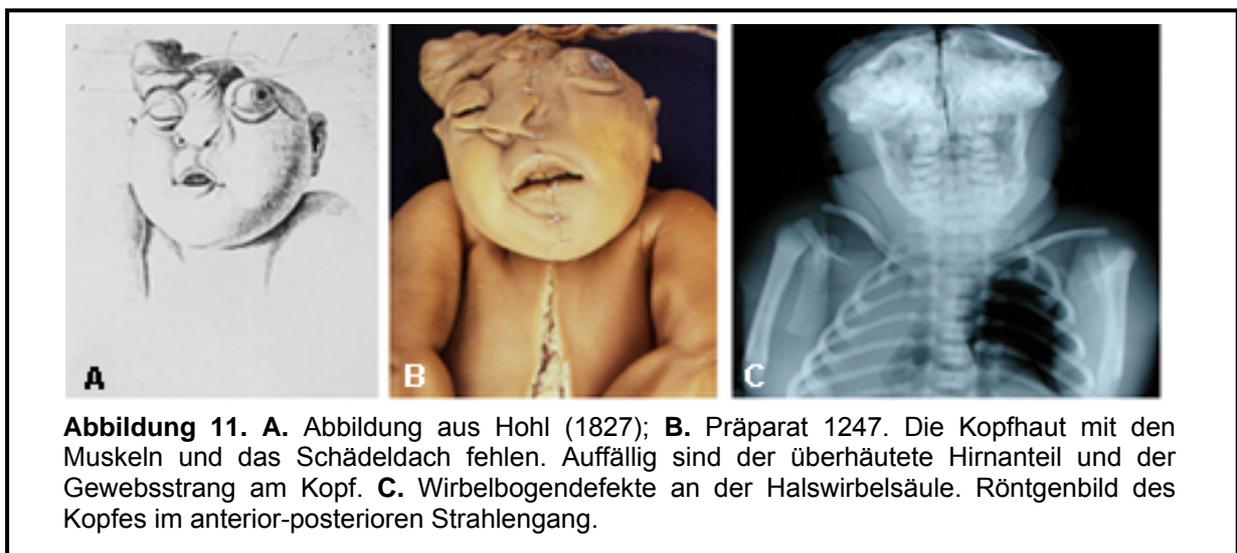
4.1.4 Amnion-Band-Sequenz (ABS)

4.1.4.1 Die Geschichte eines Microcephalen [...] – Präparat 1247

Von den 17 Präparaten, die im Accessionskatalog mit „Hirnlose Missgeburt“ bezeichnet sind (Tabelle 3, S. 40-43), wurde das Feuchtpräparat eines weiblichen Neugeborenen identifiziert (Klunker et al., 2002; Göbbel et al., 2004, 2005b). Das Kind wurde am 30. Juni 1827 in Dieskau im Saalkreis geboren und lebte noch knapp drei Tage. Es wurde nach der Geburt von dem halleschen Geburtshelfer Anton Friedrich Hohl (1789-1862), einem Schüler Meckels, klinisch untersucht und betreut (Hohl, 1828). In der von Hohl veröffentlichten Kasuistik „Geschichte eines Microcephalen; seine Geburt, äußere Beschaffenheit und Erhaltung am Leben durch 70 ½ Stunde[n]“ wird über die Herkunft und Krankengeschichte des Kindes berichtet (Hohl, 1828). In einer Fußnote ist sogar die Übergabe des Kindes an Meckel d. J. vermerkt!

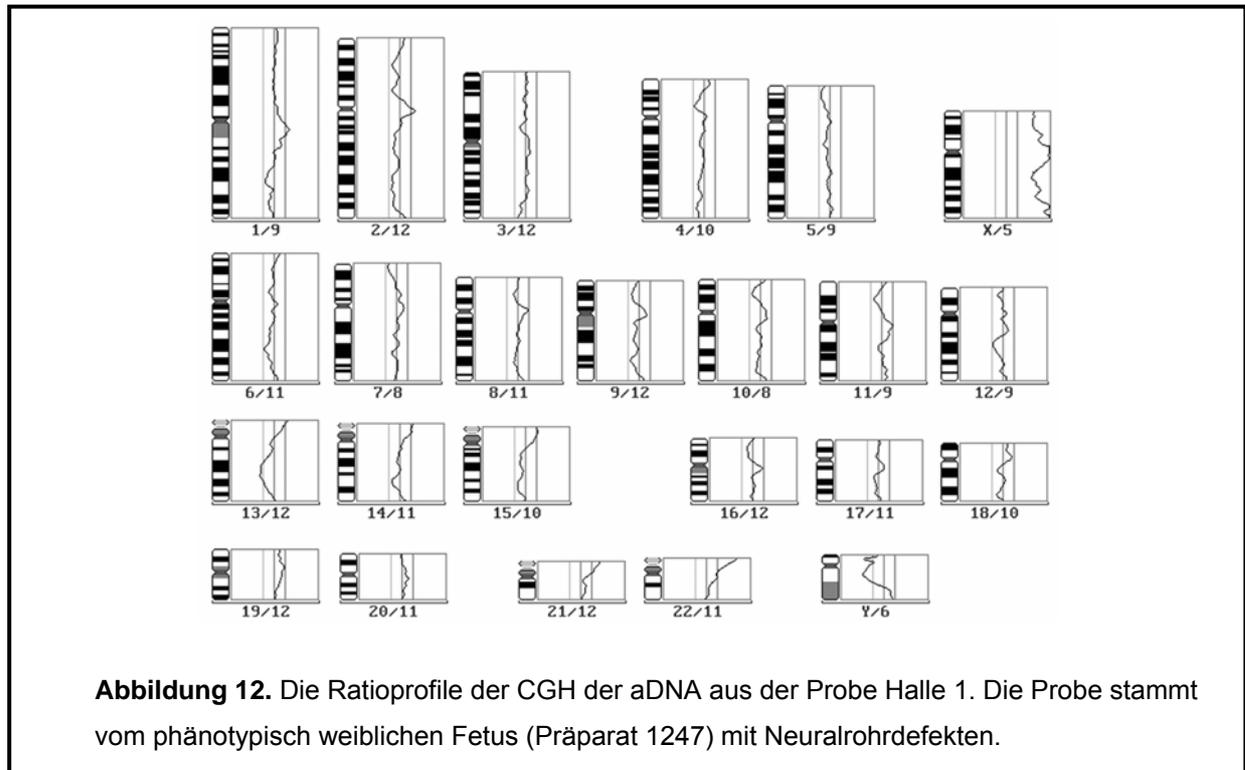
4.1.4.2 Pathomorphologische Befunde

Das ca. 8 cm lange, fibröse Gewebsband, das am Hirngewebe und an Schädelrudimenten befestigt ist, stellt einen Rest des Amnions dar, der auch als Simonartsches Band bezeichnet wird (Abb. 11 A, B). Dieser Befund weist auf eine **ABS (Amnion-Band-Sequence)** oder einen **ADAM-Komplex (Amnion-Deformität-Adhäsionen-Mutilationen)** hin. Weitere Fehlbildungen beschränken sich auf den Kopf- und Halsbereich (Abb. 11A, B). Ein typischer Hirnschädel ist nicht vorhanden. Stattdessen ragt ein prolabierter, überhäuteter Hirnrest auf der rechten Seite hervor; die linke Seite ist hingegen flach. Der Gesichtsschädel ist deformiert. Es besteht eine Protrusion des linken Bulbus oculi. Die Nase ist in der Frontalebene flach und weist eine Asymmetrie auf. Die Ohrmuscheln sind dysplastisch. Röntgenologisch wurden im Bereich der Halswirbelsäule Wirbelbogendefekte im Sinne einer Dysraphie und segmentale Störungen nachgewiesen (Abb. 11C).



4.1.4.3 Genetische Befunde

Auch bei diesem untersuchten Präparat konnte ein unauffälliger Karyotyp ermittelt werden (Tönnies et al. 2002; Göbbel et al., 2004; 2005b) (Abb. 12; Tabelle 3, S. 40-41).



4.1.4.4 Diskussion

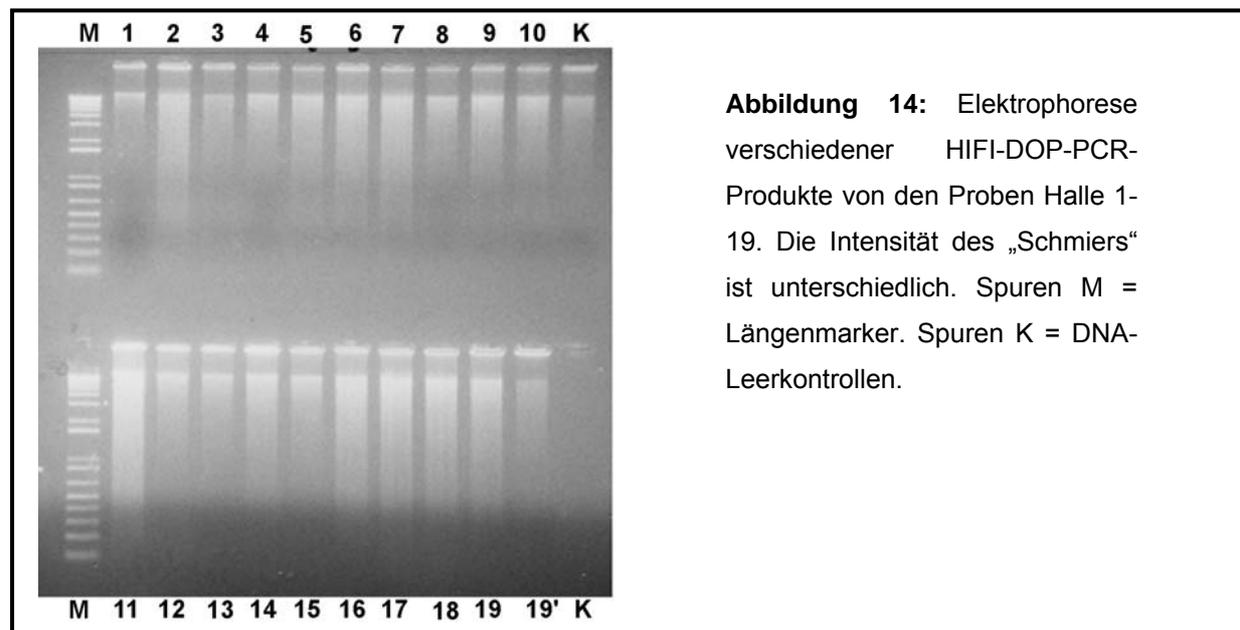
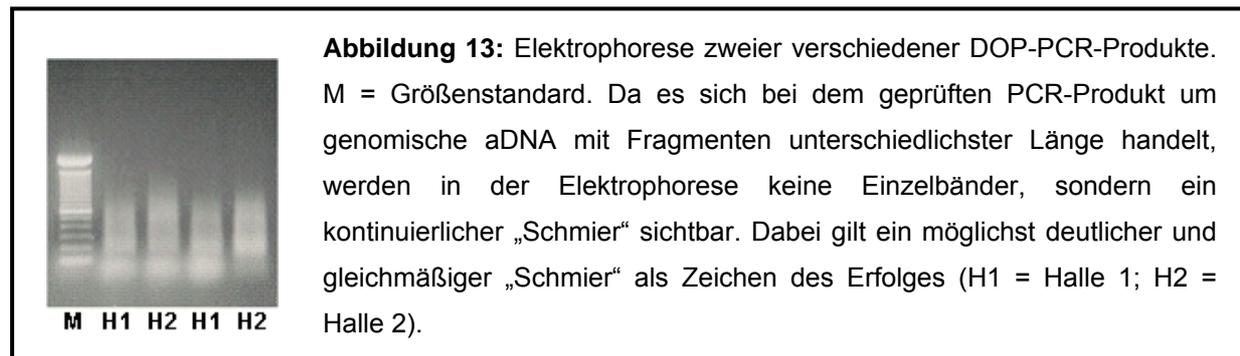
Die Amnion-Band-Sequenz (ABS) stellt ein Muster von strukturellen Defekten dar, die sekundär auf der desruptiven Wirkung der Amnionruptur beruhen. Die Prävalenz der ABS variiert von 1:1.200 bis 1:15.000. Obwohl die ABS seit 1685 durch Portal bekannt ist (Portal, 1685), sind bis heute Ätiologie und Pathogenese dieser Sequenz nicht geklärt. Zwei verschiedene Modelle zur Pathogenese der ABS sind in der Literatur beschrieben: Das „intrinsische Modell“ von Streeter (1930), das vermutet, dass die Amnionruptur und die assoziierte Anomalie eine gemeinsame Ursache haben, und zwar eine genetische Disposition zu Entwicklungsstörungen des Keims („fetal focal displasia“). Da das Spektrum der assoziierten Anomalien sehr breit ist und die fehlgebildeten Strukturen aus unterschiedlichen Keimblättern entstehen sowie in verschiedenen Entwicklungsmomenten betroffen sind, wurde die Theorie von Streeter (1930) nicht akzeptiert. Das Torpin'sche „extrinsische Modell“ (1965) nimmt als Ursache aller Anomalien die Amnionruptur an und die dadurch neu entstandenen intrauterinen Entwicklungsbedingungen. Bei dem „extrinsischen Modell“ treten in der Reihenfolge zuerst die Amnionruptur, der Verlust der Amnionflüssigkeit (Oligohydramnion) und dann eine partielle oder totale Extrusion des Fetus in die Chorionhöhle auf (Torpin, 1965). Durch Kompression des Fetus und Ausbleiben der Vaskularisation sowie Abschnürungen und Strangulationen durch die fibrösen

Amnionbänder entstehen Mutilationen der Gliedmaßen und des Kopfes, Rumpfwanddefekte und Kopfdefekte (z. B. kraniofaziale Anomalien, Neuralrohrdefekte, usw.). Entscheidend ist der Zeitpunkt der Amnionruptur. Je früher die Ruptur stattfindet, desto drastischer sind die Anomalien. Wenn die Amnionruptur nach Neurulation entsteht, kann die Entwicklung des Neurokraniums ausbleiben, so dass das Gehirn mehr oder weniger unbedeckt ist (Exenzephalie und Akranie). Das Gehirn liegt frei, so dass durch Degeneration des nicht abgedeckten Nervengewebes eine Anezephalie als nächste Stufe der Exenzephalie entstehen kann. Die Anezephalie kann auch direkt durch Ausbleiben der Verschmelzung der Neuralfalten und des Verschlusses des Neuroporus anterior entstehen. Das Neugeborene in unserer Studie besitzt einen fibrösen Gewebsstrang, der am Hirn- und Schädelrudiment befestigt ist. Das ist ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Amnionruptur während der Neurulation stattgefunden hat. Anomalien der inneren Organe, wie im vorliegenden Fall, kommen nur selten vor (Klunker et al., 2002). Keine chromosomalen Aberrationen wurden bisher in der Literatur vorgestellt; die meisten ABS-Fälle sind sporadisch aufgetreten. Das ABS-Neugeborene aus vorliegender Studie besitzt einen normalen Karyotyp (46,XX) (Tönnies et al., 2002; Göbbel et al., 2004).

4.2 Screening von aDNA-Sequenzen zur Detektion von Aneuploidien in der human-teratologischen Sammlung: aDNA-Analytik

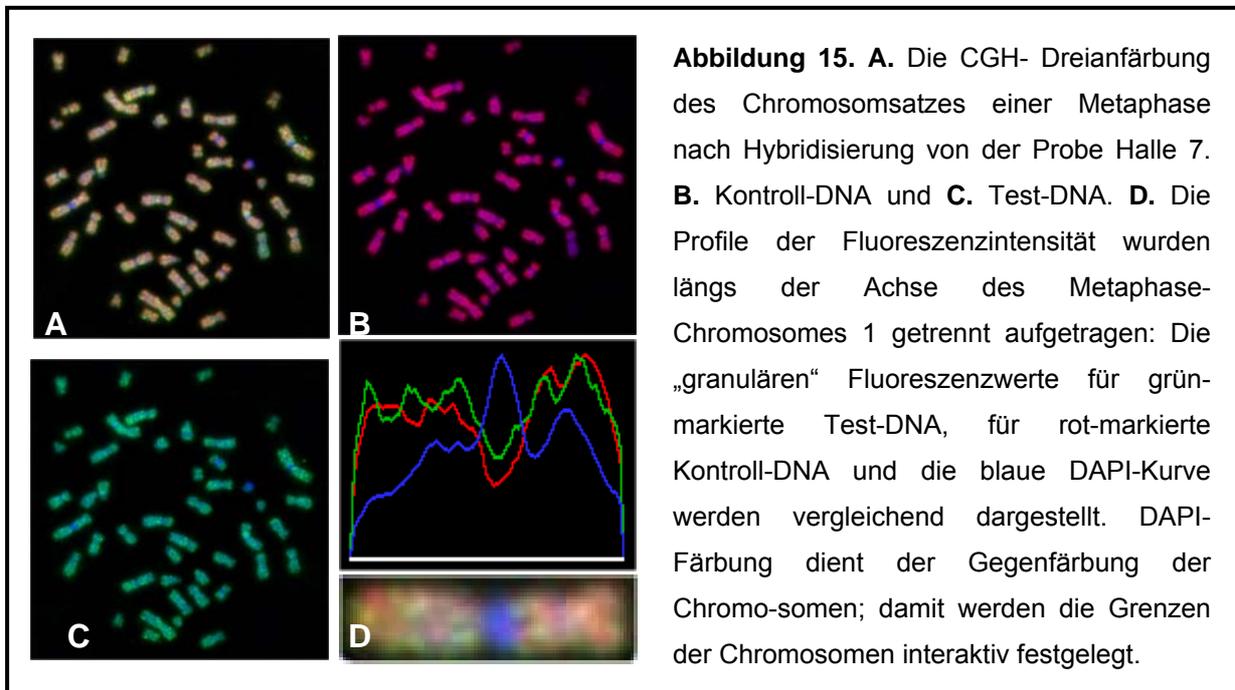
4.2.1 Ergebnisse

Da die isolierte aDNA-Menge je Extraktion aufgrund der Degradation über die lange Lagerzeit für die geplanten CGH-Experimente zu gering war (<50ng), mussten PCR-Amplifikationen durchgeführt werden. Diese erbrachten ausreichend Ausgangsmaterial in einer Fragmentgröße von 200 bis 800bp (Abb. 13, 14) (Tönnies et al, 2002, 2004; Göbbel et al., 2004).



Nach Markierung der DNA mittels Nick-Translation konnte das Material auf normale Metaphasechromosomen hybridisiert werden. Das Hybridisierungsmuster der aDNA von der Probe Halle 7 (Päparat 1278) ist in Abbildung 15 als Überlagerungsbild dargestellt. Profilabweichungen in den heterochromatischen Chromosomenbereichen (zentromernah) haben keine genetische Signifikanz und sind somit von der Bewertung auszuschließen (Kallioniemi et al., 1992). Eine Deviation des Ratioprofils, das eine partielle oder totale euchromatische Chromosomenaberration andeuten würde, war bei keiner der 19 aDNA-

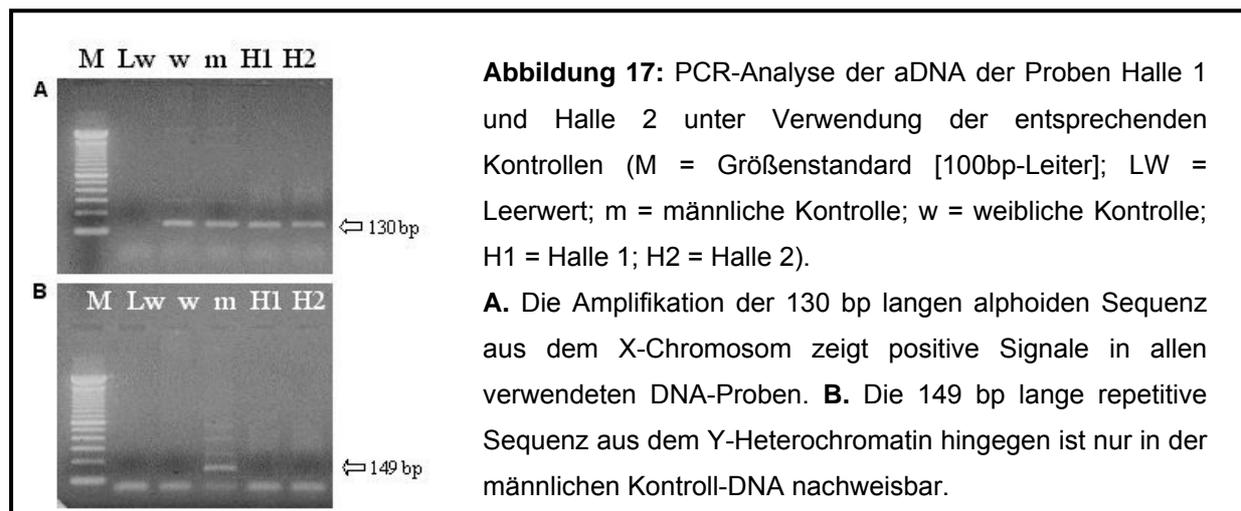
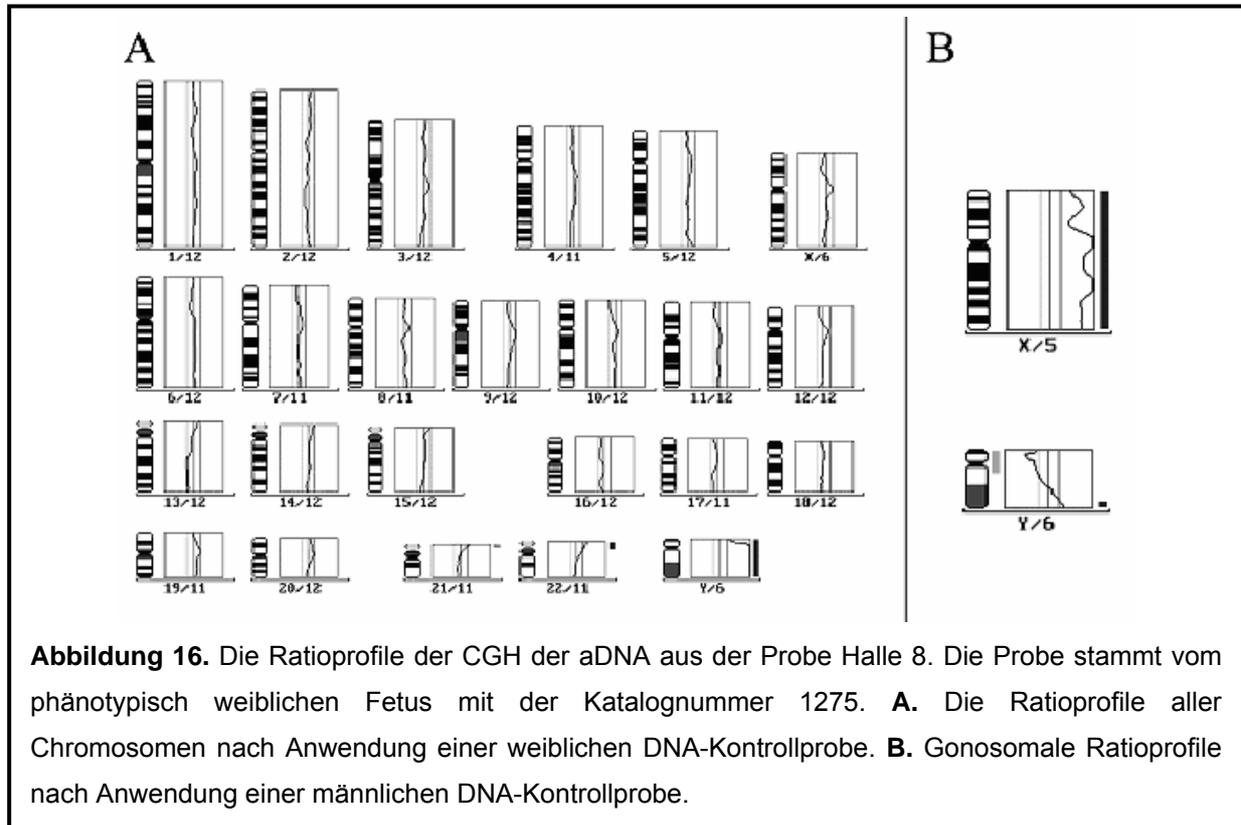
Proben, die mittels CGH analysiert werden konnten, nachweisbar (siehe Kapitel 4.1, Abb. 2, 5, 9, 10, 12). Von 6 Proben ließ sich kein Amplifikationsprodukt gewinnen und somit auch keine CGH-Analyse durchführen (Tabelle 3, S. 40-43).



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 (Abb.16A, B). Verglichen mit dem X-Chromosom, ließ sich das Y-Chromosom nicht immer akkurat bestimmen. Wurde fetale aDNA und weibliche Kontroll-DNA für die Hybridisierung angewandt, dann überschreitet das Ratioprofil oft die Mittellinie rechts; damit wird die Existenz des Y-Chromosoms nachgeahmt, sogar dann, wenn die fetale aDNA von Individuen mit normal entwickelten weiblichen Geschlechtsorganen stammt (Abb.16A). Sobald eine männliche Kontroll-DNA eingesetzt wurde, zeigte das Ratioprofil des Y-Chromosoms keine positive Reaktion oder in der Heterochromatinregion Yq12 eine positive Deviation, die bei der Evaluation ausgeschlossen und vernachlässigt werden kann (Abb. 16B). Es ist zu vermuten, dass kleine degradierte aDNA-Fragmente, die durch Cot-1-DNA nicht inhibiert werden, beliebig mit gonosomaler Ziel-DNA hybridisieren und dadurch eine reale homologe DNA-DNA-Hybridisierung über das Y-Chromosom simulieren.

Da die gonosomale Konstitution alter Asservate mittels CGH nur selten erfolgreich nachgewiesen werden kann (Tönnies et al., 1998, 2002), wurden X- und Y-spezifische PCR-Amplifikationen durchgeführt. Obwohl die DOP-PCR gute Amplifikate lieferte, konnte man nicht immer mit den amplifizierten Proben die Geschlechtsbestimmung mittels X- und Y-PCR erfolgreich durchführen. Das Amplifikationsprodukt für die X-chromosomale alphanoidale Sequenz

konnte mittels PCR eindeutig in der aDNA der Proben Halle 1 und Halle 2 nachgewiesen werden. Die Y-spezifische heterochromatische Sequenz hingegen war nur in der männlichen Kontrolle amplifizierbar. Demnach dürfte es sich genetisch um Feten mit einem weiblichen Chromosomensatz handeln (Abb. 17).



4.2.2 Diskussion

4.2.2.1 Probleme der aDNA-Analytik

Hauptprobleme in Gewinnung und bei Untersuchungen von DNA aus gestorbenen Organismen ergeben sich dadurch, dass aDNA – ganz gleich, ob sie von 2, 100 oder 100.000

Jahren alten Geweben stammt – nur kleine Nukleotid-Ketten enthält und nukleäre DNA meist in sehr geringen Mengen vorliegt. Beides beruht auf der chemischen Empfindlichkeit der DNA. Erstens erlischt der DNA-Reparaturmechanismus mit dem Ableben des Organismus, so dass dadurch der Zerfallsprozess in immer kleinere Stücke begünstigt wird; zweitens wird durch Zerfall von Basen und deren Verlust sowie durch crosslinkage die DNA so verändert, dass sie für die DNA-Polymerase unzugänglich wird. Von nicht geringer Bedeutung ist das Problem mit Inhibitoren, die sich in der Fixierungslösung oder im Lagerungsmilieu der aDNA befinden und die PCR durch Blockierung des Enzyms behindern können. Drittens sind aufgrund der hohen Sensibilität der PCR-Methode Kontaminationen und Fehlamplifikationen häufig, die dazu führen können, dass die Authentizität der Ergebnisse, die auf der Analyse von alter DNA beruht, angezweifelt werden muss. Dies bringt die unbedingte Notwendigkeit mit sich, Ergebnisse, die auf der Amplifikation endogener Proben-DNA beruhen, gegen falsch-positive Ergebnisse abzugrenzen, die durch Amplifikation von kontaminierender moderner DNA zustande kommen können. Bei der Amplifikation von aDNA besteht die Gefahr, dass die rezente kontaminierte DNA, obgleich meist ebenfalls im Spurenbereich vorliegend, im Gegensatz zur Proben-DNA im größeren Maße intakte Zielsequenzen aufweist. Deswegen wird sie unter Umständen bevorzugt amplifiziert. Hier kommt der Authentifizierung der Ergebnisse mit Hilfe des *Design of Experiment* eine besondere Bedeutung zu. Es gilt, genetische Marker zu finden, die in der Lage sind, zwischen den Proben historischer Provenienz und jeglicher frischer kontaminierender DNA differenzieren zu können. Grundlage der Experimente war, unter Heranziehung von Amplifikaten die Geschlechtsbestimmung mittels X- und Y-PCR durchzuführen, bevor sie in der CGH analysiert wurden. Darüber hinaus ist der Erfolg einer aDNA-Untersuchung vom *Primerdesign* abhängig (Abb. 18, 19).

4.2.2.2 Probenentnahme, Vorbereitung und Kontaminationsminimierung

Von dem human-teratologischen Sammlungsmaterial wurden nur die ethanol-/formalinfixierten Präparate berücksichtigt, für die eine klinisch-anatomische Verdachtsdiagnose vorlag. Für alle 25 Proben liegt die Fixierungszeit zwischen 180-220 Jahren. Zur erfolgreichen Fixierung vor allem von konsistenten Präparaten wurde zu damaliger Zeit hochwertiger Weingeist herangezogen. Um Schrumpfungen und Formveränderungen zu vermeiden, nutzte man Zusätze von Schwefel- und Salpetersäure (Schultka und Göbbel, 2003). Dies war jedoch nicht die einzige Möglichkeit, die zur Verfügung stand; außer Weingeist wurden auch noch Terpentinöl und andere Flüssigkeiten, wie Monroe'sches Gemisch, destilliertes Kalkwasser, Alaun- oder Kochsalzlösung und Essig herangezogen (Schultka und Göbbel, 2003, 2005). Durch Fixierung und Präparation sollten Fäulnis, Autolyse und Verwesung der Gewebe verhindert und die exakte Morphologie erhalten werden. Heute weiß man, dass die Fixierungszeit nur zwischen einem halben und 2 Tagen liegen darf, da längere Fixierungszeiten

zu Verlusten an Nukleinsäuren führen. Da durch einfache Berührung Zellen des Präparators, die amplifizierbare DNA enthalten, auf einem Objekt zurückbleiben können, wurden die Proben einer UV-Licht-Bestrahlung bei $\lambda=254$ nm (30 W/30 min) ausgesetzt. UV-Licht dieser Wellenlänge induziert in der oberflächlichen DNA die Bildung von Pyrimidindimeren, so dass derartige geschädigte DNA nicht mehr als Template für die Amplifikation dienen kann (Cone und Fairfax, 1993).

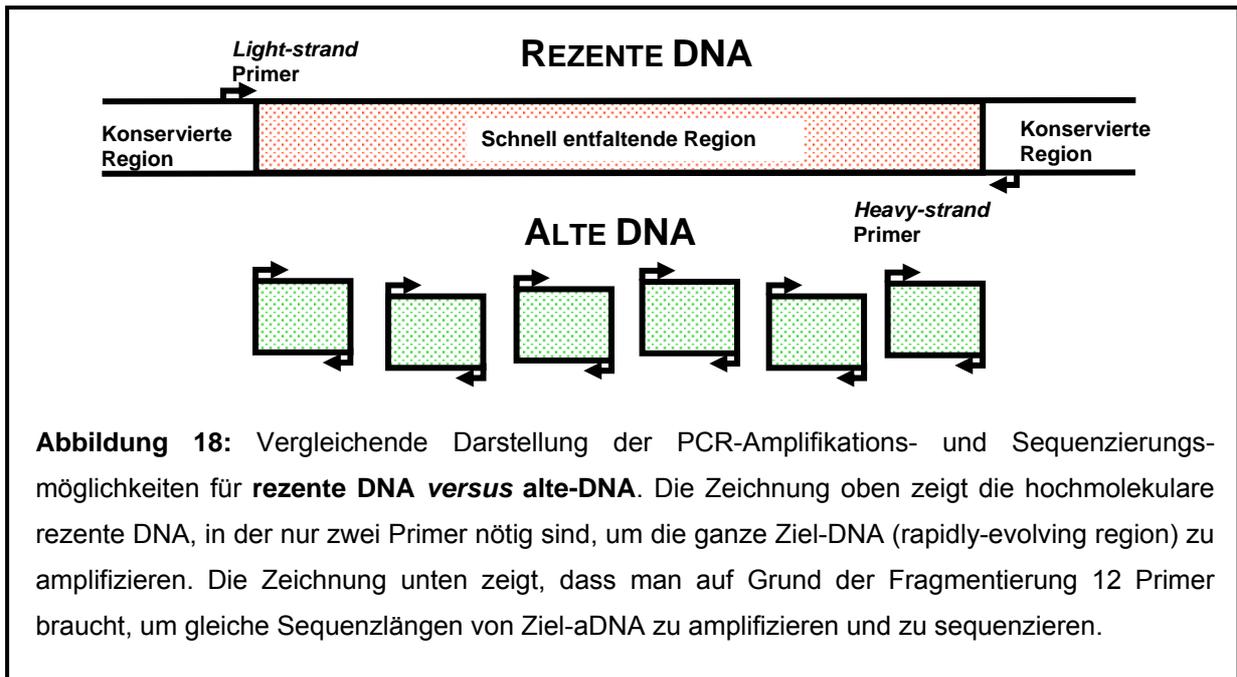
4.2.2.3 Minimierung der PCR-Inhibitoren

Die unterschiedlichen Fehlbildungen dieser Untersuchung erforderten jeweils angepasste Methoden der DNA-Extraktion, wobei bei der Isolierung von degradiertem aDNA stets ein Kompromiss zwischen Qualität der Aufreinigung und Verlust an DNA gefunden werden musste. Bei den Feuchtpräparaten kommt der Umstand hinzu, dass viele von den Proben ein individuelles physikalisch-chemisches „Profil“ besitzen und dass durch unterschiedliche präparatorische Techniken eine einmalige Erhaltungshistorie entstanden ist (Göbbel et al., 2004). In den vorliegenden Untersuchungen wurde die Phenol/Chloroform-Methode, die sich für bodengelagerte Knochen in vielen Zusammenhängen bereits als geeignet erwiesen hat, angewandt. Die Phenol/Chloroform-Extraktion ist der Ansatz, der gewährleistet, phenolische Geopolymere, die die enzymatische Amplifikation inhibieren, von der DNA zu trennen. In mehreren Fällen z. B. bei Halle 20, Halle 24, Halle 25 gelang die Aufreinigung nicht; wenn mehrere Phenolschritte folgten, konnten die Inhibitoren entfernt werden, es war aber in diesen Fällen auch keine DNA mehr nachweisbar (Tabelle 3, S. 40-43). In manchen Ethanol/Formalin-fixierten Präparaten war die Phenol/Chloroform-Extraktion in der Lage, Inhibitoren zu entfernen und DNA quantitativ zu isolieren (Göbbel et al., 2004, 2005b). Es kam eine weitere Extraktionsmethode mit Invisorb Forensic Kit (Protokoll nach Invisorb; Berlin, Germany) zum Einsatz.

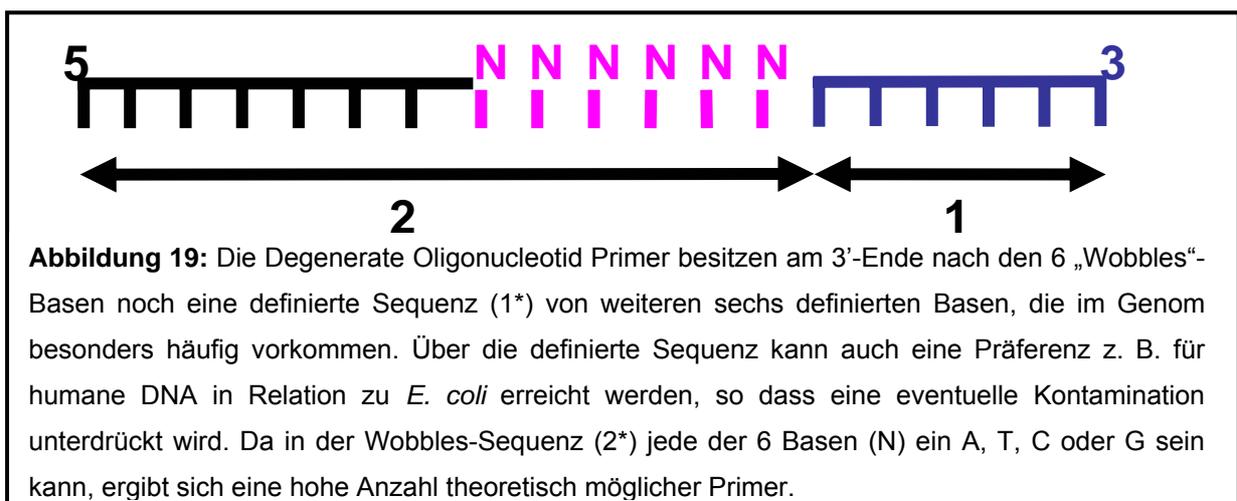
4.2.2.4 Optimierung der aDNA-Gewinnung – Strategien zur Amplifikation

Der Anteil an noch erhaltener nukleärer aDNA war in diesen Präparationen aufgrund der Degradation doch oft so gering (<50ng), dass eine molekulargenetische Analyse nicht mehr möglich war. Molekulargenetische Analysen genomischer aDNA waren deshalb nur nach PCR-Amplifikation ausführbar.

Die DOP-PCR ermöglicht die universelle Vermehrung der gesamten genomischen DNA, da die verwendeten Primer, z. B. der 6MW-Primer (Telenius et al., 1992) unter geeigneten Bedingungen unspezifisch an verschiedenen Stellen der DNA ansetzen kann (Abb. 18). Zum einen beruht dies auf der degenerierten Struktur des Primers: 5'-CCG ACT CGA GNN NNN NAT GTG G-3'. N steht dabei für zufällig („wobbles“ = wacklig) gewählte Nukleotide.



Der Primer deckt rein rechnerisch 4^6 verschiedene Basensequenzen ab, macht es also möglich, die PCR an den verschiedenen Stellen des Genoms zu starten. Zum anderen wird das Annealing, ein Teil des PCR-Zyklus, – während dessen sich der Primer an komplementäre Basensequenzen der Ziel-DNA anlagert – bei niedrigeren Temperaturen wie üblich durchgeführt. Dadurch ermöglicht man dem Primer, zusätzlich an Stellen des Genoms zu binden, an denen er einige Fehlpaarungen eingegangen ist: Fehlgepaarte Basen können keine Wasserstoffbrücken ausbilden, der entstandene Doppelstrang ist weniger stabil und dissoziiert schon bei niedrigeren Temperaturen als ein exakt gepaarter Doppelstrang.



4.2.2.5 Authentizität der aDNA - Individualisierung und Reproduzierbarkeit

Wenn sich PCR-Schritte zwischen Extraktion und Analyse befinden, müssen, in Anbetracht der Kontaminationsanfälligkeit der PCR, verbindliche Authentizitätskriterien

vorhanden sein. Da bei diesen aDNA-Untersuchungen der Mensch als Fokusorganismus eine wichtige Rolle spielt, wurden zusammengefasst folgende Authentifizierungsmethoden und -kriterien beachtet und durchgeführt:

1. Alle Gewebe sind aus kontaminationsgeschützten Stellen entnommen,
2. Maßnahmen zur Kontaminationskontrolle: UV-Licht-Bestrahlung, sterile Laborbedingungen, sterile Laborinstrumente, Schutzkleider,
3. Durchführung verschiedener Extraktionsmethoden,
4. Durchführung mehrerer Extraktionen pro Probe,
5. Durchführung mehrerer/verschiedener PCR-DOP- und HIFI-DOP-Amplifikationen pro Extraktion,
6. PCR-Amplifikationen und Isolierung von X- und Y-spezifischen Sequenzen,
7. Einschließen der Extraktions- und Amplifikationsleerkontrollen,
8. Markierung mittels Nick-Translation der nukleären aDNA, der HIFI-DOP-Amplifikationsleerkontrollen und einer hochmolekularen kontemporären weiblichen/männlichen Kontroll-DNA,
9. Hybridisierung der markierten nukleären aDNA und Kontroll-DNA auf normale männliche Metaphasechromosomen,
10. Hybridisierung der „kontaminierten“ Master-Mix-Amplifikationsleerkontrollen, um Kontamination durch kontemporäre humane oder non-humane DNA zu prüfen,
11. Experimente sind teilweise in einem zweiten Laboratorium durchgeführt worden.

4.2.2.6 CGH- und aDNA-Daten

Chromosomenaberrationen sollen bei etwa 4-8% aller Zygoten vorkommen (Gardner und Sutherland, 2004). Prinzipiell lassen sich zwei Arten von Chromosomenanomalien unterscheiden: 1. numerische Aberrationen oder Aneuploidien und 2. strukturelle oder partielle Änderungen. Diese können sowohl Gonosomen als auch Heterosomen betreffen. Numerische Chromosomenaberrationen führen häufig zur Ausbildung einer typischen Kombination der Symptome, so dass anhand des Phänotyps fast immer eine Diagnose auf den ersten Blick ermöglicht wird. So war es in dieser Studie bei mehreren Feten und Neugeborenen; anhand des phänotypischen Symptomenkomplexes kommt in der Mehrzahl der Fälle eine Aneuploidie als eigentliche Verdachtsdiagnose in Frage (z. B. Trisomie 13, 18, Monosomie X0). In manchen Fällen wäre differentialdiagnostisch eine Chromosomenaberration zu berücksichtigen. Allerdings konnte keine bestätigt werden (Tabelle 3, S. 40-43).

Die strukturellen Aberrationen gehen meist auf Chromosomenbrüche zurück, die in der Folge zum Verlust oder zur Verdoppelung von Chromosomenabschnitten führen können. Die interstitiellen und terminalen Deletionen können mehrere zusammenhängende Gene betreffen und eine Vielzahl von Erkrankungen verursachen. Solche Veränderungen sowie Gen-

mutationen lassen sich nur mit hoch auflösenden molekular-zytogenetischen Methoden ermitteln. Wenn man in Betracht zieht, dass die CGH eine Nachweisresolution von etwa 10-20 Mb besitzt, ist die Tatsache nicht überraschend, dass sich keine Aberration bei den 19 aDNA Proben ermitteln ließ.

Die Empfindlichkeit und Spezifität der CGH-Analyse ist in vielen Fällen von der Amplifikation und der Markierung abhängig; oft variiert die Qualität der CGH mit jedem DOP-PCR-Produkt oder mit jeder DNA-Probe (Tönnies et al., 2002, 2005; Göbbel et al., 2004, 2005b). Die DOP-PCR-CGH-Hybridization (amplifizierte Test-DNA *versus* amplifizierte Kontroll-DNA), kombiniert mit Nick-Translation, lieferte in den meisten Fällen glaubwürdige und reproduzierbare Ergebnisse.

Bei Verwendung von totem Ausgangsmaterial, das nicht mehr über die Möglichkeit der Zellteilung verfügt, ist jedoch das anzuwendende Methodenspektrum sehr eingeschränkt (Tönnies et al., 2002, 2005). Diese Screening-Methode erlaubt es, Gewinne und Verluste von DNA-Sequenzen auf chromosomaler Ebene zu detektieren. Für die erfolgreichen CGH-Analysen an aDNA sind zunächst ausreichende, durch steriles Arbeiten gewonnene Probenmengen und -größen der einsetzenden aDNA-Fragmente entscheidend. Ein hochmolekularer Zustand der extrahierten aDNA wie bei rezenter DNA ist meist nicht mehr gewährleistet, d.h. die DNA-Integrität ist stark beeinträchtigt. Demnach zeigt die durch chemische und physikalische Einwirkungen meist stark degradierte aDNA ein von der Verwendung kontemporärer DNA unterscheidbares, inhomogeneres Hybridisierungsverhalten (Tönnies et al., 2002, 2005; Göbbel et al., 2004, 2005b).

Die hier vorliegenden Proben ergaben eine zu geringe aDNA-Ausgangsmenge. Demnach musste eine PCR-Amplifikation erfolgen, die trotz sterilen Arbeitens die Gefahr der Kontamination beinhaltet. Sowohl die Geschlechtschromosomen-spezifische PCR als auch die ersten Mikrosatellitenanalysen konnten zeigen, dass eine Kontamination der DOP-PCR-amplifizierten aDNA mit rezenter DNA einer der an Präparation und Experimenten beteiligten Personen ausgeschlossen werden kann. Wenn die HIFI-DOP-PCR der DNA-Leerkontrollen positive Amplifikationsprodukte gezeigt hatten, wurden diese mittels Nick-Translation markiert. Anschließend wurden die „kontaminierten“ Amplifikationsleerkontrollen auf normale männliche Metaphasenchromosomen hybridisiert. Da keine DNA/DNA-Hybridisierung auf menschlichen Chromosomen stattfand, ist eine mögliche „Kontamination“ mit rezenter humaner DNA ausschließbar. So ist das DNA-„Kontaminationsprodukt“ als non-humane DNA oder bakterielle DNA zu interpretieren, die durch die Enzympräparation entstehen könnte (Tönnies et al., 2005).

4.3 Meckels Fragestellungen und Forschungsansätze zur „regelmäßigen“ und „unregelmäßigen“ tierischen Form

4.3.1 Meckel der Jüngere: Naturphilosoph oder Non-Naturphilosoph?

Als Meckel folgerte, „Mit jenen beiden Reihen, der, welche die Thierreihe, und der, welche denselben Organismus in den verschiedenen Perioden seiner Entwicklung darstellt, läuft eine dritte parallele, welche durch eine zahllose Menge von Mißbildungen gebildet wird, die eigene Klasse der Abweichungen von der Norm ausmachen und deren Wesen ein Stehenbleiben eines Organs oder eines ganzen Organismus auf einer Bildungsstufe ist“, unterlag er einem Irrtum, da er damit keine klare Vorstellung einer Deszendenz darbot (Meckel, 1810). Der Parallelismus oder die Rekapitulationstheorie hat in allen Zeiten große Polemik hervorgerufen; auch zur Zeit Meckels war sie „bald durch gutmütige, bald durch boshafte Ironie belebt“ (Meckel 1821, S. 409-414). Nichtsdestotrotz strebte Meckel an, *Analogien* (heute *Homologien*) oder *Ähnlichkeiten/Gleichheiten* in der norm- und abnormen Entwicklung von Organen und Organsystemen bei verschiedenen Tierspezies zu ermitteln und den Parallelismus anhand von Beispielen als Gesetz umfassend zu belegen (Meckel 1811, 1820, 1821). In seiner Auffassung, dass ein *Uterus duplex* bei erwachsenen Frauen die *vestigiale* Persistenz eines früheren Entwicklungsstadiums darstellt und als *atavistische* Form anzusehen ist, da bei vielen „niedereren“ Säugern (Monotremata, Marsupialia, Rodentia) ein *Uterus duplex bicornis* den normalen Zustand darstellt, ist keine Spur von Naturphilosophie zu finden. Vielmehr fand Meckel in dem Nachweis „analoger“ (heute *homologer*) Organe und Entwicklungsvorgänge in Vertretern verschiedener Tiergruppen Kriterien für ihre natürliche Verwandtschaft; daraus versuchte er, eine Verbindung zwischen Entwicklung (heute *Ontogenese*) und Tierreihe (heute *Phylogenese*) abzuleiten. Damit schuf Meckel d. J. zweifellos wichtige Grundlagen und Forschungsansätze zu Vergleichender Anatomie, Entwicklungsbiologie und Teratologie, somit zu Forschungsgebieten, die zu Beginn des 19. Jahrhunderts voll zur Entfaltung kamen.

Wie in bisherigen Publikationen zur wissenschaftlichen Bedeutung von Meckel d. J. gezeigt werden konnte, beruht seine in der Literatur verankerte Zuordnung zur „Naturphilosophie“ weitgehend auf Unkenntnis seines Werkes (Göbbel und Schultka, 2002a, 2002b, 2003, 2007; Opitz et al., 2006). 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, denn das Ziel bestand vielmehr darin, die „Allgemeinheit“ des Bildungsprozesses empirisch nachzuweisen. Es muss bezweifelt werden, ob er, in Kenntnis seines Werkes, überhaupt als „Naturphilosoph“ bezeichnet werden darf. Man hat ihn ja deswegen weitgehend aus dem wissenschaftlichen Gedächtnis verloren (Schultka und Göbbel, 2002). Meckel zu verstehen, sollte deshalb nicht darin bestehen, ihn durch eine Materialist/Idealist- oder

Evolutionist/Kreationist-Kontrastierung „auszurastern“, sondern darin zu sehen sein, seine Rolle in der Entwicklung von Morphologie und Medizin des 19. Jahrhunderts zu erkennen und anzuerkennen.

Nach seiner Studienzeit in Halle (1798-1801) und Göttingen (1801-1802) forschte Meckel d. J. etwa 2 Jahre in Paris (1804-1806) am *Museum d'histoire naturelle*. Hier vertiefte er die bereits zuvor erworbenen Kenntnisse in den Naturwissenschaften und unterhielt Kontakte zu George Louis Duvernoy (1777-1855), Alexander von Humboldt (1769-1859), Étienne Geoffroy Saint Hilaire (1772-1844) und Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829). Die Verbindungen zu französischen Naturforschern übten zweifellos großen Einfluss auf ihn aus. Angeregt und unterstützt von George Cuvier (1769-1832), untersuchte Meckel die Morphogenese verschiedener Organe in sämtlichen Entwicklungsstadien verschiedener Tierarten und die Entwicklungsgeschichte des Menschen (Meckel, 1806). In Paris plante Meckel die Übersetzung des fünfbandigen Cuvierschen Werkes *Leçons d'anatomie comparée* (Meckel, 1809b; 1810). Cuviers Arbeitsethik war von einem strengen Empirismus durchdrungen (Rieppel, 2001a). Akkurate Beschreibung von zugänglichen Fakten war seine Methode (Rieppel, 2001a). In der Tat fasste Meckel, wie sein Lehrer, die Forschung der organischen Form als Erfahrungswissenschaft auf, weshalb ihn seine Freunde den „deutschen Cuvier“ nannten (Göbbel und Schultka, 2002a, b). Als Meckel die von Cuvier verfassten *Leçons d'anatomie comparée* übersetzte, schrieb er: „Außer der Berücksichtigung spezieller Gegenstände hatte ich mir ursprünglich vorgenommen, eine wichtige Lücke des Originals zu ergänzen. Es war nämlich Herrn Cuvier's Absicht nicht, die Entwicklungsgeschichte zu berücksichtigen, sondern nur eine Beschreibung der Organe in ihrem vollkommenen Zustande zu liefern. [...] Es war daher anfänglich meine Absicht, wenigstens einen Versuch zu machen, in der ganzen Thierreihe die Metamorphosen, welche sowohl die einzelnen Organe als der ganze Organismus von seinem ersten Entstehen an bis zu seinem Tode erleidet, darzustellen“ (Meckel, 1810). Es wird erkennbar, dass Meckels Auffassung von der Vielfalt des Lebens weit über die Cuviers hinausgeht; er schloss die Organismen des ganzen Tierreiches und deren Entwicklung sowie die Fehlbildungen in seine Untersuchungen zu Bildungsprozessen ein. Sein Leben lang widmete er sich – bei Einsatz und Opferung seines Eigentums – der Beschaffung von Entwicklungsmaterial, um seine Forschungsvorhaben zu realisieren. Aus diesem Material gingen viele Präparate hervor; es entstand letztlich ein Tempel umfassender wissenschaftlicher Aktivitäten: die Meckel'schen Sammlungen mit einem „Zootomischen Museum“, einer pathologisch-anatomischen und einer systematisch-anatomischen Abteilung (Göbbel und Schultka, 2007). Seine Sammlungen boten Meckel die materielle Basis für seine Forschung; er ging weit über das hinaus, was ein „Naturphilosoph“ oder „Non-Naturphilosoph“ benötigte.

Es besteht eine Aufgabe darin, Meckel als einen objektiven scharfsinnigen Naturforscher zu Beginn einer neuen Ära der modernen Morphologie wieder zu entdecken. Denn Meckel war

der erste, der nach Etablierung der idealistischen Morphologie durch Johann Wolfgang Goethe (1749-1832) und Karl Friedrich Burdach (1776-1847) verstanden hat, die gerade entstehenden Disziplinen von vergleichender Anatomie, Embryologie, Entwicklungspathologie und konstitutioneller Medizin durch entwicklungsbiologische Fragestellungen und empirische Ansätze (z. B. Ermittlung von Homologie) wiederum zu vereinen. Sein eigenes Werk ist durch eine dichte Vernetzung von gebietsübergreifenden Problemstellungen durchdrungen. Meckels Argument war, dass die praktische und theoretische Medizin nur durch empirische Forschung und Bildung einer Theorie der organischen Form fortschreiten kann (Meckel, 1806). So hat er den Pfad zur historischen Auffassung der Entwicklungsbiologie aufgezeigt, denn er stand schon ganz bewusst auf dem transformationistischen Standpunkt. Durch die Homologisierung des Dünndarmdivertikels des Erwachsenen (Meckel-Divertikel) mit dem embryonalen *Ductus vitellinus* (1809a) oder des Mandibularknorpels (Meckel-Knorpel) mit dem ersten Viszeralbogen der Wirbeltiere (1820) beweist Meckel, dass die Morphologie auf der Grundlage von entwicklungsbiologischen Untersuchungen zu neuen und fundierten Aussagen gelangen kann.

4.3.2 Ursprung des Keimes und der *regelmäßigen und regelwidrigen tierischen Form*

Meckel findet die „ursprünglichen“ Fehlbildungen „interessanter als die meisten Texturveränderungen“; er berücksichtigt sie sowohl als Teil der pathologischen als auch der vergleichenden Anatomie (Meckel, 1812, 1821). Auch die „unschädlichen Varietäten“ sind als abnorme Organisationen zu betrachten, da „alle Bildungen Resultate einer nach bestimmten Gesetzen tätigen Kraft“ sind (Meckel, 1812; S. v-vi). Für Meckel, wie für die meisten Naturforscher des 18. und 19. Jahrhunderts, ergibt sich die „Lebenskraft“ aus der Notwendigkeit, die Besonderheit des Lebendigen bei einem in der damaligen Zeit nicht ausreichenden Begriff-Instrumentarium der Physik, Chemie und Biologie zu erklären (Lenoir, 1982; Engels, 1994). Eine solche Kraft bezeichnet Meckel als „physische“, „tätige“ oder „bildende“ Kraft. Es ist weder eine von außen wirkende Kraft noch ein Prinzip. Meckels „physische Kraft“ – eher *reduktionistisch* gemeint – liegt in den Keimen, in der organischen Materie selbst. Bei der Wirkung dieser „Kraft“ werden Substanz-Veränderungen wahrgenommen (Meckel, 1812). Meckel konkretisiert die „physische Kraft“, in dem er sie als *Magnetismus* oder *Elektrizität* bezeichnet (Meckel, 1821; S. 10). An manchen Stellen wird die „Kraft“ mit dem „Bildungsprozeß“ gleichgesetzt, der „das rasche Wachstum, die schnelle Folge verschiedener Formen und neu entstehender Teile“ bedingt (Meckel, 1821; S. 308). Quantitative und qualitative Abweichungen der „bildenden Kraft“ – sie wird zur deskriptiven, klassifizierenden Kategorie – verursachen vielfältige Fehlbildungen (Meckel, 1812).

Meckel fasst die „Bildungsgeschichte des Embryo“ als dynamischen Prozeß auf. Da die Vertreter der Präformationstheorie die Entstehung der Fehlbildungen nur durch „mechanische Einwirkung annahmen“, lehnt er diese Ansicht zur Embryonalentwicklung und Entstehung der

„ursprünglichen Fehlbildungen“ ab (Meckel, 1812; S. 21-29). Mechanische Einwirkungen konnten seiner Ansicht nach nur zu „Zerstörung oder Degenerationen“ führen, aber keine Fehlbildungen, die eine gewisse Gesetzmäßigkeit in ihrer Mannigfaltigkeit – wie z. B. „überzählige Finger“ – erkennen lassen, hervorbringen. 1812 übersetzte Meckel die von Caspar Friedrich Wolff (1734-1794) verfasste und veröffentlichte Abhandlung *De formatione intestinorum* (1766-1768); damit erhielt die Epigenese-Theorie einen starken Fürsprecher.

Die Ursache der „ursprünglichen“ Fehlbildungen – heute bekannt als *primäre* Fehlbildungen –, wie z.B. eines „vollkommenen *Situs inversus*“ wäre sonst in dem „ursprünglich fehlerhaften Keime“ zu suchen (Meckel, 1827). In Analogie zur normalen Gestalt sind die „gesetzmäßigen“ oder *primären* Fehlbildungen erblich (Meckel, 1812). 1822 beschreibt Meckel „[...] zwei Missgeburten, welche theils durch ihre Bildungsfehler an und für sich, theils durch den Umstand, dass sie Geschwister sind, Interesse erwecken“. Hier beschreibt er nicht nur das Meckel-Syndrom und betont die *Erblichkeit* als mögliche Ursache der Fehlbildungen sowie das Vorkommen von Fehlbildungen in den nahe liegenden Körpergebieten, die heute als *Pleiotropie* bekannt sind (Meckel, 1822a). Auf den Untersuchungen an Anencephalen (*Acephali spurii*) folgte die Mitteilung über die geringe Größe der Nebennieren, die *Korrelation* zwischen den Organen während der Entwicklung und über die *Assoziation* der Fehlbildungen; hier folgte die Formulierung von den *sekundären* Fehlbildungen (Meckel, 1812; 1822b).

Wenn die „Mannigfaltigkeit“ der tierischen Form zum Teil auch auf Umwelteinflüsse zurückzuführen ist, dann könnten auch Fehlbildungen durch sie verursacht werden. Es stellt sich aber die Frage, inwieweit Umwelteinflüsse auf die Embryonalentwicklung einwirken. Meckel schränkt die Möglichkeit mutmaßlicher Umwelteinflüsse auf die Entwicklung ein: nur in einer gewissen Periode – heute die *teratogenetische Terminationsperiode* – können Umweltfaktoren auf die Entwicklung einwirken und durch *Hemmung des Bildungsprozesses* Abweichungen hervorrufen (Meckel, 1812). So entstehen die *Hemmungsbildungen*. Meckel betont auch in diesem Zusammenhang die Parallele zwischen Entwicklung, Fehlbildungen und Tierreihe (Meckel, 1821). Das Problem der *Hemmungsbildung* hatte Meckel schon 1809 am Beispiel des „Meckel’schen Divertikels“ abgehandelt (Meckel, 1809a).

4.3.3 Die Analogie (heute *Homologie*) als neue Methode in der biologischen und medizinischen Forschung

Die *Analogie (Homologie)* lässt sich nach Meckel wie die *Mannigfaltigkeit* in allen Beziehungen durch Vergleich der verschiedenen Teile und Systeme eines Organismus sowie der verschiedenen Organismen untereinander nachweisen (Meckel, 1811; 1821; S. 351). Meckels Ansichten zur *Analogie* decken sich in vielen Punkten mit denjenigen von Geoffroy, die Frage aber, wer wen beeinflusst hat, bleibt offen. Wie Geoffroy sah auch Meckel in den Organismen zusammengesetzte Lebensformen, zusammengesetzt aus Teilen, Systemen oder

allgemein aus Organen. *Dieselben* oder *analogen* (=homologen) Organe, „sogar wenn sie Abänderungen in Hinsicht auf die Gestalt, Zusammensetzung, Lage zeigen“, sind im Wesentlichen nach demselben Typus gebaut (Meckel, 1821; S. 372). Je enger die Organismen miteinander verwandt sind, desto größer ist ihre Ähnlichkeit; man kann daher das Erkennen eines Typus leichter für „Tiere aus derselben Hauptabteilung“ nachweisen als für alle Tiere (Meckel, 1821; S. 375). Meckel „führt alle Tierarten aufeinander zurück“ und kommt zu dem Schluss, dass es sogar zwischen den verschiedenen Klassen, die durch ihren Bau im allgemeinen weit voneinander entfernt sind, „Berührungspunkte“ oder *Analogien* gibt (Meckel, 1821; S. 380). Hierzu gehören auch funktionsbedingte Ähnlichkeiten, wie z. B. die Lunge der „oberen“ Wirbeltierklassen, mancher Mollusken- und Würmerarten (Meckel, 1821; S. 387). *Analogie* (*Homologie*) zwischen Strukturen verschiedener Tierarten ist nicht nur in der anatomischen Ähnlichkeit (z. B. Zusammensetzung, Größe, Gestalt, Lage, Verbindungen), sondern auch in der Art der Entwicklung oder *Allgemeinheit des Bildungstypus* begründet (Meckel, 1821; S. 396). So sind *Analogien* auch in der Entwicklung verschiedener Organe und Organismen nachweisbar. Zugleich zeigen die Embryonen „höherer“ Tiere mehrere Entwicklungsstadien, die den „tiefer stehenden“ Tieren entsprechen. Alle Organsysteme zeigen *Analogien* zwischen der Entwicklung des „höheren“ Tieres und der „Tierreihe“, denn sowohl die individuelle Entwicklung als auch die Entwicklung in der „Tierreihe“ werden von gleichen Gesetzen gesteuert (Meckel, 1821; S. 415).

Ebenso folgen „regelrechte“ und „regelwidrige“ Organisation nach den gleichen allgemeinen Gesetzen. Wie Geoffroy zeigt auch Meckel, dass die Organe eine gewisse Lage beibehalten: So sind keine Fälle bekannt, „wo sich die Lungen in der Bauchhöhle, die Augen an den Gliedmaßen gebildet hätten u.s.w.“ (Meckel, 1821; S. 418). So zeigte er, dass es Zwänge (heute *developmental constraints*) in der Abweichung der normalen und abnormen Entwicklung gibt. Geoffroy verwies darauf, dass die Zwänge der Abweichungen von den anatomischen Verbindungen der Arterien gesetzt werden (Appel, 1987); im Gegensatz dazu nahm aber Meckel die *Vererbung* und die *Fortpflanzung* als Grund an, wodurch immer – auch im Fall von schweren Fehlbildungen – die Artmerkmale beibehalten werden. Die Möglichkeit der *Analogie* ist nach Meckel zum Teil auch in der Annahme, dass alle Organismen allmählich entstandene Umwandlungen eines einzigen seien, enthalten; da dieselbe Kraft alle tierischen Bildungen hervorruft, ist diese Annahme keineswegs notwendig, um die Anwesenheit eines *allgemeinen Bildungstypus* zu erklären (Meckel, 1821; S. 474). Meckel ist in seiner Argumentation über *Analogien* und *Allgemeinheit eines Bildungstypus* wie Geoffroy Strukturalist, obwohl er die Allgemeingültigkeit der Geoffroyschen Gesetze (i.e. „principe des connexions“, „principe de balancement“) immer wieder in Frage stellt (Meckel, 1821, 1827). Durch diese „neue“ Forschungsmethode ist Goethes Lehre der Metamorphosen zur *empirischen Morphologie* geworden.

5. Ausblick

Die fehlgebildeten Embryonen, Feten und Neugeborenen der Meckel'schen Sammlungen sind nicht allein Schauobjekte mit historischem Wert, sondern potentielle Quellen zur Entwicklungspathologie, zur Entwicklungsbiologie sowie zur Humangenetik, da sich an ihnen, wie sich herausstellt, seltene Krankheitsbilder nachweisen lassen. Eine breite, dem gesamten human-teratologischen Sammlungsbestand und dem heutigen Kenntnisstand gerecht werdende Diagnostik ist das Hauptziel der vorliegenden und zukünftigen Untersuchungen. Hierzu wird angestrebt, eine Datenbank von CT-Bildern als Referenzbasis für die Diagnostik ähnlicher „Fälle“ zu schaffen.

Eine erste pathomorphologische Untersuchung von Feten und Neugeborenen mit Holoprosenzephalie hat zu überraschenden Ergebnissen geführt: eine lückenlose phänotypische Serie zur Holoprosenzephalie – von Zyklopie, Ethmo- und Cebozephalie bis hin zur Prämaxilla-Agenesie –, kommt in den Sammlungen vor (Göbbel et al., 2007b). Die Holoprosenzephalen zeigen außer kraniofazialen Fehlbildungen weitere assoziierte Extremitätenfehlbildungen wie die Polydactylie (Göbbel et al., 2007b). Zukünftige molekulargenetische Untersuchungen sollen an 16 Präparaten mit Holoprosenzephalie durchgeführt werden, um eine Trisomie 13 zu bestätigen oder auszuschließen. Der Nachweis einer Aneuploidie soll zur Validierung unserer Extraktions-Amplifikations-Markierungs-Protokolle führen.

Außer den Präparaten, deren Phänotypus Chromosomenaberrationen oder gewisse Allelkombinationen verschiedener Gene als Ursache wahrscheinlich machen, umfasst der teratologische Sammlungsbestand ein breites Spektrum an Präparaten mit multifaktoriell bedingten Krankheiten: Doppelbildungen, Amnion-Deformitäten-Adhäsionen-Mutilationen, Neuralrohrdefekte, kaudale Dysgenese, Harnblasenekstrophie etc (Göbbel et al., 2003, 2004, 2005b). 88 Präparate mit primären Neuralrohrdefekten stellen eine lückenlose phänotypische Serie dar; von Anenzephalie/Akranie und Craniorachischisis totalis bis hin zu lumbosakraler Spina bifida und sakrococcygealer Dysgenese (Göbbel et al., 2004, 2005b). Exakte pathomorphologische Untersuchungen dieser Serie sollen die in der Literatur existierenden Modelle („continuous“ versus „multisite neural tube closure“) zur Entwicklung und Pathogenese des Neuralrohres bestätigen (Göbbel et al., 2004, 2005b). Die ersten Untersuchungen der Doppelbildungen haben allerdings gezeigt, dass die Sammlung ihre überregionale wissenschaftliche Bedeutung durch ihren einzigartigen Fundus erreicht hat: 106 Präparate von humanen und tierischen Doppelbildungen kommen in den Sammlungen vor (Göbbel et al., 2003, 2004, 2005b). Seltene Doppelbildungen wie *Diprosopus* sind sowohl beim Menschen als auch bei verschiedenen Tierspezies in der Sammlung zu besichtigen (Göbbel et al., 2003, 2004, 2005b).

6. Zusammenfassung

Die teratologische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg geht in ihrem Ursprung auf die ehemalige pathologisch-anatomische Abteilung der Meckel'schen Sammlungen zurück. Zum heutigen Sammlungsbestand gehören etwa 600 tierisch- und human-teratologische Präparate. Zum human-teratologischen Bereich zählen 263 Gläser mit Ganzkörperpräparaten von fehlgebildeten Embryonen, Feten, Neugeborenen sowie mit fehlgebildeten Organen und Körperteilen. Unter ihnen befinden sich ausgesprochene Raritäten. Ziel der vorliegenden Untersuchungen ist es, diese Präparate unter pathomorphologischen Aspekten neu zu untersuchen. Außer den Präparaten zum Meckel'schen Divertikel und zum Meckel'schen Syndrom befinden sich das historisch älteste bekannte Nager-Syndrom oder der historisch älteste NADF-Fall in der Sammlung. Die Ergebnisse zeigen, dass von allen „mittelalterlichen“ Feten mit nuchalem *Hygroma colli* oder Ullrich-Turner-Phänotypus – darunter ein Noonan-Syndrom, ein maskulinisierter 45,XX/XY Fetus und ein Swyer-Syndrom wahrscheinlich mit einer *SRY*-Mutation – vermutlich nur die der Meckel'schen Sammlungen bis heute „überlebt“ haben, wenn man das Schriftum zu Grunde legt (Tabelle 3, S. 40-43).

Bisher wurden 25 Präparate auf Aneuploidien geprüft (Tabelle 3, S. 40-43). Das Hauptziel der aDNA-Analyse ist es, diagnostische Fragestellungen an fehlgebildeten, ätiologisch nicht eindeutig zuordenbaren Feten mit molekular-zytogenetischen Methoden zu beantworten. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, inwiefern und ob überhaupt die langzeitasservierten organischen Proben sich dem molekular-zytogenetischen Zugriff erschließen lassen. Anhand von verschiedenen DNA-Extraktionsmethoden wurde aDNA gewonnen, die es ermöglichte, verschiedene, auf den Degradationsgrad der aDNA angepasste direkte Amplifikationen und Markierungsreaktionen durchzuführen. Anschließend wurde eine Reihe von CGH-Experimenten durchgeführt, die die ersten Informationen über das Hybridisierungsverhalten der unterschiedlich markierten aDNAs lieferten. Wenn man in Betracht zieht, dass die CGH eine Nachweisresolution von etwa 10-20 Mb besitzt, ist es nicht erstaunlich, dass sich keine Aneuploidien bei den 19 aDNA-Proben ermitteln ließen.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, Meckels Fragestellungen und Untersuchungsansätze zur „regelmäßigen und unregelmäßigen tierischen Form“ anhand einer großen Anzahl von Originalschriften nachzuvollziehen. Bis in die Gegenwart wurde Meckel höchstens als Entdecker und Beschreiber des Meckel-Syndroms, des Meckel-Knorpels und des Meckel-Divertikels in der Literatur erwähnt. Was bislang ignoriert wurde, ist, dass Meckel die Begriffe von der *primären* und *sekundären* Fehlbildung sowie von den *Variabilitäten* definiert hat, dass er das Konzept von den *morphologischen Serien* in dem Ausdrucksgrad einer Fehlbildung und die *graduelle Veränderung* einführte und die Existenz der *Korrelation* und *Assoziation* der Organe in der Entwicklung zum ersten Mal klar nachgewiesen hat. Bisher war

ebenso unbekannt, dass er die *Vererbung* in die kausale Analyse der kongenitalen Fehlbildungen einführte und dass er klare Vorstellungen über *Pathogenese* und *Kausalität* entwickelte; er war bereits in der Lage, die *Pleiotropie*, *Heterogenität* sowie die *Entwicklungszwänge* zu verstehen und zu klären, obwohl diese Begriffe überhaupt noch nicht existierten; so kann Meckel d. J. zweifellos als Vordenker der modernen Entwicklungsbiologie und Teratologie sowie als Begründer der Syndromologie, der Entwicklungspathologie und der vergleichenden Anatomie angesehen werden. Die Aufenthalte in Paris übten einen großen Einfluss auf Meckel aus. Er brachte den *Empirismus* Cuviers nach Deutschland. Obwohl Meckels Epistemologie vom Konzept der „Lebenskraft“ durchdrungen ist, stellte er jedoch niemals eine Verbindung zu theologischen Konzeptionen zur Entstehung der Mannigfaltigkeit der Organismen her. Er erkannte Lamarcks Evolutionstheorie an, hatte jedoch eine Deszendenz nicht explizit geäußert, da das Hauptziel seines Forschungsprogramms aus dem Nachweis der „Allgemeinheit eines Bildungstypus“ bestand. Meckel sah in der *Hemmung* der Entwicklung einen Mechanismus der Entstehung sowohl der Fehlbildungen als auch der neuen Spezies. Er führte die *Homologie* als empirische Forschungsmethode in die kurz zuvor durch Goethe und Burdach entstandene Morphologie ein. Damit hatte er die „naturphilosophische“ Morphologie zu einer empirischen Wissenschaft entwickelt.

6.1 Zusammenfassende Darstellung der Befunde, die an den Feuchtpräparaten der human-teratologischen Abteilung der Meckel'schen Sammlungen erhoben wurden

Tabelle 3. Präparate der Meckel'schen Sammlungen, die nachuntersucht wurden.

Abkürzungen: AP: anterior-posterior; AKN: „Accessions-Catalog“-Nummer; NRD: Neuralrohrdefekte; SFL: Scheitel-Fersen-Länge; SSL: Scheitel-Steiß-Länge.

| Nr. / aDNA-Probe | Präparat / Lokal: Schrank/Fach/Reihe | Fixierung | AKN / Historische Zuordnung | Morpho-pathogenetischer Befund / Verdachtsdiagnose | Bildgebende Verfahren | Genetik |
|------------------|---|------------------------------------|--|---|---|--------------------------------------|
| 1/Ha 1 | Weibliches Neugeborenes / 118/2/3 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | „1247, Hirnlose Missgeburt, F104“ / Hohl, 1828 | Amnion-Band-Sequenz + zervikaler und kranialer NRD in Form von: Akranie-Aneuzephalie | Röntgen-Aufnahme im AP Strahlengang | CGH: 46,XX; X- und Y-spezifische PCR |
| 2/Ha 2 | Weibliches Neugeborenes / 114/2/3 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | Kein Etikett / Zuordnung noch nicht geklärt | zervikaler und kranialer NRD in Form von: Akranie-Aneuzephalie + linkskonvexe Skoliose | Röntgen-Aufnahme im AP und lateralen Strahlengang | CGH: 46,XX; X- und Y-spezifische PCR |
| 3/Ha 3 | Weiblicher Fetus, SFL: 320 mm / 114/3/1 | Formalin | 18.11.1975 | Hydrozephalie + Fehlbildungen der Extremitäten / Trisomie 18? | Keine Untersuchungen | CGH: 46,XX |
| 4/Ha 4 | Weiblicher Fetus, SSL: 282 mm / 113/5/8 | Weingeist/ Alkohol | „8“ / Heinrich Meckel von Hemsbach, 1851 | Holoprosenzephalie + Hydrozephalie + Hypotelorismus + bilaterale Lippen-Gaumen-Spalte mit medianem Fortsatz „Philtrum-Gaumen-Anlage“ + präaxiale Perodaktylie / Trisomie 13? | Sektion durch Meckel, offen gebliebener Situs, keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XX |
| 5/Ha 5 | Männlicher Fetus, SSL: 274 mm / 113/5/8 | Weingeist/ Alkohol | „6“ / Heinrich Meckel von Hemsbach, 1851 | Holoprosenzephalie + Dolichocephalie + Hypotelorismus + flache Nase + bilaterale Lippen-Gaumen-Spalte mit medianem Fortsatz „Philtrum-Gaumen-Anlage“ + Syndaktylie / Trisomie 13? | Sektion durch Meckel, offen gebliebener Situs, keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XY |
| 6/Ha 6 | Geschlecht nicht festlegbar; Fetus, SSL: 291 mm / 113/5/8 | Weingeist/ Alkohol | „11“ / Heinrich Meckel von Hemsbach, 1851 | Holoprosenzephalie + Hypotelorismus + flache Nase + bilaterale Lippen-Gaumen-Spalte mit medianem Fortsatz „Philtrum-Gaumen-Anlage“ + | Sektion durch Meckel, offen gebliebener Situs, keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XY? |

| | | | | | | |
|----------|--|------------------------------------|---|--|--|-------------------------------|
| | | | | präaxiale Hexadaktylie (Füße und Hände), Klumpfuß links / Trisomie 13? | | |
| 7/Ha 7 | Weiblicher Fetus, SSL: 150 mm, SFL: 195 mm / 113/3/3 | Weingeist/ Alkohol | „1278. Sack in der Nackengegend, angeboren, 104“ / Hencke, 1819; Meckel, 1826 | Zystisches Hygroma colli + Hydrops fetalis; eine zusätzliche zervikale Rippe rechts / Monosomie X0? | CT-Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktion | CGH: 46,XX (Mosaik 46,XX/X0?) |
| 8/Ha 8 | Weiblicher Fetus mit starker Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane, SSL: 160 mm, SFL: 215 mm / 113/3/4 | Weingeist/ Alkohol | „1275, Neonatus mit doppeltem Sack in der Nackengegend, angeboren, 104“ / Hencke, 1819; Meckel, 1826 | Zystisches Hygroma colli + Hydrops fetalis; eine zusätzliche zervikale Rippe links / Monosomie X0? | CT-Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktion | 46,XX (Mosaik 46,XX/XY?) |
| 9/Ha 9 | Weiblicher Fetus, SSL: 210 mm, SFL: 320 cm / 117/2/3 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | „1523. Menschliche Doppelmissgeburt“ / Meckel, 1812 (sehr wahrscheinlich aus der Zeit von Meckel dem Älteren) | Thoracopagus | Sektion durch Meckel, offen gebliebener Situs, keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XX |
| 10/Ha 10 | Weiblicher Fetus, SSL: 160 mm, SFL: 260 mm / 115/1/4 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | Kein Originaletikett / wahrscheinlich Meckel - Präparat | Cephalothoracopagus mit NRD in Form von Akranie-Anenzephalie | CT-Untersuchungen mit 3D-Rekonstruktion: in Vorbereitung | CGH: 46,XX |
| 11/Ha 11 | Männlicher Fetus: SSL: 247mm, SFL: 282 mm / 116/2/7 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | Kein Originaletikett / vor 1803? | Holoprosenzephalie + Synophthalmie/Zyklopie + Proboscis + Mikrostomia + Omphalocele + Hexadaktylie an beiden Füßen Trisomie 13? | Röntgen-Aufnahme im AP Strahlengang; CT-Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktion | CGH: 46,XY |
| 12/Ha 12 | Weiblicher Fetus, SSL: 145 mm, SFL: 220 mm / 115/3/3 | Weingeist/ Formalin | „1520, Menschliche Doppelmissgeburt, oben doppelt unten einfach“ / d'Alton 1853 (sehr wahrscheinlich aus der Meckel-Zeit) | Diprosopus tetrophthalmus diotis mit Craniorachischisis totalis, Akranie-Anenzephalie (Exencephalie) | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,7 mm) und 3D-Rekonstruktion | CGH: 46,XX |
| 13/Ha 13 | Männlicher Fetus, SFL: 220 mm: 3 Präparate: 1) Integument / 114/2/2; 2) Herzpräparat / 119/2/2; | Weingeist/ Formalin | 1) „1246, Hirnlose Missgeburt, Integument“ 2) „Nr. 1509 Herz eines Hemicephalen Kommunikation der Kammern | Zervikale und kraniale NRD in Form von: Akranie / Anenzephalie; Hypertrichosis lanuginosa; Linksherzhypoplasie | keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XY ? |

| | | | | | | |
|----------|---|------------------------------------|--|--|---|---|
| | 3) Skelett / 86/2/5 | | die Lungenschlagadern Zweige der Aorta. 105.“ 3) „1592. Skelett. Hemicephalus. Münter ppt.“ / Meckel, 1812; 1826; älter als 1803 | | | |
| 14/Ha 14 | Weibliches Neugeborenes: 3 Präparate: 1) Brustsitus; Herz mit sogenannten Double inlet left ventricle / 119/2/1; 2) Integument / 114/2/2; 3) Skelett / 86/2/5 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | 1) „1504. Zusammenhang des linken u. rechten Herzens in den Vorhöfen und Kammern, beschr. V. Hohl 1827“ 2) „Nr. 1663, Hirnbruch“ 3) „N. 1593, Hemicephalus, Münterppt.“ / Hohl, 1827 | Angeborene Halswirbelsynostose (zusätzliche zervikale Rippen), NRD, Gaumenspalte, kardiale Fehlbildungen Klippel-Feil-Syndrom? Ätiologie: spontanes Auftreten, Alkoholkonsum | keine bildgebenden Verfahren nötig | CGH: 46,XX |
| 15/Ha 15 | Weiblicher Fetus, SSL 210 mm; SFL 310 mm: 2 Feuchtpräparate: 1) Ganzkörper mit offener Sektion / 116/1/6a 2) Plazenta / 116/1/6b | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | 1) „Nr. 1301. Weibliche Mißgeburt mit Spina bifida und Exomphalus, inversio vesicae urinariae, ano praeternaturali [...]“ 2) „Plazenta“ Rückseite: Vgl. F. W. Garvens, 1841 | Seltene parasitäre Doppelbildung mit drei unteren Extremitäten, urogenitaler Fehlbildung und Leibeshernie Ätiologie: unbekannt | CT-Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,7 mm) und 3D-Rekon- struktionen | CGH: 46,XX |
| 16/Ha 16 | Weiblicher Fetus, SSL: 230mm, SFL: 360mm / 116/3/2 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | „1525. Menschliche Doppelmissgeburt oben einfach“ / d'Alton, 1853; stammt aus Wittenberg | Cephalothoracopagus monosymmetros | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,7 mm) und 3D- Rekonstruktion MRI | CGH: 46,XX |
| 17/Ha 17 | Weiblicher Fetus, SSL: 150 mm; SFL: 230 mm / 117/1/5 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | „1521, Menschliche Doppelmissgeburt, oben doppelt unten einfach“ d'Alton, 1853, wahrscheinlich aus der Meckel-Zeit | Diprosopus tetrophthalmus triotis NRD in Form von: Akranie / Anenzephalie, Craniorachischisis totalis | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,7 mm) und 3D- Rekonstruktion | CGH: 46,XX |
| 18/Ha 18 | Weiblicher Fetus mit Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane, SSL 140 mm, SFL 210 mm / 113/3/4 | Weingeist/ Alkohol | „1274, Doppelter Sack in der Nackengegend, angeboren, 104“ / Meckel, 1826 | Zystisches Hygroma colli + zusätzliches zervikales Rippenpaar / Monosomie X0? | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D- Rekonstruktion | CGH: 46,XY; X- und Y- spezifische PCR zeigt Y; Swyer-Syndrom mit SRY Mutation |

| | | | | | | |
|----------|--|------------------------------------|---|--|---|----------------------------|
| 19/Ha 19 | Männlicher Fetus, SSL: 135 mm, SFL: 190 mm / 117/4/2.2 | Weingeist/ Alkohol | „1472. Missbildung der Extremitäten, F 105“. / Meckel, 1812; sehr wahrscheinlich vor 1812 | Hypoplasie des Unterkiefers und eine Dysgenese der Ohren; radiale Agenesie; Aplasie/Hypoplasie des Daumens / Trisomie 18? | Röntgen-Aufnahme im AP Strahlengang CT Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,6 mm) und 3D-Rekonstruktion | CGH: 46,XY |
| 20/Ha 20 | Weiblicher Fetus, SSL: 205 mm, SFL: 320 mm / 116/2/6 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | Kein Etikett / Zuordnung noch nicht geklärt; Neues Etikett: „Mediane Nasenspalte, Oligodactylie rechts und Gastroschisis“ | Doppelanlage der Nase, Mikrostomia, Gaumenspalte, Dysplasie der Ohren, Leibeshernie, Klumpfüße, Aplasie/Hypoplasie des Daumens rechts / Trisomie 18? | CT Untersuchungen mit 3D Rekonstruktion: in Vorbereitung | Kein Amplifikationsprodukt |
| 21/Ha 21 | Weibliches Neugeborenes: 2 Präparate: 1) Integument 2) Skelett | Weingeist/ Alkohol | 1) „Nr. 1620 Cyclopisches Maedchen. Münter ppt. 1826. 102“ / Meckel, 1827 2) „Nr. 1445. Kopf eines cyclopischen Kindes. F. 110“ / Meckel, 1827 | Holoprosenzephalie + Synophthalmie/Zyklopie + Proboscis + Mikrostomia / Trisomie 13? | keine bildgebenden Verfahren nötig | Kein Amplifikationsprodukt |
| 22/Ha 22 | Weiblicher Fetus, SFL: 350 mm, SSL: 242 | Weingeist/ Alkohol/ Formalin | Kein Originaletikett / ungewiss; wahrscheinlich nach 1827 | Holoprosenzephalie + Synophthalmie/Ethmocephalie + Proboscis + Mikrostomia + Omphalocele + Polydaktylie Trisomie 13? | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung (0,6 mm) und 3D-Rekonstruktion | Kein Amplifikationsprodukt |
| 23/Ha 23 | Weiblicher Fetus mit Virilisierung der äußeren Geschlechtsorgane, SSL 110 mm, SFL 150 mm / 113/2/1 | Weingeist/ Alkohol | „1277, Sack in der Nackengegend, angeboren, 104“ / Meckel, 1826 | Zystisches Hygroma colli / Monosomie X0? | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktionen | Kein Amplifikationsprodukt |
| 24/Ha 24 | Männlicher Fetus, SSL 150 mm, SFL 210 mm / 113/3/2.2 | Weingeist/ Alkohol | „1276, Sack in der Nackengegend, angeboren, 104“ / Meckel 1826 mit Originalzeichnung | Zystisches Hygroma colli + Hydrops fetalis / Monosomie X0 / Noonan Syndrom? | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktion | Kein Amplifikationsprodukt |
| 25/Ha 25 | Männlicher Fetus, SSL: 272 mm / 115/2/2 | Weingeist/ Alkohol | Kein Originaletikett / sehr wahrscheinlich aus Meckel-Zeit | Holoprosenzephalie, Hydrozephalie, Monophthalmia/Zyklopie Mikrostomia / Trisomie 13? | CT Bilder: Schichten in axialer Richtung und 3D-Rekonstruktionen | Kein Amplifikationsprodukt |

7. Literaturverzeichnis

- d'Alton E. 1853. De Monstris, quibus extremitates superfluae suspensae sunt. Halle.
- Appel T. 1987. The Cuvier-Geoffroy Debate. Oxford: Oxford University Press.
- Beneke R. 1934. Johann Friedrich Meckel der Jüngere. Halle: Max Niemeyer.
- Brugmann SA, Kim J, Helms JA. 2006. Looking different: understanding diversity in facial form. *Am J Med Genet A* 140(23): 2521-2529.
- Cone RW, Fairfax MR. 1993. Protocol for ultraviolet irradiation of surfaces to reduce PCR contamination. *PCR Methods Appl* 3(3): S15-7.
- David A, Mercier J, Verloes A. 1996. Child with manifestations of Nager acrofacial dysostosis, and the MURCS, VACTERL, and pulmonary agenesis associations: complex defect of blastogenesis? *Am J Med Genet A* 62: 1-5.
- Detrait ER, George TM, Etchevers HC, Gilbert JR, Vekemans M, Speer MC. 2005. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics. *Neurotoxicol Teratol* 27(3): 515-24.
- Dreyer SD, Zhou L, Machado MA, Horton WA, Zabel B, Winterpacht A, Lee B. 1998. Cloning, characterization and chromosomal assignment of the human ortholog of murine *ZFP-37*, a candidate gene for Nager syndrome. *Mamm Genome* 9: 458-462.
- Engels E-M. 1995. Die Lebenskraft - metaphysisches Konstrukt oder methodologisches Instrument? Überlegungen zum Status von Lebenskräften in Biologie und Medizin im Deutschland des 18. Jahrhunderts. In: Kanz, KT (Hrsg): Philosophie des Organischen in der Goethezeit - Studie zu Werk und Wirkung des Naturforschers Carl Friedrich Kielmeyer (1765-1844). Stuttgart: Steiner, S. 127-151.
- Ernst P. 1909. Mißbildungen des Nervensystems. In: Schwalbe E (Hrsg): Die Morphologie der Missbildungen des Menschen und der Tiere. III. Teil, Abteilung II, Lieferung 2, Kap. II. Jena: Fischer. S. 67-252.
- Gardner RJM, Sutherland GR. 2004. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press.
- Göbbel L, Schultka R. 2002a. Der Anatom Johann Friedrich Meckel der Jüngere (1781-1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. In: Hoßfeld U, Junker T (Hrsg): Die Entstehung biologischer Disziplinen II. Berlin: Wissenschaft und Bildung, S. 303-328.
- Göbbel L, Schultka R. 2002b. Das wissenschaftliche Programm von Johann Friedrich Meckel d.J. (1781-1833) und seine Bedeutung für die Entwicklung der Wissenschaft vom Leben. *Ann Anat* 184: 519-522.
- Göbbel L, Schultka R. 2003. Meckel the Younger and his Epistemology of Organic Form: Morphology in the pre-Gegenbaurian Age. *Theory Biosci* 122: 127-141.
- Göbbel L, Schultka R. 2007. Vielfalt der Lebensformen, reflektiert in Werk und Sammlungen von

- J.F. Meckel d. J. (1781-1833). In: Schultka R, Neumann JN (Hrsg): Anatomie und Anatomische Sammlungen im 18. Jahrhundert. Berlin: LIT Verlag, S.143-173.
- Göbbel L, Steinicke E, Schultka R. 2002. Die Anatomischen Sammlungen. In: Görgner E, Heidecke D, Klaus D, Nicolai B, Schneider K (Hrsg): Kulturerbe Natur. Naturkundliche Museen und Sammlungen in Sachsen-Anhalt. Berlin: Mitteldeutscher Verlag, S. 96-103.
- Göbbel L, Klunker R, Tönnies H, Schultka R. 2003. The conjoined twins in J.F. Meckel's (1781-1833) writings and his anatomical collection. *Ann Anat Suppl* 185: 246.
- Göbbel L, Klunker R, Schultka R. 2004. Meckel's Anatomical Collection: Imaging techniques and ancient-DNA analysis in diagnosing human and animal anomalous specimens. *J Morph* 260(3): 294-295.
- Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Stock K, Olsson L, Tönnies H. 2005a. Acrofacial dysostosis (AFD) with preaxial limb hypoplasia (Nager syndrome or NAFD) and club foot diagnosed in a specimen from 1812 in the Anatomical Collections at the University of Halle, Germany. *Am J Med Genet A* 137: 263-268.
- Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Gerlach A, Tönnies H. 2005b. Paleopathological diagnostic and ancient DNA - molecular cytohenetic investigations of teratological samples of the Meckel Anatomical Collections (Halle/Saale, Germany). *Med Genet* 17: 90.
- Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Stock K, Helm J, Olsson L, Opitz J, Gerlach A, Tönnies H. 2007a. Nuchal cystic hygroma diagnosed in five human fetuses from 1819 and 1826 in the Anatomical Collections at the University of Halle, Germany. *Am J Med Genet A* 143: 119-128.
- Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Sock K, Olsson L, Tönnies H. 2007b. Pathology and phenotypic variability of fetuses with holoprosencephaly in the Meckel Anatomical Collections at the University of Halle, Germany. *Med Genet* 19: 69.
- Handt O, Hoss M, Krings M, Pääbo S. 1994. Ancient DNA: methodological challenges. *Experientia* 50: 524-529.
- Helms JA, Schneider RA. 2003. Cranial skeletal biology. *Nature*. 423(6937): 326-331.
- Hencke JF. 1819. *De Tumoribus Foetuum Cysticis*. Med. Diss. Halle: FA Grunerti.
- Herrmann B, Hummel S. 1994. Ancient DNA. Recovery and analysis of genetic material from paleontological, qrchaeological, museum, medical, and forensic specimens. New York u.s.w.: Springer.
- Herrmann B, Hummel S, Bramanti B, Gerstenberger J, Schultes T. 2001. Genealogische Rekonstruktionen durch DNA-Analysen an historischen Skelettserien. *Nova Acta Leopold* 84(320): 21-33.
- Hohl AF. 1828. Geschichte eines Microcephalen; seine Geburt, äußere Beschaffenheit und Erhaltung am Leben durch 70 ½ Stunden. In: Niemeyer WH (Hrsg): *Zeitschrift für Geburtshülfe und praktische Medicin*. Halle: Buchhandlung des Waisenhauses. 1: 173-188.

- Hummel S, Herrmann B, Rameckers J, Müller D, Sperling K, Neitzel H, Tönnies H. 1999. Proving the authenticity of ancient DNA by comparative genomic hybridization. *Naturwissenschaften* 86(10): 500-3.
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. 1992. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258: 818-821.
- Kalousek DK, Seller MJ. 1987. Differential diagnosis of posterior cervical hygroma in preivable fetuses. *Am J Med Genet A* 3: 83-92.
- Kennedy JS, Teebi AS. 2004. Newly recognized autosomal recessive acrofacial dysostosis syndrome resembling Nager syndrome. *Am J Med Genet A* 129: 73-76.
- Kittler R, Stoneking M, Kayser M. 2002. A whole genome amplification method to generate long fragments from low quantities of genomic DNA. *Anal Biochem* 300: 237-44.
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Tönnies H, Schultka R. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) und die moderne Teratologie. *Ann Anat* 184 (6): 535-540.
- Klunker R. 2003. Bestand und Identität der human-teratologischen Präparate in den Meckel'schen Sammlungen unter besonderer Berücksichtigung des wissenschaftlichen Werkes von Johann Friedrich Meckel dem Jüngeren (1781-1833). *Med. Diss. Halle*.
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Schultka R. 2004. "Hemicephalia" - an important problem of Meckel's scientific work. *Durham Anthropol J* 12: 2-3.
- Kogan SC, Doherty M, Gitschier J. 1987. An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. Application to hemophilia A. *N Engl J Med* 317: 985-990.
- Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Pääbo S. 1997. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell* 90: 19-30.
- Krings M, Geisert H, Schmitz RW, Krainitzki H, Pääbo S. 1999. DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the neandertal type specimen. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 5581-5581.
- Krings M, Capelli C, Tschentscher F, Geisert H, Meyer S, von Haeseler A, Grossschmidt K, Possnert G, Paunovic M, Pääbo S. 2000. A view of Neandertal genetic diversity. *Nature Genet* 26: 144-146.
- Kubota H, Noguchi Y, Urabe K, Itokawa T, Nakashima Y, Iwamoto Y. 2001. Flexor digitorum longus accessorius in the club foot of an infant with Nager syndrome. *Arch Orthop Surg* 121: 95-96.
- Lenoir T. 1989. *The strategy of life – Teleology and mechanics in nineteenth-century German biology*. Chicago, London: University of Chicago Press.
- Lorda-Sánchez I, Trujillo MJ, Gómez-Garre P, de Alba MR, González-González C, García-Hoyos M, Ayuso C, Ramos C. 2003. Turner phenotype in a girl with a

- 45,X/46,XX/47,XX,+18 mosaicism. *Am J Med Genet A* 121: 20-24.
- Makrydimas G, Papanikolaou E, Paraskevaidis E, Paschopoulos M, Lolis D. 2003. Upper limb abnormalities as an isolated ultrasonographic finding in early detection of trisomy 18. A case report. 2003. *Fetal Diagn Ther* 18: 401-403.
- Meckel JF. 1806. *Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie*. Halle: Hemmerde und Schwetschke.
- Meckel JF. 1809a. Über die Divertikel am Darmkanal. *Arch Physiol* 9: 421-453.
- Meckel JF. 1809b. Vorrede. In: *Vorlesungen über vergleichende Anatomie (Leçons d'Anatomie comparée)* von G. Cuvier. Erster Theil, welcher die Organe der Bewegung enthält. Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I.F. Froriep und I.F. Meckel. Leipzig: Paul Gotthelf Kummer.
- Meckel JF. 1810. Vorrede. In: *Vorlesungen über vergleichende Anatomie (Leçons d'Anatomie comparée)* von G. Cuvier. Vierter und letzter Theil, welcher die Organe des Kreislaufs, des Athmens, der Stimme und der Generation enthält. Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I.F. Meckel. Leipzig: Kummer.
- Meckel JF. 1811. Entwurf einer Darstellung der zwischen den Embryozuständen der höheren Tiere und den permanenten der niederen stattfindenden Parallele, *Beytr Vergleichenden Anat* 2:1-60.
- Meckel JF. 1812. *Handbuch der pathologischen Anatomie*. 1. Bd. Leipzig: Reclam.
- Meckel JF. 1820. *Handbuch der Menschlichen Anatomie*. 4. Bd. Besondere Anatomie. Eingeweidlehre und Geschichte des Fötus. Halle, Berlin: in den Buchhandlung des Hallischen Waisenhauses.
- Meckel JF. 1821. *System der vergleichenden Anatomie*. 1. Teil. Allgemeine Anatomie. Halle: Renger.
- Meckel JF. 1822a. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichung entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 7: 99-172.
- Meckel JF. 1822b. Beschreibung zweier menschlicher schädelloser Mißgeburten. In: Meckel JF (Hrsg): *Anatomisch-physiologische Beobachtungen und Untersuchungen*. Halle: Waisenhaus, S. 79-146.
- Meckel JF. 1822c. *Anatomisch-physiologische Betrachtungen und Untersuchungen*. Halle: Waisenhaus.
- Meckel JF. 1826. *Descriptio monstrorum nonnullorum cum corollaries anatomico-physiologicis: Accedunt tabulae aeneae VI*. Lipsiae: Vohs.
- Meckel JF. 1827. Ueber einige Punkte aus der Lehre von den Bildungsabweichungen, vorzüglich mit Bezug auf die beiden vorstehenden Aufsätze. *Arch Anat Physiol* 1: 335-345.
- Nager FR, de Reyner JP. 1948. Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopf-Missbildungen. *Pract Oto Rhinolaryngol* 10: 1-28.

- Nakatsu T, Uwabe C, Shiota K. 2000. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anat Embryol* 201: 455-66.
- Nicholls H. 2005. Ancient DNA comes of age. *PLoS Biology* 3:e56.
- Oostra B-J, Baljet B, Hennekam RCM. 1998. Severe acrofacial dysostosis with orofacial clefting and tetraphocomelia diagnosed in the plaster cast of a 100-year-old anatomical specimen. *Am J Med Genet A* 78: 195-197.
- Opitz C, Shetty DK, Witkowski R. 1998. Das Nager-Syndrom. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2:122-126.
- Opitz JM. 1985. The Noonan syndrome. *Am J Med Genet A* 21: 515-518.
- Opitz JM, Pallister PD. 1979. Brief historical note: the concept of 'gonadal dysgenesis'. *Am J Med Genet A* 4: 333-343.
- Opitz JM, Mollica F, Sorge G, Milana G, Cimino G, Caltabiano M. 1993. Acrofacial dysostoses: review and report of a previously undescribed condition: the autosomal or X-linked dominant Catania form of acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 47:660-678.
- Opitz JM, Schultka R, Göbbel L. 2006. Meckel on developmental pathology. *Am J Med Genet* 140A: 115-128.
- O'Rahilly R, Muller F. 1994. Neurulation in the normal human embryo. *Ciba Found Symp*. 181: 70-82; Discussion 82-89.
- O'Rahilly R, Muller F. 2002. The two sites of fusion of the neural folds and the two neuropores in the human embryo. *Teratology* 65: 162-70.
- Otto WA. 1824. Eine besondere Art von Wassersäcken im Genicke von Embryonen. In: *Seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologischen Anatomie gehörig, Neue seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologischen Anatomie gehörig*. Breslau: Holäuffer; Rücker, S. 159-161.
- Pääbo S. 1985. Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature* 314: 644-645.
- Pfeiffer RA, Stoess H. 1983. Acrofacial dysostosis (Nager syndrome): Synopsis and report of a new case. *Am J Med Genet A* 15: 255-260.
- Philipp T, Kalousek DK. 2002. Neural tube defects in missed abortions: embryoscopic and cytogenetic findings. *Am J Med Genet A* 107: 52-7.
- Philipp T, Kalousek DK. 2003. Morphology of the 45,X embryo: An embryoscopic study. *Am J Med Genet A* 120: 314-319.
- Poinar HN, Höss M, Bada JL, Pääbo S. 1996. Amino Acid Racemization and the Preservation of Ancient DNA. *Science* 272: 864-866.
- Poinar HN, Kuch M, Sobolik KD, Barnes I, Stankiewicz AB, Kuder T, Spaulding WG, Bryant VM, Cooper A, Paabo S. 2001. A molecular analysis of dietary diversity for three archaic Native Americans. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 4317-22.

- Poinar HN, Schwarz C, Qi J, Shapiro B, MacPhee RDE, Buigues B, Tikhonov A, Huson DH, Tomsho LP, Auch A, Rapp M, Miller W, Schuster SC. 2005. Metagenomics to Paleogenomics: Large-Scale Sequencing of Mammoth DNA. *Science* 311: 392-394.
- Portal 1685. *La pratique des accouchements*. Paris.
- Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. 1997. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet*: 16: 3-4.
- Rieppel O. 2001a. Georges Cuvier (1769-1832). In: Jahn I, Schmitt M (Hrsg): *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München: Beck, S. 139-156.
- Rieppel O. 2001b. Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772-1844). In: Jahn I, Schmitt M (Hrsg): *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München: Beck, S. 157-175.
- Robinson DO, Dalton P, Jacobs PA, Mosse K, Power MM, Skuse DH, Crolla JA. 1999. A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with Turner syndrome. *J Med Genet* 36: 279-84.
- Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, Mullis KB, Erlich HA. 1988. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with thermostable DNA polymerase. *Science* 239: 487-491.
- Schierhorn H. 1984. Johann Friedrich Meckel d. J. als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie. *Gegenb Morph Jahrb* 130: 999-439.
- Schultka R, Göbbel L. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) – der bedeutende Hallesche Naturforscher und Gelehrte. *Ann Anat* 184:503-508.
- Schultka R, Göbbel L. 2003. Präparationstechniken und Präparate im 18. und 19. Jahrhundert, dargestellt an Beispielen aus den anatomischen Sammlungen zu Halle (Saale). In: Helm J, Stukenbrock K (Hrsg): *Anatomie. Sektionen einer medizinischen Wissenschaft im 18. Jahrhundert*. Stuttgart: Franz Steiner Verlag, S. 49-82.
- Schultka R, Göbbel L. 2005. *Die Hallesche Anatomie und ihre Sammlungen*. 2. Aufl. Reinbek: Lau-Verlag.
- Soemmerring ST. 1791. *Abbildungen und Beschreibungen einiger Misgeburten, die sich ehemals auf dem anatomischen Theater zu Cassel befand*. Mainz: Universitätsbuchhandlung
In: Enke U. *Schriften zur Embryologie und Teratologie*. Werke, Samuel Thomas Soemmerring. Vol. 11. Bearbeitet und Herausgegeben von Ulrike Enke. Basel: Schwabe & CO, S. 113-164.
- Streeter GL. 1930. Focal deficiencies in fetal tissues and their relation to intrauterine amputations. *Contrib Embryol Carnegie Inst* 22: 1-42.
- Tanriverdi HA, Ertan AK, Hendrik HJ, Remberger K, Schmidt W. 2005. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet*

- Gynecol Reprod Biol 118: 40-46.
- Tekkok IH. 2005. Triple neural tube defect - cranium bifidum with rostral and caudal spina bifida - live evidence of multi-site closure of the neural tube in humans. *Childs Nerv Syst* 21: 331-5.
- Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjold M, Ponder BA, Tunnacliffe A. 1992. Degenerate oligonucleotide-primed PCR: general amplification of target DNA by a single degenerate primer. *Genomics* 13: 718-725.
- Tischkowitz M, Hodgson SV. 2003. Fanconi anemia. *J Med Genet* 40: 1-10.
- Tönnies H, Mueller D, Hummel S, Herrmann B, Sperling K, Neitzel H. 1998. Chromosome analysis of a 262 years preserved fetus with multiple congenital malformations: first application of comparative genomic hybridization to ancient DNA. *Eur J Hum Genet* 6: 86.
- Tönnies H, Klunker R, Kathrin Saar, Göbbel L, Musil A, Schultka R. 2002. Molekularzytogenetische Analysen an alter DNA (aDNA) anhand von Präparaten der Meckelschen Sammlungen zu Halle (Saale). *Ann Anat* 184: 541-545.
- Tönnies H, Gerlach A, Klunker R, Schultka R, Göbbel L. 2005. First systematic CGH-based analyses of ancient DNA (aDNA) samples of malformed fetuses preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle/Saale (Germany). *J Histochem Cytochem* 53: 381-384.
- Torpin R. 1965. Amniochorionic mesoblastic fibrous strings and amniotic bands. *Am J Obstet Gynecol* 91: 65-75.
- Virchow R. 1895. *Hundert Jahre Allgemeiner Pathologie*. Berlin: Hirschwald, 42 S.
- Waagoner DJ, Ciske DJ, Downton BS, Watson MS. 1999. Deletion of 1q in a patient with acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 82: 301-304.
- Witkowski R, Prokop O, Ullrich E. 1999. *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer.
- Woodward SR, Weyand NJ, Bunnell M. 1994. DNA sequence from Cretaceous period bone fragments. *Science* 266: 1229-1232.
- Zori RT, Gray BA, Bent-Williams A, Driscoll DJ, Williams CA, Zackowski JL. 1993. Preaxial acrofacial dysostosis (Nager syndrome) associated with an inherited and apparently balanced X;9 translocation: Prenatal und postnatal late replication studies. *Am J Med Genet* 46: 379-383.

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.

9. Anlagen

9.1 Curriculum vitae

Persönliche Daten

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| Name | Luminita Göbbel, geb. Scutelnicu |
| Geburtsdatum | 22.12.1961 |
| Geburtsort | Gainesti (Rumänien) |
| Familienstand: | geschieden |
| Nationalität: | rumänisch |
| Staatsangehörigkeit | Bundesrepublik Deutschland |

Schulausbildung

| | |
|-----------|---|
| 1968-1976 | Besuch der Allgemeinschule in Gainesti, Rumänien |
| 1976-1980 | Besuch des pädagogischen Gymnasiums in Suceava, Rumänien Abschluss: Abitur |

Berufsausbildung

| | |
|------------|---|
| 1980- 1983 | Fortbildung zur Grundschullehrerin in Suceava, Rumänien |
| 15.09.1983 | Lehramtsprüfung, Prüfungsamt in Suceava, Rumänien |

Hochschulstudium

| | |
|------------------------|---|
| 1984-1988 | Studium der Biologie an der Fakultät für Biologie, Universität „Alexandru Ioan Cuza“ Iasi, Rumänien Abschluss: Diplom, Note: Sehr gut |
| 1988-1989 | Aufbaustudium in Genetik und Zellbiologie an der Fakultät für Biologie, Universität Bukarest, Rumänien Abschluss: Zertifikat, Note: Sehr gut |
| 15.10.1993- 18.05.1998 | Promotionsstudium und Promotionsarbeit an der Fakultät für Biologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Hauptfach: Spezielle Zoologie und Evolutionsbiologie, Nebenfächer: Genetik und Paläontologie |
| Mai 1998 | Rigorosum zum Dr. rer. nat. an der Fakultät für Biologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen Gesamtnote: Magna cum laude |
| 07.1998 | Collection Study Grant, Department of Mammalogy (senior investigator Dr. Nancy B. Simmons, PhD), American Museum of Natural History, New York, USA |
| 1999-2003 | Weiterbildung zur Fachanatomin am Institut für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Halle/Saale |
| Oktober 2003 | “Fachanatomin Anatomische Gesellschaft” |

Berufliche Tätigkeit

| | |
|------------|---|
| 1980- 1984 | Grundschullehrerin auf Probe und ab 15.09.1983 mit Lehramtprüfung, Allgemeinschule Slatina, Rumänien |
|------------|---|

| | |
|-----------|---|
| 1989-1990 | Gymnasiallehrerin mit Lehramtsprüfung am Gymnasium Botosani, Rumänien |
| 1990-1992 | Wissenschaftliche Assistentin am Lehrstuhl für Tierbiologie, Fakultät für Biologie, Universität „Alexandru Ioan Cuza“ Iasi, Rumänien |
| 1993-1995 | Wissenschaftliche Mitarbeit am SFB 230 „ <i>Natürliche Konstruktionen</i> “, Zoologisches Institut und Institut und Museum für Geologie und Paläontologie, Fakultät für Biologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Arbeitsgruppe Prof. Wolfgang Maier |
| 1996-1998 | Wissenschaftliche Mitarbeit am Lehrstuhl für Ethik in den Biowissenschaften, Fakultät für Biologie, Eberhard-Karls-Universität Tübingen, Arbeitsgruppe Prof. Eve-Marie Engels |
| 1999-2004 | Wissenschaftliche Angestellte am Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Halle/Saale, Arbeitsgruppe Prof. Rüdiger Schultka |
| seit 2004 | Wissenschaftliche Assistentin (C1) am Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg Halle/Saale, Arbeitsgruppe Prof. Friedrich Paulsen |

Mitglied wissenschaftlicher Gesellschaften

Anatomische Gesellschaft
 Deutsche Gesellschaft für Geschichte und Theorie der Biologie
 Deutsche Gesellschaft für Säugetierkunde e.V.
 The Society for Integrative and Comparative Biology

Wissenschaftsbegleitende Aktivitäten

Ad hoc Gutachter für Annals of Anatomy
Ad hoc Gutachter für American Journal of Mammalian Evolution
Ad hoc Gutachter für Mammalian Biology

Sprachkenntnisse

Deutsch: in Wort und Schrift
 Englisch: in Wort und Schrift
 Französisch: gute Kenntnisse
 Rumänisch: in Wort und Schrift (Muttersprache)

Hobbys

Moderne Malerei
 Schwimmen und Tauchen

9.2 Danksagung

Ich danke Herrn **Professor Dr. med. Dr. agr. Bernd Fischer**, Direktor des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg herzlich, für die freundliche Unterstützung meines Habilitationsvorhabens.

Herrn **Professor Dr. sc. med. Rüdiger Schultka**, Arbeitsgruppenleiter von 1999-2004, gilt mein herzlicher Dank für langjährige uneingeschränkte Unterstützung und intensive Förderung meiner wissenschaftlichen Projekte, für die fachliche Beratung und für die vielen anregenden Fachgespräche.

Herrn **Professor Dr. med. Friedrich Paulsen**, Arbeitsgruppenleiter ab 2004, gilt mein besonderer Dank für die sehr gute Zusammenarbeit und Unterstützung meines Habilitationsvorhabens.

Herrn **Dr. rer. nat. Holger Tönnies**, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik & Molekulare Zytogenetik, möchte ich für die exzellente und konstruktive Zusammenarbeit, für die vorzügliche fachliche Beratung und Diskussion und das große Interesse an der Thematik danken.

Insbesondere danke ich auch:

Herrn **Dr. med. Rudyard Klunker**, Krankenhaus St. Elisabeth und St. Barbara, Akademisches Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die freundliche und exzellente Zusammenarbeit und das große Interesse an der Thematik;

Herrn **Oberarzt Dr. med. Karsten Stock**, Universitätsklinik und Poliklinik für Diagnostische Radiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für die exzellente und konstruktive Zusammenarbeit, für fachliche Beratung und Diskussion und das große Interesse an der Thematik;

Frau **Antje Gerlach**, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik & Molekulare Zytogenetik, für ihren unermüdlichen experimentellen Einsatz;

Frau **Dr. rer. nat. Katrin Saar**, Mikrosatellitenzentrum, Max-Delbrück-Centrum Berlin, für ihren experimentellen Einsatz und das Interesse an der Thematik;

Herrn **Professor Dr. rer. nat. Lennart Olsson**, Institut für Spezielle Zoologie und Evolutionsbiologie mit Phyletischem Museum, Friedrich-Schiller-Universität Jena, für gute Zusammenarbeit, das große Interesse an der Thematik und für die vielen anregenden Fachgespräche;

Herrn **Professor Dr. rer. nat. Dr med. Ingo Hansmann** und **Frau Oberärztin Dipl. med. Dorothea Wand**, Institut für Humangenetik und Medizinische Biologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, für fachliche Unterstützung und Beratung;

Frau Julia Hallasch, Herrn Ing. Mario Frommann, Herrn Hans-Joachim Heine und **Herrn Ing. Egbert Steinicke** für die angenehme Zusammenarbeit in den Sammlungen und die Unterstützung im Umgang mit den Präparaten.

Herrn **Professor Dr. Dr. h. c. mult. John Opitz**, University of Utah, Division of Medical Genetics, gilt mein besonderer Dank für seine wertvolle Unterstützung und das große Interesse an der Thematik.

Die „Universitäre Forschungsförderung“ Charité, Universitätsmedizin Berlin, Project-Nr. 2001-685 und das Wilhelm-Roux-Programm, NBL 3 3/24, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle unterstützte das Projekt „Molekular-zytogenetische Untersuchungen an teratologischen Präparaten der Meckel’schen Sammlungen – Analyse chromosomaler Imbalancen und präferentieller aDNA-Degradation am Beispiel von ausgewählten Präparaten“.

An dieser Stelle möchte ich meiner Familie und allen meinen Freunden danken, die durch ihre moralische Unterstützung zur Realisierung dieser Arbeit beigetragen haben.

9.3 Erklärungen

Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt habe.

Halle, den 4.06.2007

Dr. rer. nat. Luminita Göbbel

Erklärung über frühere Habilitationsversuche

Ein Habilitationsverfahren wurde bislang an einer anderen Fakultät oder Universität weder eröffnet noch beantragt. Frühere Habilitationsverfahren an der Martin-Luther-Universität sind meinerseits nicht unternommen worden.

Halle, den 4.06.2007

Dr. rer. nat. Luminita Göbbel

9.4 Thematisch relevante eigene Publikationen

Peer reviewed Artikel

1. **Göbbel L**, Schultka R, Klunker R, Stock K, Helm J, Olsson L, Opitz J, Gerlach A, Tönnies H. 2007. Nuchal cystic hygroma diagnosed in five human fetuses from 1819 and 1826 in the Anatomical Collections at the University of Halle, Germany. American Journal of Medical Genetics 143: 119-128.
2. Opitz MJ, Schultka R, **Göbbel L**. 2006. Meckel on Developmental Pathology. American Journal of Medical Genetics 140: 115-128.
3. **Göbbel L**, Schultka R, Klunker R, Stock K, Wand D, Olsson L, Gerlach A, Tönnies H. 2005. Acrofacial dysostosis (AFD) with preaxial limb hypoplasia (Nager AFD) and club foot diagnosed in a fetus from 1812 in the Anatomical Collection at the University Halle, Germany. American Journal of Medical Genetics 137: 263-268.
4. Tönnies H, Gerlach A, Klunker R, Schultka R, **Göbbel L**. 2005. First systematic CGH-based analyses of ancient DNA samples of malformed fetuses preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle/Saale (Germany). Journal of Histochemistry and Cytochemistry 53: 381-384.
5. **Göbbel L**, Schultka R. 2003. Meckel the Younger and his Epistemology of Organic Form: Morphology in the pre-Gegenbaurian Age. Theory of Biosciences 122: 127-141.
6. **Göbbel L**, Schultka R. 2002. Das wissenschaftliche Programm von Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) und seine Bedeutung für die Entwicklung der Wissenschaft vom Leben. Annals of Anatomy. 184: 519-522.
7. Klunker R, **Göbbel L**, Musil A, Tönnies H, Schultka R. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) und die moderne Teratologie. Annals of Anatomy 184: 535-540.
8. Schultka R, **Göbbel L**. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) – der bedeutende Hallesche Naturforscher und Gelehrte. Annals of Anatomy 184:503-508.
9. Tönnies H, Klunker R, Saar K, **Göbbel L**, Musil A, Schultka R. 2002. Molekularzytogenetische Analysen an alter DNA (aDNA) anhand von Präparaten der Meckelschen Sammlungen zu Halle (Saale) Annals of Anatomy 184: 519-522.

Buchbeiträge:

10. **Göbbel L**, Schultka R. 2007. Vielfalt der Lebensformen reflektiert in Werk und Sammlungen von J. F. Meckel d. J. (1781-1833). In: Schultka R, Neumann JN (Hrsg.): *Anatomie und Anatomische Sammlungen im 18. Jahrhundert*, Münster, Berlin, u.a.: LIT-Verlag, S. 143-173.

10. Anhang

Annals of Morphology
**Nuchal Cystic Hygroma in Five Fetuses From 1819 to
 1826 in the Meckel-Anatomical Collections at the
 University of Halle, Germany**

**Luminita Göbbel,^{1*} Rüdiger Schultka,¹ Rudyard Klunker,² Karsten Stock,³ Jürgen Helm,⁴
 Lennart Olsson,⁵ John M. Opitz,⁶ Antje Gerlach,⁷ and Holger Tönnies⁷**

¹Department of Anatomy and Cell Biology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

²Medical Clinic I, St. Elisabeth and St. Barbara Hospital, Halle/Saale, Germany

³University Clinic and Polyclinic for Diagnostic Radiology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

⁴Institute of History and Ethics of Medicine, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

⁵Institute of Systematic Zoology, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany

⁶Division of Medical Genetics, University of Utah, Salt Lake City, Utah

⁷Institute of Human Genetics, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Received 21 June 2006; Accepted 14 August 2006

The Anatomical collection of the Department of Anatomy and Cell Biology, Medical School of the University of Halle, Germany, comprises more than 8,000 specimens. Around 600 of them show congenital anomalies. The collection of abnormal human and animal fetuses began as the private collection of Johann Friedrich Meckel the Elder (1724–1774), his son Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803) and his grandson Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833). Meckel the Younger founded the systematic science of developmental pathology. Radiographical techniques, computer tomographic (CT) methods, magnetic resonance imaging (MRI), and comparative genomic hybridization (CGH) were used to diagnose abnormal human fetuses in the Meckel-anatomical collections. Cystic hygroma colli was found in five of the human fetuses originally described by JF

Meckel the Younger in 1826 and one of his students in 1819 [Hencke, 1819]. CGH analyses were used to test whether the observed cystic hygroma colli could be caused by chromosomal aneuploidies. CGH-ratio profiles of all chromosomes were apparently normal. PCR-based sex determination tests on ancient DNA were used to determine the fetal gonosomal constitution. It is likely that the Meckel specimens are among the oldest fetuses in which Ullrich–Turner “phenotype” has been diagnosed. © 2006 Wiley-Liss, Inc.

Key words: JF Meckel the Younger (1781–1833); fetal cystic hygroma colli; hydrops; Ullrich–Turner “phenotype”, CGH

How to cite this article: Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Stock K, Helm J, Olsson L, Opitz JM, Gerlach A, Tönnies H. 2007. Nuchal cystic hygroma in five fetuses from 1819 to 1826 in the Meckel-anatomical collections at the University of Halle, Germany. *Am J Med Genet Part A* 143A:119–128.

INTRODUCTION

The Anatomical collection at the University of Halle, Germany—also known as the Meckel-anatomical collection—rank among the largest and most important of its kind in Europe. It started in the 18th century as a private collection in the hands of the Meckel family. Johann Friedrich Meckel the Elder (1724–1774), professor of anatomy, botany and obstetrics at the Collegium medico-chirurgicum in Berlin, founded the collection which was expanded by his son Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803) and the grandson Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833). Philipp Meckel was professor

of anatomy, physiology, surgery, and obstetrics at the University in Halle from 1779 until his death. He brought the collection to Halle and expanded it

Grant sponsor: Universitäre Forschungsförderung, Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Project-Nr. 2001-685; Grant sponsor: Wilhelm-Roux-Programm, NBL 3 05/24, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle an der Saale.

*Correspondence to: Dr. Luminita Göbbel, Department of Anatomy and Cell Biology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Grosse Steinstr. 52, D-06097 Halle (Saale), Germany.

E-mail: luminita.goebbel@medizin.uni-halle.de

DOI 10.1002/ajmg.a.31488

to include around 3,500 preparations. His son, JF Meckel the Younger, is the most famous member of the Meckel dynasty of five physicians. He studied in Halle and Göttingen and obtained his doctoral degree in 1802 with a thesis on heart malformations: *De cordis conditionibus abnormibus*. Between 1804 and 1806 he studied under the tutelage of Georges Cuvier (1769–1832) in Paris at the *Muséum d'Histoire Naturelle*. Meckel the Younger became a full professor of anatomy, surgery, and obstetrics at the University of Halle on March 9, 1808. The main part of his scientific work was now directed towards the systematic investigation of malformations and their development. Because Meckel saw abnormalities as natural part of natural diversity, he thought that their development was governed by the same laws and regularities as the development of normal organisms. He showed that developmental anomalies known in humans are related to animal structures that are normal adult states in “lower” animals, and he enunciated the three-fold law of parallelism between *scala naturae*, ontogeny, and malformations [Opitz et al., 2006]. Despite some theoretical errors, Meckel's handbooks and his morphogenetic method influenced research in developmental biology and pathology until the end of the 19th century. His numerous articles published between 1802 and 1821, played a special role in the acceptance of anomalous organisms as legitimate subjects of scientific inquiry. His famous cabinet and professional reputation during the first-third of the 19th century notwithstanding, Meckel the Younger is today remembered only as the discoverer of the syndrome named after him [Meckel, 1822] and as having interpreted correctly the developmental nature of the “Meckel” diverticulum [Meckel, 1809] and the cartilage named after him [Meckel, 1820]. The Meckel syndrome skeletons, the original preparations of the diverticulum and many other original Meckel specimens are still kept in the Department of Anatomy and Cell Biology at the University of Halle, Germany. In 1833, the collection contained about 12,000 items, 3,500 of which documented different aspects of pathological anatomy. Most human anomalies are fetuses with lethal or sub-lethal disorders obtained by Meckel in his function as director (1816–1819) of the Department of Obstetrics and Gynecology in Halle [Opitz et al., 2006]. The collection became a University property in 1836. Meckel's notes, lists and catalogs are lost, and it is likely that the Meckel family never had a complete inventory of all of the specimens in the collection. However, the labels on specimens and several hand-written catalogs were all made in the post-Meckel era (e.g., the Accession Catalog). Today these are very valuable sources, but they mostly do not live up to modern standards of systematic catalogs, as they are just lists of specimens. Information on individual characteristics,

exact date, the name of the preparator, or whether the specimen was described in a publication are often lacking. Whatever information is available is mostly incomplete.

In the last few years, the collection, and in particular the anomalous human and animal fetuses were studied to identify the specimens described by Meckel the Younger and his students [Klunker, 2003]. DNA-based molecular cytogenetic techniques, such as comparative genomic hybridization (CGH), were used in combination with radiographic techniques, computer tomography (CT), spiral CT, and magnetic resonance imaging (MRI) to reassess the diagnoses from a contemporary perspective and to compare these with the original diagnoses [Klunker et al., 2002, 2005; Tönnies et al., 2002, 2005; Göbbel et al., 2005]. The collection includes many malformations which Meckel the Younger called either anomalies of incomplete development or primary malformations (*die ursprünglichen Bildungsfehler*). These terms refer to rare conditions, which are important in present-day research on fetal and developmental pathology. Our reason for dealing with the younger Meckel's collections and publications also relates to the question of his importance for the historical development of morphology and embryological research.

Here we report on five original Meckel-collection fetuses with severe cystic nuchal hygroma. Conventional cytogenetic analysis is not possible on fixed tissues. Therefore chromosome constitution was investigated using CGH (Comparative Genomic Hybridization). To determine the gonosomal constitution X-, and Y-chromosome-specific polymerase chain reactions were performed.

MATERIALS AND METHODS

The fetuses included in this study were between 13 and 17 weeks of gestational age (GA) with a crown-rump length (CRL) of 110–160 mm. The actual GA of the fetuses was estimated based on the CRL. All five fetuses were probably derived from spontaneous abortions. They were examined according to the specific autopsy procedure of the first third of the 19th century and fixed for almost 200 years (first in spirit of wine and later in 70% ethanol or formaldehyde). The fetuses were reinvestigated by non-invasive methods to prevent loss of their museological value. Whole-body radiographs in antero-posterior projections, CT images (Somatom Volume Zoom, Siemens AG Erlangen, Germany), and reconstructed 3-D CT scans were included in this study.

The genetic diagnosis by CGH analysis could be performed on only three fetuses (ACN: 1.274; 1.275, and 1.278). Proteinase treatment and DNA extractions, starting with 100 mg of tissue from the umbilical cord, were performed using a standard phenol-chloroform protocol. The total quantity of

ancient DNA (aDNA) extracted was below the quantity needed for successful CGH studies. A DOP-PCR protocol using modified DOP-primer (5'-CCG ACT GCA GNN NNN NAT GTG G-3') and the Expand High Fidelity PCR System[®] (HIFI-DOP) (Roche, Penzberg, Germany; for protocol details see manufacturers instructions) gave the most reproducible PCR amplification results with respect to fragment size (100–2,000 bp DNA smear) and DNA quantity. For CGH analysis amplified test-aDNA was labeled by nick-translation using direct SpectrumGreen[®] (Test-DNA)–conjugated deoxyuridine triphosphate (Vysis; Downers Grove, IL); contemporary male high-molecular reference DNA was labeled by nick-translation using Spectrum Orange[®]-conjugated dUTP (Vysis; Downers Grove, IL). For each hybridization, approximately 200 ng of labeled test aDNA, 200 ng reference DNA, and 12.5 µg Cot-1 DNA were mixed, ethanol precipitated, resuspended in hybridization mix containing 50% formamide, 2×SSC and 10% dextran sulfate, denatured at 73°C for 6 min and applied to denatured male metaphase spreads at 37°C for 3 days. After standard posthybridization washes, metaphases were analyzed using an epifluorescence microscope (Axioscope, Zeiss, Germany) fitted with different single band pass filter sets for DAPI (blue), Spectrum Green[®] (green), and Spectrum Orange[®] (red) fluorescence. Image analysis and karyotyping was performed using the ISIS analysis system (Metasystems, Germany). Human X- and Y-specific PCR was performed as described by Kogan et al. [1987] and Witt and Erickson [1989] respectively.

RESULTS

All fetuses carried old labels, which refer to the Accession Catalog of the Meckel anatomical collection produced in 1857 by the anatomy professor Alfred Wilhelm Volkmann (1801–1877) and his prosector Max Schultze (1825–1879). Labels and catalog state the malformation (e.g., “sack in the neck region, congenital”), the Accession Catalog number (ACN: 1.274; 1.275; 1.276; 1.277; 1.278) and the original shelf where the specimens were kept (e.g., F104). Three of these fetuses (ACN: 1.274, 1.275, and 1.278) were identified as having been investigated by Meckel’s student Johann Friedrich Hencke in his doctoral thesis [Hencke, 1819] *De Tumoribus Foetuum Cysticus* and re-termed by Meckel the Younger in 1826 as “*foetus tumoribus nuchae*” in his publication *Descriptio monstrorum nonnullorum cum collaribus anatomico-physiologicis* (Fig. 1). Fetus number 1.274 was illustrated by Meckel [see Plate V, Fig. 1 in Meckel, 1826]. The remaining two fetuses with “sack in the neck region” (ACN: 1.276 and 1.277) have not yet been identified. It is very likely that they were also added to the collection in the Meckel era although

they no longer have labels from that time period. Neither has a dissection protocol been found.

The fetuses had been thoroughly dissected. The “neck sacks” had been opened and closed (Fig. 2). A longitudinal incision was present from chin to symphysis; above the umbilical cord it is extended laterally on both sides (Figs. 2 and 3). This type of incision is known from other preparations in which it is certain that Meckel the Younger did the autopsy [Klunker, 2003; Göbbel et al., 2005].

Meckel’s paper impresses primarily because of the remarkable uniformity of all of his reported cases. He described the findings thus:

“On the back, in the occipital and nuchal region, down to the tip of the scapula, bilaterally, there is a roundish tumor, covered with skin.”

“These tumors are very symmetrical, as they are of exactly the same size and separated in the midline by a septum. They contain only a pale liquid. They are positioned between the neck muscles and the skin, and are not in contact with any neighboring organ and do not cause malformation of any of the neighboring organs.”

“The rest of the body is developed completely according to the norm. In the two whom I obtained first, the placenta was absent; in the third it was present. Neither placenta, nor umbilical cord, when present showed any damage whatsoever.”

“The tumors described by Otto, and—so it seems—those described by Sömmering, all show the same symmetrical shape as mine and the one in Florence. [...] They are all female. Furthermore, virtually none of them reached [fetal] maturity. Two, already described, are from the fifth, the third, obtained later, from the fourth month.”

“The fetuses from Florence, and those of Otto and Sömmering are of a similar age. I do not know the sex [of the fetus from Florence]; the two [described] by Otto and the one described by Sömmering are of female sex like mine. As Hencke has pointed out, the first and the second have a malformation, in that the subclavian veins do not unite in a common superior vena cava, but enter separately into the right atrium of the heart.”

“Another one, already described, had an irregular fusion of the kidneys, yet another had a much too long and wide appendix.”

“The smaller of these fetuses I depicted in Plate V in such a way, that the unopened right sack is swollen with liquid, and [that] the inner serous membrane of the left opened [sack], the posterior skull bones on the front side below it, as well as the muscles of the neck are all visible.”

Hardly anything needs to be added to Meckel’s anatomical-pathological findings. Externally, the five fetuses have a large nuchal cystic hygroma and generalized lymphedema (Figs. 2–4). Endothelial septa are present in two fetuses. Four of the five fetuses are phenotypically female with a certain

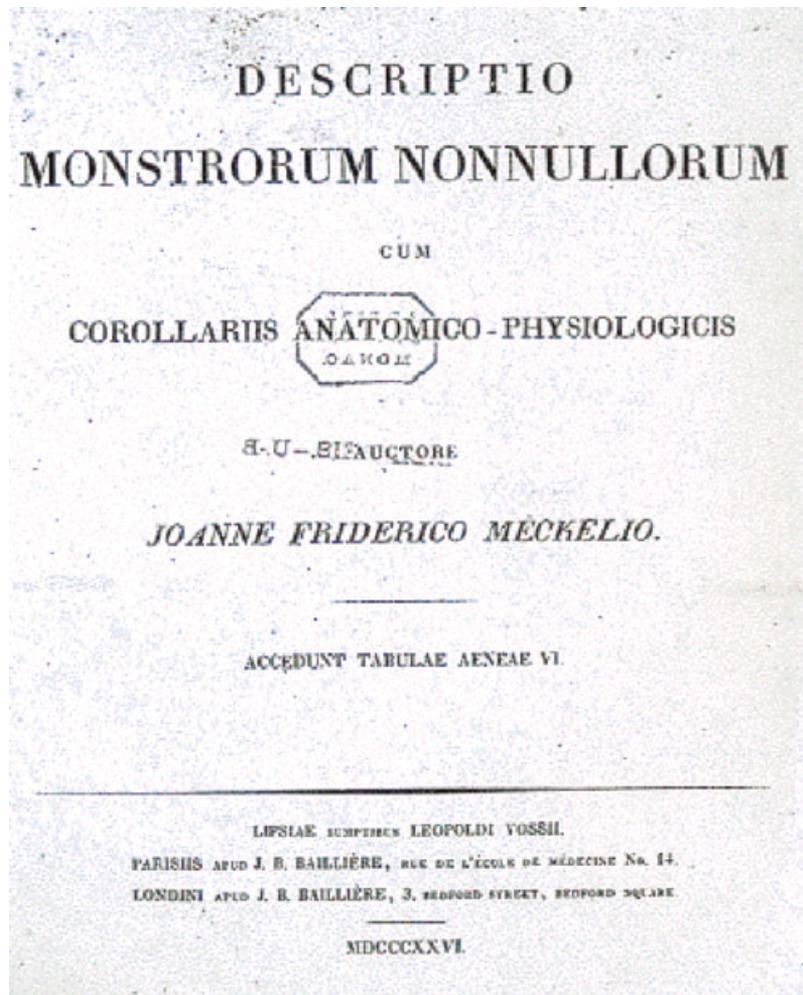


FIG. 1. Title page of JF Meckel's *Descriptio monstrorum nonnullorum cum corollariis anatomico-physiologicis* (1826), in which Meckel describes three fetuses (ACN: 1.274, 1.275, 1.278) with nuchal cystic hygroma. Meckel obtained two of the fetuses (ACN: 1.275, 1.278) from other physicians at least 7 years before he published the book. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

degree of virilization of the external genitalia (Figs. 2 and 3). Fetus 1.276 is phenotypically male (Fig. 4). Analysis of whole-body radiographs and the reconstructed 3-D CT scans documented presence of bilateral cervical ribs in fetus 1.274 (Fig. 2B) and the presence of a unilateral (C7) cervical rib in fetuses 1.275 and 1.278 (Fig. 3B and 5B). The remaining 2 fetuses (ACN: 1.276; 1.277) had no cervical ribs.

A genetic analysis was performed to clarify if the malformations could be caused by chromosomal aneuploidies. The total quantity of ancient DNA extracted from the other three fetuses was below the quantity needed for successful CGH experiments (<50 ng), and DOP-PCR-amplifications were therefore performed. These produced enough starting material DNA labeling and CGH. After CGH-karyotyping ratio profiles of all chromosomes, there was no indication of any chromosomal imbalance (Fig. 6). Evaluation of the two other samples showed also a quite clear homogeneous hybridization and normal ratio profiles.

The gonosomal constitution was investigated using X- and Y-specific PCR-amplification. The PCR analysis of the aDNA was based on amplification of a 130 bp long alphoid sequence from the X chromosome and a 149 bp long repetitive sequence of Y-heterochromatin [Kogan et al., 1987; Witt and Erickson, 1989]. The amplification product of the X-chromosomal alphoid sequence could be detected in all aDNA samples using PCR. The Y-specific heterochromatic sequence, on the other hand, could be amplified only in the male control and the aDNA sample from fetus 1.274 (Fig. 7A,B). The other two aDNA samples showed no amplification product for Y-chromosomal DNA. According to this analysis one fetus had a male karyotype (ACN: 1.274) and two a female (ACN: 1.275 and 1.278).

DISCUSSION

Our investigation shows that Meckel the Younger had a keen appreciation of the difference between

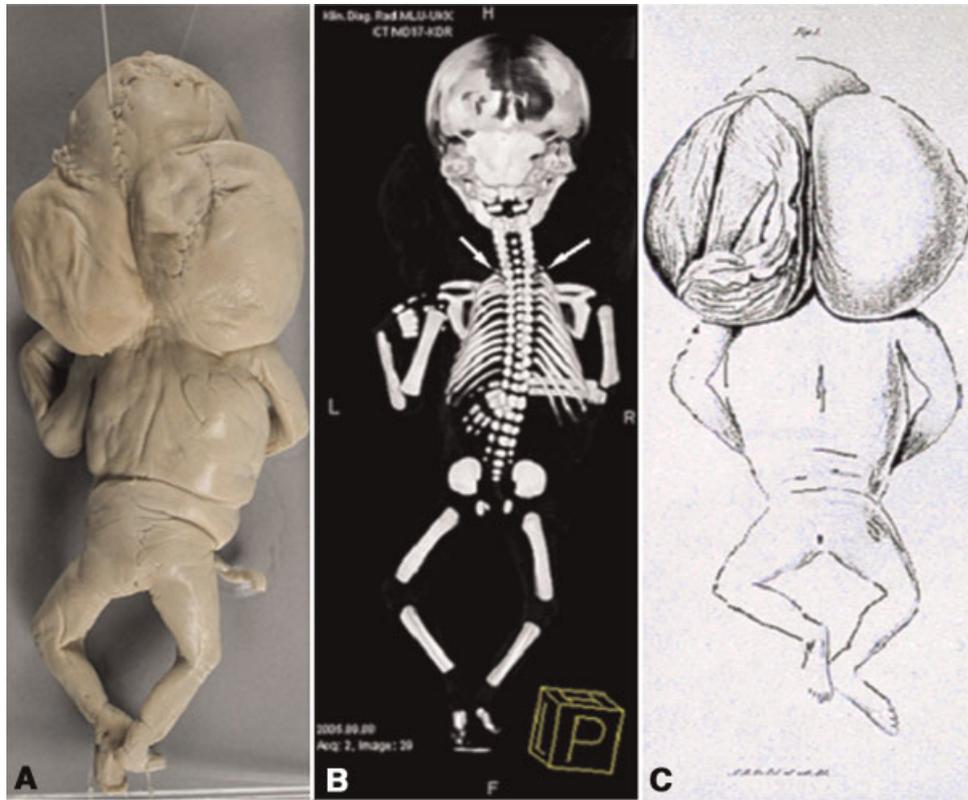


FIG. 2. **A:** Posterior view, female fetus (ACN: 1.274) with male chromosome (XY) constitution showing nuchal cystic hygroma and generalized subcutaneous edema. **B:** Spiral computed tomography with multi-planar 3D reconstruction of the skeleton in posterior view. The arrows indicate cervical ribs on both sides. **C:** Original drawing from JF Meckel's *Descriptio monstrorum nonnullorum*. . . [1826]. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]



FIG. 3. **A:** Antero-lateral view, female fetus (ACN: 1.275) with virilisation and female karyotype (XX) showing nuchal cystic hygroma and generalized subcutaneous edema. **B:** Spiral computed tomography with multi-planar 3D reconstruction of the skeleton in antero-lateral view. The arrows indicate a cervical rib on left side. This fetus was described in JF Hencke's MD Thesis [1819] and JF Meckel's *Descriptio monstrorum nonnullorum* [1826]. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]



FIG. 4. **A:** Antero-lateral view, fetus (ACN: 1.276), showing male phenotype, nuchal cystic hygroma and generalized subcutaneous edema. **B:** Spiral computed tomography with multi-planar 3D reconstruction of skeleton in antero-lateral view. The spinal cord is intact, and there are no cervical ribs. The apparent deformations of the skull are caused by preparation. The chromosomal constitution is unknown. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]



FIG. 5. Spiral computed tomographies with multi-planar 3D reconstruction of the skeleton in antero-lateral view. **A:** Skeleton of a fetus (ACN: 1.277) without cervical ribs. The fetus has a female phenotype, but the chromosome constitution is unknown. The apparent deformations are caused by preparation. **B:** Skeleton of a female fetus (ACN: 1.278) showing a cervical rib on the right side. This fetus was described in JF Hencke's MD Thesis [1819] and JF Meckel's *Descriptio monstrorum nonnullorum*. . . [1826]. CGH analysis showed normal female genotype (46,XX).

cause and pathogenesis, which did not become established as such until much later. While he was inclined to attribute the “cystic tumors” to the same mechanism operating in hydrocephalus, from our current perspective cystic hygromas form because the primordial lymphatic sacs fail to drain into veins. However, the lymphatic development and the cause-and-effect relationship between failed lymphaticovenous communication and generalized lymphatic defects were not yet understood in 1826. Meckel dissected the fetuses looking for associated structural anomalies and the occurrence of a communication “hole” between the “cystic tumors” and the meningeal space [Meckel, 1826]. He demonstrated “complete separation of the tumors from the underlying parts” and stated that “swellings in this [cervical] region cannot appear by a single cause” [Meckel, 1826]. Therefore, “it is more correct [. . .] to assume that these tumors [. . .] are from the very beginning produced outside of the spinal cord and independent of the parts that cover them” [Meckel, 1826]. In his opinion, “the structural similarity and the detailed symmetry” in all cases studied before “are not accidental” and “it seems, when it is not there already in the first form, to originate from the earliest time and to be dependent on proper development” [Meckel, 1826]. He pointed out that, in all known cases, the fetuses are “of female sex” and “almost all of them did not reach [fetal] maturity” [Meckel, 1826]. He concluded: “The real origin of the malformation

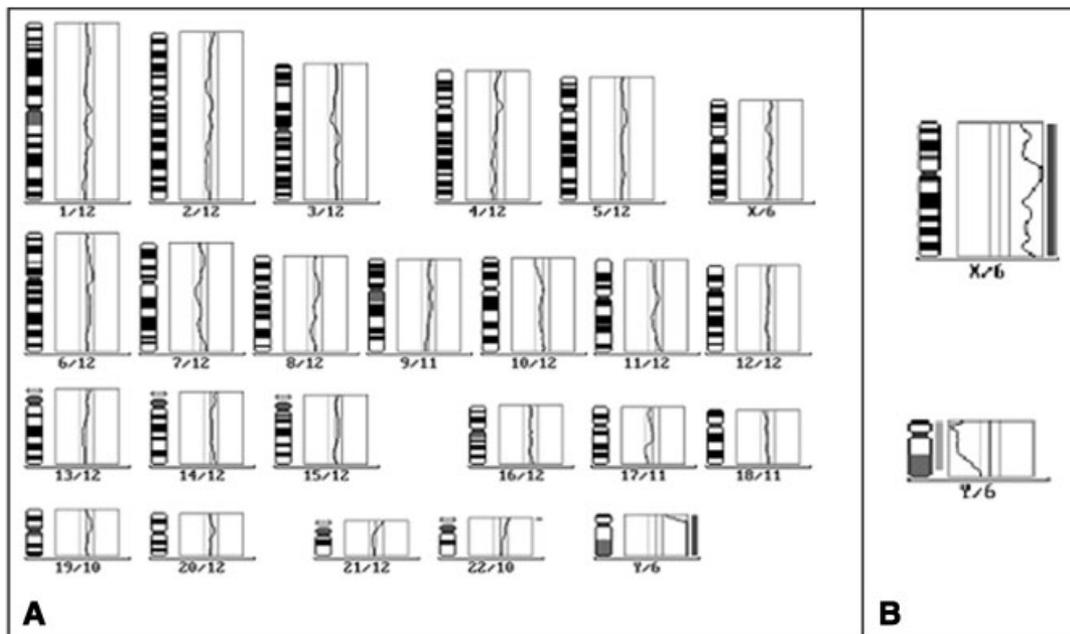


FIG. 6. CGH ratio profiles of ethanol-stored aDNA (probe number 7) extracted from the female phenotypic fetus with accession number 1.278. **A:** After using a female control DNA. The center-line behind the CGH ratio profiles represents the balanced state of the chromosomal copy number (ratio value of test DNA to control DNA = 1.0). The upper threshold (right line; value 1.25) is used to define a gain of chromosomal material, while the lower threshold (left line; value 0.80) is used to interpret a loss of chromosomal material. Based on the X-chromosomal ratio profile not exceeding the diagnostic thresholds of 0.80 and 1.25, a female chromosome set (XX) has to be considered. However, the Y-chromosomal ratio profile exceeds the right threshold over the entire length, mimicking a Y-chromosomal polysomy. **B:** Gonosomal ratio profiles after using a male control DNA. The X profile again describes a female gonosome set (XX) due to deviation over the diagnostic threshold of 1.25 that is confirmed by the negative deviation of the Y chromosome.

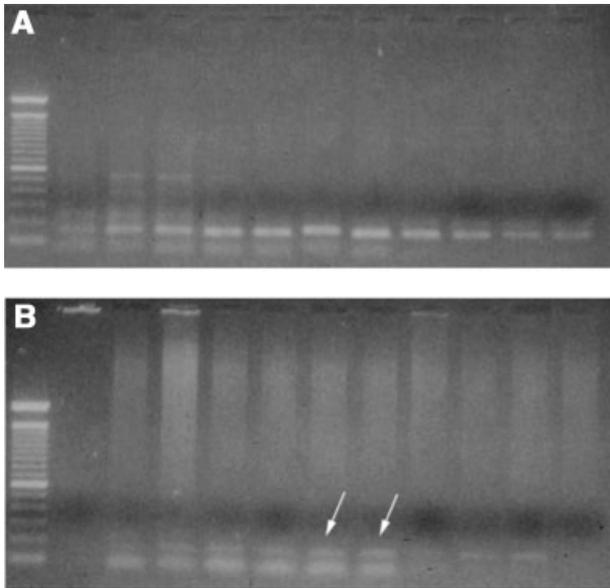


FIG. 7. Gradient Y-specific PCR on the DOP-amplified aDNA. **A:** Male control. **B:** Ethanol-stored aDNA extracted from the fetus 1.274 (probe number 18).

one cannot explain, as far as I understand” [Meckel, 1826].

Nowadays, it is known that fetal cystic hygromas are the end result of failure of the lymphatic sacs to fuse with the internal jugular veins by about 40 days post-conception [Chervenak et al., 1983, 1985; Edwards and Graham, 1990; Droste et al., 1991; Zadvinskis et al., 1992]. However, it is not known whether the abnormal development of most fetuses with cystic hygroma is due primarily to their lymphatic obstruction or to coexistent developmental anomalies [Kalousek and Seller, 1987; Kennedy et al., 2001; Rotmensch et al., 2004]. Seventy-five percent of cystic hygromas occur in the posterior triangle of the neck [Edwards and Graham, 1990]. Extensive hygromas as in Meckel’s collection are frequently divided by a dense midline septum in the nuchal region [Zadvinskis et al., 1992]. It has also been suggested that there are qualitative and quantitative differences in the cystic hygromas of 45,X and other aneuploid states, perhaps resulting from different pathogenetic mechanisms [Chitayat et al., 1989; Rotmensch et al., 2004]. In the present study we observed internal trabeculae in two fetuses, but the nuchal cystic hygromas in the other three fetuses was not septated. In our small series, neither the anatomical appearance, nor the presence of the septations appeared useful for predicting aneuploidy.

The diagnosis of posterior cystic hygromas can be difficult because of the sporadic existence of other craniocervical masses in the occipital region, such as cervical teratomas, encephaloceles, meningoceles, pseudomembranea, hemangiomas, subchorial placental cysts, or nuchal edema [Chervenak et al., 1983; Edwards and Graham, 1990; Droste et al., 1991;

Zadvinskis et al., 1992; Tanriverdi et al., 2005]. However, radiographic and CT evaluation of the fetuses showed an intact skull and spinal column and no solid component masses, that is, a phenotype consistent with posterior nuchal cystic hygroma.

The differential diagnosis of posterior cystic hygroma colli includes diverse causes, but the most common is the Ullrich–Turner syndrome [Kalousek and Seller, 1987; Canki et al., 1988; Jenderny et al., 1999; Donnenfeld et al., 2001; Schuster et al., 2003]. It has been postulated that most spontaneously aborted fetuses have the pure 45,X karyotype [Ranke and Saenger, 2001; Philipp and Kalousek, 2003]. Many surviving patients, but also some spontaneously aborted fetuses, are mosaics with a 45,X cell line containing a second sex chromosome [Jacobs et al., 1997; Lorda-Sánchez et al., 2003; Robinson et al., 1999], which is usually a structurally normal or abnormal X, but in about 6% of the cases a structurally abnormal Y [Robinson et al., 1999]. In patients with mosaicism for the Y-chromosome, the spectrum of phenotypes ranges from female to male depending on the presence or absence of the testis determining gene *SRY*, and perhaps on the degree of mosaicism and the tissue distribution of *SRY* containing cells [Robinson et al., 1999; Ranke and Saenger, 2001]. The fetuses investigated in the present study have been fixed for almost 200 years. Because other aneuploidies (e.g., trisomy 10, 13, 18, 21, and 22; partial trisomy 11q/22q; deletions 13q- and 18q-; duplications such as distal 5q duplication) occur in almost one-third of the patients with cystic hygroma colli, CGH was performed to test for the presence of potential chromosomal imbalances [Cullen et al., 1990; Droste et al., 1991; Jacobs et al., 1997; Witters et al., 1998; Jenderny et al., 1999; Knoblauch et al., 1999; Robinson et al., 1999; Donnenfeld et al., 2001; Tanriverdi et al., 2005]. In the three cases analyzed, the karyotype appeared normal: 46,XX in two cases and 46,XY in one. However, fetus 1.274 had a 46,XY karyotype by CGH and PCR but a female phenotype. Insufficient testosterone biosynthesis as a result of a point mutation in *SRY*, or mutations in one of the enzymes converting cholesterol into testosterone leads to varying degrees of male pseudohermaphroditism [Miller, 2002]. Male pseudohermaphroditism is characterized by a genotype 46,XY masked by a phenotypically female appearance [Opitz and Pallister, 1979]. It is possible that this fetus carried a point mutation in the *SRY* gene inhibiting its action. However, this sort of mutation is not detectable by conventional CGH. DNA-extraction and PCR-based sex determination failed in two tissue probes (ACN: 1.276, 1.277). A reason for this failure may be that both fetuses were initially fixed with an unknown agent (e.g., turpentine), and later, when added to the Meckel collection, in spirit of wine.

In view of the association of cystic hygroma with a number of dominantly or recessively inherited

conditions (e.g., Noonan syndrome, achondroplasia, pterygium colli syndrome, Roberts syndrome, Cummings syndrome, Cowchock syndrome, Zellweger syndrome, and isolated cystic hygroma syndrome), a careful search for associated anomalies in the aborted fetuses is very important [Jacobs et al., 1997; Schlüter et al., 2005; Tanriverdi et al., 2005]. The most frequent nosologic confusion in the case reports is between Noonan syndrome and Ullrich–Turner syndrome [Duncan et al., 1981; Mendez and Opitz, 1985; Opitz, 1985]. Recently, it was shown that 40% of patients with clinically diagnosed Noonan syndrome carry heterozygous missense mutations in the *PTPN11* gene, so cause and variability of the Noonan syndrome seem to be resolved independent of its clinical phenotype [Musante et al., 2003; Tartaglia et al., 2003; Bertola et al., 2004]. However, prenatal diagnosis of Noonan syndrome is still difficult, because genetic diagnosis is usually restricted to cases with a known paternal or maternal mutation [Schlüter et al., 2005]. On the basis of studies of congenital heart defects in fetuses with cystic hygroma colli, Kalousek and Seller [1987] proposed the pulmonary valve and pulmonary artery as markers in diagnosing Noonan syndrome, and preductal coarctation of the aorta as a phenotypic marker for Ullrich–Turner syndrome. With the exception of a persistent left superior vena cava in two fetuses, horseshoe kidney in one, and cervical ribs, no other malformations were observed. Therefore, none of the syndromes mentioned above could be demonstrated unequivocally in the present study by genetic or postmortem examination.

In cases where chromosome analysis cannot be performed, several phenotypic markers for Ullrich–Turner syndrome have been proposed [Kjaer and Fischer Hansen, 1997; Keeling and Fischer Hansen, 1999; Hartling et al., 2002; Philipp and Kalousek, 2003]. Although cervical ribs have been reported in transgenic mice with mutations of the homeotic genes *Hoxa-4*, *Hoxa-5*, *Hoxa-6*, some authors consider them also to be phenotypic characteristics of Ullrich–Turner syndrome [Kjaer and Fischer Hansen, 1997; Keeling and Kjaer, 1999] and deletions within a homeobox gene situated on the pseudoautosomal region of Xp22 have been demonstrated [Rao et al., 1997]. In the present series, we detected cervical ribs in three fetuses, but this skeletal aberration apparently did not correlate with a 45,X genotype following CGH. Because of some ambiguity of the genotypic constitution of the fetuses in our study, we diagnose them on the basis of their clinical appearance as having Ullrich–Turner “phenotype”.

The eponymous descriptions of the Ullrich–Turner syndrome were published in 1930 [Ullrich, 1930] and 1938 [Turner, 1938], but more recently further cases have been identified from the literature

prior to Ullrich’s and Turner’s cases [Opitz and Pallister, 1979]. Giovanni Battista Morgagni’s (1682–1771) descriptions of “a childless woman with shortness of stature and hypoplasia of external and internal genitalia, absence of ovaries, and cystic kidneys” from 1762 seems to be the earliest case report of the Ullrich–Turner syndrome [Opitz and Pallister, 1979]. However, most of the early observations of lack of gonads in phenotypic females with clear evidence of the Ullrich–Turner syndrome documented postnatal cases.

Kennedy et al. [2001] recently called attention to the “first description” of fetal cystic hygromas referring to the work of Adolph Wernher (1809–1883) published in 1843 [Wernher, 1843]. Considering the results of our investigations, observations on fetal nuchal cystic hygromas seem to go back at least to Samuel Thomas Sömmerring’s 1791 work “Malformations and descriptions of some congenital anomalies, which formerly belonged to the Anatomical Theatre in Kassel” [Sömmerring, 1791]. The first drawing in Plate 10 of this work shows a female fetus with nuchal cystic hygroma (Fig. 8). The fetus came



FIG. 8. Original drawing from Samuel Thomas Sömmerring’s “Malformations and descriptions of some congenital anomalies, which formerly belong to the Anatomical Theatre in Kassel” [1791]. Described on page 29, figure legends 3, § 74, illustrated in Plate 10, drawing no. 1. Origin of the fetus: Kaltschmied’s Collection, Jena. 1811, the fetus with nuchal cystic hygroma was listed in the “Index of all the present preparations of the Anatomical Collection in Marburg [...]”: 7. “One ditto [malformation] [with] one sack in the neck” [Enke, 2000].

from Kaltschmied's anatomical collection in Jena [Enke, 2000]. In 1811, the same fetus was listed in a catalog of the anatomical collection in Marburg [Enke, 2000]. However, this fetus did not outlast the Museum Anatomicum Marburg, Germany. In 1824, Adolph Wilhelm Otto (1786–1845), a professor of anatomy in Breslau, reported on two cases of fetal nuchal cystic hygroma [Otto, 1824]. Meckel reviewed all of these cases, but of these early fetuses with nuchal cystic hygroma or Ullrich–Turner “phenotype” only those in Meckel's collection are still available for study today.

REFERENCES

- Bertola DR, Pereira AC, de Oliveira PSL, Kim CA, Krieger JE. 2004. Clinical variability in a Noonan syndrome family with a new *PTPN11* gene mutation. *Am J Med Genet Part A* 130A:378–383.
- Canki N, Warburton D, Byrne J. 1988. Morphological characteristics of monosomy X in spontaneous abortions. *Ann Génét* 31:4–13.
- Chervenak FA, Isaacson G, Blakemore KJ, Breg WR, Hobbins JC, Berkowitz RL, Tortora M, Mayden K, Mahoney MJ. 1983. Fetal cystic hygroma. Cause and natural history. *N Engl J Med* 309: 822–825.
- Chervenak FA, Isaacson G, Tortora M. 1985. A sonographic study of fetal cystic hygromas. *J Clin Ultrasound* 13:311–315.
- Chitayat D, Kalousek DK, Bamforth JS. 1989. Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma. *Am J Med Genet* 33:352–356.
- Cullen MT, Gabrielli S, Green JJ, Rizzo N, Mahoney MJ, Salafia C, Bovicelli L, Hobbins JC. 1990. Diagnosis and significance of cystic hygroma in the first trimester. *Prenat Diagn* 10:643–651.
- Donnenfeld AE, Lockwood D, Lamb AN. 2001. Prenatal diagnosis from cystic hygroma fluid: The value of fluorescence in situ hybridization. *Am J Obstet Gynecol* 185:1004–1008.
- Droste S, Hendrics SK, Von Alfrey H, Mack LA. 1991. Cystic hygroma colli: Perinatal outcome after prenatal diagnosis. *J Perinat Med* 19:449–454.
- Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, Huot DJ, Sondheimer HM, Rowe RD. 1981. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 10:37–50.
- Edwards MJ, Graham JM Jr. 1990. Posterior nuchal cystic hygroma. *Clinics Perinat* 7:611–640.
- Enke U. 2000. Samuel Thomas Soemmerring. *Schriften zur Embryologie und Teratologie*. Basel: Schwabe & Co. 352 p.
- Göbbel L, Schultka R, Klunker R, Stock K, Wand D, Olsson L, Gerlach A, Tönnies H. 2005. Acrofacial dysostosis (AFD) with preaxial limb hypoplasia (Nager AFD) and club foot diagnosed in a fetus from 1812 in the Anatomical Collections at the University of Halle, Germany. *Am J Med Genet Part A* 137A:263–268.
- Hartling UB, Hansen BF, Keeling JW, Skovgaard LT, Kjaer I. 2002. Short bi-iliac distance in prenatal Ullrich–Turner syndrome. *Am J Med Genet* 108:290–294.
- Hencke JF. 1819. *De Tumoribus Foetuum Cysticis*. M.D. Thesis, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany. Halle: FA Grunerti. 29 p.
- Jacobs P, Dalton P, James R, Mosse K, Power M, Robinson D, Skuse D. 1997. Turner syndrome: A cytogenetic and molecular study. *Ann Hum Genet* 61:471–483.
- Jenderny J, Schmidt W, Hecher K, Hackeloer BJ, Kerber S, Kochhan L, Held KR. 1999. Increased nuchal translucency, hydrops fetalis or hygroma colli. A new test strategy for early fetal aneuploidy detection. *Fetal Diagn Ther* 16:211–214.
- Kalousek DK, Seller MJ. 1987. Differential diagnosis of posterior cervical hygroma in previable fetuses. *Am J Med Genet* 3: 83–92.
- Keeling JW, Kjaer I. 1999. Cervical ribs: Useful marker of monosomy X in fetal hydrops. *Pediatr Dev Pathol* 2:119–123.
- Kennedy TL, Whitaker M, Pellitteri P, Wood WE. 2001. Cystic hygroma/lymphangioma: A rational approach to management. *Laryngoscope* 111:1929–1937.
- Kjaer I, Fischer Hansen B. 1997. Cervical ribs in fetuses with Ullrich–Turner syndrome. *Am J Med Genet* 71:219–221.
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Tönnies H, Schultka R. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und die moderne Teratologie. *Ann Anat* 184:535–540.
- Klunker R. 2003. *Bestand und Identität der human-teratologischen Präparate*, in den Meckel'schen Sammlungen unter besonderer Berücksichtigung des wissenschaftlichen Werkes von Johann Friedrich Meckel dem Jüngeren (1781–1833). Unpublished M.D. Thesis, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany.
- Knoblauch H, Sommer D, Zimmer C. 1999. Fetal trisomy 10 mosaicism: Ultrasound, cytogenetic and morphologic findings in early pregnancy. *Prenat Diagn* 19:379–382.
- Kogan SC, Doherty M, Gitschier J. 1987. An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. Application to hemophilia A. *N Engl J Med* 317:985–990.
- Lorda-Sánchez I, Trujillo MJ, Gómez-Garre P, de Alba MR, González-González C, García-Hoyos M, Ayuso C, Ramos C. 2003. Turner phenotype in a girl with a 45,X/46,XX/47,XX,+18 mosaicism. *Am J Med Genet Part A* 121A:20–24.
- Meckel JF. 1809. Über die Divertikel am Darmkanal. *Reil's Arch Physiol* 9:421–453.
- Meckel JF. 1820. *Handbuch der menschlichen Anatomie*. Vol IV. Besondere Anatomie. Eingeweide und Geschichte des Fötus. Halle, Berlin, in den Buchhandlungen des Hallischen Weisenhauses. 775 p.
- Meckel JF. 1822. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 7:99–172.
- Meckel JF. 1826. *Descriptio monstrorum nonnullorum cum corollariis anatomico-physiologicis: Accedunt tabulae aeneae VI*. Auctore Ioannes Fridericus Meckelio, Lipsiae: Vohs. Parisiis; Londini: Bailliére. 96 p.
- Mendez HMM, Opitz JM. 1985. Noonan syndrome: A review. *Am J Med Genet* 21:493–506.
- Miller WL. 2002. Disorders of androgen biosynthesis. *Semin Reprod Med* 20:205–216.
- Musante L, Kehl HG, Majewski F, Meinecke P, Schweiger S, Gillissen-Kaesbach G, Wiczorek D, Hinkel GK, Tinschert S, Hoeltzenbein M, Ropers HH, Kalscheuer VM. 2003. Spectrum of mutations in *PTPN11* and genotype-phenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet* 11:201–206.
- Opitz JM. 1985. The Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 21:515–518.
- Opitz JM, Pallister PD. 1979. Brief historical note: The concept of 'gonadal dysgenesis'. *Am J Med Genet* 4:333–343.
- Opitz JM, Schultka R, Göbbel L. 2006. Annals of Morphology. Meckel on developmental pathology. *Am J Med Genet Part A* 140A:115–128.
- Otto WA. 1824. Eine besondere Art von Wassersäcken im Genicke von Embryonen. Seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologischen Anatomie gehörig, Neue seltene Beobachtungen zur Anatomie, Physiologie und Pathologischen Anatomie gehörig. Breslau: Holäufner; Rücker. p 159–161.
- Philipp T, Kalousek DK. 2003. Morphology of the 45,X embryo: An embryoscopic study. *Am J Med Genet Part A* 120A:314–319.
- Ranke MB, Saenger P. 2001. Turner's syndrome. *Lancet* 358:309–314.

- Rao E, Weiss B, Fukami M, Rump A, Niesler B, Mertz A, Muroya K, Binder G, Kirsch S, Winkelmann M, Nordsiek G, Heinrich U, Breuning MH, Ranke MB, Rosenthal A, Ogata T, Rappold GA. 1997. Pseudoautosomal deletions encompassing a novel homeobox gene cause growth failure in idiopathic short stature and Turner syndrome. *Nat Genet* 16:3–4.
- Robinson DO, Dalton P, Jacobs PA, Mosse K, Power MM, Skuse DH, Crolla JA. 1999. A molecular and FISH analysis of structurally abnormal Y chromosomes in patients with Turner syndrome. *J Med Genet* 36:279–284.
- Rotmenski S, Celentano C, Sadan O, Liberati M, Lev D, Glezerman M. 2004. Familial occurrence of isolated nonseptated nuchal cystic hygromata in midtrimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 24:260–264.
- Schluter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emson G, Burfeind P, Pauer HU. 2005. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. *Prenat Diagn* 25:574–576.
- Schuster T, Grantzow R, Nicolai T. 2003. Lymphangioma colli—A new classification contributing to prognosis. *Eur J Pediatr Surg* 13:97–102.
- Sömmerring ST. 1791. Abbildungen und Beschreibungen einiger Misgeburten, die sich ehemals auf dem anatomischen Theater zu Cassel befand. Mainz: Universitätsbuchhandlung In: Enke U, editor. *Schriften zur Embryologie und Teratologie*. Werke, Samuel Thomas Soemmerring. Vol. 11. Bearbeitet und Herausgegeben von Ulrike Enke. Basel: Schwabe & Co. p 113–164.
- Tanriverdi HA, Ertan AK, Hendrik HJ, Remberger K, Schmidt W. 2005. Outcome of cystic hygroma in fetuses with normal karyotypes depends on associated findings. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 118:40–46.
- Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van der Burgt I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. 2003. Mutations in *PTPN11*, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 29:465–468.
- Turner HH. 1938. A syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. *Endocrinol* 23:566–574.
- Tönnies H, Klunker R, Saar K, Göbbel L, Musil A, Schultka R. 2002. Molekular-zytogenetische Analysen an alter-DNA (aDNA) anhand von Präparaten der Meckelschen Sammlungen zu Halle. *Ann Anat* 184:541–545.
- Tönnies H, Gerlach A, Klunker R, Schultka R, Göbbel L. 2005. First systematic CGH-based analyses of ancient DNA samples of malformed fetuses preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle/Saale, Germany. *J Histochem Cytochem* 53:381–384.
- Ullrich O. 1930. Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. *Z Kinderhkl* 49:271–276.
- Wernher A. 1843. Die Angeborenen Kysten-Hygrome und die Ihnen verwandten Geschwülste in anatomischer, diagnostischer und therapeutischer Beziehung. Giessen: Heyer.
- Witt M, Erickson RP. 1989. A rapid method for detection of Y-chromosomal DNA from dried blood specimens by the polymerase chain reaction. *Hum Genet* 82:271–274.
- Witters I, Van Bouggenhout G, Moerman P, Fryns J. 1998. Prenatal diagnosis of de novo distal 5q duplication associated with hygroma colli, fetal oedema and complex cardiopathy. *Prenat Diagn* 18:1304–1307.
- Zadvinskis DP, Benson MT, Kerr HH, Mancuso AA, Cacciarelli AA, Madrazo BL, Mafee MF, Dalen K. 1992. Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: Embryology and pathogenesis. *Radiographics* 12:1175–1189.



In so far as John Opitz made any contribution to this paper, it was only as *amanuensis* to his *cacoethes scribendi* Kazziboy H. Sigismund Eifenbein (Ziggy for short).

Annals of Morphology Meckel on Developmental Pathology^{†,‡}

John M. Opitz (Amanuensis),^{1*} Rüdiger Schultka,² and Luminita Göbbel²

¹Pediatrics (Medical Genetics), Human Genetics, Obstetrics and Gynecology, and Pathology, University of Utah, Salt Lake City, Utah

²Institut für Anatomie und Zellbiologie, Medical Faculty of the Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Germany

Received 27 September 2005; Accepted 27 September 2005

Before Schleiden and Schwann, Darwin and Mendel there passed briefly a towering giant, Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833), now glimpsed only fleetingly and obscurely through the mist of time and former controversies, who can nowadays easily and clearly be identified as the father of a “pre-modern” developmental biology. At his beginning this prodigiously gifted physician-scholar had, as one would say nowadays, an unfair advantage, his cradle having been rocked, as it were, by the preparators in his father’s and grandfather’s huge collection of normal and abnormal anatomical “specimens” in the home in which he was born and raised including his father’s own skeleton (with two anatomical anomalies!). Initially reluctant to follow in the steps of his illustrious anatomist/physician grandfather and father, he nevertheless early demonstrated extraordinary gifts in anatomy and zootomy. Napoleon’s conquest of his homeland notwithstanding, Meckel spent at least 2 extremely fruitful years in Paris, under the tutelage of Cuvier, but also in close contact with Geoffroy St. Hilaire (Etienne), Lamarck, and von Humboldt. He not only translated Cuvier’s *Leçons d’anatomie comparée* into German but also greatly enriched this pivotal treatise with observations of embryonic and malformed fetuses and animals only of passing interest to his mentor. In his numerous publications, Meckel was the first to relate abnormal to normal development, define anomalies of incomplete differentiation (*vestigia*), but, most importantly, to relate those malformations known in humans to those that are normal adult developmental states in “lower” animals (*atavisms*). Thus, Meckel’s three-fold parallelism of the *scala naturae*, normal ontogeny, and the

malformations in humans and animals makes him a recapitulationist *par excellence*, however, without ever venturing into a fully articulated and explicit theory of descent. Today Meckel is remembered solely as the discoverer of the syndrome and cartilage named after him, and as having interpreted, correctly, the developmental nature of the “Meckel” diverticulum. It is virtually unknown that Meckel also first enunciated the concept and distinction between primary and secondary malformations/anomalies, introduced the notion of heredity into the causal analysis of congenital anomalies, was the father of syndromology (the Meckel syndrome), had a clear understanding of pleiotropy and heterogeneity, and can unequivocally be regarded as the father of developmental pathology. In hindsight, and inspite of much professional success, Meckel emerges as a tragic figure in the history of biology, his life cut short at 52 without an ability to incorporate cell theory and the embryological insights of his younger contemporaries into his intellectual edifice which might have made it possible for him to finally and clearly see “analogy” (now homology), of which he was the greatest expert in his era, as incontrovertible evidence for descent. In that case, Darwin and Haeckel might have even had the courtesy of a tip-of-the-hat in Meckel’s direction.

© 2005 Wiley-Liss, Inc.

Key words: developmental pathology; Meckel syndrome; Meckel cartilage; Meckel diverticulum; pleiotropy; heterogeneity; heredity; primary malformation

*“Was in der Zeiten Saal jemals ist trefflich
gewesen das wird immer einer einmal wieder
auffrischen und lesen.”¹*
Goethe.

PROLEGOMENA

After the disastrous defeats of the Austrian and Russian armies at Austerlitz (1805) and of the

¹Whatever was [truly] first-rate in former times will always be revived by someone and read [again]. Quoted in Beneke [1934].

Prussians at Jena (1806), it became obvious that the days of the old Prussia were numbered. As the French

[†]Series Editor: Sabine Brauckmann, Vienna.

[‡]Dedicated to Dr. Judith G. Hall on the occasion of her retirement from the University of British Columbia, Vancouver, with all good wishes and deep gratitude for many important contributions to Medical Genetics.

*Correspondence to: John M. Opitz, 2C412 SOM, University of Utah, 50 N. Medical Dr. SLC, UT, 84132. E-mail: john.opitz@hsc.utah.edu

DOI 10.1002/ajmg.a.31043

advanced, Goethe was not the only scholar who feared for his precious library and large scientific collection, but also Meckel who had been traveling and working in Florence. Receiving notice of French military actions, Meckel crossed the Alps on foot and hurried home. On October 19, 1806, 5 days after the battle of Jena and 2 days after the battle of Halle which devastated the town, Napoleon quartered himself in his house shortly after Meckel's return. While there, Napoleon decreed the closure of the University, dismissal of the entire faculty and all 600 "foreign" students. When the emperor asked to view Meckel's world famous anatomical collection, which had been visited by Goethe in 1802, Beneke [1934] quotes the irate owner: "*Dem S... zeige ich meine Sammlung unter keinen Umständen*" (under no circumstances am I going to show that S... my collection.).² He locked the door, took the key, and departed for a hasty trip to Leipzig. In doing so, Meckel must have had mixed feelings, because on one hand the Emperor's presence in his house protected the collection from the widespread plundering following the defeat of Halle, and on the other hand, Meckel surely remembered that only very recently he had been the beneficiary of Napoleon's natural history collection at the *Jardin des Plantes* in Paris, which he had studied so assiduously, beginning in 1804 under Cuvier's instruction. But times were different then, for even though the wars until Waterloo ultimately brutally killed and maimed hundreds of thousands of men, virtually every educated German spoke fluent French, including Meckel, largely inspired by Frederic the Great, continued cordial professional relationships, and socially mingled freely with the conquerors. Meckel's widowed mother entertained in her occupied house not only the French military staff, but at the same time many important German patriots such as Prince Wilhelm of Prussia (brother of Friedrich Wilhelm III) while continuing her strenuous charitable activities for the war-maimed and homeless in Halle. Napoleon moved on shortly, but seems to have retained a cordial memory of the Meckel house since he recommended his brother Jérôme, after he became king of Westphalia (Le roi Fifi) to stay there when the king later passed through Halle.

WHICH MECKEL?

The man under discussion was the most illustrious of a family of physicians and anatomists who, over four generations, almost 130 years, produced five scientists and scholars holding faculty positions in anatomy in Berlin, Halle, and Bern (Fig. 1). All were short lived, "our" Meckel reaching the age of 52 while his anatomist grandfather (the revered *avus*), father,

²German-speaking readers will use their imagination about the "S..."; an English paraphrase may be s.o.b.

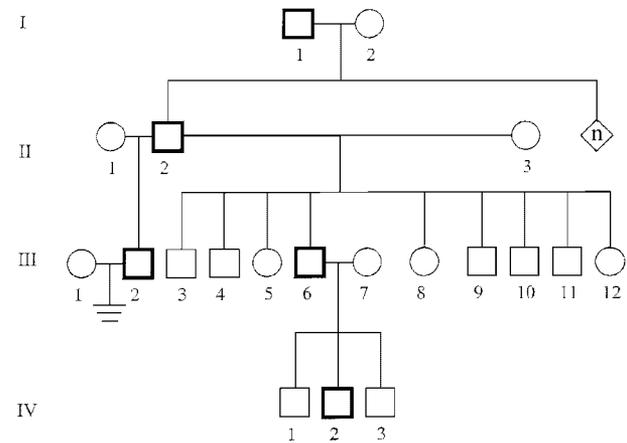


FIG. 1. Condensed genealogy of the Meckel family. The anatomists are identified by heavily outlined symbols, I-1: Johann Friedrich Meckel, Sr. (1724–1774), Professor of Anatomy, Botany, and Obstetrics, Berlin. II-2: Philipp Friedrich Theodor Meckel (1775–1803), Professor of Anatomy, Surgery, and Obstetrics, Halle. III-2: Johann Friedrich Meckel, Jr. (1781–1833), Professor of Anatomy, Physiology, Surgery, Obstetrics (Zoology), Halle. III-6: August Albrecht Meckel, 1790–1829, Professor of Anatomy and Medical Jurisprudence, Bern; IV-1, 3 died respectively at age 28 and 26 of apparent tuberculosis. IV-2: Johann Heinrich Meckel von Hemsbach (1821–1856). Initially Professor of Anatomy at the Charité in Berlin, later its a.o. Professor of Pathological Anatomy. The skeleton of II-2 and the skulls of III-6 and IV-1 and -3 are preserved in a special case in the Department of Anatomy of the University of Halle, together with some of the anatomical preparations of Johann Friedrich Meckel Sr, his son Philipp and his grandson Johann Friedrich Meckel Jr.

half brother, and half-nephew died, respectively, at 50, 47, 39, and 34 years. We base our comments on this family and their accomplishments on Beneke [1934]; Meader [1937]; Voss [1952]; Schierhorn and Schmidt [1968a,b]; Schierhorn [1969; 1975a,b, 1984]; Göbbel and Schultka [2002, 2003]; Klunker et al. [2001, 2002]; and other sources. For those unable to read German, the articles by Meader [1937]; Temkin [1959]; Clark [1969]; Seidler [1984], the DSB entry by Risse [1974], and Coleman [1977] are recommended.

JOHANN FRIEDRICH MECKEL

Johann Friedrich Meckel (the older or the First 1724–1774, called "Fritz") (Fig. 2a) was the son of a lawyer and destined for the law until he met, at the coronation of Emperor Karl VII Albrecht in 1742 in Frankfurt, the personal physician of the Margrave of Hessen-Homburg who recommended he go into medicine instead. Thus, in the same year Meckel entered the newly founded Georg-August University of Göttingen in the Kingdom of Hannover and received instruction in anatomy from none other than the renowned Albrecht von Haller (1708–1777), a student of Boerhaave and Albinus, and probably the most productive medical scholar of all times. Haller taught not only anatomy but also physiology, surgery, and botany; he took a strong personal liking to the young Meckel who accompanied him on many a botanical excursion, and he later supervised



FIG. 2. **a:** Meckel's grandfather (I-1 in Fig. 1). From the portrait collection of the Section of Neuro-Anatomy, Yale University School of Medicine, as reproduced in Meader [1937]. Reproduced with permission. **b:** Johann Friedrich Meckel the Younger (III-2 in Fig. 1) in his youth, **(c)** shortly before his death. Both from Beneke [1934] and Archives of the University of Halle, with permission.

Meckel's dissertation. Meckel then spent 2 years at the University of Berlin continuing his anatomical education under August Buddeus (1696–1752), another of the many distinguished students of Boerhaave, before completing his studies at Göttingen and publishing his dissertation (1748) on the fifth cranial nerve (trigeminal and its three divisions). In his study, he discovered the *cavum*

Meckeli, the dural pouch for the semilunar or Gasserian ganglion of the trigeminal, the *ganglion Meckeli minus*, the (sub)maxillary parasympathetic ganglion, and the *ganglion Meckeli majus*, the pterygopalatine or sphenopalatine ganglion of the second branch of the fifth nerve. This work made him instantaneously famous and as an anatomical feat has rarely been bettered. He returned to and spent the

rest of his days in Berlin as Professor of Anatomy, Botany, and Obstetrics, as a member of the Royal Academy, and as a highly respected and successful physician and surgeon among others and also for Frederic the Great. Alexander Monro Secundus (1733–1817) lived in Meckel's house collaborating with him in studies of the lymphatics, dedicated to von Haller, but partly unfinished at the time of the older Meckel's death. Six magnificent plates of the lymphatics prepared by the *avus* studied through mercury injections were not published until 1828 by his grandson.

By all means, his most spectacular and ultimately successful action as a physician was a hernia operation performed in 1766 without any analgesia (in those days laudanum and alcohol) on his colleague Johann Georg Zimmermann (1728–1795) *feliciter curato*. This was the first description of a congenital hernia involving also a *Netzbruch*, that is prolapse of the greater omentum into the hernia sac; also this was the first time the operation was performed without castration. One of the assistants at the operation was Meckel's 16-year-old son, Philipp (q.v. below). At the patient's express request, the case report was published the following year, first in Latin and then in German with Zimmermann's name in large print on the title page [Schierhorn, 1975a]. So much for the HIPAA and IRB regulations of 1772.

The older Meckel's fame was such that the great Giovanni Battista Morgagni of Padua, the founder of pathology, in 1779 dedicated to Meckel the fifth *liber* of his epochal: *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis* (Seats and causes of diseases...).³

PHILIPP FRIEDRICH THEODOR MECKEL (1755–1803)

Philipp Friedrich Theodor Meckel, also known as Fritz, was instructed initially, somewhat reluctantly, in anatomy by his father and then at the University of Berlin where he showed great promise in that field. He arrived in Göttingen in 1774 (1 year after von Haller had returned to Bern), but then became prosector in Strassburg (Strasbourg) under the elder Johann Friedrich Lobstein (1736–1784), also Goethe's anatomy professor, taking his degree with a beautiful thesis on the middle and inner ear (1777) whence the eponym for the anterior ligament of the malleus and the *receptaculum Meckeli* of the labyrinth. After graduation he went to Paris; while in Edinburgh he stayed with Alexander Monro II, and in London with William Hunter. When Frederic the Great heard that Philipp Meckel had been offered an

appointment by Hunter to work in London, he promptly ordered this "promising son of so illustrious a father" [Meader, 1937] to assume, at age 24, the Professorship for Anatomy, Surgery, and Obstetrics at the Prussian University of Halle where he worked until his death, almost a quarter century.

Philipp Meckel lives on in history not only for having been the father and first instructor in anatomy of his son, Johann Friedrich Meckel the Younger, but also was renowned in obstetrics; as a passionate collector of anatomical preparations greatly enlarging his father's initial set of specimens; and as representing the apotheosis of anatomical passion (as his son said "*strenuissimus anatomiae praecipue pathologicae*"), such that he incorporated in his collection skulls of one of his own children and two of his grandchildren who had died early [Schultka and Göbbel, 1999]. He made binding testamentary arrangements for his own autopsy and skeletonization after he died. When the preparator told the widow that the late Professor was in fact found to have two malformations, namely a persistent metopic suture and an accessory thoraco-lumbar transitional vertebra (T13) with lumbar ribs of the thoracic type, she was greatly moved and exclaimed "Oh what pleasure he would have had if only he had experienced that!"⁴ Thus, Philipp Meckel joined the gallery of his dead, his favored abode while alive, together with one of his sons and ultimately two of his grandchildren carefully preserved in a special case in the anatomical collection in Halle.

Philipp Meckel's translation of Baudelocque's *L'Art des Accouchements* (the practice of obstetrics) had a great effect on German medical practice and, among other reasons, caused Catherine the Great to invite him in 1795 to inspect the medical institutions of St. Petersburg. At the suggestion of Friedrich Wilhelm III, he was called to deliver Tsarina Maria Feodorovna in 1797. According to sources cited in Beneke [1934], he had made at least one other trip to Russia to attend the Tsarina at the birth of her child (1796), the later Czar Nicholas I. This is the family into which Johann Friedrich Meckel the Younger was born on October 13, 1781.

JOHANN FRIEDRICH MECKEL THE YOUNGER

At the age of 20 months his 19-year-old mother died, but his stepmother, who bore nine additional children to his father, by all accounts seems to have been a wonderful woman who cared for the young Fritz as if he were her own. He was educated at home and must have had an exceptionally appealing personality, which, coupled with extraordinary comeliness (Fig. 2b,c) and a genius intellect, impressed all contemporaries. Like his father, he initially

³Churlishly the Alexander translation of 1769, reprinted by the Classics of Medicine Library in 1983, omits this dedication on pp. 295–296 of the original.

⁴According to Beneke [1934]: "Ach wie würde er sich gefreut haben, wenn es das noch erlebt hätte."

resisted initiation into anatomy, but then briefly became its greatest exponent leading a formerly static human anatomy and zootomy into a dynamic morphology that Goethe could have never imagined and that sought successfully to relate, 200 years ago, similarities in normal and abnormal human and animal development to show relatedness, however, without ever leaping to an explicit conclusion of descent.

A few comments about words. *Evolutio* in the early 19th century referred to a process of preformative development championed by such giants as Charles Bonnet (1720–1793), the discoverer in 1740 of parthenogenesis in aphids, von Haller, and Cuvier. The original word, development, from the 15th century Old French *développement*, meant literally an unwrapping of the *Einschachtelung* or encapsulation, one step at a time in each generation of all of the potential generations of human beings with which Eve's prodigious ovaries were endowed at creation, normally or abnormally formed. It was not until Herbert Spencer persuaded Darwin into the adoption of the word "evolution," now with a new meaning, towards the end of the 19th century, that we began to think in evolutionary terms; the last word in the *Origin of Species* [1859] [Darwin, 1859] being "evolved" used in the modern sense. Goethe visited Bonnet in Geneva to discuss this preformation matter with him and left ever more convinced of the truth of epigenesis, especially since he found that Wolff, who seems to have anticipated Goethe's theory of plant development, was an uncompromising champion of epigenesis (already in his thesis, 1759, dedicated, of all people, to von Haller). The fact that Wolff defended his thesis while enrolled at Halle made a lasting impression on the epigenetically equally uncompromising Meckel. Unfortunately, though Meckel was in a position to do so during the time he was Dean and when he translated Wolff's Latin treatise on the formation of the gut (1812), he never stated who was Wolff's major professor at Halle, a person who remains unknown to this day [Herrlinger, 1966 in Wolff, 1759].

At the age of 14 years, Meckel was sent to the Cathedral Gymnasium at Magdeburg; almost done, he went with his father to St. Petersburg and then enrolled at Halle where he came under the influence of his distinguished father, as well as Kurt Polycarp Joachim Sprengel (1776–1833), professor of botany, and one of the first historians of medicine, and Johann Christian Reil (1759–1813), one of the greatest clinicians of all times and distinguished neuroanatomist who coined the term psychiatry in 1808 and pioneered the humane treatment of the mentally ill. Early on Meckel showed linguistic gifts. He was fluent in several languages, writing in Latin and German and translating from the Latin, Italian, French, and English [e.g., Abernethy, 1809; Burns, 1821 with Meckel's introduction]. Throughout his

life, he was known for his profound knowledge and analysis of the old and newest literature in his field. He grew up in his father's and grandfather's huge anatomical collection and even in his youth had an expert comparative appreciation of malformations in humans and animals. He spent his last two semesters in Göttingen being especially attracted by Johann Friedrich Blumenbach (1752–1840), the founder of scientific anthropology, who taught comparative anatomy. After his return to Halle, he defended his inaugural thesis (1802), dedicated to his father, on abnormalities of the heart. Part IV deals with the acquired pathology and is not of interest here; however, in Part I he deals with abnormal positions of the heart (*situs inversus*) (Fig. 3a). In Part II, he deals with abnormal number of hearts (*cor duplex*) and Part III with other congenital heart defects such as abnormal valves (pulmonary valve with two or four cusps) (Fig. 3b,c). A part of this predominantly descriptive thesis was published three years later in Reil's *Archiv* as a more scientifically oriented discussion in which he coined, to the best of our knowledge for the first time, the concept of primary malformations (*die ursprünglichen Bildungsfehler*), which he considered an integral part of pathological anatomy and which became a dominant concept in his founding of the science of developmental pathology. Indeed, to Meckel primary malformations were of greater interest than the acquired pathologic changes since they allowed insight into normal organ development and the developmental correlation (*Zusammenstimmen*) between different organs and systems. In pointing to the frequent occurrence of small adrenals in anencephalics, he not only formulated the concept of secondary anomalies, but also of developmental correlations as follows: "The constant co-involvement of certain organs in case of primary malformations is a better indicator of correlation under normal circumstances than later occurring diseases . . ." and ". . . of course, not many of these interrelationships have been found as yet, but that is probably because they have not been looked for." Meckel goes even further in this article to develop another leading morphogenetic principle (later independently reinvented and termed phylogeny [Opitz, 1993; Opitz et al., 2002]), namely, certain anomalies of the cardiovascular systems in humans may occur as *normal* condition in "lower" animals (the concept of atavisms).

In re-describing, after Niels Stensen, what is now called tetralogy of Fallot, Meckel was clearly aware of the resulting flow and oxidative abnormalities. This is a work of 24-year-old "intern" appointed Extraordinary Professor at Halle in the same year. However, before taking up of that appointment he had to complete unfinished work in Paris.

Meckel had begun working with Cuvier (1769–1832) [Cuvier, 1798] at the *Jardin des Plantes* in Paris in 1804 assimilating as quickly as possible a huge

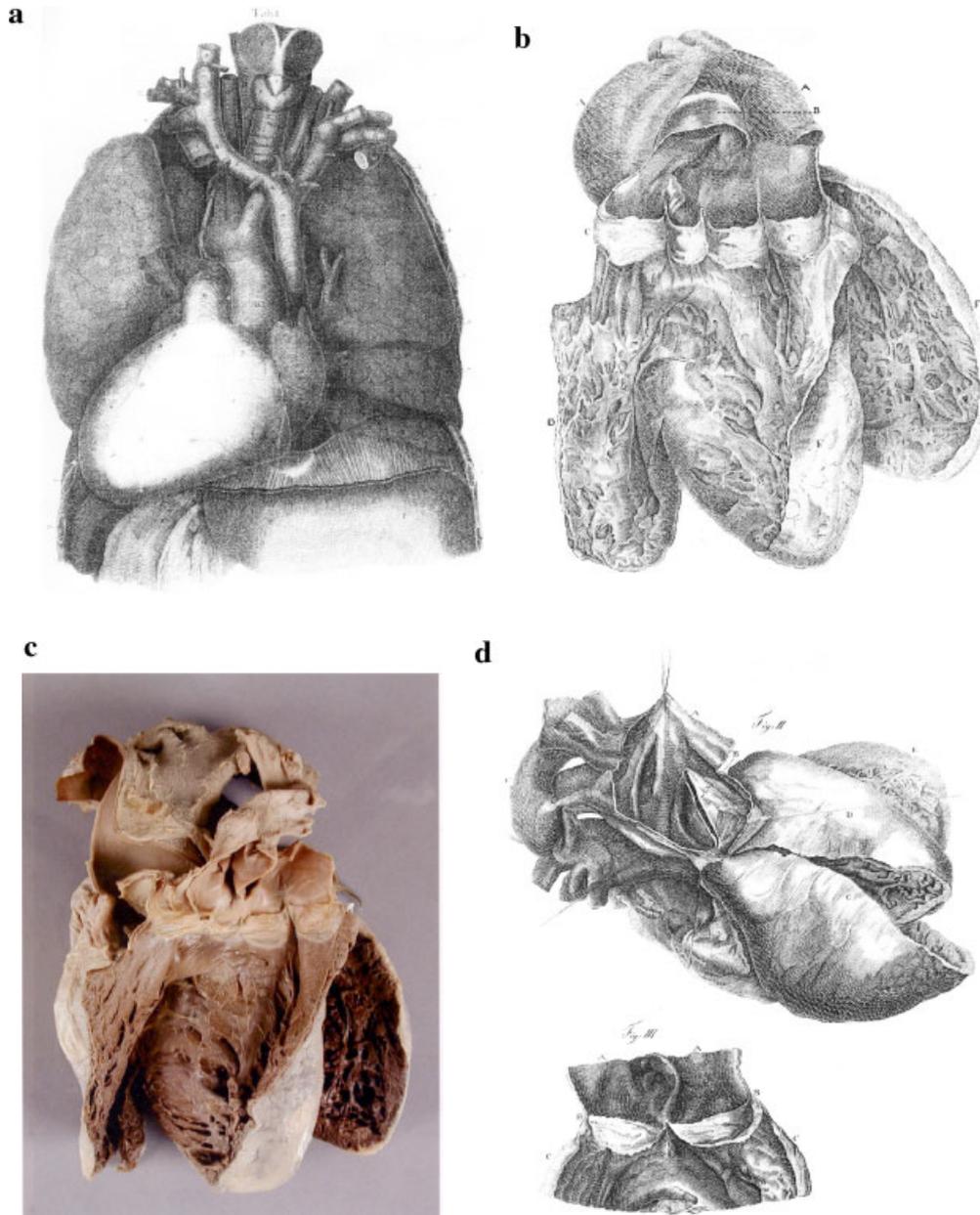


FIG. 3. **a**: Meckel's thesis (defended publicly on 4/8/1802) on heart defects; his Tab. I: *Situs oppositus cordis* (i.e., situs inversus). **b**: Figure 1 of his Tab II: Tetracuspid pulmonary valve. **c**: Original specimen of Fig. 3b preserved in the Anatomical Museum in Halle. **d**: top and bottom: Bicuspid pulmonary valve.

mass of anatomical material collected there and the subject of Cuvier's magisterial *Leçons d'anatomie comparée* (in five volumes, 1799–1805), recorded as they were being delivered by Dumeril and later Duvernoy. Ultimately, Meckel was responsible for its translation into German and, encouraged by Cuvier, with many additions and Meckel's own contributions on embryology and malformations that were of no major interest to Cuvier.

In the introduction to volume IV, Meckel pointed not only to a prototypic form of the recapitulation phenomenon (articulated in one form or another

before him by Aristotle, Harvey, Wolff, Herder, Kielmeyer [1793], Autenrieth and others) but to a threefold parallelism between the order of animals (lowest to highest), the *scala naturae*; the stages of development (lowest to highest) of individual animals, "and that innumerable number of malformations . . . which represents an arrest of an organ or entire organism on an early step of development." If not an explicit logic of phylogeny, at the very least this, for its time startlingly novel insight, represents the enunciation of the concept of *vestigia*, that is, the persistence of "earlier" fetal states of development.

Nothing here of *Naturphilosophie*, only a profoundly thoughtful attempt to make sense of huge bodies of data and specimens and to relate, as we would say now, development (ontogeny) to evolution (phylogeny). Thus, when Meckel published several cases of *uterus duplex* from his father's collection, he was fully aware that this malformation in humans was not only a vestigial persistence of an earlier embryonic state already pointed out by Harvey, but also an atavistic condition since many of the "lowest" mammals such as monotremes, marsupials, and some rodents have two uterine horns.

The University of Halle was reopened in 1808 shortly after Meckel's appointment as full Professor of Anatomy, Pathological Anatomy, Surgery, and Obstetrics, succeeding the same Justus Christian von Loder who had been Goethe's mentor in anatomy at Jena when Goethe discovered the intermaxillary bone. After 1810, Meckel confined himself primarily to anatomy, comparative anatomy and pathological anatomy and some obstetrics, the latter primarily as a means to obtain "specimens" for teaching and research purposes.

MECKEL DIVERTICULUM

Described already 30–40 years before Meckel began work on the subject, but never interpreted correctly, Meckel [1809] begins his article in volume IX of the *Archiv für die Physiologie* in his characteristic style: "Among all malformations incontestably the most interesting ones are those which one can interpret as an arrest of the respective organ or of the entire organism at an earlier normal stage of development, thus allowing, at least according to form, an explanation, if not of cause, then [of how the anomaly came about]." These anomalies of incomplete development make it easy to understand earlier development; also they frequently represent the most surprising concordance with animal structures, which in those species in which they occur present a normal condition through their entire life. He then demonstrates conclusively that the Meckel diverticulum (Fig. 4) represents the intestinal remnant of the original omphalomesenteric duct and concludes with sharp irony, if not downright sarcasm, that this demolishes the recent claim by an imaginative (*geistreichen*) author that the cecum and appendix represent the ductus umbilico-intestinalis [Meckel, 1809].⁵

MECKEL SYNDROME

In 1822 Meckel devoted a 73-page article to the prototypic description of two sibs with what is now

⁵A remark referring to the *Naturphilosoph*-biologist Lorenz Oken (1779–1851) whom Meckel did not respect highly and referred to in private correspondence as a half-madman (*Halbnarr*, Schierhorn [1984].

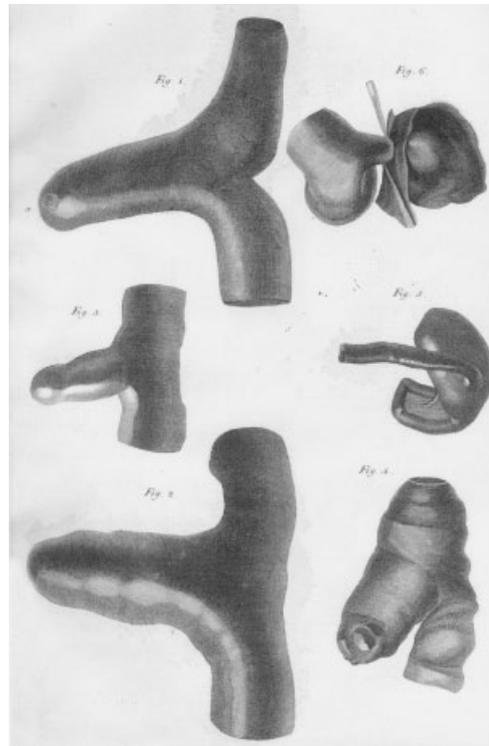


FIG. 4. Meckel diverticulum. Tab. XXII of Meckel's *Tabulae Anatomico-Pathologicae*, Lipsiae, Sumptibus I.F. Gleditsch, Londini apud Treutel et Würz. 1817. Opitz Library.

known as Meckel syndrome (Fig. 5a,b). The parents were normal and had had two prior normal children, one of whom, a boy, was still living. They were born a year apart after a normal pregnancy. The infants were mature and well-nourished. Meckel dissected them completely and gave a minute description of both with many measurements and an exhaustive discussion and review, which has not been bettered in almost 200 years. One was a girl and the other a boy with underdeveloped external genitalia, which were "more female-like." The infants were microencephalic (brains liquefied) with scalp too large for skull (*cutis gyrata*); they had cleft of soft and part of the hard palate. The girl had heptadactyly of the upper and hexadactyly of the lower limbs, and the boy had heptadactyly of the right upper and left lower limb and hexadactyly of the others. The exencephalocele consisted mostly of dura. The cerebellum was apparently normal, but the cerebrum was far too small, and the foramen magnum was horseshoe-shaped with spina bifida of C1 and C2 in both. The kidneys were large and cystic. Bladder was long, narrow, and empty. Hence, he concluded that the kidneys did not make urine. Thus, the equinovarus deformity in the girl can probably be attributed to oligohydramnios. The girl had accessory midline nasal bones and accessory mandibular bones near the symphysis. In the girl, the adrenals

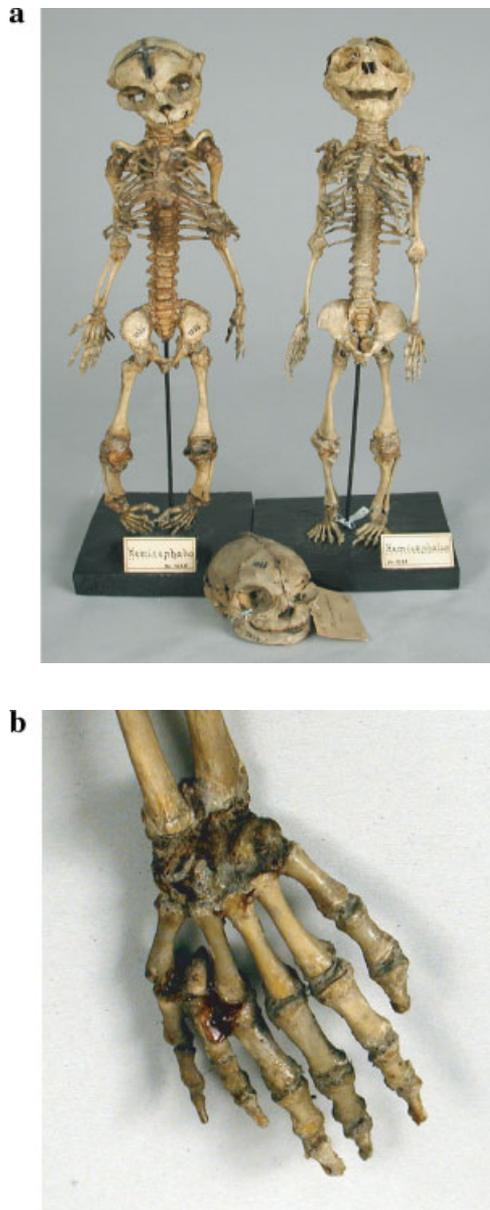


FIG. 5. **a:** The Meckel syndrome skeletons still extant in the Department of Anatomy of the University of Halle. The skulls may have been mixed up, and there is uncertainty as to whether the third skull may not, in fact, have been the original skull of one of the sibs. **b:** Right hand of one sib with beautiful demonstration of interstitial polydactyly.

were half normal, and absent in the boy. Gut was too short. Liver was too small. Heart and lungs were normal. In the boy, testes were near the lower poles of the kidneys. While Meckel was inclined to attribute the adrenal hypoplasia to the same mechanism operating in anencephalics, from our perspective it seems more likely that the kidneys, gonads, and adrenals were abnormal because of their common origin from the mesonephric blastema, something not yet fully understood in 1822, notwith-

standing Wolff's work on the origin of the Wolffian body in 1759 [Wolff, 1759]. Meckel states that the affected children were so similar that they could have been twins.

In his discussion, he makes several important points. Even though the parents were normal, he suspects that their infants were an example of heredity (*Erblichkeit*), which he argues on the basis of numerous familial instances of anomaly known to him. The presence of multiple similar anomalies in both served as argument for the *causal* relationship (*Ursprünglichkeit*) between them, most likely due, he says elsewhere, to a defect in the *Keim*, the initial organic substrate of the developing animal or human or what we would now call germ cells or zygotes. He describes another child with multiple anomalies and says on page 128, "Since the several essentially different anomalies mostly occur in close vicinity it seems right (to assume) that there has been a primary relationship between them." If not an intimation of the polytopic field defect then at the very least this was an enunciation of pleiotropy 88 years before Plate [1910], meaning, multiple developmental defects due to heredity, that is *one* cause. In examining the evidence, that is of sirenomelia with lower limb deficiency and commonly observed increased number of vertebrae and ribs, he comments that the combined (*vereinigte*) occurrence of these two anomalies and other related anomalies noted in the *Jardin des Plantes* inclines him to the assumption that "also these two aberrations usually occur together and have a causal relationship or are founded in the same cause" (page 131).

He also notes that excess formation of one part of the body may be associated with deficiency of a corresponding part as we now know abundantly, for example in Fanconi anemia, 18 trisomy, Mendelian forms of radius dysgenesis, where a duplication of a thumb on one side may be associated with a deficiency on the contralateral side. A study of the embryo shows that syndactyly is evidently an anomaly of incomplete formation; so is cleft palate, but more importantly it is also an atavism, in modern terms, since it is so common in animals "below" the mammals (i.e., all birds and reptiles, except of course in crocodiles who would drown with a cleft palate since they eat under water). On page 156 he makes the strongest point yet for pleiotropy on the basis of the combinations of cleft palate with quite different rather distantly located malformations, which suggested "very cautiously a causal nexus . . . due to one and the same cause." Excess formations are more common in hands than in feet. Extra fingers and toes occur frequently on the anterior and posterior borders of limbs and preferentially on the ulnar and fibular rather than on the tibial and radial side. He mentions bilateral occurrence of duplicated thumbs and that extra digits may also occur interstitially (Fig. 5b).

Incidentally, in the same issue of the journal in which he published his prototypic description of the Meckel syndrome, he reported observations supporting the notion of fetal urination as a source of amniotic fluid: hugely distended fetal bladder which evidently must have contained urine, and which may rupture prenatally, and small empty bladder in his cases with polycystic kidneys which did not make urine.

Postscript

In 1934, Georg Benno Gruber (1884–1977), Professor of Pathology in Innsbruck and then in Göttingen redescribed this condition as “dysencephalia splanchnocystica.” Hence, the occasional use of the eponym Meckel-Gruber or Gruber syndrome [Gruber, 1934].

At the time of McKusick’s first Conference on the Clinical Delineation of Birth Defects, one of us [JMO] had been working for 3 years on the Meckel syndrome and when, at that conference, Rudolf Pfeiffer brought up the subject, Opitz and Howe [1969] presented an apparent Meckel syndrome patient and historical review. The review is still useful for those clinical geneticists with a historical bent, but not for those who view the beginning of the field as yesterday’s latest molecular work. However, it must be made clear that the infant in that report did *not* have the Meckel, but rather the RSH (so-called Smith-Lemli-Opitz) syndrome as first pointed out by the perspicacious R. Brian Lowry and confirmed by Enid Gilbert-Barness.

MECKEL CARTILAGE

On page 47 of volume IV of the Handbook of Human Anatomy, unfortunately without illustrations, Meckel describes the cartilage named after him. He says, “The malleus has a developmental history that cannot be compared to that of any other bone, the most striking difference being the cartilaginous process originating from the anterior circumference of its head . . . closely apposed to the inner surface of the mandible and extending to its tip . . . In spite of the fact that this cartilage initially makes up by far the largest part of the auditory ossicles, it never ossifies, but has disappeared already in the eighth month . . . This cartilage is so far odd since a completely similar (*völlig ähnlicher*) one is found extending from the posterior to the anterior part of the mandible in fishes, amphibians, and birds.” Or, as we would say nowadays, homology of structure due to morphogenetic homology (in those days still *Analogie*). Does Meckel then make the leap to descent? Almost. “The existence of variants (in and between species) offers no tenable reason against the assumption that all larger or smaller groups of organisms represent only new, perhaps rather

gradually arisen changes of one and the same ancestral organism (*Urganismus*, Meckel, 1821, page 319).”

DISCUSSION

In the galaxy of brilliant scholars and scientists in biology in the early 19th century, Meckel the Younger was by far the most gifted, productive, and insightful morphologist devoted to the study of form, formation, transformation, and as he said, also the malformation of living organisms. As a physician and also professor of obstetrics, he frequently encountered malformed infants and fetuses whom he studied with a thoroughness rarely surpassed. In a short 52 years (34 professional years), he accomplished a prodigious amount of work, published voluminously [q.v. the bibliography on ‘Meckel’], making the study of comparative anatomy, embryology, and malformation a single science and contributing massively to all aspects of it.

Meckel inherited Kiemeyer’s biogenetic law first enunciated on February 11, 1793 at the Hohe Karlsschule in Stuttgart, precursor of its present university, whose alumni included Friedrich Schiller and Cuvier. Kiemeyer [1793], reflecting on the threefold parallelism of the history of the earth, the existing pattern of mature organisms (*Organisationsreihe*) and the stages of embryonic development, stated (and elaborated in 1804) that: “. . . the force by which the *sequence* of organic bodies was first brought forth on our earth, is in the essentials of its being and laws *one and the same* as the force by which still today each *individual* organism is conducted through its developmental stages, a sequence similar to that of the *Organisationsreihe*” [Coleman, 1977]. The *Organisationsreihe* is the *scala naturae*, which together with the “forces and laws” became an essential part of Meckel’s intellectual equipment. Meckel’s eminent teacher, Cuvier, vehemently opposed any notion of descent or evolution, and Meckel never rocked the boat either, at least not boldly (q.v. above). However, he did have a strong concept of recapitulation and thus his version of the threefold parallelism consisted, first of the same *scala naturae* (*Stufenleiter* from lowest to highest); second, the developmental history or steps of the individual organism from first to last; and third, that series formed by an innumerable group of malformations representing its own class of deviations from normal and whose essence is an arrest of an organ or an entire organism at an earlier stage of development. Von Baer notwithstanding, Meckel said that the initial form (i.e., zygote or stage shortly thereafter) of all organisms is one and the same and that from this “. . . all (organisms) the lowest, as well as the highest, develop such that the latter go through the ‘permanent’ forms of the former, *only as transient periods*” (italics added, page 3, 1811). To the best of

our knowledge there is nothing in Meckel that contradicts von Baer's four laws (von Baer [1828], page 224). Meckel's use of the word "permanent" clearly did not mean adult, but rather essential, constant, etc.

Meckel's main accomplishments may be summarized as follows:

1. He can be regarded as the true founder of **scientific morphology**, not only as a comparative study of form, formation, and transformation of living organisms, but also in his insistence that malformations are not against nature, but obey the same laws as do apparently normally formed organisms.
2. Meckel was the intellectual father of the concept of **developmental constraint** showing in superabundance that nature is not infinitely variable as Sömmering had already concluded before, but follows only a few limited paths toward normal or abnormal outcome, identical, or more or less similar in more or less closely related species. Meckel held the view, that the limits of the deviations, i.e. the species-specific characters, are kept intact even in the case of severe malformations and are set by heredity and *reproduction*.
3. Meckel was a keen commentator and student of **homology**, then still called analogy.
4. In the publication of 1805 in the *Archiv* of his revised doctoral dissertation on abnormal heart development, Meckel coined the concept of **primary malformation** (*die ursprünglichen Bildungsfehler*) as opposed to secondary anomalies either due to exogenous causes or as a consequence of a primary defect, such as adrenal hypoplasia in infants with anencephaly.

5. Without using the term, Meckel clearly delineated the concept of **vestigia** by noting that most primary malformations are anomalies of incomplete development at an embryonic or fetal stage of development (*die Hemmungsbildungen*, *Hemmung* meaning inhibition or arrest), giving William Harvey priority for this observation as in the case of cleft lip/palate.
6. Meckel also noted, and this is probably his most profound insight, that other malformations are not only vestigia, but permanent, that is normal anatomical states of more or less closely related species (**atavisms**, a term coined a few decades later); thus, cleft palate being abnormal in humans, but normal in all birds and almost all reptiles; unilateral pulmonary agenesis in humans, the normal state in "higher" snakes and other examples multiplied by the dozens in Meckel's commentary on this subject.
7. Meckel is the father of **syndromology** on the basis of his unsurpassed dissection of brother and sister [1822] with a syndrome now bearing his name (Gruber unnecessary). The concept of **pleiotropy** is clearly implied on the basis of multiple anomalies due to the same cause in both sibs.
8. Meckel is also the founder of **constitutional developmental pathology** by postulating and illustrating *Erblichkeit* (heredity) as the cause of many familial anomalies, most strikingly that of the dominantly inherited polydactyly in the family of Gratio Kalleja of Malta with incomplete penetrance (Fig. 6).
9. In his masterful monograph on the Meckel syndrome, he comes close to defining the **developmental field concept** (as mentioned above),

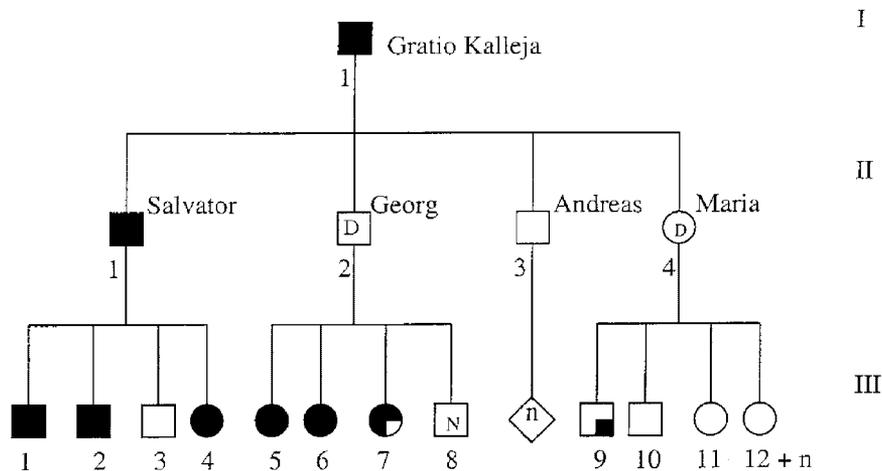


FIG. 6. Maltese polydactyly family reported by Meckel in Volume 1 of his *Beyträge zur pathologischen Anatomie* (1811) Part I: On primary malformations, general considerations "regarding a remarkable point in the history of malformations [which] is not the seldom occurrence of heredity of the same [malformation] in a single family . . .". P.19 the family of Gratio Kalleja. Gratio's 12 fingers and 12 toes were all movable as were those of his son Salvator. Georg and Maria were eudactylyous but their digits were somewhat "difform." Without attribution to another author and the remarkable knowledge of the family and its genealogy we suspect that this is a personal observation. If so, the family may still be flourishing in Malta and retrievable through a mere telephone book. Solid symbol: tetramelic hexadactyly. Any filled square: hexadactyly. Upper half of symbol: upper limbs. Right half/quarter: right limb(s). The names Georg and Andreas may have been Germanized by Meckel. N: normal; n: several children.

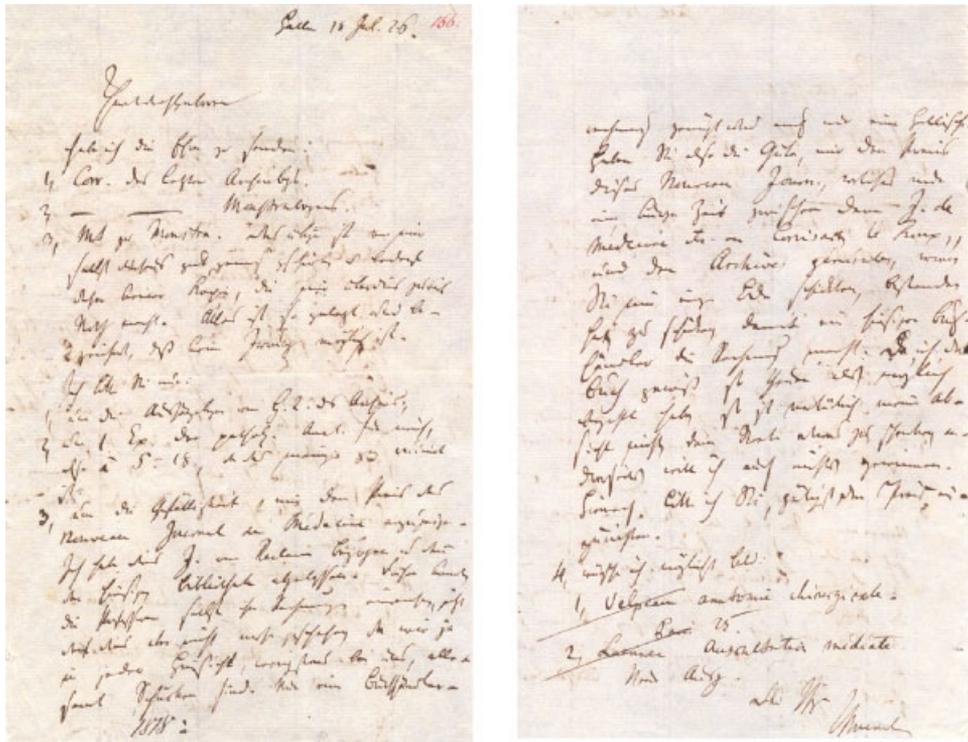


Fig. 7. Meckel autograph (Wiedemann–Opitz collection) with handwriting so atrocious not even Wiedemann, an outstanding collector of and authority on 19th century German autographs attempted a transliteration.

“since the several essentially different anomalies occur in close vicinity it seems right (to assume) that there had been a primary relationship between them.”

10. Meckel lives in eponymy not only as discoverer of the syndrome, but also of the branchial arch cartilage of the mandibular portion of the first arch and the correct interpretation of the origin of the Meckel diverticulum as remnant of the omphalomesenteric duct.
11. Meckel had a keen appreciation of the difference between **minor anomalies** and malformations, such that he founded a short-lived publication devoted to the subject, *Journal für anatomische Varietäten, feinere und pathologische* [1805].
12. Early in the 19th century, long before Waardenburg [1932], Meckel enunciated the concept of **heterogeneity** . . . “the distal causes which bring about these anomalies are very different while the resulting state of the alienated organs and their functional impairment is the same” (*durchaus derselbe*).
13. Given the limitations of preservation, microscopes, and ability to study the earliest stages of human development at the beginning of the 19th century, it is astonishing that Meckel was able to grasp, at that time, one of the most essential insights into developmental biology, namely . . . “**dass die Form vor der Textur entsteht**,” meaning, in modern terms, morpho-

genesis in higher organisms occurs before the establishment of cell lineages. As a consequence, we know that most anomalies of morphogenesis are histologically normal, that most cancers do not arise in malformed organs, and that childhood or embryonic cancers are defects of the establishment of cell lineages.

14. Meckel showed for the first time that malformations are natural varieties and he explained for the first time their origin scientifically. In analogy with the diversity of normally formed organisms (*regelmässige Mannigfaltigkeit*), that can partly be explained by environmental influences, some malformations (*Hemmungsbildungen*) could also be caused by environmental factors. However, the environment could only influence embryonic development at a certain period and then causes malformations through the inhibition or arrest of development *Hemmung des Bildungsprocesses* [Meckel, 1821, p. 469].

FAILURE

The tragedy of Meckel was that he, more than anyone else, contributed most to his own obscurity. He had no daughter, son, or successor to carry on his tradition or even understand the essential core of his teaching. His massive scholarly output mightily impressed his contemporaries and colleagues such as Alexander von Humboldt, Johannes Müller, and

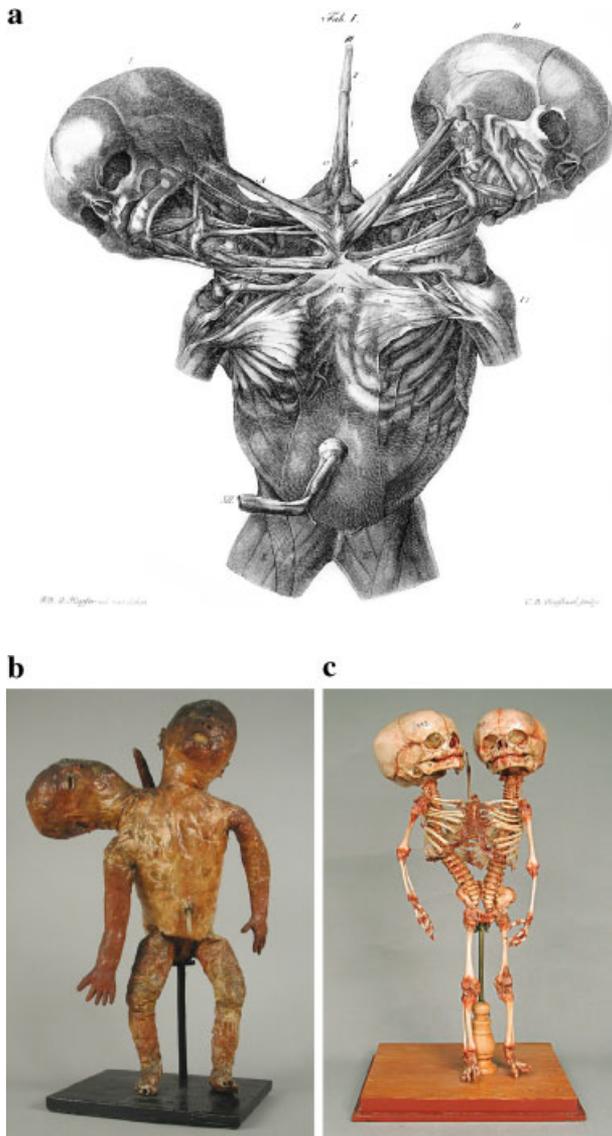


FIG. 8. **a:** Plate I of Meckel's *De duplicitate monstrosa commentarius*. Halaë et Berolini e Librariis Orphanotrophei. 1815. Anterior view of conjoined twins, superficial muscle dissection. Drawn by J.B.G. Hopfer, copper engraving by C.B. Glassbach. Opitz library. **b** and **c:** Original specimens of Fig. 8a preserved in the Anatomical Museum in Halle.

Rudolf Virchow, who praised him to the sky and essentially ignored him. As reason, we may cite that Meckel had not only an atrocious handwriting (Fig. 7), but also an obscure style trying to cram far too many thoughts and ideas into single huge sentences with minimal inter-punctuation and at breathtaking haste, overburdening the argument with far too many facts and references, but above all *with no illustrations*.⁶ If instead of three dozen volumes or, in addition, he had written one small book in crystal clear prose with short concise

⁶The few exceptions are a.o. his inaugural thesis, his monograph on conjoined twins (1815, Fig. 8), and the *Tabulae Anatomico-Pathologicae* (1817, Fig. 4).

sentences and a profusion of illustrations on his biology, he would now be known as Aristotle's successor and the true founder of developmental anatomy and pathology.

Meckel was too much an adherent of 18th century biology to have developed further ideas of Buffon and Lamarck towards the theory of descent, perhaps intimidated by the fierce opposition of his mentor Cuvier to such a notion, just as Goethe had been intimidated by Kant's severe critique of a similar idea in the writings of Herder.

Given that the German university system in the early and mid 19th century was a very small club, it is not surprising that Meckel's posthumous reputation as an uncompromising controvertionalist in science and as a university administrator contributed to a diplomatic distancing by ambitious younger faculty members from anything and everything Meckel stood for.

COLOPHON

Thus, it is for all of us clinical morphologists/developmental geneticists to rediscover Meckel, not as a *Naturphilosoph* as he is so frequently damned to be [q.v. Russell, 1916; Rádl, 1930; Gould, 1977], but as one of the most objective, carefully observant, hardworking, insightful biologists at the dawn of the era of modern morphology. Meckel was the first after the establishment of idealistic morphology by Goethe and Burdach to unite the emerging sciences of comparative anatomy, embryology, developmental pathology, and constitutional medicine (*Erblichkeit*) into the most articulate, but in that era, least persuasive formulation of developmental biology before the present era. Our ability to look forward in this field depends in large part, as Newton put it, by standing on the shoulder of giants, but is also frequently impeded by the balls and chains of our predecessor's terminology and preconceptions. In balance, Meckel was intellectually an infinitely greater pioneer than a "balls and chains" inhibitor of developmental biology and pathology; thus, in view of his gigantic accomplishments we cannot fault Meckel for his adherence to the *scala naturae* and failure to make the leap to descent. It is the tragedy of Meckel to have died so young. If he had lived only 10 years or so longer with a chance to adapt his vocabulary, to incorporate the cell theory into his intellectual equipment, and to steep himself further in the comparative embryology of his younger contemporaries, he would have been fully vindicated and would now occupy the place in evolutionary biology Haeckel and Darwin denied him.

ACKNOWLEDGMENTS

Above all to Nicole Myers for gracious and expert document preparation.

REFERENCES

- Abernethy J, editor. 1809. *Medicinisich-Chirurgische Beobachtungen*. Translated with an introduction by J.F. Meckel. Halle, Rengersche Buchhandlung.
- Baer KE von. 1828. *Über Entwicklungsgeschichte der Thiere. Beobachtung und Reflexion*. Part I. Königsberg, bei den Gebrüdern Bornträger.
- Beneke R. 1934. *Johann Friedrich Meckel der Jüngere*. Halle: Max Niermeyer.
- Burns A. 1821. *Bemerkungen über die chirurgische Anatomie des Kopfes und Halses*. Translated from the English by G.E. Dohlhoff, with an introduction by J.F. Meckel. Halle, Rengersche Buchhandlung.
- Clark OE. 1969. The contributions of J.F. Meckel, the Younger, to the science of teratology. *J Hist Med Allied Sci* 24:310–322.
- Coleman W. 1977. *Biology in the nineteenth century*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Cuvier G. 1798. *Leçons d'anatomie comparée*. Five volumes, Paris. 1798–1805.
- Darwin C. 1859. *The origin of species by means of natural selection*. Reprinted with Darwin's *The descent of man*. New York: The Modern Library Paperback edition, 1998.
- Göbbel L, Schultka R. 2002. Der Anatom Johann Friedrich Meckel d.J. (1781–1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. *Verh zur Geschichte und Theorie der Biologie* 9:303–328.
- Göbbel L, Schultka R. 2003. Meckel the younger and his epistemology of organic form: Morphology in the pre-Gegenbaurian age. *Theory Biosc* 122:127–141.
- Gould SJ. 1977. *Ontogeny and Phylogeny*. Cambridge MA: Belknap/Harvard U. Press.
- Gruber GB. 1934. Beiträge zur Frage "gekoppelter" Missbildungen (Akrocephalosyndaktylie und Dysencephalia splanchnocystica). *Beitr path Anat* 93:459–476.
- Kiellmeyer CF. 1793. *Über die Verhältnisse der organischen Kräfte unter einander in der Reihe der verschiedenen Organisationen, die Geseze [sic] und Folgen dieser Verhältnisse*. Facsimile edition with an introduction by Kai Torsten Kanz. Marburg a.d. Lahn, 1993.
- Klunker R, Musil A, Steinicke E, Schultka R. 2001. The importance of Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833) for modern teratology- represented by the original preparations of Meckel's collections at Halle (Saale). *Aspects Teratol* 2:167–171. Marburgh, Tectum Verlag.
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Tönnies H, Schultka R. 2002. Johann Friedrich Meckel d J (1781–1833) und die moderne Teratologie. *Anat Anz* 184(6):535–540.
- Meador RG. 1937. The Meckel dynasty in medical education. *Yale J Biol Med* 10:1–29.
- Meckel JF. 1802. (Public Defense). *De Cordis Conditionibus Abnormibus. Dissertatio Inauguralis Halae, Typis Batheanis*.
- Meckel JF. 1808. *Beyträge zur vergleichenden Anatomie, Vol. 1*. Leipzig: Carl Heinrich Reclam. 162p, 5 plates.
- Meckel JF. 1809. Über die Divertikel am Darmkanal. *Reil's Arch Physiol* 9:421–453.
- Meckel JF. 1811. *Beyträge zur vergleichenden Anatomie, Vol. 2*. Leipzig: Carl Heinrich Reclam. 205p, 6 plates.
- Meckel JF. 1815a. *De Duplicitate Monstrosa Commentarius. Halae et Berolini: e Librariis Orphanotrophi*. 98p, Plates I–VIII.
- Meckel JF. 1815b. *Handbuch der menschlichen Anatomie. Vol I. Allgemeine Anatomie*. Halle, Berlin, Buchhandlungen des Hallischen Waisenhauses, 621p.
- Meckel JF. 1816. *Handbuch der menschlichen Anatomie. Vol II. Besondere Anatomie. Knochenlehre. Bänderlehre. Muskellehre*. Halle, Berlin, in den Buchhandlungen des Hallischen Waisenhauses, 664p.
- Meckel IF. 1817a. *Tabulae Anatomico- Pathologicae. Lipsiae sumptibus I.F. Gleditsch; Londini, apud Treutel et Würz*. Praefatio. Fasciculus Primus p 12 (Cor); Fasciculus Secundus (1820), p 16 (Vasa); Fasciculus Tertius (1822), p 17 (Systema Digestionis); Fasciculus Quartus (1826), p 16. (Intusseptiones et Herniae). Plates I–XXXIII, all bound together as a single folio.
- Meckel JF. 1817. *Handbuch der menschlichen Anatomie. Vol III. Besondere Anatomie. Gefäss- und Nervenlehre*. Halle, Berlin, Buchhandlungen des Hallischen Waisenhauses. 800p.
- Meckel JF. 1820. *Handbuch der menschlichen Anatomie. Vol IV. Besondere Anatomie. Eingeweidelehre und Geschichte des Fötus*. Halle, Berlin, in den Buchhandlungen des Hallischen Waisenhauses. 775p with register (Not a single illustration in all 4 vol!)
- Meckel JF. 1821. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie*. Halle, Rengersche Buchhandlung. 474p. (This is a most welcome opportunity to thank my friend and most valued colleague Mark S. Lubinsky of Milwaukee, for his most gracious gift of the same volume I purchased some years ago from H.F. Norman, the gift version, printed in the same year, by the same publisher, lacking the prefatory advertisement to other recent publications by the same publisher. Mark's version gives no provenance; the other has the stamp of a Count Attems and that of the Faculté des Sciences, Strasbourg, on its title page.)
- Meckel F. 1822. Beschreibung zweier, durch sehr ähnliche Bildungsabweichungen entstellter Geschwister. *Dtsch Arch Physiol* 7:99–172.
- Meckel JF. 1824. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Zweiter Theil Erste Abtheilung*. Halle, Rengersche Buchhandlung, 542p.
- Meckel JF. 1825. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Zweiter Theil. Zweite Abtheilung*. Halle, in der Rengersche Buchhandlung, 638p.
- Meckel JF. 1828. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Dritter Theil*. Halle, Rengersche Buchhandlung, 670p.
- Meckel JF. 1829. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Vierter Theil*. Halle, Rengersche Buchhandlung, 741p.
- Meckel JF. 1831. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Fünfter Theil*. Halle, Rengersche Buchhandlung, 356p.
- Meckel JF. 1832. *Manual of general, descriptive and pathological anatomy. Translated from the German into French . . . by A.J.L. Jourdan and G. Breschet. Translated from the French by A.S. Doane*. Three volumes. Philadelphia, Carey and Lea, 1832.
- Meckel JF. 1833. *System der vergleichenden Anatomie. Erster Theil. Allgemeine Anatomie. Sechster Theil*. Halle, Rengersche Buchhandlung, 552p.
- Morgagni JB. 1779a. *De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Libri quinque*. Bound as 3 vol. Ebroduni in Helvetia.
- Morgagni JB. 1779b. *The seats and causes of diseases investigated by anatomy, etc*. Translated by Benjamin Alexander. London, printed for A. Millar; and T. Cadell, his successor, in the Strand; and Johnson and Payne, in Pater-noster Row, 1769. Reprinted for the Classics of Medicine Library, 1983.
- Opitz JM. 1993. Blastogenesis and the "primary field" in human development. *BD: OAS* 29(1):3–37.
- Opitz JM, Howe JJ. 1969. The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). *BD: OAS* V(2):167–179.
- Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF Jr, Gilbert-Barness E. 2002. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 115:269–286.
- Plate L. 1910. *Vererbungslehre und Deszendenztheorie. Festschr R. Hertwig II: 537*, Jena Fischer.
- Rádl E. 1930. *The history of biological theories*. Translated and adapted from the German by E.J. Hatfield. London: Oxford University Press.

- Risse G. 1974. Meckel, Johann Friedrich. Dictionary of Scientific Biography IX:252–253. New York, Scribner.
- Russell ES. 1916. Form and function. A contribution to the history of animal morphology with a new introduction by G.V. Lauder. Chicago: University of Chicago Press. 1982p.
- Schierhorn H. 1969. Die Anatomen Meckel und das Schicksal ihrer letzten Ruhestätten in Berlin und Halle. Wissensch. Beitr. Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 1969(2):153–175.
- Schierhorn H. 1975a. Johann Friedrich Meckel (1724–1774). Eine bio-ergographische Studie. Anat Anzeig 137:221–256.
- Schierhorn H. 1975b. Johann Friedrich Meckel d.Ä. Beitrag zur Lehre von den Leistenbrüchen. Gegenbaurs morph Jahrb (Leipzig) 121:125–138.
- Schierhorn H. 1984. Johann Friedrich Meckel d.J. als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie. Gegenbaurs morph Jahrb (Leipzig) 130:399–439.
- Schierhorn H, Schmid H. 1968a. Beitrag zur Genealogie und Kranologie der Familie Meckel. Verh Anat Ges 63:599.
- Schierhorn H, Schmid H. 1968b. Demonstration zur Genealogie und Kranologie der Familie Meckel. Verh Anat Ges 63:793–795.
- Schultka R, Göbbel L. 1999. Die Hallesche Anatomie und ihre Sammlungen. 2nd ed. Reinbek: LAU-Verlag.
- Seidler E. 1984. Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833). Am J Med Genet 18:571–586.
- Temkin O. 1959. German concepts of ontogeny and history around 1800. Bull Hist Med 24:227–246.
- Voss H. 1952. Der Gipfel anatomischer Leidenschaft. In memoriam Philipp Friedrich Theodor Meckel 1755–1803. Anat Anzeig 99:328–332.
- Waardenburg PJ. 1932. Das menschliche Auge und seine Erbanlagen. Haag: Martinus Nijhoff.
- Wolff CF. 1759. (Halle). 1764 (Berlin). Theorie von der Generation in zwei Abhandlungen erklärt und bewiesen. Theoria Generationis. With an introduction by Robert Herrlinger. Hildesheim, Georg Olms Verlagsbuchhandlung, 1966.



After a long, hard-working life, the former *cacoëthes scribendi*, Sweet William, died peacefully on the vigil of St. Thomas the Apostle, 12/20/2004 of azotemia and renal failure. He has been totally forgiven for the occasional nip he took out of one or the other teratology book on the bottom shelves of the Opitz library. His replacement required much training before he took to the academic life. Kazziboy H(ungry) Sigismund Elfenbein, Ziggy for short, qualifies eminently for the job because he is again homozygous for one of the many alleles at the *C*-locus being a red-tip Siamese with the loud mouth, squint, nystagmus and photophobia to go with it. As a tiny kitten he was almost totally white; now he is huge with a lovely old-ivory tint, facial markings, raccoon-tail and café-au-lait patch of pigment around his belly button. Much can be expected of him yet. Here he is seen putting the old amanuensis to work on the present effort with considerable patience.

Acrofacial Dysostosis (AFD) With Preaxial Limb Hypoplasia (Nager AFD) and Club Foot Diagnosed in a Fetus From 1812 in the Anatomical Collections at the University of Halle, Germany

Luminita Göbbel,^{1*} Rüdiger Schultka,¹ Rudyard Klunker,² Karsten Stock,³ Dorothee Wand,⁴ Lennart Olsson,⁵ Antje Gerlach,⁶ and Holger Tönnies⁶

¹Department of Anatomy and Cell Biology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

²Medical Clinic I, St. Elisabeth and St. Barbara Hospital, Halle/Saale, Germany

³University Clinic and Policlinic for Diagnostic Radiology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

⁴Department of Medical Biology and Human Genetics, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany

⁵Institute of Systematic Zoology and Evolutionary Biology and Phyletisches Museum, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany

⁶Department of Human Genetics, Charité, Medical University Berlin, Augustenburger Platz 1, Berlin, Germany

The Anatomical Collections of the Department of Anatomy and Cell Biology at the University of Halle, Germany, comprise more than 8,000 specimens, about 600 of them congenital anomalies. The collection of abnormal human and animal specimens began with the private collections of Johann Friedrich Meckel the Elder (1724–1774), his son Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803), and his grandson Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833). Meckel the Younger founded the science of developmental pathology in Germany. Radiographical techniques, computer tomographic methods (CT), magnetic resonance imaging (MRI), and molecular cytogenetic techniques, for example, comparative genomic hybridization (CGH) were used to diagnose abnormal human fetuses in the Meckel Collection. On examination of one of the human fetuses, originally described by JF Meckel the Younger in 1812 or earlier, we found striking clinical manifestations including mandibulofacial defects and preaxially malformed limbs. With respect to external findings, we propose that the condition is acrofacial dysostosis (AFD) with preaxial limb hypoplasia (Nager AFD) in combination with club foot, tibial torsion, and single umbilical artery. We used genetic analyses to test whether the observed limb malformations could be caused by aneuploidy. CGH-ratio profiles of all chromosomes were apparently normal. It is likely that Meckel's specimen is the earliest known fetus with Nager AFD. © 2005 Wiley-Liss, Inc.

KEY WORDS: anatomical collection; developmental pathology; Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833); Nager AFD; CGH

INTRODUCTION

The Anatomical Collection at the University of Halle, Germany, ranks among the largest of its kind in Europe. It started as a private collection in the hands of the famous Meckel family of physicians. The collections gradually increased in size from the middle of the 18th century until the first third of the 19th century. Between 1750–1774, Johann Friedrich Meckel the Elder (1724–1774) founded the collections in Berlin. His son Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803), professor of anatomy, surgery, and obstetrics in Halle, expanded the collection to include around 3,500 specimens. His son Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833), one of the most famous scientists in the first third of the 19th century and the founder of developmental pathology in Germany, expanded the collections to 12,000 items by adding, for example, valuable specimens demonstrating human anatomy, skeletons, and wet specimens of animals. He collected hundreds of malformed human and animal fetuses. Between 1812 and 1818, Meckel the Younger published a three-volume "Handbook of Pathological Anatomy," which became the standard work on developmental pathology during the 19th century. Most of the anomalies of the Meckel Collection were described in his books and articles, but often not illustrated, as well as in medical dissertations produced by his students. Surviving specimens are still an integral part of the Anatomical Collections of the Department of Anatomy and Cell Biology at the University of Halle, Germany. Over the last few years, this collection of human congenital anomalies has been recataloged. All dried specimens (i.e., pathological skeletons, integuments) were redescribed according to contemporary syndromological views [Klunker, 2003]. The conditions were investigated mainly through external physical examination. Alcohol or formaldehyde preparations in the collections include rare samples of human and animal anomalies. A research project was started, in which molecular cytogenetic techniques are used in combination with radiographical techniques, computer tomography (CT), spiral CT, and magnetic resonance imaging (MRI) to diagnose such anomalies. Umbilical cord biopsies were taken to test for chromosome imbalances, which could have caused the malformations [Tönnies et al., 2002, 2005]. The re-examination and diagnosis of the human fetuses

Grant sponsor: "Universitäre Forschungsförderung," Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Project-Nr. 2001-685; Grant sponsor: Wilhelm-Roux-Programm, NBL 3 3/24, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle.

*Correspondence to: Dr. Luminita Göbbel, Department of Anatomy and Cell Biology, Martin-Luther University Halle-Wittenberg, Grosse Steinstr. 52, D-06097 Halle/Saale, Germany. E-mail: luminita.goebbel@medizin.uni-halle.de

Received 8 March 2005; Accepted 31 May 2005

DOI 10.1002/ajmg.a.30889

provides a unique opportunity to present important specimens from the Meckel Collection investigated with modern techniques.

Here, we report on an original Meckel Collection fetus with acrofacial dysostosis and limb malformations.

MATERIALS AND METHODS

The conditions were diagnosed by non-invasive examination to prevent loss of the museological value of the specimen. Additional conventional X-ray and CT images (Somatom Volume Zoom, Siemens AG Erlangen, Germany) were made.

Proteinase treatment and DNA extractions, starting with 100 mg tissue, were performed using a standard phenol-chloroform protocol. The total quantity of aDNA extracted was below the quantity needed for successful CGH experiments. A standard DOP-PCR protocol using modified DOP-Primers (5'-CCG ACT GCA GNN NNN NAT GTG G-3') gave the best reproducible PCR amplification results concerning fragment size (100–2,000 bp) and DNA quantity. Amplified test-aDNA was labeled by nick-translation using direct SpectrumGreen[®]

(Test-DNA)-conjugated deoxyuridine triphosphate (dUTP (Vysis; Downers Grove, IL); contemporary male high-molecular reference DNA was labeled by nick-translation using SpectrumOrange[®]-conjugated dUTP (Vysis; Downers Grove, IL). For each hybridization, approximately 200 ng of labeled test aDNA, 200 ng reference DNA, and 12.5 µg Cot-1 DNA were mixed, ethanol precipitated, resuspended in hybridization mix containing 50% formamide, 2 × SSC and 10% dextran sulphate, denatured at 73°C for 6 min and applied to denatured male metaphase spreads at 37°C for 3 days. After standard posthybridization washes, metaphases were analyzed using an epifluorescence microscope (Axiscope, Zeiss, Germany) fitted with different single band pass filter sets for DAPI (blue), Spectrum Green[®] (green) and Spectrum Orange[®] (red) fluorescence.



Fig. 1. Frontal view, male fetus (CRL: 200 mm; CHL: 280 mm, age: 21st week of development) showing micrognathia, abnormal auricles, thumb aplasia/hypoplasia, displacement of the proximal wrist, and club foot on the right side. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]



Fig. 2. The left upper limb showing absence of the thumb and dislocation of the wrist. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

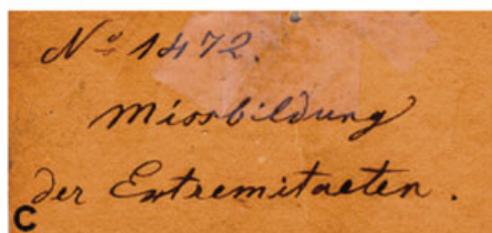
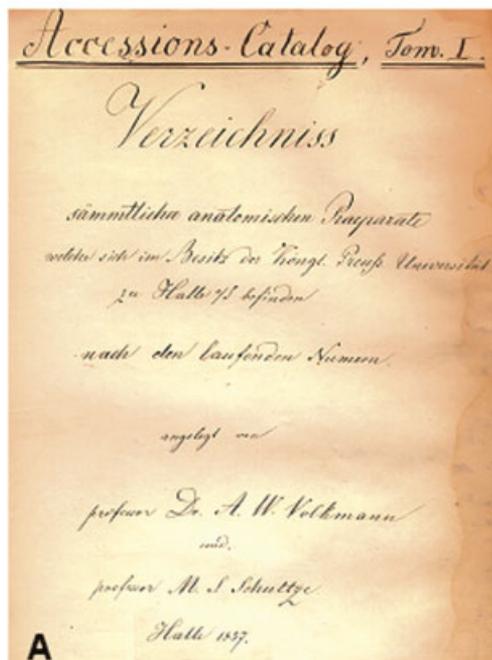
RESULTS

A male fetus in the 21st week of development was investigated (Fig. 1). It was originally fixed in spirit of wine (*Weingeist*) and later transferred to 70% ethanol. This fetus manifests micrognathia, dysgenesis of auricles, and preaxial limb defects (Figs. 1 and 2). The fetus has an old label that refers to the accession catalog for the Meckel Anatomical Collections that was produced in the post-Meckel era, 1857 by Alfred Wilhelm Volkmann (1801–1877) and his Prosektor Max Schultze (1825–1879). Label and catalog state “1,472, malformation of the limbs, F105”. 1,472 is the catalog number, and F105 refers to the shelf where the specimen was kept at the time (Fig. 3A,B,C).

A closer examination using conventional X-ray methods and CT images shows complex facial malformations with mandibular hypoplasia and dysgenesis of the ear capsule (Figs. 4A,B and 5). The ossified thorax is slender with the ribs pointing downwards, hypoplastic clavicularae, and ankylosis of the shoulder joint on both sides. The atypical position of the thorax produces a long neck. The upper limbs are of normal length, but, like the lower limbs, have anomalies in the distal parts. Both forearms have radial agenesis (Figs. 4A,B and 5). The diaphyses of the ulnae are laterally convex. On the left hand there is aplasia, on the right a hypoplasia of the thumb (Figs. 2, 4A, and 5) with bilateral club hand. The right foot shows varus, adduction, and supination, while the face of the left tibia is

rotated outwards (Fig. 1, 4A, and 5). Taken together, these findings suggest an AFD phenotype with preaxial limb hypoplasia (NAFD or Nager syndrome), club foot, and tibial torsion.

The way the specimen was prepared is important for the identification and for finding out how old it is. In the head, there is a sown-up arch-shaped section through the skin and soft tissues (Fig. 1). A complete dissection with brain removal was performed. On the thorax, there is a cruciform section—a longitudinal section from the chin to the symphysis, above the umbilical cord; it is laterally extended (Fig. 1). Most organs in the abdomen were removed. Heart and blood vessels remain and were injected with mercury through the solitary umbilical artery. This kind of preparation is seen in other specimens that were dissected by JF Meckel the Younger himself. According to our investigations, all specimens with this cruciform incision—Meckel’s incision, are most likely from the Meckel era [Klunker et al., 2002; Klunker, 2003]. This fetus does no longer have a label from the Meckel era. Neither has a protocol been found. In the first volume of his “Handbook of Pathological Anatomy,” Meckel the Younger writes about the problem of “deficient formation of the limbs” for the first time [Meckel, 1812]. Here he describes four cases and notes that he has seen “all possible stages and compositions” of “incomplete limb development” [Meckel, 1812], including “complete loss of the radius, and curiously, the thumb. Moreover, the biceps brachii came exclusively from the coracoid process of the scapula and the radial nerve disappeared very proximally” [Meckel, 1812].



| No. | Beschreibung der Präparate | Shel | Abg. |
|------|---|--------|------|
| 1458 | Gefäss eines Kopfes | F. 105 | |
| 1459 | Ueberreste des Halses u. Brustes bei Hals- u. Brusttumoren | F. 105 | |
| 1460 | Leber eines Hundes mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1461 | Herz eines Menschen | F. 105 | |
| 1462 | Menschliche Kopfgehirne | F. 105 | |
| 1463 | Menschliche Gehirne | F. 105 | |
| 1464 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1465 | Leber eines Menschen mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1466 | Herz eines Menschen | F. 105 | |
| 1467 | menschliche Leber | F. 105 | |
| 1468 | Leber eines Menschen | F. 105 | |
| 1469 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1470 | Milchbildung bei einem Kinde | F. 105 | |
| 1471 | Milchbildung bei einem Kinde | F. 105 | |
| 1472 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1473 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1474 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |
| 1475 | menschliche Leber mit menschlicher Leber | F. 105 | |

Fig. 3. A–B: Accession Catalog (1857) of the Anatomical Collection in Halle, Germany. C: The label shows the same description as the catalog: “1472, Missbildung der Extremitäten, F105”. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

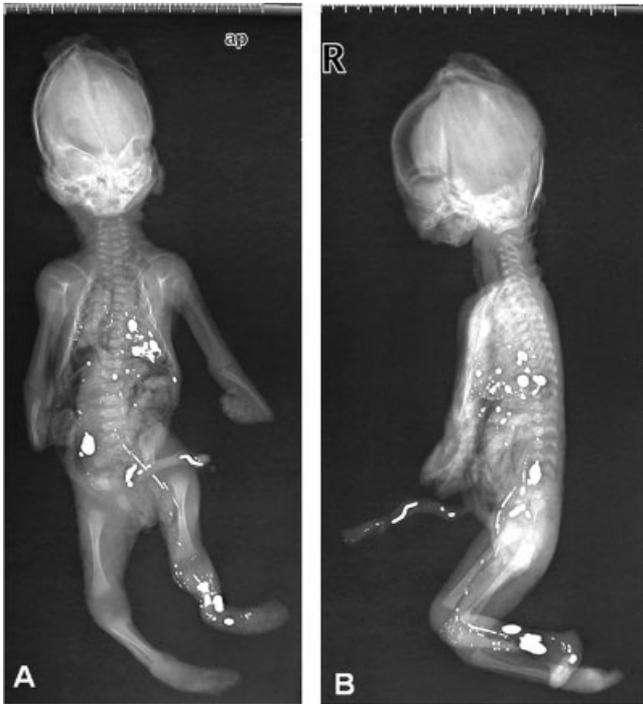


Fig. 4. Radiographs, frontal view (A) and lateral view (B) showing preaxial acrofacial dysostosis and dysplasia of different skeletal segments. Mercury was injected into the single umbilical artery.

Judging from the methods used for sectioning and the preparation using mercury, it is likely that the fetus is from the Meckel era and was prepared in 1812 or earlier.

In connection with the pathological-anatomical diagnosis, we used a genetic analysis to test whether the observed limb malformations could be caused by aneuploidy. The CGH analysis showed no chromosomal imbalance (Fig. 6).

DISCUSSION

In general, when upper limb malformations are diagnosed prenatally, the differential diagnosis includes chromosomal aberrations (e.g., trisomy 18), or genetic and non-genetic syndromes with multiple organ involvement [Brons et al., 1990]. Upper limb malformations, such as aplasia or hypoplasia of the radius and thumb, persistent abnormal positions of the fetal fingers, and a clenched wrist are the most common findings in trisomy 18 [Ramirez-Castro and Bersu, 1978; Sepulveda et al., 1995; Jones, 1997; Lam and Tang, 1999; Makrydimas et al., 2003]. Dysmorphic features have been seen as nonspecific, but facial asymmetry, abnormalities in ear position and formation, micrognathia, high-arched palate, rocker bottom feet, and early death [Singer et al., 1990; Slavotinek et al., 2003] have been frequently reported in patients with trisomy 18. Trisomy 18 can, therefore, closely mimic NAFD at the clinical level, and testing for chromosomal aberrations should be considered if there is any doubt regarding the diagnosis of NAFD. However, the ratio profiles of all chromosomes were apparently normal, excluding a trisomy of the chromosome 18 as a cause of the upper limb malformations in the fetus examined in our study.

Bilateral upper limb reduction (e.g., radial aplasia, and absent first metacarpal and thumb) has also been found in almost two-thirds of the patients with Fanconi anemia (FA) [Tischkowitz and Hodgson, 2003]. FA is a very heterogeneous condition clinically, and the patients can have a wide variety of

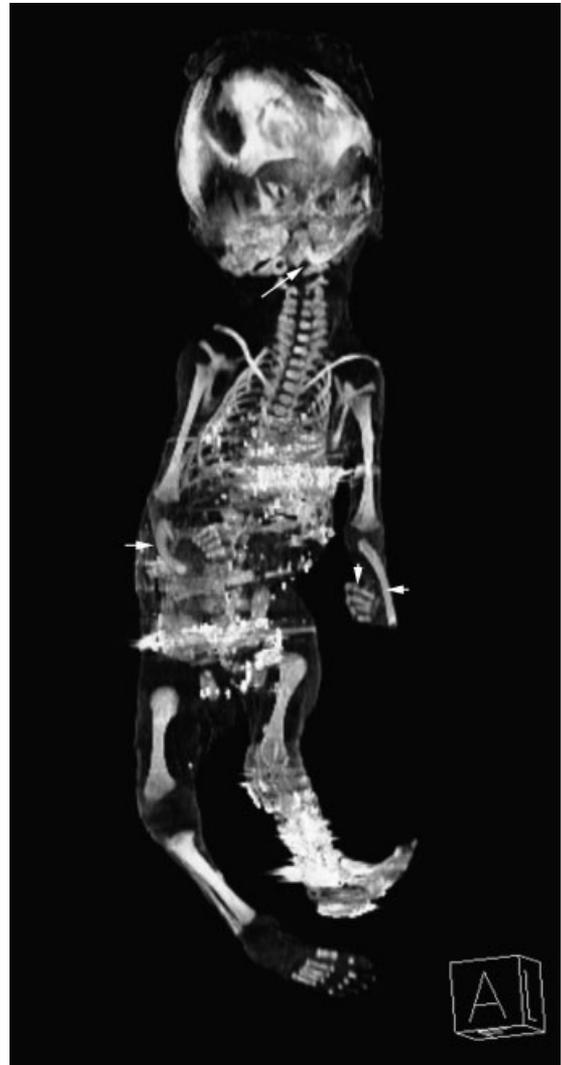


Fig. 5. Spiral computed tomography with multi-planar reformation in frontal view. The arrows indicate radial agenesis and hypoplasia of the mandible.

anomalies [Tischkowitz and Hodgson, 2003; Tischkowitz and Dokal, 2004]. Of the skeletal abnormalities, radial ray defects, congenital hip dislocation, scoliosis, and vertebral anomalies may frequently occur [Auerbach et al., 1999; De Kerviler et al., 2000]. Microphthalmia, microcephaly, conductive deafness, and developmental delay are all common [Tischkowitz and Hodgson, 2003]. Males have a high incidence of genital abnormalities such as hypogonadism, undescended testes, and hypospadias [Liu et al., 1991]. However, clinical examination of the skeletal system showed neither scoliosis nor hip dislocation in the affected subject in the present study. Moreover, in this male fetus no hypogonadism, undescended testes, and hypospadias were present. FA cells are characterized by chromosomal hypersensitivity to cross-linking agents, such as mitomycin C (MMC) [German et al., 1987] or diepoxybutane (DEB) [Auerbach, 1993], and the resulting increase in chromosome breakage provides the basis for a diagnostic test [Tischkowitz and Hodgson, 2003; Tischkowitz and Dokal, 2004]. However, the fetus investigated in the present study has been fixed for almost 200 years (first in spirit of wine and later in 70% ethanol). Therefore, a fresh blood or tissue sample

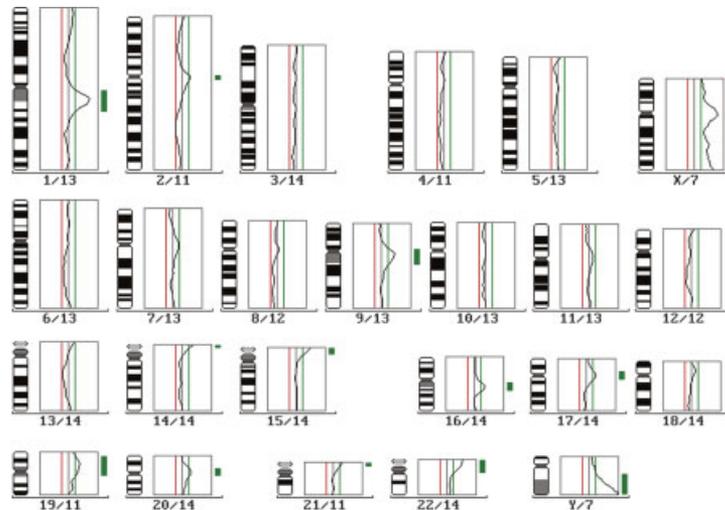


Fig. 6. CGH ratio profile using aDNA of the patient. Diagnostic thresholds of 0.80 and 1.25 were used for the identification of chromosomal underrepresentations (deletions) and overrepresentations (duplications) in the euchromatic chromosomal regions. The ratio profiles of all chromosomes appear normal. [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at www.interscience.wiley.com.]

for use in testing for chromosomal breakage could not be obtained. Because the preaxial upper limb reduction found in the examined fetus is associated with facial anomalies (e.g., unilateral hypoplasia of the mandible, bilateral middle ear deformities, and dislocation of the ear capsule), we suggest that this subject represents a possible case of NAFD.

The AFDs are a heterogeneous group of disorders comprising defects of craniofacial and limb development [Opitz et al., 1993; Witkowski et al., 1995]. Preaxial upper limb defects point to the AFD Nager phenotype, whereas postaxial limb defects point to the Genée-Wiedemann or Miller syndrome [Opitz et al., 1993, 1998]. Diagnostically relevant are also Treacher Collins-Franceschetti syndrome, Robin sequence, and Stickler syndrome [Opitz et al., 1993; Witkowski et al., 1995; Hunt and Hobar, 2002]. The diagnosis should be based on the type of limb malformations [Witkowski et al., 1995]. Radiographic and CT evaluation of the fetus we studied, showed bilateral radial agenesis and aplasia/hypoplasia of the thumb, a phenotype consistent with NAFD.

The severity of the NAFD varies extremely between affected individuals, ranging from severe malformations and intrauterine death to very mild forms, which may easily escape correct diagnosis [Opitz et al., 1993; David et al., 1996; Fryns et al., 1996; Hunt and Hobar, 2002]. The main facial characteristics for the pathological-anatomical diagnosis are mandibular hypoplasia, velar hypoplasia, and zygomatic bone hypoplasia [Opitz et al., 1993, 1998; Hunt and Hobar, 2002]. Antimongoloid palpebral fissures and eyelash dysgenesis can almost always be found [Opitz et al., 1993, 1998; Hunt and Hobar, 2002]. In addition, patients with NAFD often have further abnormalities of the branchial arches, including involvement of the auditory canal, the middle ear, and hypoplasia of the larynx [Opitz et al., 1993, 1998]. Thus, the facial malformations show that NAFD is primarily or predominantly a defect of blastogenesis, presumably an abnormality of cranial neural crest development [Opitz et al., 1993; David et al., 1996]. Deformations of the external ear and dislocation of the ear capsule/petrosum occur facultatively [Opitz et al., 1993; David et al., 1996]. Radiographic and CT evaluation of the fetus we studied, documented unilateral hypoplasia of the mandible, bilateral middle ear deformities, and dislocation of the ear capsule. Facial asymmetry with hemifacial micrognathia, unilateral hypoplasia of the mandible, and auricular deformities together with epibulbar dermoid, colobomas of the upper

lid, and vertebral anomalies are manifestations of Goldenhar syndrome (oculoauriculovertebral dysplasia, OMIM 164210) [Witkowski et al., 1995]. Even though some degree of asymmetrical development of the mandible was detected, we did not find any asymmetry of the mouth or epibulbar dermoids. Moreover, radiographic examination of the fetus we studied, showed ribs pointing downwards, hypoplastic clavicle, and ankylosis of the shoulder joint on both sides, however, no hemivertebrae, vertebral hypoplasia, or block vertebral anomalies, thus excluding Goldenhar anomaly.

The NAFD is a genetically heterogeneous disorder with different patterns of transmission among families (e.g., autosomal dominant, autosomal recessive) [Aylsworth et al., 1991; Bonthron et al., 1993; Opitz et al., 1993; Zori et al., 1993; Kennedy and Teebi, 2004]. However, in most cases NAFD occurs sporadically [Opitz et al., 1993]. Zori et al. [1993] described an infant with a balanced translocation 46,X,t(X;9)(p22.1;q32) inherited from a mosaic mother, suggesting that a gene for NAFD may be located on chromosome 9 or chromosome X. Dreyer et al. [1998] proposed the gene *ZFP-37*, a zinc finger gene that maps to chromosome region 9q32 as a candidate gene for NAFD. Since in some cases, other chromosome anomalies (e.g., duplication of 2q, balanced translocation involving chromosomes X and 9, proximal deletion of 1q) are described in NAFD, CGH was performed to test the presence/absence of potential chromosomal imbalances [Waggoner et al., 1999; Scapoli et al., 2003]. However, the ratio profiles of all chromosomes were normal.

The NAFD is a rare disorder with fewer than 100 cases reported so far [Opitz et al., 1993; Kubota et al., 2001]. Furthermore, NAFD in combination with club foot has only been reported five times [Opitz et al., 1993; Kubota et al., 2001]. The more severe the syndrome, as in stillborn babies, the more frequently are lower limb anomalies found [David et al., 1996; Kubota et al., 2001; Paladini et al., 2003]. In addition to NAFD, the fetus we studied shows a change in the position of the foot or club foot on the right side, unilateral tibial torsion on the left side, and a single umbilical artery. A single umbilical artery has been observed at least twice [Opitz et al., 1993, 1998]. The literature suggests that NAFD is in most cases a "pure" polytopic mandibulofacial dysostosis/acral field defect [Opitz et al., 1993; David et al., 1996]. Opitz et al. [1993] postulated the occurrence of a presumptive group of cells in the primary field which exerts an inductive effect during gastrulation on

both the cranial neural crest and limb precursors in the mammalian embryo. Thus, the associated anomalies observed in our fetus are to be interpreted as not unexpected additional defects of blastogenesis.

The eponymous description of AFD was in 1948 by Nager and Reynier, though Slingenbergs case 10, illustrated in Figure 27, on plate VI of his study from 1908 was recognized as NAFD by Pfeiffer and Stoess [Slingenberg, 1908; Nager and de Reynier, 1948; Pfeiffer and Stoess, 1983]. A case has also been identified in Museum Vrolik in Amsterdam; it has recently been interpreted as a 100-year-old NAFD specimen [Oostra et al., 1998]. Thus, Meckel's fetus represents the earliest in which NAFD has been found.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Anette Musil for advice in clinical anatomical diagnosis. Parts of the projects were funded by the "Universitäre Forschungsförderung," Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Project-Nr. 2001-685, and the Wilhelm-Roux-Programm, NBL 3 3/24, Medizinische Fakultät, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle.

REFERENCES

- Auerbach AD. 1993. Fanconi anemia diagnosis and the diepoxybutane (DEB) test. *Exp Hematol* 21:731–733.
- Auerbach AD, Buchwald M, Joenje H. 1999. Fanconi anemia. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw Hill, Inc., pp. 317–332.
- Aylsworth AS, Lin AE, Friedman PA. 1991. Nager acrofacial dysostosis: Male-to-male transmission in two families. *Am J Med Genet* 41:83–88.
- Bonthron DT, Macgregor DF, Barr DG. 1993. Nager acrofacial dysostosis: Minor familial manifestations supporting dominant inheritance. *Clin Genet* 43:127–131.
- Brons JT, Van der Harten H, Van geijn HP, Wladimiroff JW, Niermeijer MF, Lindhout D, Stuart PA, Mejer CJ, Arts NF. 1990. Prenatal ultrasonographic diagnosis of radial-ray reduction malformations. *Prenat Diagn* 10:279–288.
- David A, Mercier J, Verloes A. 1996. Child with manifestations of Nager acrofacial dysostosis, and the MURCS, VACTERL, and pulmonary agenesis associations: Complex defect of blastogenesis? *Am J Med Genet* 62:1–5.
- De Kerviler E, Guermazi A, Zagdanski AM, Gluckman E, Frja J. 2000. The clinical and radiological features of Fanconi's anemia. *Clin Radiol* 55:340–345.
- Dreyer SD, Zhou L, Machado MA, Horton WA, Zabel B, Winterpacht A, Lee B. 1998. Cloning, characterization, and chromosomal assignment of the human ortholog of murine ZFP-37, a candidate gene for Nager syndrome. *Mamm Genome* 9:458–462.
- Fryns JP, Bonhomme A, Van den Berghe H. 1996. Nager acrofacial dysostosis. An adult male with severe neurological deficit. *Genet Couns* 7:147–151.
- German J, Schonberg S, Caskie S, Warburton D, Falk C, Ray JH. 1987. A test for Fanconi's anemia. *Blood* 69:1637–1641.
- Hunt JA, Hobar PC. 2002. Common craniofacial anomalies: The facial dysostoses. *Plast Reconstr Surg* 110:1714–1725.
- Jones KL. 1997. Trisomy 18 syndrome. In: Jones KL editor. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: WB Saunders, pp. 14–18.
- Kennedy JS, Teebi AS. 2004. Newly recognized autosomal recessive acrofacial dysostosis syndrome resembling Nager syndrome. *Am J Med Genet* 129A:73–76.
- Klunker R. 2003. Bestand und Identität der human-teratologischen Präparate in den Meckel'schen Sammlungen unter besonderer Berücksichtigung des wissenschaftlichen Werkes von Johann Friedrich Meckel dem Jüngeren (1781-1833). Unpublished M.D. thesis, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Germany.
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Tönnies H, Schultka R. 2002. Johann Friedrich Meckel d. J. (1781-1833) und die moderne Teratologie. *Ann Anat* 184:535–540.
- Kubota H, Noguchi Y, Urabe K, Itokawa T, Nakashima Y, Iwamoto Y. 2001. Flexor digitorum longus accessorius in the club foot of an infant with Nager syndrome. *Arch Orthop Surg* 121:95–96.
- Lam YH, Tang MH. 1999. Sonographic features of fetal trisomy 18 at 13 and 14 weeks: Four case reports. *Ultrasound Obstet Gynecol* 13:366–369.
- Liu JM, Auerbach AD, Young NS. 1991. Fanconi anemia presenting unexpectedly in an adult kindred with no dysmorphic features. *Am J Med* 91:555–557.
- Makrydimas G, Papanikolaou E, Paraskevaidis E, Paschopoulos M, Lolis D. 2003. Upper limb abnormalities as an isolated ultrasonographic finding in early detection of trisomy 18. A case report. 2003. *Fetal Diagn Ther* 18:401–403.
- Meckel JF. 1812. *Handbuch der Pathologischen Anatomie*. 1st Vol, Leipzig: Reclam, pp. 750–751.
- Nager FR, de Reynier JP. 1948. Das Gehörorgan bei den angeborenen Kopf-Missbildungen. *Pract Oto Rhinolaryngol* 10:1–28.
- Oostra B-J, Baljet B, Hennekam RCM. 1998. Severe acrofacial dysostosis with orofacial clefting and tetraphocomelia diagnosed in the plaster cast of a 100-year-old anatomical specimen. *Am J Med Genet* 78:195–197.
- Opitz JM, Mollica F, Sorge G, Milana G, Cimino G, Caltabiano M. 1993. Acrofacial dysostoses: Review and report of a previously undescribed condition: The autosomal or X-linked dominant Catania form of acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 47:660–678.
- Opitz C, Shetty DK, Witkowski R. 1998. Das nager-syndrom. *Mund Kiefer Gesichts Chir* 2:122–126.
- Paladini D, Tartaglione A, Lamberti A, Lapadula C, Martinelli P. 2003. Prenatal ultrasound diagnosis of Nager syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 21:195–197.
- Pfeiffer RA, Stoess H. 1983. Acrofacial dysostosis (Nager syndrome): Synopsis and report of a new case. *Am J Med Genet* 15:255–260.
- Ramirez-Castro JL, Bersu ET. 1978. Anatomical analysis of the developmental effects of aneuploidy in man—the 18-trisomy syndrome: II. Anomalies of the upper and the lower limbs. *Am J Med Genet* 2:285–306.
- Scapoli L, Martinelli M, Pezzetti F, Carahelli E, Carinci F, Cenzi R, Meneghetti A, Donti E. 2003. Spontaneous expression of FRA3P in a patient with Nager syndrome. *Am J Med Genet* 118A:293–295.
- Sepulveda W, Treadwell MC, Fisk NM. 1995. Prenatal detection of preaxial upper limb reduction in trisomy 18. *Obstet Gynecol* 85:847–850.
- Singer TS, Kohn G, Yatziv S. 1990. Tetrasomy 18p in a child with trisomy 18 phenotype. *Am J Med Genet* 50:94–95.
- Slavotinek A, Poyser L, Wallace A, Martin F, Gaunt L, Kingston H. 2003. Two unique patients with trisomy 18 mosaicism and molecular marker studies. *Am J Med Genet* 117A:282–288.
- Slingenberg B. 1908. Missbildungen von Extremitäten. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol Klin Med* 193:1–92.
- Tischkowitz M, Dokal I. 2004. Fanconi anaemia and leukemia—clinical and molecular aspects. *Br J Hematol* 126:176–191.
- Tischkowitz M, Hodgson SV. 2003. Fanconi anemia. *J Med Genet* 40:1–10.
- Tönnies H, Klunker R, Saar K, Göbbel L, Musil A, Schultka R. 2002. Molekular-zytogenetische analysen an alter-DNA (aDNA) anhand von präparaten der meckelschen sammlungen zu halle. *Ann Anat* 184:541–545.
- Tönnies H, Gerlach A, Klunker R, Schultka R, Göbbel L. 2005. First systematic CGH-based analyses of ancient DNA samples of malformed fetuses preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle/Saale, Germany. *J Histochem Cytochem* 53:381–384.
- Waggoner DJ, Ciske DJ, Downton BS, Watson MS. 1999. Deletion of 1q in a patient with acrofacial dysostosis. *Am J Med Genet* 82:301–304.
- Witkowski R, Prokop O, Ullrich E. 1995. *Lexikon der syndrome und fehlbildungen*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, pp. 701–703.
- Zori RT, Gray BA, Bent-Williams A, Driscoll DJ, Williams CA, Zackowski JL. 1993. Preaxial acrofacial dysostosis (Nager syndrome) associated with an inherited and apparently balanced X;9 translocation: Prenatal and postnatal late replication studies. *Am J Med Genet* 46:379–383.

BRIEF REPORT

First Systematic CGH-based Analyses of Ancient DNA Samples of Malformed Fetuses Preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle/Saale (Germany)

H. Tönnies, A. Gerlach, R. Klunker, R. Schultka, and L. Göbbel

Institut für Humangenetik, Chromosomendiagnostik und Molekulare Zytogenetik, Charité, Campus Virchow Klinikum, Humboldt-Universität Berlin, Berlin, Germany (HT,AG), and Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle, Germany (RK,RS,LG)

SUMMARY We present the first data on our comparative genomic hybridization (CGH)-based strategy for the analysis of ancient DNA (aDNA) samples extracted from fetuses preserved in the Meckel Anatomical Collection in Halle, Germany. The collection contains numerous differently fixed ancient samples of fetal malformations collected from the middle of the 18th to the early 19th century. The main objective of this study is to establish a "standard" aDNA extraction and amplification protocol as a prerequisite for successful CGH analyses to detect or exclude chromosomal imbalances possibly causative for the malformations described for the fetuses. (*J Histochem Cytochem* 53:381–384, 2005)

KEY WORDS

ancient DNA
Meckel Anatomical Collection
comparative genomic
hybridization
polymerase chain reaction

COMPARATIVE GENOMIC HYBRIDIZATION (CGH) is a well-proven molecular cytogenetic approach for the genome-wide analysis of chromosomal gains and losses in high-molecular-weight DNA probes without preparing chromosomes of the test sample (Kallioniemi et al. 1992). Using this molecular cytogenetic approach, the identification of chromosomal imbalances can be achieved with cytogenetic resolution in a single hybridization experiment (Tönnies et al. 2001).

The term ancient DNA (aDNA) describes DNA that can be extracted mostly in small amounts and at different stages of degradation from non-living clinical, museal, archeological, and paleontological samples (Herrmann and Hummel 1993). The age of the source material can differ from a few years to thousands of years. In the literature, different molecular genetic investigations on aDNA are described (for review, see Marota and Rollo 2002). We performed the

first successful CGH analyses on aDNA extracted from a bronze-age human individual and a 262-year-preserved malformed fetus without former PCR amplification, as described previously (Tönnies et al. 1998; Hummel et al. 1999).

The aim of the Meckel Collection study is to gain deeper insights into the effect of different aDNA extraction and amplification protocols on the quality of CGH results. Additionally, we are interested in the possible identification of cytogenetic imbalances in clinically well-described "ancient" malformed fetuses and in further testing of different confirmatory allele-specific PCR analyses on genomic aDNA probes.

To date, we have extracted aDNA from 19 different ethanol- or formalin-fixed umbilical cord and muscle samples of malformed fetuses under sterile conditions. Recurrent DNA extractions have been performed using standard phenol-chloroform protocols and the Invisorb Forensic Kit as recommended by the manufacturer (Invisorb; Berlin, Germany). The Invisorb Forensic Kit gave repeatedly better results concerning PCR-amplifiable DNA in comparison to standard phenol-chloroform-based protocols. However, in all cases, the total quantity of aDNA extracted was below the quantity needed for successful CGH experiments. As shown in previous experiments, the total amount of genomic DNA needed for detecting known

Correspondence to: H. Tönnies, Institut für Humangenetik, Campus Virchow Klinikum, Charité, Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353, Berlin, Germany. E-mail: holger.toennies@charite.de

Received for publication May 27, 2004; accepted September 2, 2004 [DOI: 10.1369/jhc.4B6427.2005].

Presented in part at the 14th Workshop on Fetal Cells and Fetal DNA: Recent Progress in Molecular Genetic and Cytogenetic Investigations for Early Prenatal and Postnatal Diagnosis, Friedrich Schiller University, Jena, Germany, April 17–18, 2004.

chromosomal imbalances by CGH on metaphase spreads must be 50 ng in 10 μ l hybridization solution (5 ng/ μ l) for a 324-mm² hybridization area (Hummel et al. 1999). In the literature, different whole-genome amplification strategies, mainly degenerate oligonucleotide primer (DOP)-PCR-based (Telenius et al. 1992) strategies, are described for the amplification of aDNA probes (Kittler et al. 2002). Testing different amplification protocols with aDNA extracted from ethanol- and unbuffered formalin-fixed probes, a simple protocol based on using modified DOP-Primer (5'-CCG

ACT GCA GNN NNN NAT GTG G-3') and the Expand High Fidelity PCR System (HIFI-DOP) (Roche, Penzberg, Germany; for protocol details, see the manufacturer's instructions) gave the best reproducible amplification results concerning fragment size (100–2000 bp) and DNA quantity for the ancient probes used in this study. Surprisingly, all DNA-free HIFI-DOP master mix controls showed positive amplification products. Using the modified primer set and the sensitive PCR system, the resulting DNA smear can be interpreted as contaminating bacterial DNA

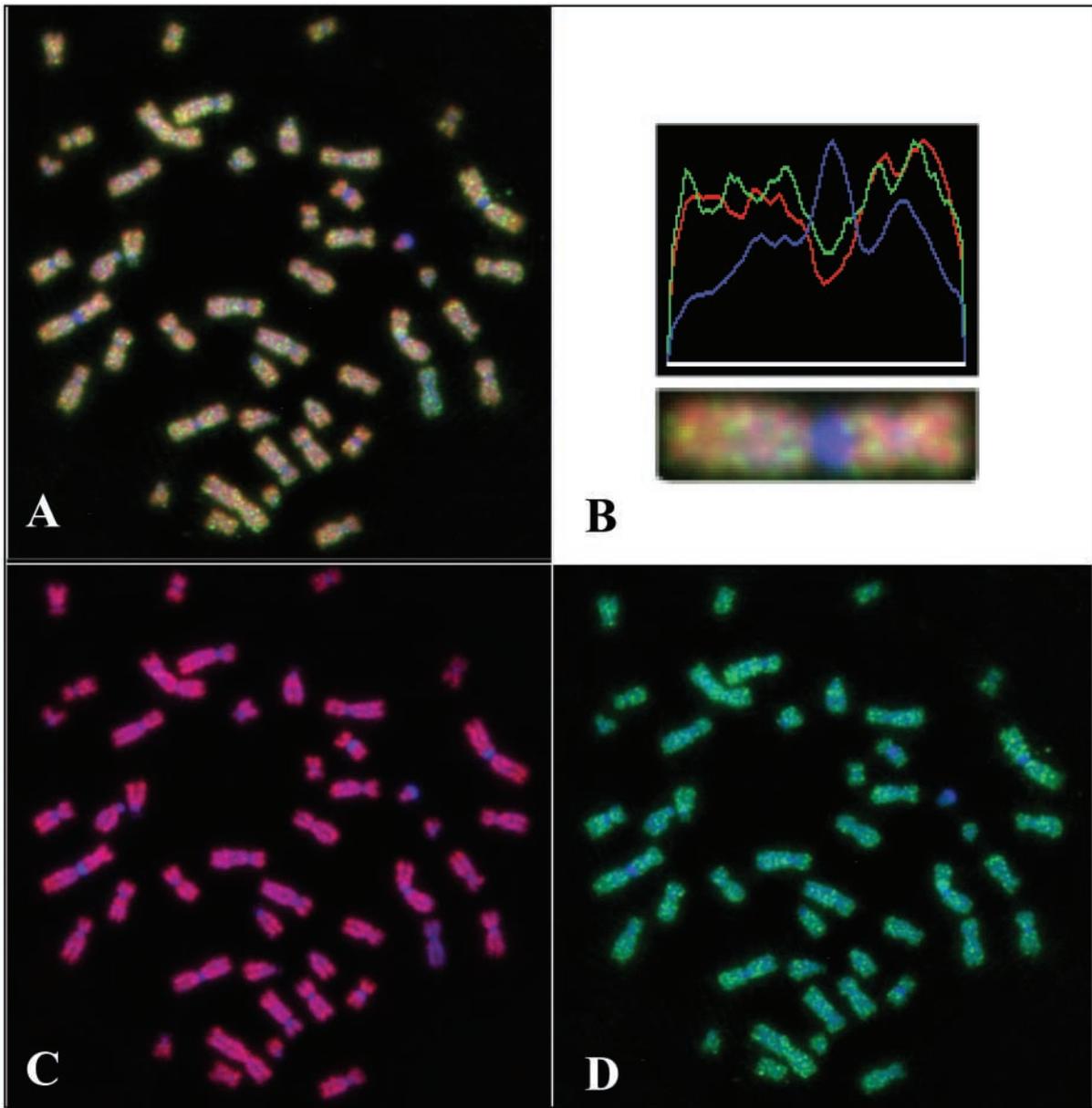


Figure 1 (A) Three-color CGH metaphase spread after hybridization of contemporary control DNA (C) and ancient test DNA (D). (B) Fluorescence intensity profile along one metaphase chromosome 1 comparing the "granular" profile of the green test DNA to the red control DNA and the blue DAPI curve.

from polymerase preparation. To exclude contemporary human DNA contamination and to confirm the non-human contamination, we also labeled these products by nick translation and hybridized them in CGH experiments. CGH was performed as described previously with slight modifications (Tönnies et al. 2001). Amplified test aDNAs and DNA-free HIFI-DOP master mix controls were labeled by nick translation using direct SpectrumGreen (test DNA)-conjugated deoxyuridine triphosphate (dUTP) (Vysis; Downers Grove, IL); contemporary male and female high-molecular reference DNAs were labeled by nick translation using SpectrumOrange-conjugated dUTP (Vysis). For each hybridization, ~200 ng of labeled test aDNA, 200 ng reference DNA, and 12.5 µg Cot-1 DNA were mixed, ethanol precipitated, resuspended in hybridization mix containing 50% formamide, 2× SSC, and 10% dextran sulfate, denatured at 70°C for 5 min, and applied to denatured male metaphase spreads at 37°C for 3 days. After standard posthybridization washes, metaphases

were analyzed using an epifluorescence microscope (Axiscop, Zeiss; Oberkochen, Germany) fitted with different single-band-pass filter sets for 4',6-diamidino-2-phenylindole [DAPI (blue)], SpectrumGreen (green), and SpectrumOrange (red) fluorescence (Figure 1). The microscope was equipped with an integrated high-sensitivity monochrome charge-coupled device camera (Hamamatsu; Shizuoka, Japan) for image acquisition. Image analysis and karyotyping were performed with the ISIS digital image analysis system (Metasystems; Altlussheim, Germany). Diagnostic thresholds of 0.80 and 1.25 were used for the identification of chromosomal underrepresentations (deletions) and overrepresentations (duplications) in the euchromatic chromosomal regions.

After hybridizing the “contaminated” master mix control, no DNA/DNA hybridizations on human chromosomes could be detected, excluding contemporary human DNA contamination. Additionally, human X- and Y-specific PCR (Kogan et al. 1987; Witt and Erick-

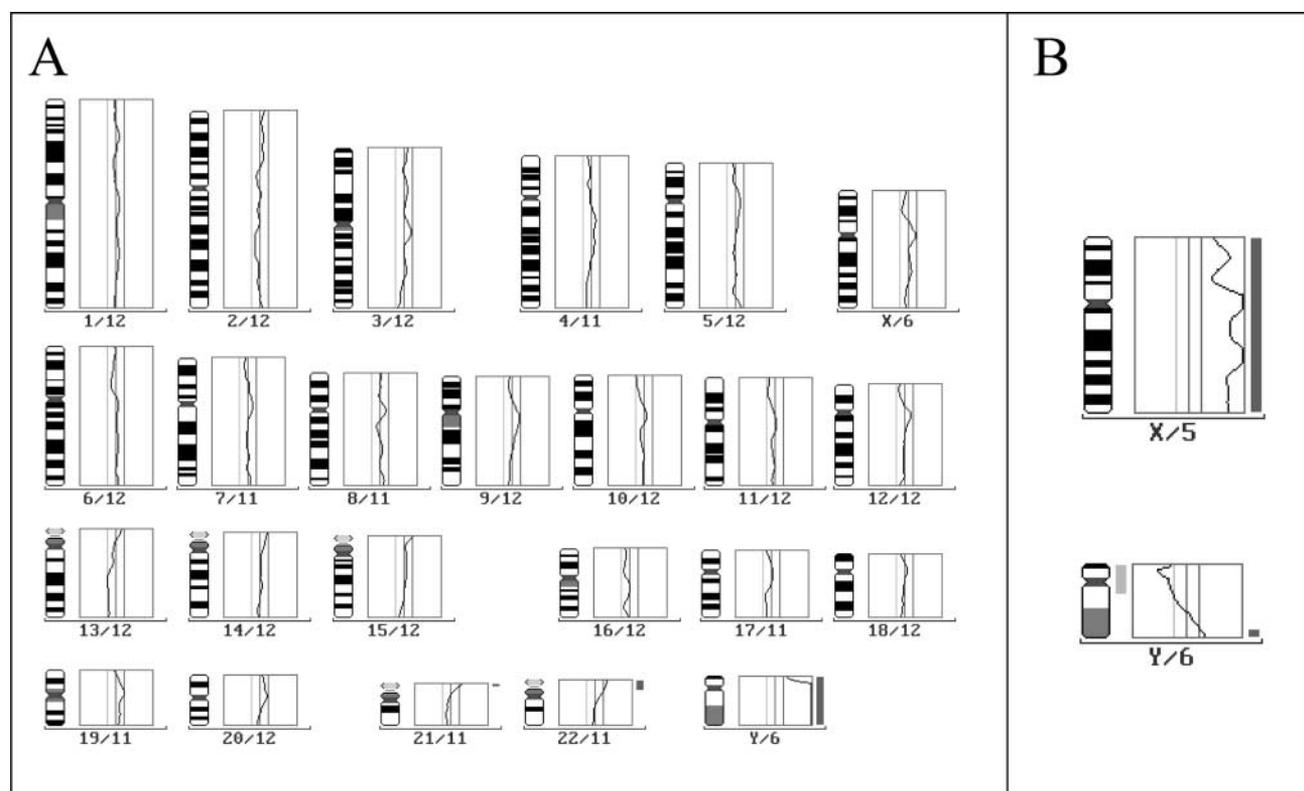


Figure 2 CGH ratio profiles of ethanol-stored aDNA probe number 8 extracted from a 16-week-old fetus described by the anatomist Meckel the Younger in 1826 vs female control DNA (A). The center line behind the CGH ratio profiles represents the balanced state of the chromosomal copy number (ratio value of test DNA to control DNA = 1.0). The upper threshold (right line; value 1.25) is used to define a gain of chromosomal material, while the lower threshold (left line; value 0.80) is used to interpret a loss of chromosomal material. Based on the X-chromosome ratio profile not exceeding the diagnostic thresholds of 0.80 and 1.25, a female chromosome set (XX) has to be considered. However, the Y-chromosomal ratio profile exceeds the right threshold over the entire length, mimicking a Y-chromosomal polysomy (for further explanation see text). (B) Gonosomal ratio profiles after using a male control DNA. The X profile again describes a female gonosome set (XX) due to a deviation over the diagnostic threshold of 1.25 that is confirmed by the negative deviation of the euchromatic content of the Y chromosome. Only the heterochromatic part of the Y chromosome (Yq12), a chromosomal region that is routinely excluded from evaluation, shows a positive deviation.

son 1989) gave no PCR products in these probes. After hybridization and ratio profile calculation, a ratio profile deviation indicating a full or partial euchromatic chromosomal imbalance was not detected in any of the 19 aDNA probes investigated by CGH (for ratio profile example, see Figure 2). Including full numerical chromosome aberrations as trisomy 21 and trisomy 18—both excluded phenotypically in our fetal samples—Gardner and Sutherland (2004) expected a cytogenetic abnormality in 4–8% of individuals with structural congenital malformations, as has been seen in our cases phenotypically. Considering additionally that CGH has a detection resolution for chromosomal imbalances of ~10–20 Mb, the fact that no imbalance has been detected in our samples was not unexpected.

Our experimental design is based on the use of male and female reference DNAs in independent CGH hybridizations to determine the sex of the fetal aDNA. In contrast to the X-chromosome content, the number of Y chromosomes could not be determined repeatedly with routine diagnostic accuracy. When aDNA probes and female control DNA were used (Figure 2A), the Y-chromosomal ratio profiles often mimicked the existence of a Y chromosome (positive threshold crossing), even in cases in which normal female genitalia were described. However, when a male control DNA was used (Figure 2B), the positive deviation was restricted to the heterochromatic part of the Y chromosome (Yq12) that is routinely excluded from evaluation. We hypothesize that small, degraded aDNA fragments, which are not suppressable by Cot-1 DNA, cross-hybridize with the gonosomal target DNA and simulate a real homolog DNA:DNA hybridization over the Y chromosome. Further PCR-based sex-determining tests on aDNA are in progress to determine the fetal gonosomal constitution and to follow up on the question of whether additional confirmatory aDNA-based tests for potential imbalanced CGH results are feasible using these extracted aDNAs. As has been shown for CGH, first PCR results indicated that positive X- and Y-specific PCR results seem not to be directly dependent on ethanol or formalin fixation of the probes over time. Future analyses of aDNA samples with known chromosomal aneuploidies (e.g., ancient trisomy 18 and/or trisomy 21 cases) will show

whether our extraction and amplification strategy in combination with CGH is a reliable tool for the detection of chromosomal imbalances in aDNA probes.

Acknowledgments

Parts of the projects were funded by the Universitäre Forschungsförderung, Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Project-Nr. 2001-685, and the Wilhelm-Roux-Programm, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg, Project-Nr. FKZ 5-24.

Literature Cited

- Gardner RJM, Sutherland GR (2004) *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling*, 3rd ed. Oxford, UK, Oxford University Press
- Herrmann B, Hummel S, eds (1993) *Ancient DNA. Recovery and Analysis of Genetic Material from Paleontological, Archaeological, Museum, Medical, and Forensic Specimens*. Berlin-Heidelberg-New York, Springer
- Hummel S, Herrmann B, Rameckers J, Muller D, Sperling K, Neitzel H, Tönnies H (1999) Proving the authenticity of ancient DNA by comparative genomic hybridization. *Naturwissenschaften* 86: 500–503
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman FM, Pinkel D (1992) Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258:818–820
- Kittler R, Stoneking M, Kayser M (2002) A whole genome amplification method to generate long fragments from low quantities of genomic DNA. *Analyt Biochem* 300:237–244
- Kogan SC, Doherty M, Gitschier J (1987) An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. Application to hemophilia A. *N Engl J Med* 317:985–990
- Marota I, Rollo F (2002) Molecular paleontology. *Cell Mol Life Sci* 59:97–111
- Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjöld M, Ponder BA, Tunnacliffe A (1992) Degenerate oligonucleotide-primed PCR: general amplification of target DNA by a single degenerate primer. *Genomics* 13:718–725
- Tönnies H, Müller D, Hummel S, Herrmann B, Sperling K, Neitzel H (1998) Chromosome analysis of a 262 years preserved fetus with multiple congenital malformations: first application of comparative genomic hybridization to ancient DNA. *Eur J Hum Genet* 6:86
- Tönnies H, Stumm M, Wegner RD, Chudoba I, Kalscheuer V, Neitzel H (2001) Comparative genomic hybridization based strategy for the analysis of different chromosome imbalances detected in conventional cytogenetic diagnostics. *Cytogenet Cell Genet* 93: 188–194
- Witt M, Erickson RP (1989) A rapid method for detection of Y-chromosomal DNA from dried blood specimens by the polymerase chain reaction. *Hum Genet* 82:271–274

Meckel the Younger and his Epistemology of Organic Form: Morphology in the pre-Gegenbaurian Age

Luminita Göbbel, Rüdiger Schultka

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Halle (Saale), Germany

Address for correspondence: Dr. Luminita Göbbel, Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Große Steinstraße 52, D-06097 Halle (Saale), Germany, Tel: ++49-3 45-5 57 17 04; Fax: ++49-3 45-5 57 17 00 E-mail: luminita.goebbel@medizin.uni-halle.de

Received: January 21, 2003; accepted: March 6, 2003

Key words: diversity, analogy, parallelism, inhibited development (arrest of development), evolution

Summary: The goal of our paper is to investigate Meckel's epistemology of organic form, based on study of his original publications. Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833) was one of the leading figures of German morphology in the early 19th century. Historiographic studies on morphology in this time period show, that biological research was largely preoccupied with questions about the relationship between form and function. Investigations into Meckel's epistemology of organic form can contribute to our understanding of the development of morphology in the pre-Gegenbaurian age.

I. Introduction

Meckel the Younger was one of the most well known German scientists in the first third of the 19th century. He was admired as the “German Cuvier” (see e. g. Schmid 1855, Beneke 1934), or the “restorer” of comparative anatomy in Germany because he “...had the richest knowledge of zootomy and made the largest contribution to present the facts in a scientific form.”¹ (Carus 1872, p. 607). Even if these comparisons exaggerate his fame, it is correct to say that his scientific results were important also internationally (e. g. Russell 1916, Beneke 1934, Schierhorn 1984). Moreover, his name is associated with the “law of parallelism”, and thereby

¹ German original: „... das reichste zootomische Wissen umfaßte und am meisten beitrug, die Tatsachen in eine wissenschaftliche Form zu bringen“.

with Romantic *Naturphilosophie* (e.g. Gould 1977). Regarding morphology during the Romantic era, it has become clear recently that the research programs on animal form were more complex than previously thought (e.g. Lenoir 1982, Nyhart 1995). They also in many ways influenced questions outside of the debate on evolution, such as for example “Structuralism” *versus* “Functionalism”, and have taken part in forming the current image of biological research (e.g. Russell 1916, Appel 1987, Asma 1996, Amundson 1998). To understand Meckel in this sense, means to investigate his approach to the relationship between form and function. The goal of our contribution is to explain the logic of Meckel’s *theorie* about animal form using his own publications.

II. Biography

Johann Friedrich Meckel the Younger (Figure 1) was born on October 17, 1781 in Halle an der Saale, Germany, into a family of famous physicians (Benecke 1934, Viebig und Schultka 1998). His grandfather Johann Friedrich Meckel the Older (1724–1774), a student of Albrecht von Haller (1708–1777), was Professor for Anatomy, Botany and Obstetrics in Berlin, and a member of the Royal Academy.

Meckel the Younger’s father, Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803), studied in Göttingen and Straßburg. From 1779 until his death he worked as a professor of Anatomy, Physiology, Surgery and Obstetrics in Halle. Philipp Meckel was above all active in medical practice. He made thousands of anatomical preparations, thereby enriching the collection inherited from his father, which became important teaching material.

Johann Friedrich Meckel the Younger often took part in his father’s medical practice, and was present at post-mortem examinations already as a child. He thereby learnt medicine, and in particular anatomy, already at an early age (Meckel 1806a). In addition, the already at this time famous Meckel Collection was housed at home. In 1795 Meckel the Younger started to study at the Domgymnasium in Magdeburg. From the autumn of 1798 he studied medicine at Halle University, where he listened to the lectures in anatomy and physiology given by his father and by Johann Christian Reil (1759–1813). The last two semesters (1801–1802) of his studies Meckel spent in Göttingen, where he heard both clinical and anatomy lectures by Heinrich August Wrisberg (1739–1808). Meckel was also taught comparative anatomy by Johann Friedrich Blumenbach (1752–1840). On April 8, 1802 he obtained a doctoral degree with a thesis on heart malformations: “*De cordis conditionibus abnormibus*”. Thereafter he visited Karl Friedrich Kiemeyer (1765–1844) in Tübingen, and also went to Würzburg and Vienna (Benecke 1934; Jahn 2002). The death of his father on March 17, 1803 put an end to his travels for a while, but in 1804 he re-

sumed his educational travels through Europe. Between 1804 and 1806 Meckel did research in Paris under the supervision of Cuvier in the Jardin des Plantes. Here he improved his knowledge of the natural sciences and came into contact with other contemporary scientists such as Étienne



Fig. 1. Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833). Original at the Dept. of Anatomy and Cell Biology, Halle-Wittenberg University.



Fig. 2. Title pages from “Handbuch der pathologischen Anatomie” (Meckel 1812), “Handbuch der menschlichen Anatomie” (1815), and “System der vergleichenden Anatomie” (1821).

Geoffroy Saint Hilaire (1772–1844), Jean-Baptiste de Lamarck (1744–1829), Alexander von Humboldt (1769–1859) and George Louis Duvernoy (1777–1855). During his stay in Paris, Meckel planned the translation of Cuvier’s five-volume “Leçons d’Anatomie comparée” (1800–1805), which he finished a few years later (1809–1810). Meckel didn’t just translate Cuvier’s “Leçons” into German, he also added results from his own research as well as new references.

Meckel the Younger became a full professor (Ordinarius) of Anatomy, Surgery and Obstetrics on March 9, 1808 at Halle University, where he would remain for the rest of his life. From 1810 and onwards, his work was focused on anatomy, but in addition he also lectured from 1810 to 1815 on *Zoologiam sive Historiam animalium* and *Historiam naturalem* in the faculty of philosophy in Halle.

Meckel’s anatomical collection as well as his handbooks on pathological, human and comparative anatomy were of great importance (Figure 2). The “Handbook of pathological anatomy”² (1812–1818) became the standard work on teratology in the 19th century. In his extensive “Handbook of human anatomy”³ (1815–1820), human embryology occupied the center stage. Through his “System of comparative anatomy”⁴ (1821–1833), Meckel presented facts from both medicine and the natural sciences of importance for the teaching of comparative anatomy. Both through the translation of Cuvier’s “Leçons” and through his “System”, Meckel’s morpho-

² German original: „Handbuch der pathologischen Anatomie“

³ German original: „Handbuch der menschlichen Anatomie“

⁴ German original: „System der Vergleichenden Anatomie“

genetic method influenced morphological research until the end of the 19th century.⁵

III. Meckel's scientific method

Already in 1806, Meckel saw the necessity of theoretical analysis in both medicine and the natural sciences. However, at the same time he demanded that research must be empirical and positivistic. Only the exact analysis of normal and pathological structures, as well as the definition of the relationships of these structures to each other and to their surroundings, can elucidate the functions of the organs (Meckel 1806a). Further methods of investigation, with which results on the function of organs can be gained, are experiments and the investigation of the same organ in different classes, families and genera of animals (1806a, p. 5). In his investigations on animal morphology, Meckel did not use experiments but included ontogeny and malformations into his research on "normal variations", in order to gain insight into the function, development and correlations of different organs and organ systems (Meckel 1806a, p. 6).

In his publications, Meckel kept a distance from the "abuse of speculations" of contemporary *Naturphilosophie* (Meckel 1815b, p. iii). The journal *Deutsches Archiv für Physiologie*, which Meckel edited between 1815 and 1832, was "especially devoted to observations and experiments"⁶ (Meckel 1815b, p. iii). Here he emphasized that science could only make progress in this way – through experience. Although he always recommended empiricism, his theory of organic form is not exactly free from speculations. He did, for example, assume a "life force" as a foundation for one of his "laws of development" (Göbbel and Schultka 2002; Jahn 2002).

In his *System of comparative anatomy*, Meckel subscribes to Cuvier's inductive method, but he also views the *abstraction* as an important part of scientific knowledge. The essence and laws of development of animal form are understood through comparison and abstraction of "individual parts and the different systems"⁷ (Meckel 1821, p. 3). The differences, or the diversity, is according to Meckel easy to deduce. The problem is to be able to see the similarities, or analogies, when they are hidden. This calls for "knowledge and judgement"⁸ (Meckel 1821, p. 350). The new methods of comparative anatomy consist of reducing the "actual phenomena"⁹, in all their diversity, to their commonalities, and thereby be able to erect certain

⁵ Carl Gegenbaur (1826–1903) used Meckel's translation of *Leçons d'Anatomie comparée* as well as the *System* as one of his main sources in all three editions (1859, 1870, 1898) of his textbook on the comparative anatomy of vertebrates.

⁶ German original: „vorzüglich der Beobachtung und dem Versuche gewidmet“

⁷ German original: „einzelnen Teilen und der verschiedenen Systeme“

⁸ German original: „Kenntnisse und Urteil“

⁹ German original: „vorhandenen Erscheinungen“

laws or regularities. In summary, the goal is to attain a “reduction of diversity into unity”¹⁰ (Meckel 1821, p. x). Meckel denied Geoffroy’s claim to be the discoverer of this “new” method of comparative anatomy, because according to Meckel the “unity of plan”¹¹ was known already earlier in both France and Germany (Meckel 1821, pp. xi–xii).

IV. “The law of analogy” or “the reduction of diversity into unity”

Analogy, just like *diversity*, can be shown in all relationships through comparison of the different parts and systems of an organism, as well as between different organisms (Meckel 1821, p. 351). Firstly, Meckel discussed the correspondences between the parts in a single animal (serial homology of parts). This kind of *analogy* is based on the symmetry as well as on the repetition or multiplication of parts; not only the right and left halves of the body are comparable with one another, but also the upper and the lower (1821, pp. 360–372). His views on *analogy* (homology) are on many points similar to those of Geoffroy, but the question who influenced who, remains open¹². Just like Geoffroy (see Rieppel 2001b), Meckel viewed organisms as compounds made up of parts, systems or – more generally – of organs that are *the same* or *analogous* (homologous in today’s usage), and “even when they show changes in form, composition and position”¹³, they are in essence made according to the same type (Meckel 1821, p. 372). The closer the organisms are related, the greater the similarity. Therefore, the type is easier to recognize in “animals of the same main group”¹⁴ than for all animals (Meckel 1821, p. 375). Meckel comes to the conclusion that there are *analogies* even between different classes which anatomically are quite far away from each other. Some of these similarities are based on functional similarity, such as the lungs of vertebrates and of some mollusks and some worms (Meckel 1821, Sp. 415).

Analogy (homology in today’s usage) between structures in different species is based not only on anatomical similarity (similar composition, size, form, position, connection of parts) but also on the type of development or “generality of developmental type”¹⁵ (Meckel 1821, p. 396). Thus *analogies* are also present in the development of different organs and organisms. The embryos of “higher” animals also show many developmental stages, which

¹⁰ German original: „Zurückführung der Mannigfaltigkeit auf Einheit“

¹¹ German original: „die Einheit des Planes“

¹² It is clear from Meckel’s publications, that he was no enemy of Geoffroy’s ideas. He just fought against Geoffroy’s claim to be the originator of these ideas (Meckel 1827).

¹³ German original: „sogar wenn sie Abänderungen in Hinsicht auf die Gestalt, Zusammensetzung, Lage zeigen“

¹⁴ German original: „Tiere aus derselben Hauptabteilung“

¹⁵ German original: „Allgemeinheit des Bildungstypus“

correspond to the “lower” animals. All organ systems show *analogies* between the development of “higher” animals and the “animal series”¹⁶ (in the sense of a *scala naturae*), because the development of the individual and of the animal series are ruled by the same laws (Meckel 1821, p. 415).

Similarly, normal and abnormal organisation are also ruled by the same general laws. Just like Geoffroy, Meckel also showed that the organs keep a certain position: No cases are known “where the lungs are in the abdominal cavity, the eyes on the limbs etc.”¹⁷ (Meckel 1821, p. 418). Geoffroy held the view, that the limits for the deviations are set by the anatomical connections of the arteries (Appel 1987; Rieppel 2001b). Meckel, on the contrary, thought that *inheritance* and *reproduction* were the reasons behind why species-specific characters were kept intact – also in the case of severe malformations.

The possibility of *reduction* or *analogy* lies, according to Meckel, also partly in the assumption that all organisms are rearrangements of a single organism. As the same force lies behind all animal forms, this assumption is not at all necessary to explain the presence of a “*general developmental type*” (1821, p. 474). In his argumentation about *analogies* and *generality of developmental type*, Meckel is a structuralist just like Geoffroy, even if he always questions the generality of Geoffroy’s laws (Meckel 1821, p. 21; 1827).

V. Meckel’s natural system and his concept of transformism

It was Meckel’s intention to replace Cuvier’s “Leçons” with his own *System*, so that the progress in anatomy and systematics of the animal kingdom could be reflected (Meckel 1821, p. vii). The chapter on the “diversity” of the animal kingdom is about his *natural system*. Here he discusses Lamarck’s transformism. Like Lamarck (Lefèvre 2001) Meckel interprets the “improvement”¹⁸ as caused by a transformation, but questions the existence of a complete animal series (*scala naturae*) (1821, pp. 17–18).

Species and *Races* (Varieties) are, according to Meckel, “natural collections”¹⁹ of organisms, while *genera*, *families*, *orders* and *classes* are created by “the abstraction” of human reason (1821, p. 61). Meckel uses mating as the criterion for species demarcation, thereby using Buffon as support. Species come into existence by “hereditary abnormality and degeneration”²⁰ from the genera (1821, pp. 62–63). He neither suggests a mechanism, nor a Creator, as responsible for this process, because it was the ori-

¹⁶ German original: „Tierreihe“

¹⁷ German original: „wo sich die Lungen in der Bauchhöhle, die Augen an den Gliedmaßen gebildet hätten u.s.w.“

¹⁸ German original: „Vervollkommnung“

¹⁹ German original: „natürliche Sammlungen“

²⁰ German original: „erbliche Ab- und Ausarten“

gin of animal form – developmental questions – which were the main questions in his research program, not the origin of species. And the goal was to demonstrate empirically the “generality of the developmental type”.

Meckel takes over Lamarck’s division into vertebrates and invertebrates, but places the cephalopods as a link between them. Like Lamarck, Meckel also starts his investigation of the animal series with the “lowest”, and finally comes to the “highest” animals. Meckel investigates the system and lists the characters of invertebrates and vertebrates, so that he can come to the question, “which of the different classifications that needs to be placed to the side or behind the other”²¹ (1821, p. 81). For him, it was the anatomical data which linked the animals to different classes.²² In accordance with this point of view, the monotremes and mammals share numerous anatomical traits – including mammary glands – and have to be classified together (Meckel 1826b) (Figure 3). All other naturalists interpreted the monotremes as forming an intermediate class between mammals, birds, and reptiles.

Meckel does not accept Cuvier’s idea that four different plans exist (1821, p. 67, 79–81). Although he also uses functional adaptations as the determining criterion for the diversity and systematics of some groups, for example insects and birds, Meckel was never a functionalist. A natural theology did not fit in with his morphogenetic concept and the “generality of the developmental type”.

In some places one gets the impression that Meckel’s *natural system* consists of “collections”²³ of organisms, which are descendents of one and the same “primordial phylum”²⁴ (1821, pp. 62–65). It seems that he had a concept of species undergoing change. In other places, he writes that it is only species within genera, families, at the most within classes, which can be derived from other species. We rather have a parallel evolution, i. e. the development of the classes runs in parallel and there is no genetic connection

²¹ German original: „welche der verschiedenen Einteilungen neben oder hinter einander zu stellen seien.“

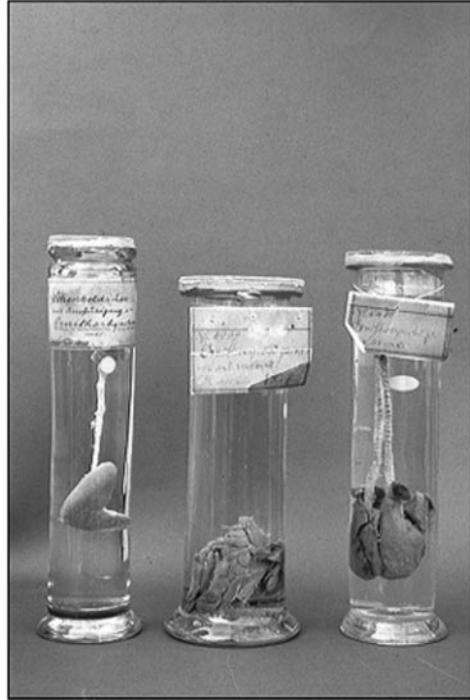
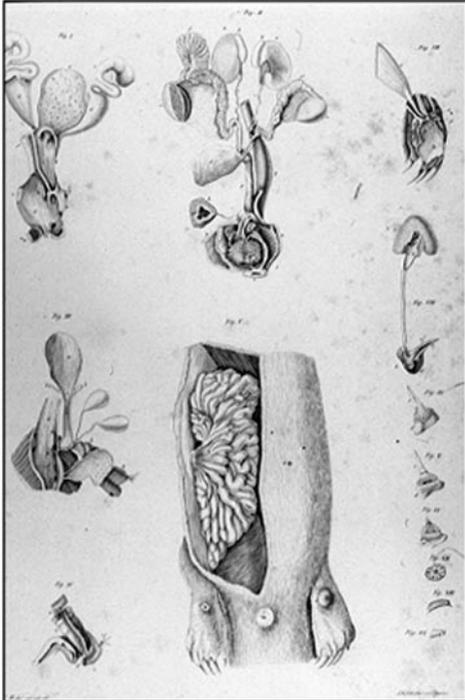
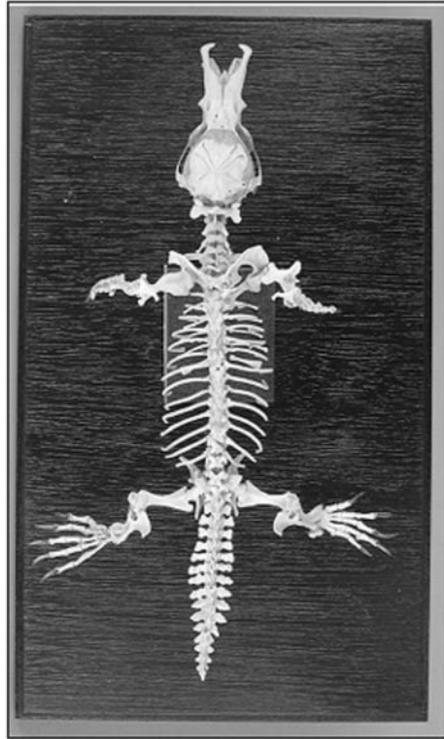
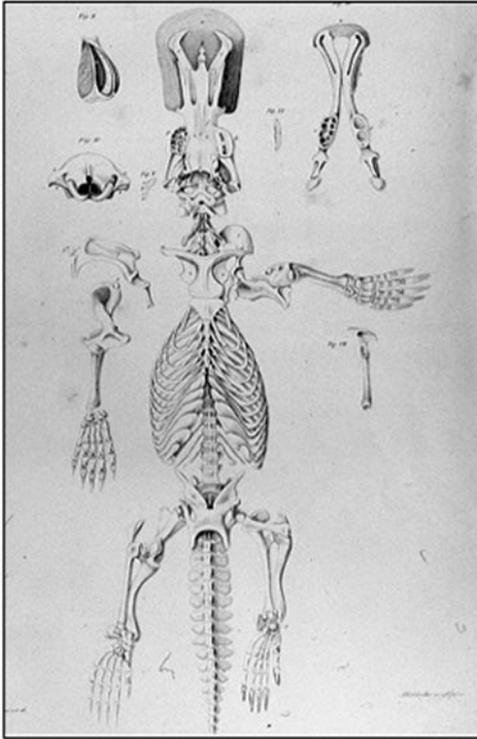
²² Meckel rejected the viviparity and oviparity as relatively unimportant for classificatory purposes (1826b).

²³ German original: „Sammlungen“

²⁴ German original: „Urstamm“

▶

Fig. 3. Drawings from Meckel’s monograph “Ornithorhynchi paradoxi descriptio anatomica” (1826b), in which he describes the anatomy of the platypus. Meckel demonstrated the existence of the mammary glands in the female platypus. To the right the original specimens in the Anatomy Collection of the Dept. of Anatomy and Cell Biology, Halle-Wittenberg University.



between species in different classes. Meckel's transformation and diversity of species is supported by several main and accessory principles. One is the multiple genesis of the animal nature, and the "composition of the animal substance"²⁵, and the property of organisms "to incorporate the changes which arise into the progeny"²⁶ (1821, p. 328–329); another a lawful developmental drive internal to the organisms which gives the transformations their directionality – from "lower" to "higher" organization. In addition, a fundamental principle behind the origin of new species, in Meckel's view, is "the mating of dissimilar individuals"²⁷ (1821, p. 328–329). An accessory principle behind the origin of species is the influence of the environment in the organisms. Changes which are caused by external influences, and which appear during development, are fixed through reproduction and heredity. Meckel counts heat, light, dryness and wetness, nutriment, as well as use and practice. Here he cites and accepts Lamarck's well known arguments (e. g. use and practice, inheritance of acquired characters) (1821, p. 345). Meckel agreed with Lamarck's principles of transformation, which resonated well with Meckel's concept of the "unity of the developmental type".

VI. The law of parallelism

For Meckel organisms consist of parts, and they are simpler the closer they are to their origin (1821, p. 274). To him development meant above all growth and connection of the parts into a whole. The idea that there exists a parallel between the levels of organisation during development and those in the animal series is there already in his first papers on comparative anatomy (Meckel 1806a, b). In the forward to the translation of the fourth volume of Cuvier's *Leçons* Meckel formulated very clearly the idea of a threefold parallelism²⁸ between embryonic development, the animal series, and malformations (Meckel 1810). Meckel does not only refer to Aristotle, but also to famous physiologists like Albrecht von Haller (1708–1777), William Harvey (1578–1657), Johann H. F. Autenrieth (1772–1835) and most of all to Kielmeyer (Meckel 1806b, p. 294; 1821, p. 409).

Meckel always tried to find *analogies* (homologies) between the embryonic stages of different organs and organ systems in "higher" animals and the adults of "lower" animals. Thereby he wanted to prove his law of parallelism by examples (Meckel 1811; 1820; 1821). But Meckel confused *similarity* with *identity*, and got lost in speculations. The law of parallelism

²⁵ German original: „Zusammensetzung der tierischen Substanz“

²⁶ German original: „entstandene Abänderung den Nachkommen einzuverleiben“

²⁷ German original: „die Begattung verschiedenartiger Individuen“

²⁸ The law of parallelism is called the "Meckel-Serres law" by Russell (1916). For more on this see Jahn (2002).

caused a great debate, which was made very lively by ironies, sometimes good-natured, sometimes not.²⁹ Meckel wrote that this “called forth anathema on the part of his enemies”³⁰ (Meckel 1821, pp. 409–414).

Although the parallelism turned out to be wrong (Gould 1977), Meckel’s embryological attempts became an important pillar for the foundation of embryology as a science (Lenoir 1982). Meckel had shown the way towards a historical view of embryology, because he held firmly to the transformational view. Through the homologisation – for example of the small intestine diverticulum (Meckel’s diverticulum) of the adult with the embryonic *Ductus vitellinus* (1809; 1815a), or of the Meckel’s cartilage with the first visceral arch (1820) – Meckel proved that comparative anatomy could make significant progress when founded on comparative embryology.

VII. The origin of the embryo and „irregular organisation“³¹

Meckel found malformations “more interesting than most changes in texture”³². He saw them as part of both the pathological and the comparative anatomy (Meckel 1812; 1821). Also the “harmless varieties”³³ should be seen as examples of abnormal organisation, because “all formations are the results of a force that works according to fixed laws”³⁴ (Meckel 1812, pp. v–vi). For Meckel, as for most scientists of the 18th and 19th centuries, this “life force” was necessary to explain the peculiarities of living matter at a time when physics, chemistry and biology could not yet handle this conceptually (see e.g. Lenoir 1982; Engels 1994). Meckel described this force as a “physical”, “active”, or “forming”³⁵ force. It is neither an external force, nor a principle. Meckel’s “physical force” – to be understood in a *reductionist* manner – lies in the embryo, in organic matter itself. When this force is at work, changes of substance occur (Meckel 1815c). Meckel put this “physical force” in concrete form, in that he characterized it as *Magnetism* or *Electricity* (Meckel 1821, p. 10). Sometimes he equaled the “force” with the “formative process”, which causes the “rapid growth, the fast sequence of different forms and newly arisen parts”³⁶ (Meckel 1821, p. 308). Quantitative and qualitative deviations of the “formative force” cause many kinds of malformations (Meckel 1812).

²⁹ Karl Ernst von Baer (1792–1876) for example, rejected both the idea of transformation and the law of parallelism ([1828]1999, pp. 200–219).

³⁰ German original: „das Anathema von Seiten seiner Gegner hervorrief“

³¹ German original: „regelwidrige Organisation“

³² German original: „interessanter als die meisten Texturveränderungen“

³³ German original: „unschädlichen Varietäten“

³⁴ German original: „alle Bildungen Resultate einer nach bestimmten Gesetzen tätigen Kraft“

³⁵ German original: „physische“, „tätige“, „bildende“

³⁶ German original: „das rasche Wachstum, die schnelle Folge verschiedener Formen und neu entstehender Teile“



Fig. 4. *Situs inversus viscerum totalis* (before 1770), Original specimen in the Anatomy Collection of the Dept. of Anatomy and Cell Biology, Halle-Wittenberg University.

Meckel understands the “formative history of the embryo”³⁷ as a dynamic process.³⁸ As the preformationists only “assumed mechanical influences”³⁹ to be responsible for embryonic development and malformations, Meckel rejected this view (1812, pp. 21–29). In his view, mechanical influences could only lead to “destruction or degeneration”⁴⁰, but not to malformations, because they are – despite their diversity – characterized by a certain regularity. The cause of these “regular”⁴¹ or “primordial”⁴² malformations, like a complete *Situs inversus* (Figure 4), must be sought in the “originally defect embryo”⁴³ (Meckel 1827). In analogy with the normal form, the “regular” malformations are hereditary (Meckel 1812).

³⁷ German original: „Bildungsgeschichte des Embryo“

³⁸ Meckel translated Caspar Friedrich Wolff’s (1734–1794) thesis *De formatione intestinorum* (1766–1768). Like Wolff, Meckel believed in the theory of epigenesis.

³⁹ German original: „mechanische Einwirkung annahmen“

⁴⁰ German original: „Zerstörung oder Degenerationen“

⁴¹ German original: „gesetzmäßigen“

⁴² German original: „ursprünglichen“

⁴³ German original: „ursprünglich fehlerhaften Keime“

If the diversity of animal form can partly be explained by environmental influences, these could also cause malformations. The question is, how much influence does the environment have on embryonic development? Meckel thought that it was limited. Environmental factors could only influence embryonic development at a certain period and then also cause malformations through inhibition of the formative process (Meckel 1812). Also in this context, Meckel emphasized the parallel between (embryonic) development, malformations and the animal series (Meckel 1821). Meckel had treated the problem of “inhibited development”⁴⁴ already in 1809, using the “Meckel diverticulum” as an example. Geoffroy also independently developed the concept “inhibited development” (“arrêt de développement”) (Appel 1987; Rieppel 2001b). Geoffroy thought he had proven the mechanical cause and its effect on organ development experimentally (Geoffroy 1827). In his view all malformations are due to mechanical causes. There was a conflict between the two scientists. Meckel defended his intellectual priority (Meckel 1826a, 1827). Geoffroy criticized the concepts “originally defect embryo” and “formative force” (Geoffroy 1827). Meckel answered by discarding his concept of a “formative force” and came to see “the original abnormality of the embryo as the only cause of all developmental deviations”⁴⁵ (Meckel 1827). Today we would say defect genetic information or mutation.

VIII. Conclusions

His stays in Paris and contacts with French scientists undoubtedly had a large influence on J. F. Meckel the Younger. Meckel brought the *empiricism* of Cuvier to Germany, and became the “German Cuvier”. However, he also saw the *abstraction* as a part of scientific knowledge. Although Meckel’s epistemology was permeated by the concept of a “life force”, he made no connections to theological explanations of organismic diversity. Cuvier’s epistemology, in which organic form is explained by *functional adaptation* (Appel 1987; Rieppel 2001a), played only a minor role for Meckel.

Meckel’s views on *analogy* (today homology) show both similarities and differences to those of Geoffroy. While for Meckel the main principle was the *analogy* of the “type of development”⁴⁶, for Geoffroy the “principe des connexions” and “principe de balancement” were very important. For both scientists, *inhibited development* and *parallelism* played important roles. Meckel’s structuralist epistemology concerning organic form did not

⁴⁴ German original: „Hemmungsbildung“

⁴⁵ German original: „die ursprüngliche Abnormität des Keimes als alleinige Ursache aller Bildungsabweichungen“

⁴⁶ German original: „Art der Entwicklung“

exclude an “evolution” of organisms. He accepted Lamarck’s theory of evolution and believed in the transformation of species. But he did not seek a mechanism of evolution, while the main goal of his research program was trying to prove the “generality of developmental type”. Meckel the Younger introduced the morphogenetic method into comparative anatomy.

Acknowledgements

We wish to express our sincere thanks to Dr. L. Olsson for translation of the German version of this paper. Our gratitude goes to the anonymous reviewer whose comments improved an earlier version of the manuscript.

References

- Amundson, R. (1998) Typology reconsidered: two doctrines on the history of evolutionary biology, *Biol. Philos.* **13**: 153–177.
- Appel, T. (1987) *The Cuvier-Geoffroy debate*, Oxford Press, Oxford.
- Asma, T. S. (1996) *Following form and function, A philosophical archaeology of life science*, Northwestern University Press, Evanston, Illinois.
- Beneke, R. (1934) *Johann Friedrich Meckel der Jüngere*, Max Niemeyer, Halle (Saale).
- Baer, K. E. von (1999) *Über Entwicklungsgeschichte der Thiere: Beobachtung und Reflexion, mit einer Einleitung herausgegeben von Olaf Breidbach. Nachdruck der Ausgabe Königsberg, 1828–1888*. Hildesheim, Olms-Weidmann.
- Carus, J. V. (1872) *Geschichte der Zoologie: bis auf Joh. Müller und Charl. Darwin*, Oldenbourg, München.
- Engels, E.-M. (1994) Die Lebenskraft – metaphysisches Konstrukt oder methodologisches Instrument? Überlegungen zum Status von Lebenskräften in Biologie und Medizin in Deutschland des 18. Jahrhunderts. In: Kanz, K. T. (ed) *Philosophie des Organischen in der Goethezeit – Studien zu Werk und Wirkung des Naturforschers Carl Friedrich Kielmeyer (1765–1844)*. Stuttgart. Steiner, pp 127–151.
- Gegenbaur, C. (1859) *Grundzüge der vergleichenden Anatomie*, Engelmann, Leipzig.
- Gegenbaur, C. (1870) *Grundzüge der vergleichenden Anatomie*, 2d ed., Engelmann, Leipzig.
- Gegenbaur, C. (1898) *Vergleichende Anatomie der Wirbelthiere*, Engelmann, Leipzig.
- Geoffroy Saint-Hilaire, É. (1827) Bemerkungen über einige Meinungsverschiedenheiten in der Theorie der Missgeburten, *Archiv für Anatomie und Physiologie* **2**: 328–334.
- Göbbel, L.; Schultka, R. (2002) Der Anatom Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. In: Hoßfeld, U., Junker, T. (eds) *Die Entstehung biologischer Disziplinen II*. Berlin. Wissenschaft und Bildung, pp. 303–328.
- Gould, S. J. (1977) *Ontogeny and Phylogeny*, Harvard Univ. Press, Belknap Press, Cambridge.
- Jahn, I. (2002) Das „Meckel-Serres-Gesetz“, sein Ursprung und seine Beziehung zu Evolutionstheorien des 19. Jahrhunderts. *Ann. Anat.* **184**: 509–517.
- Lefèvre, W. (2001) Jean Baptiste Lamarck (1744–1829), In: Jahn, I., Schmitt, M. (eds) *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München. Beck, pp 176–201.
- Lenoir, T. (1982) *The Strategy of Life*, Univ. Chicago Press, Chicago.
- Meckel, J. F. (1806a) Ueber die Schilddrüse, Nebennieren, und einige ihnen verwandte Organe, In: Meckel, J. F. *Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie*. Halle. Hemmerde und Schwetschke, pp 1–276.

- Meckel, J. F. (1806b) Fragmente aus der Entwicklungsgeschichte des menschlichen Foetus. In: Meckel, J. F. Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie. Halle. Hemmerde und Schwetschke, pp 277–381.
- Meckel, J. F. (1809) Ueber die Divertikel am Darmkanal, Deutsches Archiv fuer Physiologie. 9: 421–453.
- Meckel, J. F. (1810) Vorrede. In: G. Cuvier Vorlesungen über vergleichende Anatomie, Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I. F. Meckel, vierter und letzter Theil. Leipzig. Kummer, pp v–x.
- Meckel, J. F. (1811) Entwurf einer Darstellung der zwischen den Embryozuständen der höheren Tiere und den permanenten der niederen stattfindenden Parallele, Beyträge zur vergleichenden Anatomie 2: 1–60.
- Meckel, J. F. (1812) Handbuch der pathologischen Anatomie, 1. Bd., Reclam, Leipzig.
- Meckel, J. F. (1815a) Beitrag zur Entwicklungsgeschichte des Darmkanals, Deutsches Archiv fuer Physiologie. 1: 293–296.
- Meckel, J. F. (1815b) Vorrede. In: Meckel, J. F. (ed) Deutsches Archiv fuer Physiologie. Halle und Berlin. Hallesches Weisenhaus, pp. iii–viii.
- Meckel, J. F. (1815c) Handbuch der menschlichen Anatomie, Hallesches Weisenhaus, Halle und Berlin.
- Meckel, J. F. (1820) Handbuch der menschlichen Anatomie, 4. Bd., Hallesches Weisenhaus, Halle und Berlin.
- Meckel, J. F. (1821) System der vergleichenden Anatomie, 1. Bd., Renger, Halle.
- Meckel, J. F. (1826a) *Descriptio monstrorum nonnullorum cum corollariis anatomico-physiologicis: Accedunt tabulae aeneae VI*, Vohs, Leipzig.
- Meckel, J. F. (1826b) *Ornithorhynchi paradoxi* descriptio anatomica, Fleischer, Leipzig.
- Meckel, J. F. (1827) Ueber einige Punkte aus der Lehre von den Bildungsabweichungen, vorzüglich mit Bezug auf die beiden vorstehenden Aufsätze. Archiv fuer Anatomie und Physiologie 2: 335–345.
- Nyhart, L. K. (1995) *Biology takes Form – Animal Morphology and the German Universities 1800–1900*, University of Chicago Press, Chicago and London.
- Rieppel, O. (2001a) Georges Cuvier (1769–1832). In: Jahn, I., Schmitt, M. (eds) *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München. Beck, pp. 139–156.
- Rieppel, O. (2001b) Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772–1844). In: Jahn, I., Schmitt, M. (eds) *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München. Beck, pp. 157–175.
- Russell, E. S. (1916) *Form and Function, A Contribution to the History of Animal Morphology*, University Chicago Press, Chicago, London.
- Schierhorn, H. (1984) Johann Friedrich Meckel d.J. als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie. *Gegenbaurs morph. Jb.* 130: 399–439.
- Schmidt, O. (1855) *Die Entwicklung der vergleichenden Anatomie: Ein Beitrag zur Geschichte der Wissenschaften*, Fromman, Jena.
- Viebig, M., Schultka, R. (1998) Die Anatomen Meckel – Zur Genealogie einer halleschen Ärztefamilie, *Zeitschrift für Heimatforschung* 5: 1–32.
- Wolf, F. C. (1812) Über die Bildung des Darmkanals im bebrüteten Hühnchen. Uebersetzt und mit einer einleitenden Abhandlung und Anmerkungen versehen von Johann Friedrich Meckel, Rengersche Buchhandlung, Halle.

**Das wissenschaftliche Programm von
Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und
seine Bedeutung für die Entwicklung der
Wissenschaft vom Leben***

Luminita Göbbel und Rüdiger Schultka

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Große Steinstraße 52, D-06097 Halle (Saale)

Summary. Although Johann Friedrich Meckel the Younger was one of the most famous anatomists, his research work has been severely neglected in the recent historiographical literature on the German morphology. The goal of our study is to approach a general characterization of his research program. Our analysis reveals that Meckel introduced the Cuvierian empiricism in Germany, but he also considered the “Abstraktion” as a main component of the scientific knowledge. According to his epistemology on nascent organisms and transmutable species, both, variability and relatedness of the organic forms are important to the same degree. Meckel explicitly adopted the Jean-Baptiste de Lamarcks (1744–1829) evolutionary theories. Even though in Meckel’s discourse about diversity the Cuvierian notion of “functional adaptation” was preserved, the main goal of his research program was to demonstrate empirically the “Allgemeinheit des Bildungstypus”. For this purpose, he considered the entire variety of the animal kingdom: normal as well as abnormal organisms, adult specimens and above all embryos. Moreover, he believed that the abnormal development is due to the same laws as the normal development. He applied parallelisms to a new domain, the study of malformation. With Meckel’s researches on teratology, a new era in the analyses of the anomalies was opened. They became an integral part of the natural diversity and thus a highly exploited subject of biomedical researches. Meckel’s em-

pirical and epistemological writings on the embryology, comparative embryology, teratology, pathology, systematics and comparative anatomy have largely contributed to the foundation of the biological research.

Key words: J. F. Meckel the Younger – Morphology – Research program – Origin of organic form – G. Cuvier

Einleitung

Im deutschsprachigen Raum des frühen 19. Jahrhunderts entwickelt sich unter dem Einfluss der Naturphilosophie von Wilhelm Josef Schelling (1775–1854) sowie von naturgeschichtlichen und medizinischen Vorläufern die Morphologie, somit eine Wissenschaft, welche sich dafür engagierte, die zentralen philosophischen Geheimnisse der Natur zu klären (Nyhart 1995). Intellektuelle und linguistische Heterogenität in Form von Naturphilosophie, Romantizismus, Vitalismus, Vital-Materialismus, Kantianismus, Mechanismus und Teleomechanismus bis zur empirisch-positivistischen Entwicklungsmorphologie kommen in den publizierten Analysen zur deutschen Morphologie zum Ausdruck (Lenoir 1989; Nyhart 1995). Alle Forschungsprogramme, Richtungen und Schulen dieser Zeit sind mit der Faszination für Form, Funktion, Einheit des Planes und Metamorphose verbunden. Auch in institutioneller Hinsicht zeigt die Morphologie gewisse Heterogenität, denn das machtvolle Programm der Formforschung wird im Rahmen zweier Disziplinen praktiziert: Anatomie und Zoologie. Zu der Vielzahl der Form-Forscher, welchen es gelungen ist, in den Jahren von 1810 bis 1825 die Morphologie zum akademischen Forschungsgebiet zu entwickeln und sie zur Wissenschaft vom Leben zu erhe-

* Vortrag gehalten (L. Göbbel) am 22. März 2002 auf dem Symposium „Evolutionsbiologie: Von Meckel zum Genom“ anlässlich der 97. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Halle (Saale) vom 22. bis 25. März 2002.

Korrespondenz an: L. Göbbel



ben, gehört auch Johann Friedrich Meckel der Jüngere (Nyhart 1995).

Das Ziel unseres Beitrags besteht darin, das Forschungsprogramm Meckels anhand einer großen Anzahl von Originalschriften nachzuvollziehen. Dabei wird auf die Meckel-Cuvier-Beziehung eingegangen (Göbbel und Schultka 2002). In Paris lernte Meckel die Forschungsmethode von Georges Cuvier (1769–1832) und dessen wissenschaftliches Programm kennen, die so genannte „Design Analysis“ (Lauder 1982). Meckel wird auch als der „deutsche Cuvier“ bezeichnet. Folgende Fragen spielen in unserem Forschungsvorhaben eine wesentliche Rolle: Inwieweit ist die Cuviersche Epistemologie in Meckels Arbeitsmethodik und Erklärung der organischen Form verankert? Welches Erklärungsmodell hat Meckel für den Ursprung der organischen Form vertreten? Welche Wirkung hatte Meckels Denkansatz zur Formforschung auf die Entwicklung der Wissenschaft vom Leben?

Forschungsmethode und wissenschaftliche Leistungen von J. F. Meckel d. J.

Das wissenschaftliche Werk von Meckel lässt sich aus heutiger Sicht formal den Gebieten von menschlicher Anatomie und Pathologie, Missbildungslehre, Entwicklungsgeschichte, Embryologie, vergleichender Anatomie und Systematik zuordnen. Eine dichte Vernetzung von gebietsübergreifenden Problem- und Fragestellungen ist bei gründlicher Analyse seiner Schriften festzustellen. Meckels Argument ist, dass die praktische und theoretische Medizin nur durch empirische Forschung und Entwicklung einer Theorie der organischen Form fortschreiten kann. Diese Theorie der organischen Form stützt sich letztlich auf „die Chemie dem Wesen nach“ sowie Untersuchungen zu Physiologie, vergleichender Anatomie, vergleichender Embryologie und pathologischer Anatomie (Meckel 1806). In dieser Zeit verpflichtet er sich dem „design argument“ von Cuvier. Die im Jahre 1806 erschienenen Abhandlungen stellen Beispiele für den Cuvierschen Funktionalismus dar. Die erste Abhandlung hatte zum Ziel, die Funktionen zweier endokriner Drüsen, der Glandula thyreoidea und Glandula suprarenalis und eines lymphoepithelialen Organs, des Thymus, aufzuklären. Meckel (1806) stand unter dem Einfluss von Cuvier, denn nicht nur Korrelation der Organe, sondern auch das Vergleichen „[der] Lebensweise der verschiedenen Thiere“ sollen „irgend ein Resultat hervorgehen“ lassen.

Für Cuvier war die „Korrelation der Teile“ das Hauptprinzip für die Harmonie der organischen Ganzheit mit sich selbst und in Bezug auf die Umwelt (Appel 1987; Rieppel 2001). Abweichungen in der Vererbung, wie z. B. Missbildungen, waren für Cuvier einfach Zufälligkeiten, welche die Harmonie der Schöpfung in Frage stellen konnten, also überließ er sie seinen Schülern für die Untersuchung. 1806 schrieb Meckel: „Bald nach meiner Ankunft gab mir Herr Cuvier den Auftrag, einige Missge-

burten aus der zahlreichen Sammlung derselben, welche sich in dem Kabinett für vergleichende Anatomie befinden, zu öffnen. Einen der ersten, die ich untersuchte, war die, welche Buffon in seiner Naturgeschichte verkleinert abgebildet und beschrieben hat.“

Während seiner Studien in Paris plante Meckel die Übersetzung des fünfbandigen Cuvierschen Werkes *Leçons d'anatomie comparée*. In die Übersetzung der *Vorlesungen* geht er über Cuviers Auffassung von „Mannigfaltigkeit“ hinaus und schließt die Ontogenese ein (Meckel 1810).

Cuviers Arbeitsethik war „von einem strengen Protestantismus“ und „von einem ebenso strengen Empirismus“ durchdrungen (Rieppel 2001 a). Akkurate Beschreibung von zugänglichen „Fakten“ war seine Methode (Rieppel 2001 a). Und in der Tat fasste Meckel, wie sein Lehrer, die Forschung der organischen Form als Erfahrungswissenschaft auf, weshalb ihn seine Freunde den „deutschen Cuvier“ nannten (Göbbel und Schultka 2002). Die von ihm herausgegebene Zeitschrift *Deutsches Archiv für Physiologie* (1815–1823), die später als *Archiv fuer Anatomie und Physiologie* (1826–1832) erschien, diente der Förderung der empirischen Forschung der organischen Form (Meckel 1815).

Außerdem bestand ein großer Bereich des Werkes von Meckel aus systematischen und vergleichend-anatomischen Arbeiten. Hier sind die Schriften zur Anatomie und Systematik des Schnabeltieres zu erwähnen (Göbbel und Schultka 2002). Meckel ordnet die Monotremen als die „niedrigste“ Ordnung der Mammalia ein; 1824 entdeckt er, dass das weibliche Schnabeltier Milchdrüsen besitzt (Meckel 1826, 1827a). Damit hat er ein wichtiges Argument für seinen Standpunkt über die systematische Zuordnung der Monotremen zu den Mammalia geliefert, aber auch für wissenschaftliche Kontroversen gesorgt (Göbbel und Schultka 2002). Es war Meckels Absicht, die Cuvierschen Vorlesungen durch sein *System der vergleichenden Anatomie* zu ersetzen, um die inzwischen erreichten Erkenntnisfortschritte in Anatomie und Systematik des Tierreiches zu berücksichtigen. Er bemüht sich auch in diesem Falle, die Morphologie als autonome Wissenschaft darzustellen, in dem er ablehnt, Erklärungsprinzipien und Bildungsgesetze von der Philosophie vorschreiben zu lassen (Meckel 1821).

Erklärungslogik der organischen Form: Ursprung des Keimes und der „regelwidrigen Organisation“

Cuvier betrachtete das Problem des Ursprunges des Keimes als ein der Wissenschaft grundsätzlich nicht zugängliches Problem (Rieppel 2001 a). Er vertrat die Präformationstheorie und glaubte an die Artkonstanz (Rieppel 2001 a). Im Gegensatz zu Cuvier vertrat Meckel die Theorie der Epigenese. Meckel übersetzte auch die Abhandlung *De formatione intestinorum* (1766–1768) von

Caspar Friedrich Wolff (1734–1794). Zur Meckelschen Auffassung der Mannigfaltigkeit der tierischen Form gehören ebenso die Missbildungen. Von 1805 bis 1820 veröffentlichte Meckel mehrere Artikel zu teratologischen Problemen und verfasste das *Handbuch der pathologischen Anatomie* (Göbbel und Schultka 2002). Dadurch werden die Missbildungen zum ersten Male als Teil der Wissenschaft, hier der pathologischen Anatomie, berücksichtigt: „Die pathologische Anatomie ist die Lehre von der regelwidrigen Organisation“ (Meckel 1812). Zu dieser gehören „diejenigen Bildungen, welche selten und nur bei wenigen Individuen sich darbieten“ (Meckel 1812). Auch die unschädlichen Varietäten dürfen als regelwidrige Organisation betrachtet werden, da alle Bildungen „Resultate einer nach bestimmten Gesetzen thätigen Kraft“ sind (Meckel 1812, 1821). Ebenso wie seine Lehrer nimmt Meckel die Existenz einer innen existierenden wirksamen Lebenskraft an (Göbbel und Schultka 2002). Eine solche Kraft bezeichnete Meckel als „physische“ oder „bildende“ Kraft, legte aber in sie keinerlei vitalistischen Inhalt hinein (Meckel 1812, 1821). Die Genese der Missbildungen lässt sich nach Meckel (1812) durch Beobachtungen der normalen und abnormen Embryogenese erforschen. Mechanische Einwirkung konnten seiner Meinung nach nur zu „Zerstörung oder Degenerationen“ führen, aber keine Missbildungen, die eine gewisse Gesetzmäßigkeit in ihrer Mannigfaltigkeit erkennen lassen, hervorbringen (Meckel 1812, 1827b).

Die Ursachen der „gesetzmäßigen“ oder „ursprünglichen“ Missbildungen, wie z. B. von einem „vollkommenen *Situs inversus*“, sind nach Meckel (1812) schon vor „der Conception“ in den Keim gelegt. In seinen späteren Schriften über Missbildungen wird das Konzept von „bildender Kraft“ verworfen und durch „die ursprüngliche Abnormität des Keimes als allein Ursache aller Bildungsabweichungen“ ersetzt (Meckel 1827b). Heute würden wir von *fehlerhafter, genetischer Information* oder *Mutation* sprechen.

Meckel (1812) stellt fest, dass gewisse Missbildungen „aus einem Stehenbleiben des ganzen Organismus oder einzelner Organe auf einer früher normalen Bildungsstufe zu erklären seien.“ Die „Hemmungsbildung“ ist außerdem durch eine „krankhafte Disposition“ des Keimes, die „dazu ursprünglich vorhanden“ sein kann, zu erklären (Meckel 1812, 1827b). Meckels Ansatz zur Missbildungslehre erwies sich deshalb als sehr wichtig, weil dadurch das Tor zur Erforschung der Keimzellen und der Mechanismen der Entwicklung geöffnet wurde. Ein neues System über Fehl- und Missbildungen und neue Begriffe entstanden, die alten Konzepte erhielten einen neuen Inhalt.

Meckels natürliches System und das Konzept vom Transformismus

In jener Zeit kannte kein Wissenschaftler besser als Meckel die französische vergleichende Anatomie und damit

die damals in Paris zwischen George Cuvier und Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772–1844) diskutierten Fragestellungen (Appel 1987). Für Cuvier ist jede tierische Organisationsform für eine bestimmte Umgebung geschaffen und zweckmäßig – für eine perfekte Anpassung an diese Bedingungen – mit den entsprechenden Strukturen ausgestattet (Appel 1987). Die Cuvierschen vier *Grundbaupläne* sind deutlich voneinander getrennt. Die Funktion, die nach Cuvier dem Gesetz der Korrelation unterliegt, bedingt die Form (Appel 1987; Rieppel 2001 a). Dagegen ist nach Geoffroy Saint-Hilaire die Einheit des Typus das Grundprinzip der Morphologie (Appel 1987; Rieppel 2001 b). In der Reduktion der Mannigfaltigkeit der Erscheinungen auf die Einheit spielt die Funktion eine untergeordnete Rolle (Appel 1987; Rieppel 2001 b). Strukturen, die ähnliche Form haben oder auch nicht, die aber ihre relative Lage im gesamten Gefügesystem beibehalten, sind analog, sind dieselben Strukturen.

Für Meckel (1821) gibt es keine Form-Funktion-Trennung, sondern nur eine methodische Vorgehensweise. Unter Berücksichtigung der tierischen Form an und für sich sowie in Bezug auf die „physische Kraft“ lassen sich die „Gesetze der Mannigfaltigkeit und der Analogie“ ableiten (Meckel 1821). Das „Gesetz der Mannigfaltigkeit“ gründet sich auf die „außerordentlichen Verschiedenheiten, welche die organische Form überhaupt, und die thierische insbesondere darbietet“ (Meckel 1821). Meckel (1821) übernimmt die Einteilung von Lamarck in Wirbeltiere und Wirbellose und lehnt das Cuviersche System und die Annahme, dass sich vier verschiedene Grundbaupläne nachweisen lassen, ab. Nach Ansicht von Meckel (1821) können die Arten aus den Gattungen durch „erbliches Ausarten“ hervorgehen. An manchen Stellen gewinnt man den Eindruck, dass sein natürliches System „Sammlungen von Organismen“ darstellt, welche Nachfolger ein und desselben „Urganismus“ seien (Meckel 1821). An anderen Stellen lässt Meckel die Arten nur innerhalb der Gattungen, Familien und Klassen voneinander abstammen; es handelt sich eher um eine parallele Evolution im Sinne von Lamarck (Göbbel und Schultka 2002). Für das „erbliche Abarten und Ausarten“ hat er weder einen Mechanismus noch einen Schöpfer angenommen, denn nicht der Ursprung der Arten, sondern der Ursprung der organischen Form war die Hauptfrage seines Programms und das Hauptziel, die „Allgemeinheit eines Bildungstypus“ empirisch nachzuweisen (Meckel 1821). Dabei setzt er sich mit den Entwicklungskriterien und morphologischen Prinzipien wie „Analogie“ – heute Homologie – auseinander und erarbeitet eine positive Heuristik. Das Parallelismusgesetz spielt in seiner Epistemologie über den Ursprung der organischen Form ebenso eine wichtige Rolle (Göbbel und Schultka 2002; Jahn 2002).

Die „Analogie“ lässt sich in allen Beziehungen, wie die „Mannigfaltigkeit“, durch Vergleich verschiedener Teile desselben Organismus und der verschiedenen Organismen untereinander im „regelmäßigen und regelwidrigen

Zustände“ nachweisen, da „allen organischen und zunächst tierischen Bildungen ein Typus zum Grunde liegt“ (Meckel 1821). Wie Geoffroy Saint-Hilaire zeigt Meckel (1821) auch, dass die Organe eine gewisse Lage beibehalten: So sind keine Fälle bekannt, „wo sich die Lungen in der Bauchhöhle, die Augen an den Gliedmaßen gebildet hätten usw.“. Geoffroy Saint-Hilaire verwies darauf, dass die Grenzen der Abweichungen von den anatomischen Verbindungen der Arterien gesetzt werden (Rieppel 2001b); im Gegensatz dazu nahm aber Meckel (1821) die Vererbung und die Fortpflanzung als einzig an, wodurch immer – auch im Fall von schweren Missbildungen – die Artmerkmale beibehalten werden. Meckel ist in seiner Argumentation über Analogien wie É. Geoffroy Saint-Hilaire Strukturalist, obwohl er die Allgemeingültigkeit der Geoffroyschen Gesetze immer wieder in Frage stellt (Meckel 1827b).

Literatur

- Appel T (1987) The Cuvier-Geoffroy Debate. Oxford Press, Oxford
- Göbbel L, Schultka R (2002) Der Anatom Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. In: Hoßfeld U, Junker T (Eds) Die Entstehung biologischer Disziplinen II. Wissenschaft und Bildung, Berlin, S. 303–328
- Jahn I (2002) Das „Meckel-Serres-Gesetz“, sein Ursprung und seine Beziehung zu Evolutionstheorien des 19. Jahrhunderts. *Ann Anat* 184: 509–517
- Lauder VG (1982) Introduction. In: Russell ES (Ed) Form and Function. A Contribution to the History of Animal Morphology, 2nd ed. University Chicago Press, Chicago, London, pp XI–XIV
- Lenoir T (1989) The Strategy of Life – Teleology and Mechanics in Nineteenth-Century German Biology, 2nd ed. University Chicago Press, Chicago, London
- Nyhart, LK (1995) Biology Takes Form – Animal Morphology and the German Universities 1800–1900. University Chicago Press, Chicago, London
- Meckel JF (1806) Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie. Hemmerde und Schwetschke, Halle
- Meckel JF (1810) Vorrede. In: G. Cuvier Vorlesungen über vergleichende Anatomie, Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I. F. Meckel, vierter und letzter Theil. Kummer, Leipzig, S. V–X
- Meckel JF (1812) Handbuch der pathologischen Anatomie, 1. Bd. Reclam, Leipzig
- Meckel JF (1815) Vorrede. *Deutsches Archiv fuer Physiologie* Bd. 1(1): III–VIII
- Meckel JF (1821) System der vergleichenden Anatomie, 1. Bd. Allgemeine Anatomie. Renger, Halle
- Meckel JF (1826) *Ornithorhynchi paradoxi descriptio anatomico-anatomica*. Fleischerum, Lipsiae
- Meckel JF (1827a) Ueber die Brustdrüse des *Ornithorhynchus*. *Arch Anat Physiol* 2: 23–27
- Meckel JF (1827b) Ueber einige Punkte aus der Lehre von den Bildungsabweichungen, vorzüglich mit Bezug auf die beiden vorstehenden Aufsätze. *Arch Anat Physiol* 1: 335–345
- Rieppel O (2001a) Georges Cuvier (1769–1832). In: Jahn I, Schmitt M (Eds) Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits. Beck, München, S. 139–156
- Rieppel O (2001b) Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772–1844). In: Jahn I, Schmitt M (Eds) Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits. Beck, München, S. 157–175

Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und die moderne Teratologie*

Rudyard Klunker¹, Luminita Göbbel¹, Anette Musil², Holger Tönnies³ und Rüdiger Schultka¹

¹ Institut für Anatomie und Zellbiologie, Große Steinstraße 52, ² Institut für Pathologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Straße 14, D-06097 Halle (Saale), ³ Institut für Humangenetik, Humboldt-Universität, Charité Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin

Herrn Prof. Dr. med. W. Linß, Direktor des Institutes für Anatomie I der Friedrich-Schiller-Universität Jena mit herzlichen Glückwünschen zum 65. Geburtstag am 22. Juni 2002

Summary. Among other special topics Johann Friedrich Meckel the Younger concentrated his scientific researches on the systematic investigations of the human and animal malformations. He explored many samples which were part of his private anatomical collection. Today, the Institute of Anatomy and Cell Biology possesses a number of important teratological preparations which Meckel and his graduate students minutely investigated (e. g. the individuals to the Meckel, Klippel Feil and Hanhart syndrome). The goals of our studies are to identify the samples originating from the Meckel Collections, and to reinvestigate them with modern methods. Two objects (brainless malformation, Halle I, and neural tube defect, Halle II) were analysed by comparative genomic hybridization (CGH). These results obtained are published in Toennies et al. (2002).

Key words: J F Meckel the Younger – Teratology – Meckel Collections samples reinvestigation – Meckel's graduate students

Einleitung

Johann Friedrich Meckel d.J. richtete einen Großteil seiner wissenschaftlichen Arbeit auf die systematische Erforschung von menschlichen und tierischen Missbildungen (Schierhorn 1984; Sturm 1997; Schwarz 2000; Klunker et al. 2001 a, b; Göbbel et al. 2001). Als Basis diente ihm das umfangreiche Material seiner privaten anatomischen Sammlung, zu der auch etwa 3000 pathologisch-anatomische Präparate gehörten, unter diesen viele teratologische Stücke (Schultka 1999). Heute sind in den halleschen anatomischen Sammlungen etwa 360 Präparate zur menschlichen Teratologie zu finden, die aber nicht alle aus der Meckel-Ära stammen. Wir stellten uns die Aufgabe (Klunker et al. 2001 a, b), die z. T. in Vergessenheit geratenen Sammlungstücke wissenschaftlich neu zu erschließen, gezielt zuerst nach jenen menschlichen Präparaten zu fahnden, die von J. F. Meckel d.J. und seinen Schülern für Forschungszwecke herangezogen wurden, sie nach heutigen Gesichtspunkten zu ordnen und – unter Beachtung von historischen Aspekten – mittels modernen Verfahren, insbesondere von DNA-Analysen, auf genetische Ursachen zu untersuchen.

Für die Identifizierung wurde der Bestand an Präparaten neu aufgenommen. Diese wurden nachuntersucht, alle charakteristischen morphologischen Abweichungen erfasst und die Befunde mit den Ergebnissen, die von Meckel d.J., seinen Schülern und den Nachfolgern veröffentlicht wurden, verglichen. Noch vorhandene einschlägige Archivalien, Kataloge und z.T. erhaltene alte Etikettierung spielten ebenfalls eine wichtige Rolle. Einige Präparate wurden bereits röntgenologisch untersucht;

* Vortrag gehalten (R. Klunker) am 22. März 2002 auf dem Symposium „Evolutionsbiologie: Von Meckel zum Genom“ anlässlich der 97. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Halle (Saale) vom 22. bis 25. März 2002.

Korrespondenz an: R. Schultka





Abb. 1. Präparat Halle 1: „Hirnlose Missgeburt“, Feuchtpräparat im Glas, links, und außerhalb des Glases, rechts.

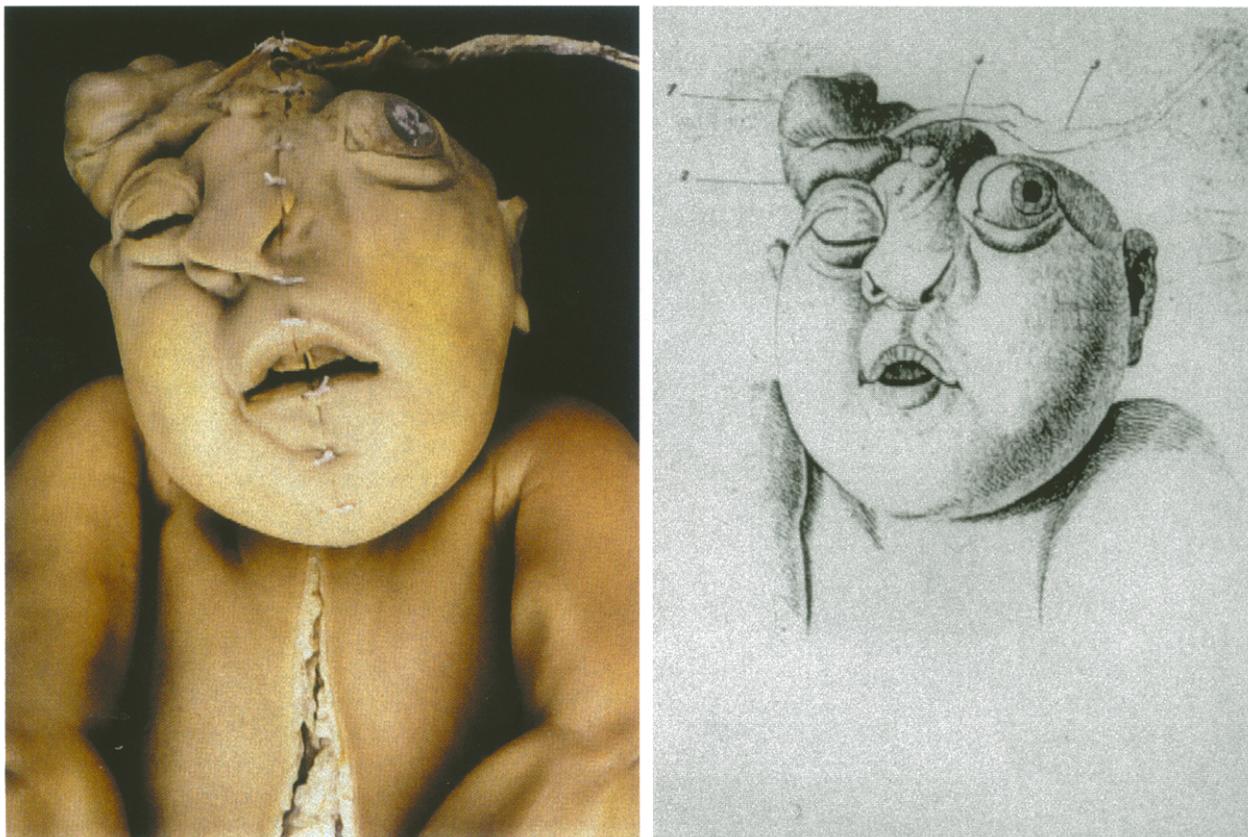


Abb. 2. Auffällig sind der überhäutete Hirnanteil und der Gewebsstrang am Kopf des Kindes. Vergleich von Präparat, links, und Abbildung aus Hohl (1828), rechts.

für die genetischen Analysen wurde DNA aus kleinen Materialproben von Nabelschnüren isoliert und mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) amplifiziert. Molekularzytogenetische Verfahren wie die Comparative Genomic Hybridization (CGH) kamen zur Anwendung (Tönnies et al. 1998; Hummel et al. 1999).

Durch Vergleiche mit den von Meckel d.J. und seinen Schülern minutiös beschriebenen und z.T. abgebildeten morphologischen Details konnten 84 Präparate eindeutig zugeordnet werden. 73 stammen aus der Meckel-Ära; 29 von ihnen sind Gegenstände von Dissertationen Meckelscher Schüler gewesen. Zu den wiederentdeckten Präparaten gehören die Sammlungstücke zur Dissertation von Meckel d.J., des Weiteren zum Meckelschen Divertikel und Meckel-Syndrom sowie weitere wertvolle Präparate zu seltenen Krankheitsbildern, bei denen es sich unter Beachtung moderner diagnostischer Bezüge u. a. um eine thanatophore Dysplasie, Osteogenesis imperfecta, ein Hanhart- und Klippel-Feil-Syndrom handelt (Klunker 2001 a, b). Meckel-Syndrom, thanatophore Dysplasie usw. liefen damals unter den Begriffen „Hemicephalie“ bzw. „Rachitis congenita“, Termini, die heute nicht mehr gängig sind. Die Krankheitsbilder sind für die teratologische Forschung von aktueller Bedeutung (Wiedemann et al. 1995; Leiber und Olbrich 1996; Witkowski et al. 1999).

Für erste Analysen an alter DNA (aDNA) stand Material von zwei Präparaten – als Halle 1 und Halle 2 bezeichnet – zur Verfügung. Sie wurden deshalb ausgewählt, weil sie morphologisch ähnliche Defekte aufweisen und die Kinder gleichen Geschlechts sind. In dieser Arbeit soll über die Kasuistik berichtet werden; die Ergebnisse zur DNA-Analyse sind im Symposiumsbeitrag von Tönnies et al. (2002) zu finden.

Präparat Halle 1: „Hirnlose Missgeburt“

Unter den Sammlungstücken befindet sich das Feuchtpräparat eines Mädchens mit Hirnschädelmissbildung (Abb. 1), das nach der Geburt noch knapp drei Tage gelebt hat und von Anton Friedrich Hohl (1789–1862), dem halleschen Geburtshelfer, klinisch untersucht und betreut wurde. Bei unseren Nachforschungen fanden wir die von Hohl (1828) verfasste Kasuistik: „Geschichte eines Microcephalen; seine Geburt, äußere Beschaffenheit und Erhaltung am Leben durch 70 ½ Stunde.“ Aus ihr konnten wir folgende wichtige Informationen zu Herkunft und Krankengeschichte des Kindes gewinnen: Das Mädchen wurde am 30. Juni 1827 in Dieskau im Saalkreis geboren. Es handelte sich um eine Steißlage. Aufgrund der Missbildung im Kopfbereich brachte man es am selben Tage nach Halle in die geburtshilfliche Klinik, wo Hohl die Betreuung übernahm. In den ersten Lebenstagen traten mehrere Krampfanfälle auf, wobei temporär die Spontanatmung aussetzte. Im weiteren Verlauf stellte sich eine spastische linksseitige Hemiparese ein. Das Kind starb am 3. Juli 1827, offenbar an den Folgen einer eitrigen Meningitis.

Um die Herkunft des Kindes noch näher zu ergründen, recherchierten wir in den Kirchenarchivalien der Gemeinde Dieskau, eines Vorortes von Halle (Kirchenbuch Dieskau 1815–1841, S. 261). Dabei stießen wir auf interessante familiengeschichtliche Details. Das Mädchen wurde als erste Tochter des Ehepaares Johann Peter Jauck und Johanne Marie Rosine Jauck geboren. Eine Taufe fand nicht statt. Im Kirchenbuch und auch in einer Fußnote der von Hohl (1828) veröffentlichten Kasuistik ist die Übergabe des Kindes an Meckel vermerkt. Die Schnittführung vom Kinn bis zur Symphyse und quer über das Abdomen oberhalb des Nabels lässt darauf schließen, dass das Kind seziiert worden ist. Allerdings wurden die Organe *in situ* belassen. Außerdem wurde, wahrscheinlich zu einem späteren Zeitpunkt, ein Medianschnitt durch den Kopf vorgenommen. Das am Präparateglas befestigte Etikett weist auf die damals gestellte Diagnose: „Hirnlose Missgeburt“. Der von Hohl (1828) angekündigte Meckelsche Sektionsbericht konnte aber weder in den halleschen Instituts- und Universitätsarchivalien noch in einer der damals gängigen Zeitschriften gefunden werden.

Morphologische Befunde

Die von uns durchgeführten Nachuntersuchungen lassen erkennen, dass sich die Missbildungen des Kindes auf den Kopf- und Halsbereich beschränken (Abb. 2). Ein typischer Hirnschädel ist nicht vorhanden. Statt dessen ragt ein prolabierter, überhäuteter Hirnteil auf der rechten Seite hervor; die linke Seite hingegen ist flach. Der Gesichtsschädel ist deformiert. Es besteht eine Protrusion des linken Bulbus oculi. Die Nase ist in der Frontalebene flach und weist eine Asymmetrie auf. Die Ohrmuscheln sind dysplastisch. Der Hals wirkt zu kurz. Röntgenologisch konnten im Bereich der Halswirbelsäule Wirbelbogendefekte im Sinne einer Dysraphie sowie segmentale Störungen gefunden werden (Abb. 3). Richtungweisend für die teratologische Diagnostik ist ein ca. 8 cm langer, fibröser Gewebsstrang, der am Hirnschädel befestigt ist (Abb. 2). Es handelt sich um Reste der Eihaut, auch als Simonartsches Band bezeichnet. Der Befund weist auf eine Amnionstrangsequenz (ADAM-Komplex [Amnion-Deformität, Adhäsionen, Mutilationen]), welche überwiegend sporadisch auftritt. Die Ursache lässt sich oftmals nicht ergründen. Bekannt sind Fälle mit familiär gehäuftem Vorkommen, was auf eine genetische Beteiligung schließen lässt (Witkowski et al. 1999).

Anton Friedrich Hohl (1789–1862)

In den halleschen anatomischen Sammlungen existieren weitere Hohlsche Präparate, die im Mittelpunkt von teratologischen Untersuchungen stehen.

A. F. Hohl (Abb. 4) gehört zu den bedeutenden Schülern von Johann Friedrich Meckel d. J.; zwischen beiden bestand ein aufrichtiges freundschaftliches Verhältnis. Einige wenige biographische Daten und Fakten seien deshalb an dieser Stelle gestattet (Göschel 1862; Hallisches Tageblatt 1862; v. Hecker 1880; Piechocki 1987).



Abb. 3. Wirbelbogendefekte an der Halswirbelsäule. Röntgenbild des Kopfes im anterior-posterioren Strahlengang.

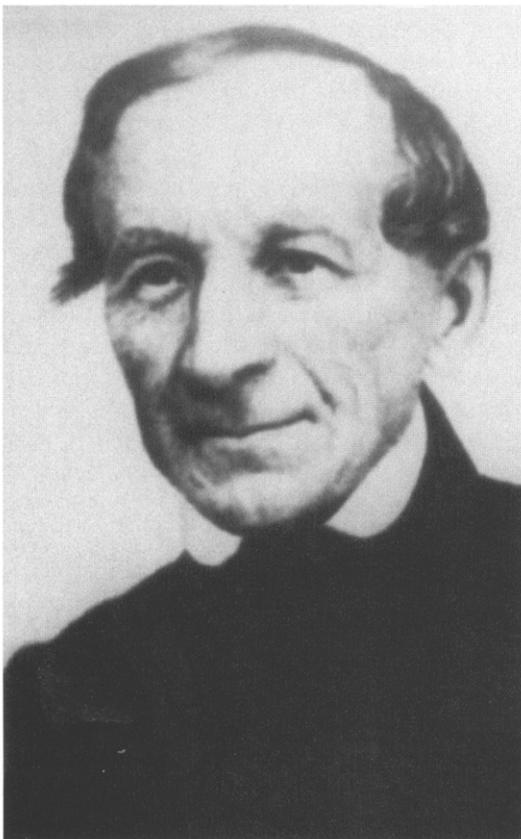


Abb. 4. Anton Friedrich Hohl (1789–1862), Professor für Geburtshilfe in Halle.

A. F. Hohl wurde am 17. November 1789 in Lobenstein (Thüringen) geboren. Nach dem Abitur studierte er zunächst Jurisprudenz in Leipzig. 1813 ließ er sich als Anwalt in seiner Heimatstadt Lobenstein nieder. Er fand eine Anstellung am Fürstenhofe Reuß-Lobenstein. Zum Fürstenehepaar (Limmer 1829) verband ihn eine tiefe Freundschaft. Nach dem Tode des Fürsten unterstützte dessen Frau die lang gehegten Bestrebungen Hohls, Medizin zu studieren, indem sie ihm ein außerordentliches Gehalt gewährte. 1824 kam Hohl nach Halle, um sich dem Medizinstudium zuzuwenden. Die berufliche Karriere verlief erfolgreich, denn nach verschiedenen Stationen berief man ihn 1834 in Halle als ordentlichen Professor für Geburtshilfe. 1840 übernahm er die Leitung der Geburtshilflichen Klinik. Hohl starb am 23. Januar 1862 im Alter von 72 Jahren an den Folgen einer Pneumonie.

1827 verteidigte Hohl seine unter Meckel entstandene medizinische Inauguraldissertation (Hohl 1827). Darin berichtet er über eine weibliche Missbildung mit „Microcephalie“. Die Dissertationspräparate – das Skelett und die Brusteingeweide eines Mädchens – sind auch heute noch im Sammlungsbestand vorhanden. Das Skelett misst eine Länge von 39 cm; auf dem dazugehörigen alten Etikett ist zu finden: „N. 1593, Hemicephalus, Münster ppt.“ Der Schädel ist klein. Im Okzipitalbereich befindet sich ein großer knöcherner Defekt. Im kraniozervikalen Übergang fehlt das typische Atlantookzipitalgelenk. Die Halswirbelsäule weist eine Rachischisis auf. Links ist eine Halsrippe vorhanden. Die oberen Brustwirbelkörper weisen ventrale Raphen im Sinne von sog. Hemivertebrae



Abb. 5. Präparat Halle 2: Weibliches Neugeborenes mit Neuralrohrdefekt, Feuchtpräparat; Röntgenbild, rechts, im anterior-posterioren Strahlengang.

auf. Die linke Scapula ist hypoplastisch und durch einen akzessorischen Knochen, ein sogenanntes „Os omovertebrale“, an der Wirbelsäule fixiert. Dadurch steht die linke Schulter höher als die der Gegenseite. Eine derartige Strukturierung wird als Sprengelsche Deformität bezeichnet. Die pathologisch-anatomischen Befunde entsprechen den morphologischen Kriterien des sog. Klippel-Feil-Phänotyps, gekennzeichnet u. a. durch Fehlbildungen des Achsenskelettes. Die Bezeichnung geht auf die Pariser Neurologen Maurice Klippel und André Feil zurück. Sie veröffentlichten ihre Untersuchungsergebnisse 1912, also 85 Jahre nach Hohls Dissertation!

Präparat Halle 2: Weibliches Neugeborenes mit Neuralrohrdefekt

Die morphologischen Untersuchungen dieses Präparates (Abb. 5) führen zu folgenden Befunden: Der Hirnschädel fehlt fast vollständig. Im Bereich der Okzipitalregion und der Halswirbelsäule findet sich eine dysraphische Störung. Der übrige Körper ist äußerlich unauffällig. Hinweise auf eine durchgeführte Sektion konnten nicht festgestellt werden. Röntgenologisch lassen sich am Präparat Wirbelbogendefekte diagnostizieren. Des Weiteren besteht eine massive Deformation der Halswirbelsäule im Sinne einer hochgradigen linkskonvexen Skoliose. Auffäl-

lig sind außerdem mehrere hyperdense Areale im Bereich der unteren Extremitäten, die zuallererst an osteogenetische Störungen denken lassen. Artefakte sind indes nicht auszuschließen.

Über Kind und Präparat konnten bislang keine weiteren Informationen ermittelt werden.

Schlussbemerkungen

Es konnte gezeigt werden, dass in den haleschen anatomischen Sammlungen bedeutsame Präparate existieren. J. F. Meckel d. J. und seine Schüler stellten sie in den Mittelpunkt ihrer Forschungen über Missbildungen. Die Präparate stellen historisch wertvolle Unikate und somit unersetzliche Zeitzeugen intensiver Meckelscher Arbeit dar. Sie haben keinesfalls ihren wissenschaftlichen Wert verloren; im Gegenteil, sie sind von aktuellem Interesse und veranlassen zu Untersuchungen mit Hilfe von modernen Verfahrenstechniken. Die Befunde zu den Präparaten Halle 1 und Halle 2 sind in Tönnies et al. (2002) zu finden.

Danksagung. Herrn Chefarzt Dr. med. R. Weingärtner, Leiter der Radiologischen Abteilung des St. Elisabeth-Krankenhauses Halle, danken wir herzlich für die Durchführung der röntgenologischen Untersuchungen, Herrn Pfarrer G. Baumgarten für die Einsicht in die Kirchenarchivalien der Gemeinde Dieskau, Herrn Dipl.-Historiker M. Viebig für wichtige Hinweise.

Literatur

- Göbbel L, Klunker R, Schultka R (2001) Das Einzigartige im Anatomie-Kabinett von Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833). *Ann Anat* 183 Suppl: 92–93
- Götschen A (1862) Anton Friedrich Hohl. In: Götschen A (Hrsg) *Deutsche Klinik. Zeitung für Beobachtungen aus deutschen Kliniken und Krankenhäusern*, Bd 14, Nr. 26. G Reimer, Berlin, S. 251–256
- Hallisches Tageblatt (1862) In: 63. Jg., Waisenhaus-Buchdruckerei, Halle, Nr. 22/1862, S. 107, Nr. 161/1862, S. 817–819, Nr. 163/1862, S. 829–830, Nr. 164/1862, S. 834
- Hecker v (1880) Anton Friedrich Hohl. In: *Allgemeine Deutsche Biographie*, 12. Bd., Duncker und Humblot, Leipzig, S. 704–705
- Hohl AF (1827) *De microcephalia*. Med Diss, Halle
- Hohl AF (1828) Geschichte eines Microcephalen; seine Geburt, äußere Beschaffenheit und Erhaltung am Leben durch 70 ½ Stunde. In: Niemeyer WH (Hrsg) *Zeitschrift für Geburtshilfe und praktische Medicin* 1. Bd. Buchhandlung des Waisenhauses, Halle, S. 173–188
- Hummel S, Herrmann B, Rameckers J, Müller D, Sperling K, Neitzel H, Tönnies H (1999) Proving the authenticity of ancient DNA by Comparative Genomic Hybridization. *Naturwissenschaften* 86: 500–503
- Klunker R, Musil A, Steinicke E, Schultka R (2001 a) The importance of Johann Friedrich Meckel the younger (1781–1833) for modern teratology – represented by original preparations of Meckel's collections at Halle (Saale). In: Vogel R, Fanghänel J, Koppe Th (Eds) *Aspects of Teratology*, vol 2. Tectum, Marburg, pp 167–171
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Schultka R (2001 b) Human-teratologische Präparate als Beispiele für das Einzigartige im Anatomie-Kabinett von Johann Friedrich Meckel d.J. (1781–1833). *Ann Anat* 183 Suppl: 107–108
- Leiber B, Olbrich G (1996) *Die klinischen Syndrome: Syndrome, Sequenzen und Symptomenkomplexe*, 8. Aufl. Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore
- Limmer KA (1829) *Kurze Uebersicht der Geschichte des Hochfürstlichen Hauses Reuß und dessen Besitzungen, mit genommener Rücksicht auf die übrigen Theile des Voigtlandes*. F Weber, Ronneburg
- Piechocki W (1987) Professor Anton Hohls segensreiches Wirken. In: *Aus der Geschichte der Saalestadt*. Neue Welt, 28. 02. 1987, Halle (UAH Rep. 40 A II 48)
- Schierhorn H (1984) Johann Friedrich Meckel d. J. als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie. *Gegenbaurs morph Jahrb* 130: 399–439
- Schultka R (1999) *Die hallese Anatomie und ihre Sammlungen – Ein Instituts- und Sammlungsführer*. Lau-Verlag, Reinbek
- Schwarz S (2000) *Die anatomische Privatsammlung der Anatomenfamilie Meckel unter besonderer Berücksichtigung ihres präparationstechnischen Profils*. Med Diss, Halle
- Sturm LB (1997) *Die humananatomische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu Halle (Saale) – ihre Geschichte und ihr Präparationsprofil unter den Direktoren Eduard d'Alton (1803–1854), Alfred Wilhelm Volkmann (1801–1877) und Hermann Welcker (1822–1897)*. Med Diss, Halle
- Tönnies H, Müller D, Hummel S, Herrmann B, Sperling K, Neitzel H (1998) Chromosome analysis of a 262 years preserved fetus with multiple congenital malformations: first application of comparative genomic hybridization to ancient DNA. *Eur J Hum Genet* 6: 86
- Tönnies H, Klunker R, Saar K, Göbbel L, Musil A, Schultka R (2002) Molekular-zytogenetische Analysen an alter DNA (aDNA) anhand von Präparaten der Meckelschen Sammlungen zu Halle (Saale). *Ann Anat* 184 Suppl: 4
- Wiedemann H-R, Kunze J, Grosse F-R (1995) *Atlas klinischer Syndrome für Klinik und Praxis*. 4. Aufl. Schattauer, Stuttgart
- Witkowski R, Prokop O, Ullrich E (1999) *Lexikon der Syndrome und Fehlbildungen – Ursachen, Genetik und Risiken*. 6. Aufl. Springer, Heidelberg

Johann Friedrich Meckel der Jüngere (1781–1833) – der bedeutende hallesche Naturforscher und Gelehrte*

Rüdiger Schultka und Luminita Göbbel

Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,
Große Steinstraße 52, D-06097 Halle (Saale)

*Herrn Prof. Dr. Dr. Dr. h. c. J.-H. Scharf, weiland Direktor des Anatomischen
Institutes der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu Halle (Saale),
mit herzlichen Glückwünschen zum 80. Geburtstag am 7. November 2001*

Summary. Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833) belongs to the famous scientists of the 19th century. His research work is enormous. Important termini e. g. diverticulum Meckelii, cartilago Meckelii, Meckel syndrome and Meckel Serres law reflect the scientific results obtained by Meckel. He worked as a professor of anatomy, pathology and zoology at the University of Halle, a town in the Central Germany. Meckel founded the scientific teratology. In the literature he is also referred to the German Cuvier. On 8 April 1802, J. F. Meckel defended his doctoral thesis “De cordis conditionibus abnormibus”. On occasion of the 200th anniversary of this event, we like to honor J. F. Meckel the famous German anatomist. Therefore, during the 97th session of the Anatomische Gesellschaft at Halle, a satellite symposium “From Meckel to genom” was held.

Key words: Johann Friedrich Meckel the Younger (1781–1833) – The famous German scientist – University of Halle – Symposium to Halle

Einleitung

Als sich am 31. Oktober 1933 der Todestag von Johann Friedrich Meckel zum 100. Mal jährte und die Universität Halle des großen Anatomen, Pathologen und Zoologen gedachte, schrieb der Pathologe Geh.-Rat R. Be-

neke, einer der besten Kenner der Meckelschen Historie, zur Erinnerung: „Vor hundert Jahren erlosch an diesem Tage mit ihm einer ihrer leuchtendsten Sterne. Heißgeliebt, hochverehrt, glühend gehasst und verunglimpft hat er diese Erde verlassen. Das Andenken des Menschen hat nur bei wenigen fortgelebt. Aber auch das Werk des Gelehrten, so wirkungsvoll es war, verliert sich bereits im Strome der Vergessenheit...“ (Beneke 1933). Diesem Strom wollen wir uns entgegenstellen und aufhalten, denn Johann Friedrich Meckel der Jüngere (Abb. 1) gehört zweifellos zu den bedeutendsten Naturforschern und Gelehrten des 19. Jahrhunderts (Beneke 1934; Meader 1937; Scharf 1960; Clark 1969; Schierhorn 1984). Gängige Termini wie Meckelsches Divertikel, Meckelscher Knorpel, Meckel-Syndrom und Meckel-Serres-Gesetz würdigen seine großen wissenschaftlichen Leistungen.

Am 8. April 1802, vor nunmehr 200 Jahren, verteidigte J. F. Meckel seine Dissertation „*De cordis conditionibus abnormibus*“ (Abb. 2). Dieses Ereignis ist Anlass und Verpflichtung zugleich, des großen halleschen Anatomen zu gedenken, der als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie (Schierhorn 1984) und als der deutsche Cuvier in die Wissenschaftsgeschichte eingegangen ist (Göbbel und Schultka 2002). Im Jubiläumsjahr zum 500-jährigen Bestehen der Universität Halle-Wittenberg ist die Gestaltung eines Satellitensymposiums „Evolutionsbiologie: Von Meckel zum Genom“ auf der 97. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Halle mit namhaften Wissenschaftlern eine Ehrenbezeugung an den hervorragenden Forscher und Gelehrten. Wir sind dem Vorstand sehr dankbar, dass wir dieses Symposium durchführen können.

Meckel wirkte an der halleschen Universität als ordentlicher Professor für Anatomie, Chirurgie und Ge-

* Vortrag gehalten (R. Schultka) am 22. März 2002 auf dem Symposium „Evolutionsbiologie: Von Meckel zum Genom“ anlässlich der 97. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Halle (Saale) vom 22. bis 25. März 2002.

Korrespondenz an: R. Schultka





Abb. 1. Johann Friedrich Meckel der Jüngere (1781-1833), Originalbild im Institut für Anatomie und Zellbiologie zu Halle (Saale).

burtshilfe, wobei er die letzten beiden Fachgebiete wenige Jahre nach seiner Berufung abgab, um sich ganz auf die Anatomie zu konzentrieren. Überdies war er ab 1812 Professor der Physiologie und Zoologie.

Einen ersten wichtigen Grundstein für die umfassende Forschungstätigkeit legte Meckel mit seiner Dissertation. Er geht auf Abweichungen in Lage, Anzahl und Gestalt des Herzens sowie der „Cordis mixtio laesa“ ein. Im ersten Teil beschreibt er einen Situs inversus viscerum thoracis, den er an einem der vielen Präparate der anatomischen Sammlung seines Vaters untersucht hat. Dieses Präparat ist in den Sammlungen des halleschen Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu finden und gehört ursprünglich zum Sammlungsbestand des Großvaters (Schwarz 2000; Sturm 1997). Zwei weitere Dissertationspräparate zeigen an der Pulmonalklappe 4 bzw. 2 Valvulae semilunares (Abb. 3).

Von größter Bedeutung ist Meckels „*Handbuch der pathologischen Anatomie*“, das in den Jahren von 1812 bis 1818 erschien (Abb. 4). Das Handbuch avancierte zum Standardwerk der teratologischen Forschung im 19. Jahrhundert. Mit dem Handbuch und vielen anderen Beiträ-

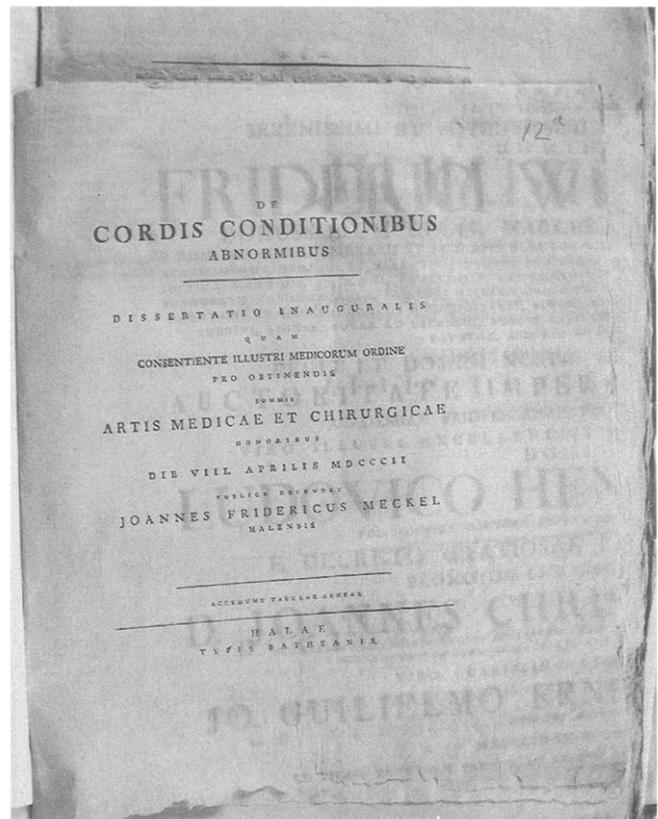


Abb. 2. Titelseite der Inauguraldissertation 1802, nach dem Exemplar des Universitätsarchivs zu Halle (Saale).

gen legte Meckel die Basis für eine wissenschaftlich begründete teratologische Forschung (Schierhorn 1984).

Nicht minder erfolgreich war seine forschersche Tätigkeit zur vergleichenden Anatomie. Er arbeitete in Paris bei Georges Cuvier (1769–1832), übersetzte dessen *Leçons* und schuf sein eigenes „*System der vergleichenden Anatomie*“ (1821–1833, Abb. 5). Meckel hat vieles zur Entwicklung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft beigetragen (Göbbel und Schultka 2002).

Mit dem „*Handbuch der menschlichen Anatomie*“ entstand in den Jahren von 1815 bis 1820 ein drittes großes Werk (Abb. 6), in dem er in einem umfangreichen Abschnitt die Embryologie des Menschen in den Mittelpunkt stellt. Wie andere Naturforscher interessierte er sich „für die evolutionären Auswirkungen der Entwicklung“ und trug so zur Entstehung der Rekapitulationstheorie bei (Mayr 2000).

Meckel war sowohl in den modernen als auch in den alten Sprachen zu Hause, so dass er bedeutsame Schriften in Latein veröffentlichte oder solche von anderen Autoren ins Deutsche übersetzte, u. a. die epoche machende Arbeit „*De formatione intestinorum*“ von Caspar Friedrich Wolff (1734–1794). Er verhalf damit der Theorie der Epigenese zum Durchbruch.

Viele seiner Publikationen wurden in Reils Archiv für die Physiologie veröffentlicht. Die Zeitschrift führte er als Archiv für Anatomie und Physiologie fort.

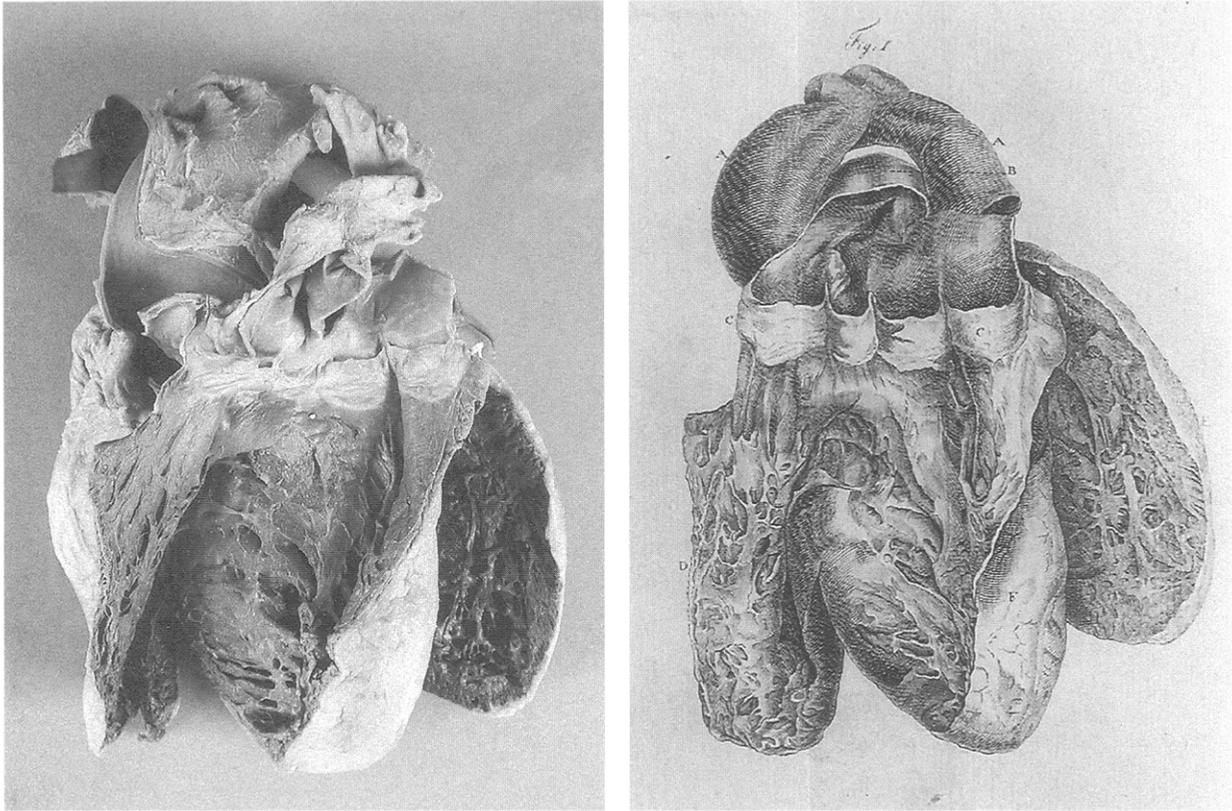


Abb. 3. Präparat der Dissertation von J. F. Meckel d. J., Valvulae arteriae pulmonalis quatuor, Original in den anatomischen Sammlungen zu Halle (Saale), links; Tabula II, Fig. 1 aus Meckel (1802), rechts.

Herkunft und Werdegang

Johann Friedrich Meckel d. J. stammt aus der berühmten Ärztesfamilie Meckel Edle von Hemsbach (v. Gellhorn 1933; Schierhorn und Schmidt 1969 a, b; Viebig und Schultka 1998, 2002). Der Chronik des Familienarchivars Otto von Gellhorn folgend, findet man Paulus Meckel als ersten in der Ahnenreihe. Er war im Dreißigjährigen Krieg Oberst zu Pferde, später nassauischer Amtmann. Die Linie führt zu Johann Philipp Meckel, der u. a. als Befehlshaber der Leibgarde zu Pferde beim Prinzen Wilhelm von Oranien diente. Wegen seiner Verdienste wurden er und sein Bruder Johann Kasimir in den Adelsstand erhoben. Sie erhielten, nach Erwerb der Ländereien Hemsbach, zu ihrem Namen das Prädikat von Hemsbach. Das Wappen wurde von der damals erloschenen Familie von Herbet übernommen. Johann Kasimir Meckel von Hemsbach setzte allein das neue Adelsgeschlecht fort. Die Stammreihe reicht dann über Generationen bis zu Johann Friedrich Meckel dem Älteren. Dieser und sein Bruder Georg Ludwig wurden in den Reichsritterstand mit dem Zusatz „Edle von Hemsbach“ erhoben. Mit J. F. Meckel d. Ä. beginnt die Anatomenreihe der Familie Meckel.

Johann Friedrich Meckel d. Ä. (1724–1774), ordentlicher Professor der Anatomie, Botanik und Geburtshilfe am Collegium medico-chirurgicum zu Berlin und Mitglied der Akademien der Wissenschaften zu Berlin, Paris und

Göttingen ist der Großvater des jüngeren Meckel (Schierhorn 1975). Er ist uns bekannt durch seine vorzüglichen Schriften zur Anatomie des N. trigeminus und N. facialis. Die Begriffe Cavum Meckelii für den Duraraum des Ganglion trigeminale, Ganglion Meckelii majus für das Ganglion pterygopalatinum und Ganglion Meckelii minus für das Ganglion submandibulare sind als Eponyme in der anatomischen Terminologie durchaus bekannt und im Falle des Cavum Meckelii gängig (Schierhorn 1975). Der ältere Meckel war Meisterschüler von Albrecht von Haller (1708–1777).

Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755–1803), Sohn des älteren Meckel und Vater von Johann Friedrich Meckel dem Jüngeren, setzte die Anatomenreihe der Familie Meckel fort. Er war wie sein Vater ein ausgezeichneter Fachmann. Er studierte in Göttingen und Straßburg und erwarb 1777 den Doktorgrad mit seiner Arbeit „De labyrinthi auri contentis“. Ph. Meckel arbeitete mit Quecksilberinjektionen und gefrorenen Objekten, um das Innenohr zu untersuchen. Während eines Studienaufenthaltes in London erhielt er von John Hunter (1728–1793) das Angebot, dort tätig zu werden. Im Hallischen patriotischen Wochenblatt vom 17. März 1804 ist darüber zu lesen, dass dies der Generalchirurg Schmucker, ein Freund des älteren Meckel, erfahren und es Friedrich II. von Preußen mitgeteilt haben soll. Sofort erging der Auftrag, Philipp Meckel die Professur an der halleischen Universität anzutragen, denn – so Friedrich der Große – einen so

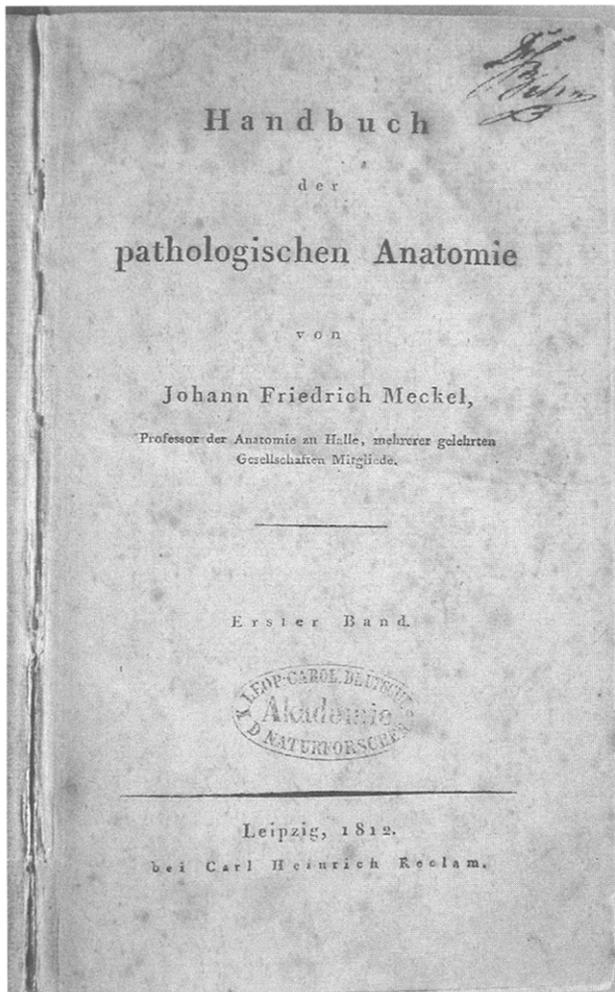


Abb. 4. Titelseite des Handbuches der pathologischen Anatomie, nach dem Exemplar der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zu Halle (Saale).

geschickten jungen Mann, der einen solchen Vater zum Lehrer gehabt, dürfe man dem Auslande nicht überlassen. 1777 erfolgte die Ernennung zum Professor für Anatomie, Chirurgie und Geburtshilfe an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Halle, aber erst 1779 kam er in die Saalestadt. Ph. Meckel war gerade 22 Jahre alt. Den „Gipfel anatomischer Leidenschaft“ (Voss 1952/53) erreichte er, als er schriftlich bestimmte, dass sein Körper nach dem Tode sezirt, skelettiert und sein Knochengestüst in einem eigenen Schrank aufbewahrt wird. Als Ph. Meckel am 17. 3. 1803 starb, beklagte die Universität zu Halle den „höchst empfindlichen und fast unersetzbaren Verlust durch den Tod unsers im Inlande und Auslande verehrten Herrn Geheimrath Meckel! – Ein so frühes Hinscheiden eines Mannes, der eben so oft in den Hütten der Armen, als in den Häusern der Reichen, und den Schlössern der Fürsten als ein heilbringender Retter und Helfer erschien, ist ein öffentlicher Verlust und ein Gegenstand einer allgemeinen patriotischen Trauer...“ (HPW, 19. 3. 1803). Nach testamentarisch verfügter Sektion und Skelettierung wurde „der Uiberrest seines Körpers“ am 21. 3. 1803 im Bogen 76 des Stadtgottesackers

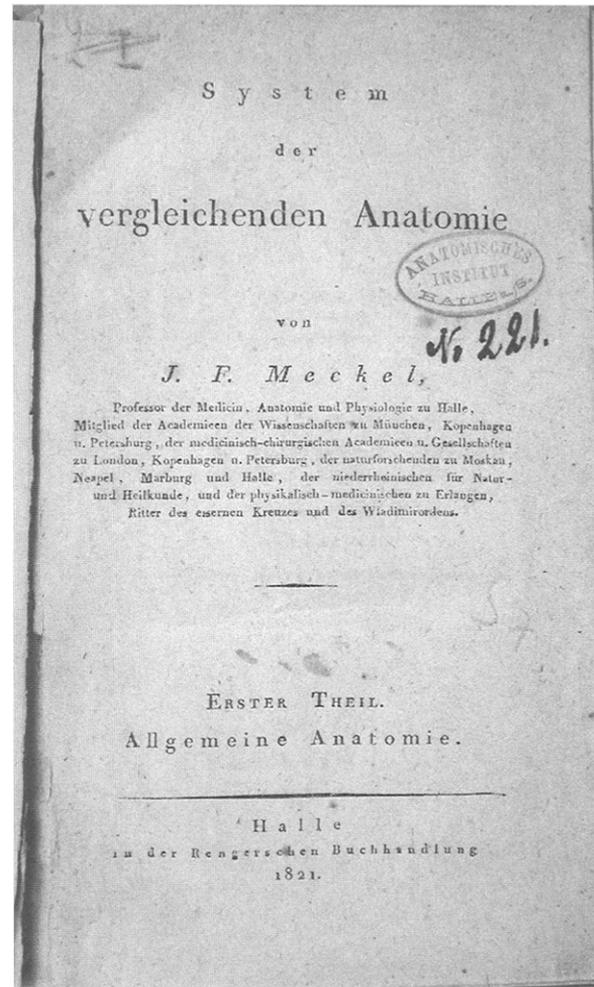


Abb. 5. Titelseite des Systems der vergleichenden Anatomie, nach dem Exemplar des Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu Halle (Saale).

im Beisein seiner Familie bestattet. Meckels Skelett befindet sich hingegen in den anatomischen Sammlungen zu Halle. Im Sterberegister der ev. Gemeinde „Unser Lieben Frauen“ zu Halle findet man eingetragen: „... war 23 Jahr in Halle, stiftete viel Gutes und wurde am 21. März auf hies. Gottesacker der Uiberrest seines Körpers beygesetzt.“ Anlässlich des 1. Todestages von Ph. Meckel schrieb Johann Christian Reil im Hallischen patriotischen Wochenblatt vom März 1804 über ihn: „Sein eigentliches Fach, die Anatomie, liebte er mit Enthusiasmus. Er kannte kein anders Idol neben ihr. Sein Lieblingsaufenthalt war ihm die Gallerie seiner Todten, wie dem Dichter ein romatisches Tal...“ In seiner ärztlichen Tätigkeit war Philipp Meckel sehr erfolgreich und tüchtig, insbesondere als Geburtshelfer. 1797 war er zur Entbindung der Zarin Maria Fedorowna in St. Petersburg.

Ph. Meckel war zweimal verheiratet. Aus erster Ehe ging Johann Friedrich Meckel d. J. als einziger Spross hervor. Er wurde am 17. Oktober 1781 in Halle in der Brüderstraße geboren; seine Mutter, Johanna Charlotta Lauer, starb 1 Jahr nach seiner Geburt. Ph. Meckel heiratete in zweiter Ehe Theresia Christiane Catharina Jetzke.

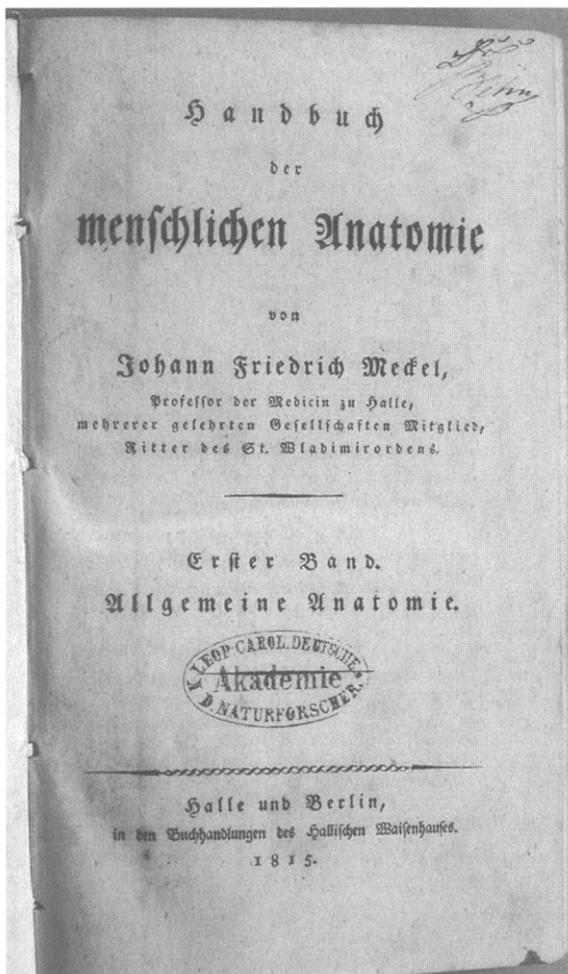


Abb. 6. Titelseite des Handbuches der menschlichen Anatomie, nach dem Exemplar der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zu Halle (Saale).

Sie übernahm fortan die Erziehung des kleinen Johann Friedrich. Aus der 2. Ehe sind übrigens 9 Kinder hervorgegangen, darunter Albrecht August Meckel, Anatom und Rechtsmediziner in Bern, dessen Sohn Johann Heinrich, der fünfte Anatom in der Anatomendynastie Meckel, als Professor für pathologische Anatomie in Berlin wirkte.

Nach den Angaben Benekes wurde Johann Friedrich Meckel d.J. intensiver häuslicher Unterricht zuteil. Freundschaftliche Verbindungen zu hochgestellten und gebildeten Persönlichkeiten dürften für die Entwicklung des Knaben von großer Bedeutung gewesen sein. Zum Freundeskreis gehörten u. a. der Arzt und Physiologe Johann Christian Reil (1759–1813), der Universitätskanzler August Hermann Niemeyer (1754–1828) und der Botaniker Karl Polykarp Joachim Sprengel (1766–1833). Insbesondere mit Reil bestanden zeitlebens enge freundschaftliche Kontakte (Scharf 1960). Die Ausbildung Meckels setzte sich an der Domschule zu Magdeburg fort, wo er 1798 das Abitur ablegte. Im Winter 1797/98 begleitete Johann Friedrich seinen Vater nach St. Petersburg. Nach dem Abitur schloss sich das Studium der Medizin in Halle und Göttingen an und wurde mit der Promotion

1802 abgeschlossen. In Göttingen hörte er Vorlesungen bei Heinrich August Wrisberg (1739–1808) und Johann Friedrich Blumenbach (1752–1840). Die vergleichend-anatomischen Vorlesungen Blumenbachs weckten in Meckel, wie er es selbst zum Ausdruck brachte, „die Liebe zur Naturforschung überhaupt, insbesondere aber zur vergleichenden Anatomie und Physiologie...“ (Meckel 1822). Meckel scheint aber nicht nur der zielstrebig arbeitende Student gewesen zu sein, sondern, wie es Schierhorn (1984) in Anknüpfung an Beneke (1934) treffend formuliert, ein dem frohen Studentenleben zugetaner flotter Bruder Studio.

Den intensivsten Einfluss auf den jungen Meckel nahm wohl der anatomische Unterricht seines Vaters und die akademische Ausbildung unter J. Ch. Reil (Beneke 1934). Meckel hat in der halleschen klinischen Schule „Kranke aller Art untersuchen und die vielen frühen Beobachtungen von Normalabweichungen anstellen können...“ (Schierhorn 1984).

Studienreisen führten ihn nach Würzburg und Wien und nach dem Tode seines Vaters nach Paris, um bei Cuvier dessen Forschungsmethode und wissenschaftliches Programm kennen zu lernen. Im Jardin des Plantes fand er für seine vor allem vergleichend-anatomischen Studien ein gewaltiges Untersuchungsmaterial vor (Göbbel und Schultka 2002). Meckel lernte, wie man ein derartiges Material systematisch bearbeitet. Außerdem knüpfte er wichtige Kontakte zu Naturforschern von Rang. Zu ihnen gehörten Alexander von Humboldt (1769–1859), Jean-Baptiste de Lamarck (1744–1829) und Étienne Geoffroy Saint-Hilaire (1772–1844). 1804 wurde er zum außerordentlichen Professor, also in jener Zeit, als Justus Christian Loder (1753–1832) in Halle als Anatom wirkte, 1808 schließlich zum Professor für Anatomie berufen und übte sein Amt bis zu seinem Tode in Halle aus. Berufungen nach Jena, Würzburg und London lehnte er ab (Beneke 1933). Am 31. Oktober 1833 starb Meckel nach langer Krankheit. Er wurde auf dem Friedhof St. Bartolomäus beigesetzt, wo auch seine Ehefrau Friederika Wilhelmina geb. von Kleist ihre letzte Ruhe fand (Schierhorn und Schmidt 1969 c).

Meckel d.J. war ein Wunder von Fleiß, Gründlichkeit und Scharfsinn. Auf Vollständigkeit und Genauigkeit bedacht, machte er am liebsten alles selber. Meckel war ein ausgesprochener Makroskopiker (Beneke 1934).

Dass Meckel d.J. die anatomische Familientradition leidenschaftlich fortsetzte, beweist nicht zuletzt der Sammlungsbestand, der bis um 1830 in 30 Jahren harter Arbeit auf etwa 12 000 Sammlungsstücke angewachsen war (Schultka 1999). Den Grundstock der Sammlung legte J. F. Meckel d. Ä.; Philipp Meckel baute sie auf etwa 3 500 Präparate aus (Sturm 1997; Schwarz 2000). Meckel d. J. fügte dem Kabinett drei Fünftel des gesamten Bestandes zu, insbesondere den vergleichend-anatomischen (zootomischen) Teil. Der Meckelsche Sammlungsbestand umfasste drei Bereiche: den menschlich-, pathologisch- und vergleichend-anatomischen Bereich. Sie lassen sich auch heute noch nachweisen, aber nicht mehr in dem ur-

sprünglichen Umfang. Inzwischen konnten bislang von den über 300 in den Sammlungen existierenden teratologischen Präparaten weit über 80 als Original-Meckel-Präparate nachgewiesen werden, darunter auch die Dissertationspräparate.

In seiner wissenschaftlichen Arbeit und in der Beschaffung seines Untersuchungsmaterials war Meckel d.J. unermüdlich. Das Ergebnis ist ein gewaltiges Werk, welches die naturwissenschaftliche Forschung nicht nur in Deutschland, sondern auch weit über die Landesgrenzen hinaus entscheidend beeinflusste und befruchtete.

Danksagung. Für die Wiedergabe der Titelblätter der Dissertation und der Handbücher von J. F. Meckel d.J. in den Abb. 2 bis 4 und 6 danken wir herzlich dem Universitätsarchiv sowie der Bibliothek der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina.

Literatur

- Beneke R (1933) Ein althallisches Forscherleben. Zur Erinnerung an Johann Friedrich Meckel. In: Stadtarchiv Halle, Familienarchiv, Nr. 2586
- Beneke R (1934) Johann Friedrich Meckel der Jüngere. Max Niemeyer, Halle (Saale)
- Clark OE (1969) The Contributions of J. F. Meckel, the Younger, to the science of Teratology. *J Hist Med all Sci* 24: 310–322
- Gellhorn O v (1933) Die berühmte hallische Anatomenfamilie Meckel von Hemsbach. *Ekkehard, Mitt-Bl dtsh geneal Abende (Halle/Saale)* 9: 212–213, 233–234
- Göbbel L, Schultka R (2002) Der Anatom Johann Friedrich Meckel d. J. (1781–1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. In: Hoßfeld U, Junker T (Hrsg) *Die Entstehung biologischer Disziplinen II. – Wissenschaft und Bildung*, Berlin
- HPW (Hallisches patriotisches Wochenblatt) – 17. 3. 1803, 19. 3. 1803, 17. 3. 1804, 24. 3. 1804
- Mayr E (2000) *Das ist Biologie. Die Wissenschaft des Lebens*. Spektrum, Heidelberg Berlin
- Meader RG (1937) The Meckel dynasty in medical education. *Yale J Biol Med* 10: 1–29
- Meckel JF (1802) *De cordis conditionibus abnormibus. Dissertatio inauguralis*. Halae Typis Batheanis
- Meckel JF (1822) *Anatomisch-physiologische Betrachtungen und Untersuchungen*. Waisenhaus, Halle
- Scharf JH (1960) Johann Christian Reil als Anatom. *Nova Acta Leopoldina N. F.* 22: 51–98
- Schierhorn H (1975) Johann Friedrich Meckel (1724–1774). *Anat Anz* 137: 221–256
- Schierhorn H (1984) Johann Friedrich Meckel d. J. als Begründer der wissenschaftlichen Teratologie. *Gegenbaurs morph Jahrb* 130: 399–439
- Schierhorn H, Schmidt R (1969 a) Beitrag zur Genealogie und Kraniologie der Familie Meckel. *Anat Anz* 125 Suppl: 591–599
- Schierhorn H, Schmidt R (1969 b) Demonstration zur Genealogie und Kraniologie der Familie Meckel. *Anat Anz* 125 Suppl: 793–795
- Schierhorn H, Schmidt R (1969 c) Bericht über die Exhumierung von Johann Friedrich Meckel d. J. und seiner Gemahlin auf dem Friedhof Halle-Giebichenstein. *Anat Anz* 124: 394–402
- Schultka R (1999) *Die hallesche Anatomie und ihre Sammlungen – Ein Instituts- und Sammlungsführer*. lau-verlag, Reinbek
- Schwarz S (2000) *Die anatomische Privatsammlung der Anatomenfamilie Meckel unter besonderer Berücksichtigung ihres präparationstechnischen Profils*. Med Diss, Halle
- Sturm LB (1997) *Die humananatomische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu Halle/Saale – ihre Geschichte und ihr Präparationsprofil unter den Direktoren Eduard d’Alton (1803–1854), Alfred Wilhelm Volkmann (1801–1877) und Hermann Welcker (1822–1897)*. Med Diss, Halle
- Viebig M, Schultka R (1998) *Die Anatomen Meckel. Zur Genealogie einer halleschen Ärztesfamilie*. Gursky, Halle (Saale)
- Viebig M, Schultka R (2002) *Zur Genealogie der Anatomen-Familie Meckel*. *Anat Anz* 184 Suppl: 5
- Voss H (1952/53) *Der Gipfel anatomischer Leidenschaft. In memoriam Philipp Friedrich Theodor Meckel 1755–1803*. *Anat Anz* 99: 328–332

Molekular-zytogenetische Analysen an alter DNA (aDNA) anhand von Präparaten der Meckelschen Sammlungen zu Halle (Saale)*

Holger Tönnies¹, Rudyard Klunker², Kathrin Saar³, Luminita Göbbel², Anette Musil⁴ und Rüdiger Schultka²

¹Institut für Humangenetik, Humboldt-Universität Berlin, Charité Campus Virchow-Klinikum, Augustenburger Platz 1, D-13353 Berlin, ²Institut für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Große Steinstraße 52, D-06097 Halle (Saale), ³Mikrosatellitenzentrum, Max-Delbrück-Centrum, Humboldt-Universität Berlin, Robert-Rössle-Str. 10, D-13125 Berlin, ⁴Institut für Pathologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Magdeburger Straße 14, D-06097 Halle (Saale)

Summary. In this report, we present first results of molecular cytogenetic analyses by comparative genomic hybridization (CGH) on ancient DNA (aDNA) of two newborns preserved in the Meckel Collections. The goal of the analyses was the exclusion of a chromosomal imbalance accounting for the described malformations of the individuals. Comparative genomic hybridization (CGH) is a well proven molecular cytogenetic approach for genome-wide analysis of chromosomal gains and losses in DNA samples without preparing chromosomes of the test sample.

Ancient DNA was extracted from the remaining umbilical cord, labeled and investigated for chromosomal imbalances by CGH. Both genomic aDNA probes showed a normal copy number karyotype. Additional molecular genetic experiments on these aDNAs were tested to follow up the question whether different other genetic investigations are possible on further samples of the Meckel Collections.

Key words. Ancient DNA – Meckel Collections – Comparative genomic hybridization – Polymerase chain reaction

* Vortrag gehalten (H. Tönnis) am 22. März 2002 auf dem Symposium „Evolutionsbiologie: Von Meckel zum Genom“ anlässlich der 97. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Halle (Saale) vom 22. bis 25. März 2002.

Korrespondenz an: H. Tönnies

Einleitung

Der Begriff alte DNA (aDNA) bezieht sich auf DNA, welche aus nicht-lebenden klinischen, musealen, archäologischen oder paläontologischen Präparaten gewonnen werden kann (Hermann et al. 1994). Das Alter des Probenmaterials kann zwischen einigen wenigen und mehreren tausend Jahren variieren. In der Literatur sind verschiedene Untersuchungen an alter DNA beschrieben (Übersicht Marota et al. 2002). Diese reichen von der Untersuchung ausgestorbener Tierarten (Higuchi et al. 1984) über Analysen an aDNA von Insekten als Bernsteininklusionen (DeSalle et al. 1992) bis hin zur Analyse von Mumien-DNA (Pääbo et al. 1985). Als Methoden zur genetischen Analyse von aDNA werden in der Literatur neben quantitativen molekulargenetischen Methoden wie Southern Blot auch die aDNA-Sequenzierung nach Klonierung und PCR der aDNA Fragmente beschrieben. Erste erfolgreiche molekular-zytogenetische Analysen an aDNA mittels Comparative Genomic Hybridization wurden 1999 in unserem Labor durchgeführt (Tönnies et al. 1998; Hummel et al. 1999).

In den Meckelschen Sammlungen ist eine große Anzahl verschiedener Präparate menschlichen Ursprungs asserviert, darunter auch fehlgebildete Feten. Die Gründe für angeborene Fehlbildungen können vielfältig sein. In der Hälfte aller Fälle sind die Ursachen für die vorhandenen Fehlbildungen gänzlich unbekannt. Für eine Reihe von Fehlbildungen sind monogene Ursachen, für einen geringeren Anteil teratogene Noxen ursächlich, wie etwa



Alkohol- oder Medikamentenabusus zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Schwangerschaft.

In etwa 10 bis 15% aller Fälle mit angeborenen Fehlbildungen werden chromosomale Aberrationen als ursächlich angenommen. Diese chromosomalen Veränderungen können unterschiedlicher Natur sein. Sie reichen von Aneuploidien, d. h. dem Zugewinn bzw. Verlust eines ganzen Chromosoms in allen oder einem Teil der Zellen, bis hin zu kleineren chromosomalen Imbalancen wie Deletionen oder auch partiellen Duplikationen z. B. als Folge von Translokationen.

An asserviertem Gewebe sind konventionelle oder molekular-zytogenetische Analysen an Metaphasechromosomen zum Nachweis von Aberrationen nicht möglich, da kein proliferierendes Gewebe zur Verfügung steht. Mit Hilfe der Comparative Genomic Hybridization (Kallioniemi et al. 1992) hingegen können chromosomale Imbalancen nachgewiesen werden, wenn sie in der Mehrzahl der Zellen des untersuchten Gewebes vorliegen und eine Größe von 10 Mb nicht unterschreiten.

Im Folgenden sollen erste Ergebnisse der genetischen Analysen von zwei Asservaten aus den Meckelschen Sammlungen zu Halle (Saale) vorgestellt werden. Hauptfragestellung der Untersuchungen war der Ausschluss bzw. Nachweis einer vorliegenden Chromosomopathie als Ursache für die vorliegenden Fehlbildungen (Klunker et al. 2002). Des Weiteren ermöglichten die genannten Proben, spezielle Extraktions- und Analysemethoden anzuwenden und weiterzuentwickeln, die als Standardprotokolle zur Analyse alten Probenmaterials auch künftig herangezogen werden sollen.

Material und Methoden

Die im Folgenden als Halle 1 und Halle 2 benannten Asservate wurden während ihrer Lagerzeit in unterschiedlichen Lösungen asserviert. Halle 1 wurde durchgehend in Weingeist (Ethanol) gelagert, während Halle 2 nach anfänglicher Lagerung in Weingeist in ungepuffertes Formalin überführt wurde. Aus dem vorliegenden Gewebe (0,5 bis 1 cm Nabelschnur) beider Asservate konnten jeweils drei unabhängige aDNA-Extraktionen unter Verwendung eines modifizierten Phenol/Chloroform-Extraktionsprotokolls durchgeführt werden. Zur Probenanreicherung wurde eine Polymerase-Kettenreaktionen mit degenerierenden Primern (DOP-PCR) angewendet (Telenius et al. 1992). Die amplifizierte aDNA (Test-DNA) als auch eine hochmolekulare Kontroll-DNA wurden mittels Nick-Translation markiert, indem fluoreszenzmarkierte Nukleotide enzymatisch in die einzelsträngigen DNA-Fragmente inkorporiert wurden.

Anschließend konnten Test- und Kontroll-DNA im gleichen Mengenverhältnis (je etwa 200 ng) gemischt und auf normale männliche Metaphasechromosomen hybridisiert werden (Abb. 1; Tönnies et al. 2001). Nach computergestützter Karyotypisierung und Messung der Fluoreszenzintensitäten wurden die Intensitätsquotienten von Grün zu Rot über die Längsachse aller Chromosomen berechnet und in Form einer Kurve (Ratioprofil) neben den Ideogrammen der Chromosomen dargestellt (Abb. 1). Überschreitet der Ratioprofilverlauf die so genannten Schwellenwerte, erscheint ein Balken neben den Ideogrammen. Dieses Ratioprofil gibt somit Informationen über den Gewinn oder Verlust von euchromatischem Material in der Test-DNA. Nach der CGH-Analyse wurde eine Geschlechtsbestimmung der aDNAs mittels PCR durchgeführt. Die PCR-Analyse der aDNA beruhte auf der Amplifikation einer 130 bp langen alphoiden Sequenz aus dem X-Chromosom und einer 149 bp langen repetitiven Sequenz aus dem Y-Heterochromatin (Kogan et al. 1987; Witt et al. 1989).

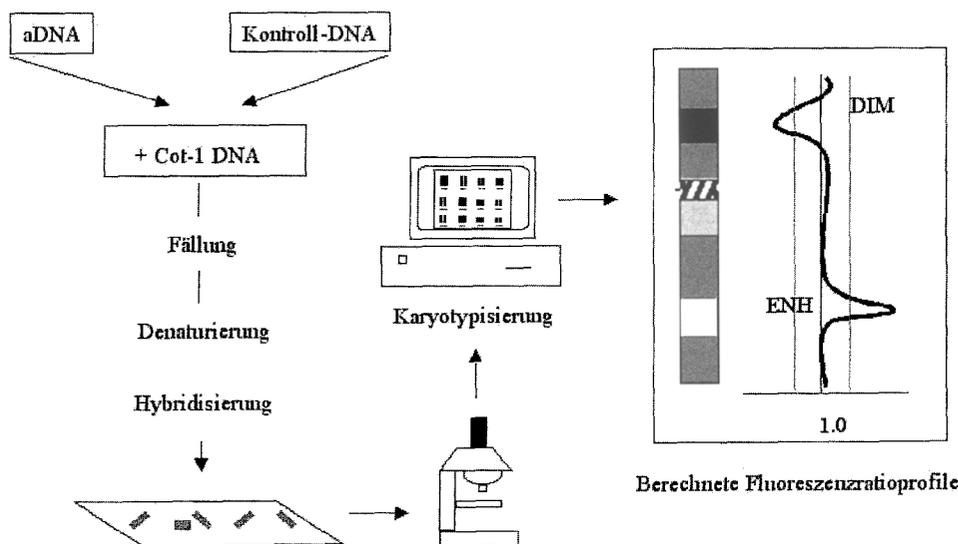


Abb. 1. Schematische Übersichtsdarstellung des Prinzips der Comparative Genomic Hybridization. Markierte Test- sowie markierte Kontroll-DNA werden unter Zusatz von unmarkierter Cot-1 DNA auf normale Metaphasespreitungen hybridisiert. Nach Bildaufnahme und Karyotypisierung erfolgt die digitale Quantifizierung der Fluoreszenzverhältnisse für jedes homologe Chromosom. Das Ergebnis der Einzelpunktmessungen über die Längsachsen der Chromosomen wird in Form eines Ratioprofils dargestellt. Schwellenwertüberschreitungen zeigen einen Verlust (DIM = engl. vermindert) bzw. einen Zugewinn von euchromatischem Material (ENH = engl. vermehrt).

Ergebnisse

Da die isolierte aDNA-Menge je Extraktion aufgrund der Degradation über die lange Lagerzeit für die geplanten CGH-Experimente zu gering war (<50 ng), mussten DOP-PCR-Amplifikationen durchgeführt werden. Diese

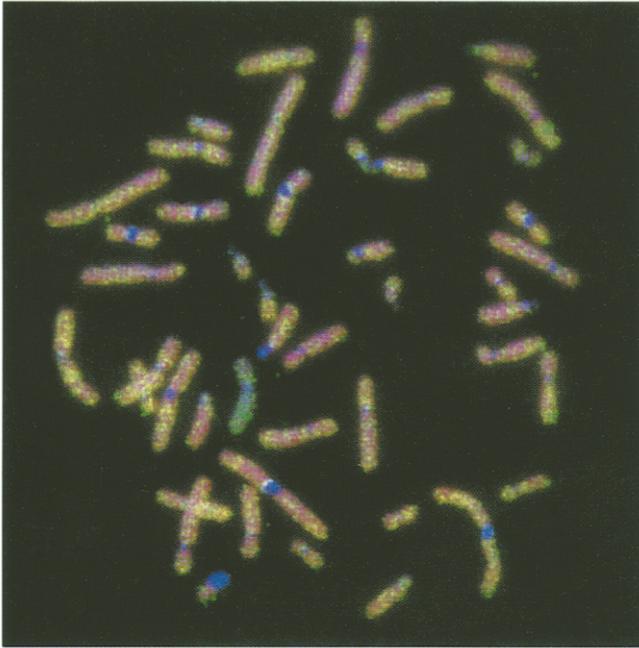


Abb. 2. Metaphasespreitung nach CGH-Hybridisierung mit markierter männlicher Kontroll- (rot) und Test-DNA (Halle 1, grün) unter Suppressionsbedingungen. Deutlich ist das granuläre Hybridisierungsmuster der Test-DNA über den Chromosomen zu erkennen.

erbrachten ausreichend Ausgangsmaterial in einer Fragmentgröße von 200 bis 800 bp. Nach Markierung der DNA mittels Nick-Translation konnte das Material auf normale Metaphasechromosomen hybridisiert werden. Das Hybridisierungsmuster der aDNA von Halle 1 ist in Abb. 2 als Überlagerungsbild dargestellt. Deutlich ist das granuläre Hybridisierungsverhalten der grünmarkierten Test-aDNA zu erkennen. Nach Karyotypisierung ergaben die Ratioprofile aller Chromosomen jedoch keinen Hinweis auf eine chromosomale Imbalance (Ratioprofildaten nicht gezeigt). Die Auswertung von Halle 2 hingegen zeigte ein deutlich homogeneres Hybridisierungsverhalten und somit auch gradlinigere Ratioprofilverläufe (Abb. 3). Auch hier konnte ein unauffälliger Karyotyp ermittelt werden. Profilabweichungen in den heterochromatischen Chromosomenbereichen (zentromernah) haben keine genetische Signifikanz und sind somit von der Bewertung auszuschließen (Kallioniemi et al. 1992).

Da die gonosomale Konstitution alter Asservate erfahrungsgemäß mittels CGH nur selten erfolgreich nachgewiesen werden kann (eigene Daten), wurden X- und Y-spezifische PCR-Amplifikationen durchgeführt. Das Amplifikationsprodukt für die X-chromosomale alphanoidale Sequenz konnte mittels PCR eindeutig in den aDNA-Proben nachgewiesen werden (Abb. 4). Die Y-spezifische heterochromatische Sequenz hingegen konnte nur in der männlichen Kontrolle amplifiziert werden. Die aDNA Proben zeigten hierfür kein Amplifikationsprodukt. Demnach handelte es sich genetisch um Feten mit einem weiblichen Chromosomensatz.

Molekulare Cytogenetik Virchow-Klinikum Berlin

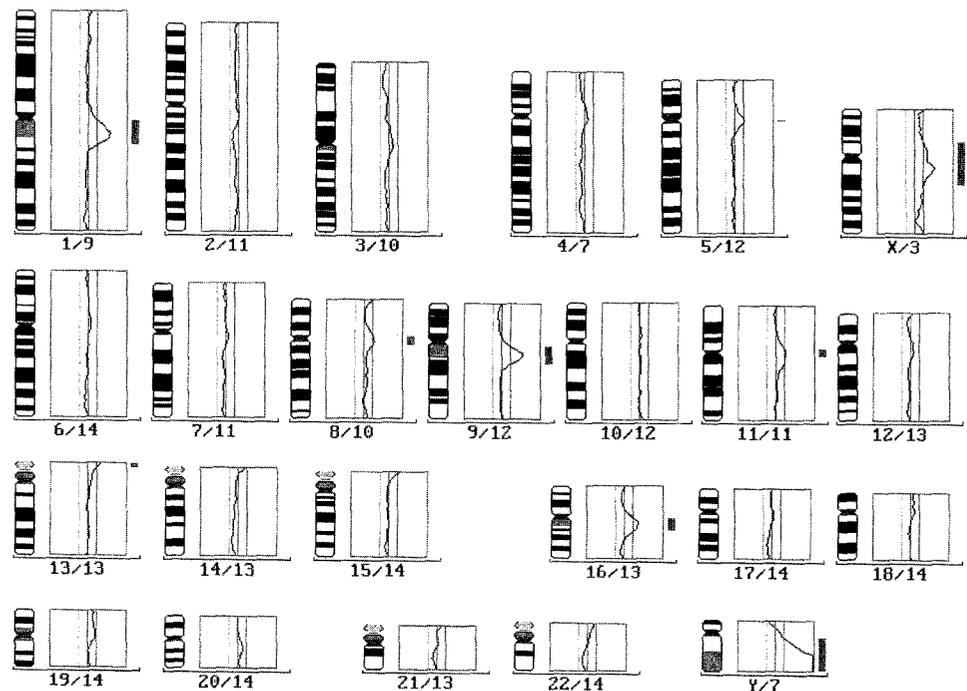


Abb. 3. Unauffällige Ratioprofilverläufe aller Chromosomen von Halle 2 nach Comparative Genomic Hybridization. Die einzelnen Ratioprofile sind rechts neben den Ideogrammen der Chromosomen dargestellt. Die gewählten Schwellenwerte zur Detektion chromosomaler Imbalancen betragen 0,80 für Deletionen und 1,25 für vermehrt vorliegendes Material. Die mit Balken dargestellten „Zugwinne“ beziehen sich nur auf zentromernah, heterochromatische Chromosomenbereiche und sind somit von der Bewertung auszuschließen.

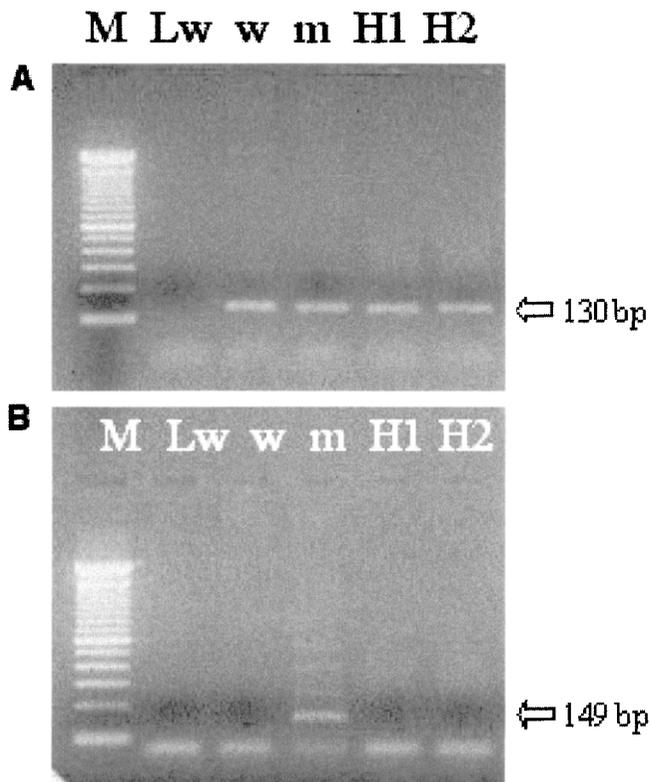


Abb. 4. PCR-Analyse der aDNA von H1 und H2 unter Verwendung der entsprechenden Kontrollen (M = Größenstandard [100 bp-Leiter]; LW = Leerwert; m = männliche Kontrolle; w = weibliche Kontrolle; H1 = Halle 1; H2 = Halle 2). A: Die Amplifikation der 130 bp langen alphoiden Sequenz aus dem X-Chromosom zeigte positive Signale in allen verwendeten DNA Proben. B: Die 149 bp lange repetitive Sequenz aus dem Y-Heterochromatin hingegen konnte nur in der männlichen Kontroll-DNA (HT) nachgewiesen werden.

Diskussion

Die Methoden der molekularen Zytogenetik sind vielfältig und basieren auf der Hybridisierung, d. h. dem „Zusammenfinden“ komplementärer DNA-Sequenzen. Die Bindung der fluoreszenz-markierten DNA-Sonden kann sowohl an Metaphasechromosomen als auch an Interphasenkernen mit dem Fluoreszenzmikroskop sichtbar dargestellt werden. Somit kann das Vorhandensein bzw. das Nichtvorhandensein ganzer Chromosomen oder spezifischer chromosomaler Bereiche detektiert werden. Bei Verwendung von totem Ausgangsmaterial, welches nicht mehr über die Möglichkeit der Zellteilung verfügt, ist jedoch das anzuwendende Methodenspektrum sehr eingeschränkt (Tönnies 2002).

Die CGH als molekular-zytogenetische Methode zur Analyse des gesamten Genoms in einem Experiment kann man als Umkehrung der Fluoreszenz-*in situ*-Hybridisierung (FISH) an Metaphasechromosomen ansehen. Diese Methode wurde von Kallioniemi et al. (1992) im Bereich der Tumorgenetik entwickelt, um komplexe chro-

mosomale Imbalancen zu analysieren, ohne auf proliferierendes Material des Tumors zurückgreifen zu müssen.

Aus der großen Anzahl von Voraussetzungen zur erfolgreichen CGH-Analyse an aDNA seien hier nur einige, speziell für die Analyse alter bzw. degradierter DNA genannt. Wichtig sind zunächst eine ausreichende, durch steriles Arbeiten gewonnene Probenmenge und -größe der einzusetzenden aDNA-Fragmente. Ein hochmolekularer Zustand der extrahierten aDNA wie bei kontemporärer DNA ist meist nicht mehr gewährleistet, d. h. die DNA-Integrität ist durch verschiedene äußere Einflüsse stark beeinträchtigt. Demnach zeigt die durch chemische und physikalische Einwirkungen meist stark degradierte aDNA ein von der Verwendung kontemporärer DNA unterscheidbares, inhomogeneres Hybridisierungsverhalten in der CGH (Abb. 2). Dies konnte auch in vorangegangenen Arbeiten gezeigt werden (Tönnies et al. 1998; Hummel et al. 1999). Trotz dieses Hybridisierungsverhaltens konnte jedoch anhand einer der o. g. Analysen (Tönnies et al. 1998) der Hinweis auf eine chromosomale Imbalance abgeleitet werden.

Die hier vorliegenden Asservate ergaben für eine erfolgreiche CGH-Analyse eine zu geringe aDNA-Ausgangsmenge. Demnach musste eine PCR-Amplifikation erfolgen, welche trotz sterilen Arbeitens die Gefahr einer Kontamination mit DNA des Experimentierenden beinhaltet. Jedoch sowohl die Geschlechtschromosomenspezifische PCR, die einen weiblichen Chromosomensatz der Asservate erbrachte, als auch erste Microsatellitenanalysen konnten zeigen, dass eine Kontamination der DOP-PCR amplifizierten aDNA mit kontemporärer DNA einer der an den Extraktions- und Amplifikationsexperimenten beteiligten Personen (HT und AG) ausgeschlossen werden kann. Zusätzlich zeigen die vorläufigen molekulargenetischen Daten, dass grundsätzlich eine Validierung möglicher mittels CGH detektierter Imbalancen durch Anwendung eines speziellen aDNA-gängigen PCR-Protokolls durchführbar sein sollte (Tönnies et al. 2001).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die angewandten Extraktionsmethoden ermöglichen, aDNA aus den Asservaten zu extrahieren, die für CGH-Experimente als auch für PCR-Analysen herangezogen werden können. Die spezifische Geschlechtsbestimmung mittels PCR ist ebenso möglich wie die gezielte Analyse mittels Mikrosatelliten, auch wenn sich diese als technisch sehr aufwendig darstellt, und die ersten Ergebnisse nur als Indikator für eine mögliche Gen-spezifische Analyse gewertet werden sollten. Ziel ist es, zusätzliche Analysen an alten Asservaten mit einer bekannten Chromosomenaberration durchzuführen, um Auskunft über die Stabilität der verwendeten aDNA-Protokolle zu erlangen.

Danksagung. Besonderer Dank gilt Frau Antje Gerlach für die hervorragende technische Assistenz in den vorgestellten aDNA-Analysen. Teile des Projekts „Alte DNA“ wurden durch die Universitäre Forschungsförderung der Charité, Humboldt-Universität, Berlin, Projekt-Nr. 2001-685, finanziert.

Literatur

- DeSalle R, Gatesy J, Wheeler W, Grimaldi D (1992) Nucleotide DNA sequences from a fossil termite in Oligo-Miocene amber and their phylogenetic implications. *Science* 257: 1933–1936
- Herrmann B, Hummel S (1994) *Ancient DNA*. Springer, Berlin
- Higuchi R, Bowman B, Freiberger M, Ryder OA, Wilson AC (1984) DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature* 312: 282–284
- Hummel S, Herrmann B, Rameckers J, Muller D, Sperling K, Neitzel H, Tönnies H (1999) Proving the authenticity of ancient DNA by comparative genomic hybridization. *Naturwissenschaften* 86: 500–503
- Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman FM, Pinkel D (1992) Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* 258: 818–820
- Klunker R, Göbbel L, Musil A, Tönnies H, Schultka R (2002) Johann Friedrich Meckel und die moderne Teratologie. *Ann Anat* 184 (Suppl): 3–4
- Kogan SC, Doherty M, Gitschier J (1987) An improved method for prenatal diagnosis of genetic diseases by analysis of amplified DNA sequences. Application to hemophilia A. *N Engl J Med* 317: 985–990
- Marota I, Rollo F (2002) Molecular paleontology. *Cell Mol Life Sci* 59: 97–111
- Pääbo S (1985) Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature* 314: 644–645
- Telenius H, Carter NP, Bebb CE, Nordenskjöld M, Ponder BA, Tunnacliffe A (1992) Degenerate oligonucleotide-primed PCR: general amplification of target DNA by a single degenerate primer. *Genomics* 13: 718–725
- Tönnies H, Müller D, Hummel S, Herrmann B, Sperling K, Neitzel H (1998) Chromosome analysis of a 262 years preserved fetus with multiple congenital malformations: first application of comparative genomic hybridization to ancient DNA. *Eur J Hum Genet* 6: 86
- Tönnies H, Stumm M, Wegner RD, Chudoba I, Kalscheuer V, Neitzel H (2001) Comparative genomic hybridization based strategy for the analysis of different chromosome imbalances detected in conventional cytogenetic diagnostics. *Cytogenet Cell Genet* 93: 188–194
- Tönnies H (2002) Modern molecular cytogenetic techniques in genetic diagnostics. *Trends Mol-Med* 8: 246–250
- Witt M, Erickson RP (1989) A rapid method for detection of Y-chromosomal DNA from dried blood specimens by the polymerase chain reaction. *Hum Genet* 82: 271–274

Vielfalt der Lebensformen, reflektiert in Werk und Sammlungen von J. F. Meckel d. J. (1781-1833)

Luminita Göbbel, Rüdiger Schultka

1. Einleitung

Als Meckel folgerte, „Mit jenen beiden Reihen, der, welche die Thierreihe, und der, welche denselben Organismus in den verschiedenen Perioden seiner Entwicklung darstellt, läuft eine dritte parallele, welche durch eine zahllose Menge von Mißbildungen gebildet wird, die eigene Klasse der Abweichungen von der Norm ausmachen und deren Wesen ein Stehenbleiben eines Organs oder eines ganzen Organismus auf einer Bildungsstufe ist“, unterlag er einem Irrtum.¹

Trotz mancher wissenschaftlicher Fehlschlüsse – wie etwa der Annahme eines derartigen Parallelismus – schuf Johann Friedrich Meckel d.J. (1781-1833) zweifellos durch seine vergleichende Methode und seine Publikationen wichtige Grundlagen zur Vergleichenden Anatomie, zur Entwicklungsbiologie und zur Fetalpathologie, somit zu Forschungsgebieten, die zu Beginn des 19. Jahrhunderts voll zur Entfaltung kamen. Wie wir in bisherigen Publikationen zur wissenschaftlichen Bedeutung von Meckel d.J. zeigen konnten, beruht seine in der Literatur verankerte Zuordnung zur „Naturphilosophie“ weitgehend auf Unkenntnis seines Werkes und auf Fehlinterpretationen seiner wissenschaftlichen Fragestellungen.² Tatsächlich hatte er die Existenz einer innen wirkenden „bildenden Kraft“³ angenommen, lehnte aber zugleich spekulative Interpretationen der Entwicklungsprozesse ab.⁴ Meckel befürwortete realhistorische Evolutionsvorstellungen, hatte aber zu einem Mechanismus der Entstehung der Arten nicht geforscht, denn das Ziel bestand vielmehr darin, die „Allgemeinheit“ des Bildungsprozesses empirisch nachzuweisen. Es muss bezweifelt werden, ob er, in Kenntnis seines Werkes, überhaupt als „Naturphilosoph“ bezeichnet werden darf.⁵ Man hat ihn ja deswegen weitgehend aus dem wissenschaftlichen Gedächtnis verloren. Meckel zu verstehen, sollte deshalb nicht

¹ Meckel (1810), S. IV.

² Vgl. Göbbel und Schultka (2002a, 2002b, 2003); Opitz, Schultka und Göbbel (2006).

³ Zum System der „Lebenskräfte“, vgl. Dougherty (1995); Engels (1995); Lenoir (1995).

⁴ Für Meckel war es inakzeptabel, Fehlbildungen, wie etwa Polydaktylie, in deren Fall eine gesetzmäßige Vererbbarkeit nachweisbar ist, auf mechanische Einflüsse zurückzuführen. Erkenntnisse darüber und Begriffe wie *Zelle*, *Zellestruktur*, *genetische Information*, *genetisches Programm* waren damals nicht vorhanden. Nach Meckel müsse etwas im „Keim“ sein, was weiter an die Nachkommenschaft vererbt wird; die Frage nach dem „Was“ blieb offen. Ohne geeignetes Forschungsinstrumentarium konnte Meckel darüber nur spekulieren, obwohl er ein Gegner von Spekulationen und Spekulanten war und sie bekämpfte. Die Ursache, welche „das rasche Wachstum, die schnelle Folge verschiedener Formen und neuesten Theile“ bedingt, nannte er „bildende Kraft“ oder „bildende Thätigkeit“ (Meckel 1812). In seinen späteren Schriften sah Meckel „die ursprüngliche Abnormalität des Keimes als alleinige Ursache aller Bildungsabweichungen“ (Meckel 1826, 1827).

⁵ In den wissenschaftstheoretischen Abhandlungen zur Biologie des Jahrhunderts von 1860 bis 1980 sind die Wissenschaftler und Mediziner der ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts als Kreationisten und/oder Naturphilosophen undifferenziert bezeichnet. Beide Begriffe haben in der darwinistischen Literatur eine negative Bedeutung (z. B. Coleman 1977, Gould 1977). Die neueren Studien zur „Rehabilitation der Naturphilosophen“ zeigen, dass die meisten Vertreter der deutschen idealistischen Evolutionstradition Atheisten waren und sogar verschiedene Evolutionsmodelle lange vor Darwin befürwortet haben (Asma 1996; Lenoir 1989; Nyhart 1995; Rupke 1994).

darin bestehen, ihn durch eine Materialist/Idealist- oder Evolutionist/Kreationist-Kontrastierung „auszurastern“, sondern darin zu sehen sein, seine Rolle in der Entwicklung von Morphologie und Medizin des 19. Jahrhunderts zu erkennen und anzuerkennen.⁶

Meckel d.J. wurde bereits zu Lebzeiten als der „deutsche Cuvier“⁷ bezeichnet bzw. als genialer „Restaurator“ der vergleichenden Anatomie in Deutschland verehrt, weil er „[...] das reichste zootomische Wissen“ besaß und „am meisten beitrug, die Tatsachen in eine wissenschaftliche Form zu bringen“.⁸ Als Meckel die von George Cuvier (1769-1832) verfassten *Leçons* übersetzte, schrieb er: „Außer der Berücksichtigung spezieller Gegenstände hatte ich mir ursprünglich vorgenommen, eine wichtige Lücke des Originals zu ergänzen. Es war nämlich Herrn Cuvier's Absicht nicht, die Entwicklungsgeschichte zu berücksichtigen, sondern nur eine Beschreibung der Organe in ihrem vollkommenen Zustande zu liefern. [...] Es war daher anfänglich meine Absicht, wenigstens einen Versuch zu machen, in der ganzen Thierreihe die Metamorphosen, welche sowohl die einzelnen Organe als der ganze Organismus von seinem ersten Entstehen an bis zu seinem Tode erleidet, darzustellen.“⁹ Es wird erkennbar, dass Meckels Auffassung von der Vielfalt des Lebens weit über die Cuviers hinausgeht; er schloss die Organismen des ganzen Tierreiches und deren Entwicklung sowie die Fehlbildungen in seine Untersuchungen zu Bildungsprozessen ein. Sein Leben lang widmete er sich – bei Einsatz und Opferung seines Eigentums – der Beschaffung von Tiermaterial, um seine Forschungsvorhaben zu realisieren. Aus diesem Material gingen viele Präparate hervor; es entstand letztlich ein Tempel umfassender wissenschaftlicher Aktivitäten: Das „Zootomische Museum“. Es stellte einen Teil seiner anatomischen Sammlungen dar. Dieser Anteil seiner Sammlungen bot Meckel die materielle Basis für seine vergleichend-anatomische Forschung; er ging weit über das hinaus, was ein „Naturphilosoph“ oder „Non-Naturphilosoph“ benötigte. Es sei indes darauf hingewiesen, dass die Aufgabe dieses Artikels nicht darin bestehen soll, die Theorien Meckels zu analysieren, da wir bereits mehrere Artikel darüber veröffentlicht haben, sondern darin besteht, unter Berücksichtigung des Begriffes „Vielfalt des Lebenden“ das Meckelsche Werk und die Meckelschen Sammlungen, vor allem die vergleichend-anatomischen Schriften und das „Zootomische Museum“ zu analysieren.

⁶Jahn schreibt in ihrem Aufsatz zum „Meckel-Serres-Gesetz“ (2002): „Man kann dem ersten Meckel-Biographen Rudolf Beneke (1934) darin zustimmen, dass es heute sehr schwer ist, „sich in die Vorstellung einzudenken, daß die Form das primäre, die Textur das sekundäre sei“. Damit erhielt Meckel wiederholt das Attribut „Naturphilosoph“, als Ergebnis einer letztlich nicht auf den Grund gehenden Auseinandersetzung mit seinem Werk und seinen Fragestellungen. Es ist von Bedeutung zu betonen, dass es weder zur Zeit von Meckel noch 1934, als Beneke die Biographie schrieb, bekannt war, dass Entwicklung zunächst das „Überschreiben“ (Transkription, Translation) von genetischer Information bedeutet, und dass die Forminformation (z.B. rechts/links-Symmetrie, anterior/posterior-Polarisierung, usw.) für den entwickelten Organismus bereits in der Zygote vorliegt. Im Jahr 2002 war der Begriff der „Totipotenz“, d. h., dass die Zygote und sogar bei manchen Spezies die embryonalen Zellen bis zum 8-Zell-Stadium die Information für die Entwicklung des ganzen Organismus besitzen und dass diese Information sogar programmierbar ist, schon gängig. Man kann davon ausgehen, dass erst in unserer Zeit durch die neuen Erkenntnisse der experimentellen Entwicklungsbiologie nachgewiesen werden konnte, was Meckel bereits vermutet hatte, und zwar, dass die Forminformation vor den Entwicklungsvorgängen, d.h. vor „der Textur“ vorhanden ist.

⁷ Vgl. Schmidt (1855).

⁸ Vgl. Carus (1872), S. 607.

⁹ Vgl. Meckel (1810), S. V.

2. Werdegang

Auf eine ausführliche Darstellung des Lebens von Johann Friedrich Meckel d.J. soll an dieser Stelle verzichtet werden. Diesbezüglich sei auf die von Rudolf Beneke 1934 veröffentlichte Biografie hingewiesen. Sie stellt in dieser Hinsicht nach wie vor eine der besten Quellen des Schrifttums dar.

Meckel d.J. wurde am 17. Oktober 1781 in Halle geboren. Er stammt aus einer berühmten Ärzte-Familie.¹⁰ Sein Großvater Johann Friedrich Meckel d.Ä. (1724-1774), Schüler von Albrecht von Haller (1708-1777), war Professor für Anatomie, Botanik und Geburtshilfe in Berlin und Mitglied der Königlichen Akademie. Der Vater Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755-1803) studierte in Göttingen und Straßburg.¹¹ Ab 1779 bis zu seinem Tod war er als Professor an der Universität zu Halle tätig und vertrat die Fachgebiete Anatomie, Physiologie, Chirurgie und Geburtshilfe. Die Mutter von Meckel d.J., Johanna Charlotta Lauer, starb etwa 1 Jahr nach seiner Geburt. Sein Vater heiratete in zweiter Ehe Theresia Christiane Catharina Jetzke. Aus der zweiten Ehe sind 9 Kinder hervorgegangen, darunter Albrecht August Meckel (1789-1829), Anatom und Rechtsmediziner in Bern, dessen Sohn Johann Heinrich (1821-1856) als Professor für pathologische Anatomie in Berlin wirkte.¹²

Johann Friedrich Meckel d.J. wurde intensiv im Elternhaus unterrichtet.¹³ Freundschaftliche Verbindungen zu hochgestellten und gebildeten Persönlichkeiten, z.B. zum Arzt und Physiologen Johann Christian Reil (1759-1828), zum Universitätskanzler August Hermann Niemeyer (1754-1828) und zum Botaniker Kurt Polykarp Joachim Sprengel (1766-1833), dürften für seine Entwicklung von großer Bedeutung gewesen sein. Als Kind begleitete Meckel oft seinen Vater bei dessen ärztlicher Tätigkeit und war bei anatomischen Sektionen anwesend, bei denen er die „anatomische Beschäftigung“ erlernen musste.¹⁴ Er wuchs in einer wissenschaftlichen Umgebung auf, denn die schon damals berühmte anatomische Sammlung befand sich in seinem Elternhaus. Von 1795 bis 1798 besuchte Meckel d.J. das Domgymnasium in Magdeburg. Nach dem Abitur schloss sich das Studium der Medizin in Halle (1798-1801) und Göttingen (1801-1802) an. Bei seinem Vater hörte er Anatomie, Chirurgie und Geburtshilfe, bei J. Ch. Reil Physiologie und klinische Medizin. Botanik und Medizingeschichte wurden ihm von K. P. J. Sprengel vermittelt. In Göttingen wurde er in den beiden letzten Semestern bei Heinrich August Wrisberg (1739-1808) in Anatomie, bei Friedrich Benjamin Osiander (1759-1822) in Geburtshilfe und bei Johann Friedrich Blumenbach (1752-1840) in Zoologie und Zootomie unterrichtet.¹⁵ Die vergleichend-anatomischen Vorlesungen Blumenbachs weckten in Meckel, wie er selbst zum Ausdruck brachte, „die Liebe zur Naturforschung überhaupt, insbesondere aber zur vergleichenden Anatomie und Physiologie [...]“.¹⁶ Im Anschluss an seinen Göttinger Studienaufenthalt legte er in Halle sein Staatsexamen ab und promovierte am 8. April 1802 mit der Dissertation *De cordis conditionibus abnormibus* über Herzmissbildungen. Nach der Doktorprüfung unternahm er Studienreisen nach Tü-

¹⁰ Vgl. Beneke (1934); Viebig und Schultka (1998).

¹¹ Vgl. Beitrag von Schultka und Göbbel in diesem Band.

¹² Vgl. Viebig und Schultka (1998).

¹³ Vgl. Beneke (1934).

¹⁴ Vgl. Meckel (1806).

¹⁵ In den Jahren von 1798 bis 1803 sind keine Lehrveranstaltungen zur Zootomie und Zoologie in Halle angeboten worden. In dieser Zeitspanne sind im Index Lectionum [...] (1793-1847) keine Lehrveranstaltungen zur Zoologie und zur vergleichenden Anatomie aufgeführt. Meckels Entscheidung, nach Göttingen zu gehen, um dort zu studieren, war sehr wahrscheinlich mit dem Wunsch verbunden, seine Ausbildung in diesen Fächern zu vervollständigen.

¹⁶ Vgl. Meckel (1822).

bingen¹⁷ zu Karl Friedrich Kielmeyer (1765-1844) sowie nach Würzburg und Wien.¹⁸ Der Tod seines Vaters am 17. März 1803 unterbrach die Reisetätigkeit.

Sein Name erscheint bereits im Jahr 1803 im *Index Lectionum in Academia Fridericiana Halensi* (1793-1847). Für das Wintersemester 1803/1804 kündigte er zwei Veranstaltungen, die *Anatomiam Pathologicam* und *Artem obstetriciam*, für das Sommersemester 1804 nur eine an, und zwar die *Angiologiam*. Am 16. Mai 1804 wurde Meckel d.J. an der Universität Halle zum außerordentlichen Professor für Medizinische Wissenschaften berufen; kurz danach ließ er sich beurlauben, um seine Studienreisen durch Europa fortzusetzen.¹⁹ In den Jahren von 1804 bis 1806 forschte er in Paris mit George Cuviers (1769-1832) Erlaubnis im *Muséum national d'histoire naturelle*. Meckel soll Cuvier so beeindruckt haben, dass er dem 12 Jahre jüngeren Meckel das Museumsmaterial uneingeschränkt zu seinem Forschungsvorhaben überließ und zugleich die Übersetzung seines fünfbandigen Werkes *Leçons d'Anatomie comparée* (1800-1805) ins Deutsche übertrug. Wenige Jahre später, von 1809 bis 1810, realisierte Meckel die Übersetzung. In Paris vertiefte er seine Kenntnisse in den Naturwissenschaften und pflegte den Kontakt zu anderen Wissenschaftlern seiner Zeit wie zu Alexander von Humboldt (1769-1859), Étienne Geoffroy Saint Hilaire (1772-1844), Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829) und George Louis Duvernoy (1777-1855).

Am 9. März 1808 wurde Meckel d.J. als Ordinarius für Anatomie, Chirurgie und Geburtshilfe an die Universität Halle berufen, wo er bis zu seinem Tod wirkte. Am 9. Januar 1810 ging Meckel d.J. die Ehe mit Friederika Wilhelmina von Kleist ein. Das Ehepaar hatte keine Nachkommen. Ab 1810 gab Meckel d.J. die Chirurgie und Geburtshilfe ab und konzentrierte sich nur noch auf das Gebiet der Anatomie und Physiologie. Überdies las er in den Jahren von 1810 bis 1815 *Zoologiam sive Historiam animalium* und *Historiam naturalem* in der philosophischen Fakultät zu Halle. In den Jahren 1812²⁰ bis 1815 erhielt Meckel unter der westfälischen Regierung die kommissarische Direktion des Naturalien-Kabinetts²¹ und in den Jahren von 1816 bis 1819 wurde ihm die kommissarische Leitung des halleschen Entbindungsinstitutes übertragen.²² Ehrenvolle Berufungen nach Jena, Würzburg und London lehnte Meckel d.J. ab.²³

In Halle folgten 25 Jahre der Forschung und Lehre. Meckel hat sich durch seine Sammlungen und seine Veröffentlichungen, vor allem durch seine Handbücher schon frühzeitig in der wissenschaftlichen Welt einen bedeutenden Namen gemacht. Bis zum Ende seines Lebens war Meckel ein Wunder von Fleiß, Genauigkeit und Scharfsinn. Obwohl er seit längerer Zeit sehr krank war, bat er am 13. Juni 1833 Hinrich Martin Lichtenstein (1780-1857), den Berliner Professor für Zoologie und Direktor des Zoologischen Muse-

¹⁷ Vgl. Jahn (2002).

¹⁸ Vgl. Beneke (1934).

¹⁹ Im Catalogus Praelectionum in Academia Fridericiana per Semester Aestivum Anni 1804 ist der Name J.F. Meckel und die Angabe zu lesen: „ex itinere litterario redux prae lectiones suas indicere perget“.

²⁰ Am 20.2.1812 wurde Meckel d.J. zum Professor der Zoologie und Physiologie berufen (UA Halle Rep. 3, Nr. 245).

²¹ Der erste Ordinarius für „Naturgeschichte“ an der philosophischen Fakultät in Halle war Johann Friedrich Gottlieb Goldhagen (1742-1788); er bot über 15 Jahre eine separate Zoologie-Vorlesung an, die er abwechselnd mit „Allgemeine Naturgeschichte“ und „Mineralogie“ las. Goldhagen begründete das Naturalien-Kabinet. Johann Reinhold Forster (1729-1798), der nach Goldhagen als zweiter Ordinarius für Naturgeschichte berufen wurde, sollte die „Spezielle Zoologie“ mit Botanik, Zoologie und Mineralogie lesen. Ab 1787 haben Goldhagen und Forster die gemeinsame Aufsicht über das Naturalien-Kabinet übertragen bekommen. Die Lehrstühle von Goldhagen und Forster sind nach deren Tod (1788 und 1798) nicht gleich wieder besetzt worden, so dass über Jahre dem Kabinet kein ordentlicher Professor vorstand. Vgl. Taschenberg (1894), S. 40, 50; vgl. auch Kaiser und Piechocki (1970).

²² Vgl. Kaiser und Piechocki (1970), S. 263.

²³ Vgl. Beneke (1934), S. 53.

ums zu Berlin, ihm bei der Auswertung von erhaltenem Vogelmaterial zu helfen. Meckel war dabei, Sinnesorgane und Gehirn innerhalb des Tierreiches für den „7. Theil“ des *System der vergleichenden Anatomie* zu untersuchen (Abb. 6.1).

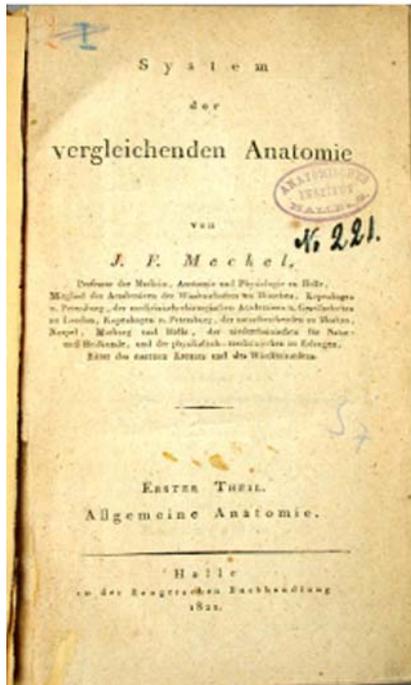


Abb. 6.1. Titelblatt des Systems der vergleichenden Anatomie, nach dem Exemplar des Institutes für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Am 31. Oktober 1833 starb Meckel mit 52 Jahren, herausgerissen aus seiner intensiven Forschungstätigkeit.

Johann Friedrich Meckel wurden während seines Lebens mehrere Titel verliehen und hohe Ehrungen zuteil; darunter war der Titel „Königlicher Preußischer Geheimer Medicinalrath“ sowie die Auszeichnungen „Ritter des eisernen Kreuzes“ und „Ritter des rothen Adler- und des Wladimirordens“. Meckel war Mitglied zahlreicher Akademien, „der Academien der Wissenschaften zu München, Kopenhagen, Petersburg, Stockholm, Paris und Göttingen, so wie der kaiserlichen Academie der Naturforscher, der medicinisch-chirurgischen Academien und Gesellschaften zu London, Kopenhagen, Petersburg und Philadelphia, der naturforschenden zu Moskau, Neapel, Marburg, Zürich, Genf und Halle, der niederrheinischen für Natur- und Heilkunde, der Linneischen Gesellschaft zu London, und der physicalisch-medicinischen zu Erlangen, Professor honorarius zu Wilna.“²⁴

3. Geschichte und Entwicklung der Anatomischen Sammlungen

Im Dachgeschoss der Seitenflügel des Gebäudes des Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu Halle befindet sich der heutige Präparatebestand der Anatomischen Sammlungen, der sich aus mehr als 7000 Präparaten zur menschlichen und tierischen Anatomie aufbaut. Die Anatomischen Sammlungen zu Halle werden auch Meckelsche Sammlungen genannt, weil sie ihren Ausgangspunkt in der im 18. Jahrhundert von J. F. Meckel d.Ä. begründeten Privatsammlung haben. Sie gehören zu den umfangreichsten ihrer Art in Europa. Meckel d.Ä., Anatom am Collegium medico-chirurgicum zu Berlin,

²⁴ Vgl. Meckel (1831), Titelblatt.

fertigte Hunderte von anatomischen Präparaten an, u. a. auch durch Anwendung der Quecksilberinjektionsmethode, und begründete die Sammlungen. In seiner Zeit entstanden eindrucksvolle Injektions- und Korrosionspräparate sowie wertvolle Nervenpräparate. Durch eine „reiche Sammlung merkwürdiger Präparate“, gemeint sind Fehlbildungspräparate, bereicherte er das Demonstrationsmaterial zur pathologischen Anatomie.²⁵ Einige Präparate aus dieser ersten Entstehungsphase der Sammlungen haben sich bis in die Jetztzeit erhalten, z. B. das Präparat eines kompletten *Situs inversus*.²⁶

Nach dem Tode des älteren Meckel übernahm dessen Sohn Philipp den Sammlungsbestand und brachte ihn mit nach Halle, als er 1779 an der hallschen Friedrichs-Universität seine Professur antrat.²⁷ Zur Zeit seines Amtsantrittes in Halle befanden sich keine universitätseigenen Präparate am anatomischen Theater, so dass die umfangreiche Sammlung Meckels d.Ä. auf Grund dieses Mangels in Halle sehr willkommen war.²⁸ Ph. Meckel baute den Präparatefundus seiner Privatsammlung weiter aus, so dass die Sammlung um 1803 einen ausgezeichneten Ruf in In- und Ausland genoss. Justus Christian Loder (1753-1832), der unmittelbare Nachfolger Ph. Meckels in Halle von 1803 bis 1806, gab im Juni 1806 im Zusammenhang mit der Verkaufsverhandlung der Sammlung nach Heidelberg eine Einschätzung zur Bedeutung der Meckel'schen Sammlung.²⁹ Loders Urteil fiel sehr positiv aus: Die Sammlung sei „auf dem Weg zum Vollkommensten und Vollständigsten“.³⁰ In der Beschreibung Loders erreicht die Sammlung einen Umfang von 3476 Präparaten. Zu diesen gehörten Trockenpräparate in Form von Nerven, Bändern, Gefäßen, Steinen, physiologische und pathologische Feuchtpräparate von Organen, Entwicklungsreihen von Embryonen, Gefäßinjektionen, korrodierte Stücke, Präparate von Saugadern sowie Knochenpräparate, einschließlich ganze Skelette von gesunden und kranken Menschen und Tieren. Dabei enthielten einige Gläser mehr als ein Präparat.

Nach der Wiedereröffnung der Universität 1808³¹ wurde Meckel d.J. das Ordinariat für Anatomie, Chirurgie und Geburtshilfe übertragen. Das Anatomische Theatrum mit Unterrichtsräumen befand sich bereits seit 1788 im Westflügel der ehemaligen bischöflichen Residenz; im gleichen Haus wurden ein chemisches Laboratorium und das Naturalien-Kabinett³² untergebracht. Die Privatsammlung der Familie Meckel war im „Riesnhaus“ am Großen Berlin (jetzt: Gr. Brauhausstrasse 16) optimal aufgestellt und gela-

²⁵ Vgl. Schultka und Göbbel (2005).

²⁶ Siehe Tafel 1.7 in diesem Band.

²⁷ Vgl. Schultka und Göbbel (2005).

²⁸ Nach den Angaben von Schultka und Göbbel (Vgl. Beitrag in diesem Band) gab es eine „Akademische Sammlung“, die aber um 1800 außer „einem sehr unvollständigen Skelett eines Bären“ weiter nichts besaß.

²⁹ Vgl. Schwarz (1999); diese Dissertation enthält eine sehr ausführliche Darstellung zur Geschichte der anatomischen Privatsammlung der Anatomenfamilie Meckel.

³⁰ Die Beschreibung Loders ist nach den Angaben von Schwarz (1999, S. 41) in einem Brief an Jakob Fidelis Ackermann (1765-1815), Professor für Anatomie in Heidelberg und potenzieller Käufer der Sammlung, festgehalten. Die Sammlung wurde an Ackermann nicht verkauft.

³¹ Vgl. Beneke (1934); 1806 ist Preußen nach der Schlacht von Jena und Auerstädt an die Franzosen gefallen. Napoleon I. quartierte sich vom 19. zum 20. Oktober in Meckels Elternhaus am Großen Berlin 14 ein und ließ von dort aus die Universität Halle schließen. Erst im Mai 1808 wurde die Universität als Landeshochschule des Königsreiches Westfalen wiedereröffnet.

³² Das Naturalien-Kabinett, das von Johann Friedrich Gottlieb Goldhagen begründet wurde, bildete den Grundstock der Zoologischen Sammlung der Universität Halle. 1808 stand dem Kabinett und den Fächern Naturgeschichte und Zoologie kein Ordinarius vor. Johann Gottfried Hübner und Christof Adolf Buhle, beide Dozenten an der Philosophischen Fakultät, haben dann das Kabinett geführt. Hübner und Buhle hielten auch die Vorlesungen zur Naturgeschichte sowie zur Zoologie und die Übungen ab. In den Jahren 1812 bis 1815 führte Meckel d. J. das Naturalien-Kabinett.

gert.³³ Meckel erbt zwar die Sammlung, nicht aber das Haus, so dass für ihn ernste Schwierigkeiten entstanden, die finanziellen Ansprüche der übrigen Erbparteien zu erfüllen; so bewarb er sich immer wieder um staatliche Unterstützung, da die Universität von seiner Sammlung voll profitierte.³⁴ Bis 1817, als die Universitäten Halle und Wittenberg vereinigt wurden und in diesem Zusammenhang die Wittenberger akademische Sammlung nach Halle kam,³⁵ hatte die universitätseigene „königliche“ Sammlung der Universität kaum Präparate, so dass die medizinische Ausbildung in der Zeit, als Leichenmangel herrschte, von der Meckel'schen Sammlung abhing.³⁶ Meckel d.J. verzögerte und verhinderte den Auf- und Ausbau der öffentlichen Sammlung der Universität, da er dringend staatliche Zuschüsse zur Finanzierung seiner eigenen, ständig weiter anwachsenden Privatsammlung benötigte. Wenn überhaupt „besondere Präparate“ für akademische Zwecke hergestellt wurden, sind sie gleich vom „geheime[n] Med. Rath Meckel in seine Sammlung“ genommen worden.³⁷ In einem Brief an das Ministerium von 1829 schätzte Meckel seine Sammlung auf 16.000 Gegenstände.³⁸ Zu diesem Zeitpunkt konnte man sie mit „den vorzüglichsten jetzt in Europa vorhandenen Sammlungen“³⁹ vergleichen. Die Erhaltung und Vermehrung der Sammlung kostete ihn eine Menge Geld und Zeit. Die Sammlung verkörperte die Forschungsgrundlage und das Untersuchungsmaterial für seine Abhandlungen und Handbücher, die europaweit intensiv rezipiert wurden und Anerkennung fanden.⁴⁰ Meckel d.J. „lebte mehr der Wissenschaft und seinem Cabinette“.⁴¹ Das „Riesenhause“ war nicht nur der Ort, wo die Sammlung aufbewahrt wurde, sondern auch der Ort, an dem er unterrichtete und forschte. Meckel war an einer öffentlichen Begehbarkeit und Nutzung seiner Sammlung nicht interessiert, so dass sie einen Grund für ständigen Konflikt zwischen ihm und Universität darstellte. Ab 1820 fing das Ministerium an, Druck auf Meckel auszuüben, um die akademische Sammlung „auf alle Weise eifrigst zu vermehren und allmählich zu vervollständigen“ und darüber halbjährlich bzw. jährlich Bericht anzuzeigen.⁴² Meckel wiederum hatte seine Privatsammlung als Druckmittel für seine Forderungen eingesetzt, was aber nicht immer den erwünschten Erfolg brachte. Erst 1824, als er Rufe nach Jena und Würzburg und 1827 nach London erhielt, konnte er diese einsetzen, um wichtige finanzielle Verbesserungen für sich, seine Sammlung und die Anatomie in Halle durchzusetzen.⁴³ Das Ministerium

³³ Das „Riesenhause“ war das Elternhaus.

³⁴ Vgl. Beneke (1934).

³⁵ Nach den Recherchen von Schwarz (1999, S.70-73) kamen 15 Kisten mit Trockenpräparaten und 5 Kisten mit Feuchtpräparaten aus Wittenberg nach Halle; die Wittenbergische Sammlung wurde im Parterre des Meckelschen Hinterhauses gelagert, so dass damit der öffentliche Zugang zu dieser Sammlung anderen Lehrenden und den Studierenden zunächst versperrt war.

³⁶ In seiner Schrift vom 10. Mai 1816 an das Departement für Kultur schlug Meckel d. J. den Ankauf der Senffschen Embryonensammlung für eine öffentliche Universitätssammlung vor; er wies darauf hin, dass es an der Universität keine akademische Sammlung gäbe. Vgl. MA Rep.76 Va, Sect.8, Tit.X, Nr.15, Vol.I, fol.21; Hierzu vgl. auch Schwarz (1999), S. 71.

³⁷ Vgl. Schwarz (1999), S. 75.

³⁸ Vgl. Schwarz (1999), S. 83.

³⁹ Der Staatsminister v. Altenstein schrieb am 12. Februar 1827 einen Brief diesbezüglich an den König. Nähere Angaben vgl. Schwarz (1999), S. 83.

⁴⁰ Meckels Handbücher wurden in seiner Zeit ins Französische und Englische übersetzt; vgl. Callisens Lexicon (1842).

⁴¹ Vgl. auch Koch (1965).

⁴² Vgl. Schwarz (1999), S. 74. Verzeichnisse zum Bestand der akademischen Sammlung sind aus den Jahren 1820/24, 1830/31 und 1832 zu finden. Die akademische Sammlung umfasste 247 Präparate. Dazu zählten auch tierische Präparate. In dem „Katalog der königlichen anatomischen Sammlung bei der Universität zu Halle 1839“ sind zu diesem Zeitpunkt 1800 Präparate eingetragen worden, davon 380 zootomische Präparate; vgl. Schultka (1999), S. 50.

⁴³ Vgl. Beneke (1934); Sturm (1997); Schwarz (1999).

wiederum bemühte sich, Meckel zu überzeugen und zuletzt durch den Entzug finanzieller Mittel zu zwingen, die Sammlung „wöchentlich zweimal zum Besten der dortigen Professoren, Privatdozenten und Studierenden“ zu öffnen.⁴⁴ Nach Jahren zäher Verhandlungen konnte das Ministerium erreichen, dass einmal wöchentlich die Sammlung besucht werden konnte; die Öffnung war auf den 3. August 1830 vorgesehen.⁴⁵ Im Vorlesungsverzeichnis der Königlichen vereinigten Friedrichs-Universität heißt es ab Winterhalbjahr 1830/1831: „*Anatomisches Theater unter Direction des Hn. Geh. Med. Rath Dr. Meckel, dessen anatomische Sammlungen und zootomisches Museum auf Anmelden Mittwochs von 2-4 Uhr besucht werden können.*“⁴⁶ Die Auseinandersetzungen zeigen sehr deutlich, dass sich Meckels Wirken vorrangig auf die Forschung und Wissenschaft ausrichtete.

Meckel nutzte die ergangenen Berufungen, um seine Wünsche betreffs der halleschen Anatomieangelegenheiten, der Erhaltung und der Vermehrung seiner Privatsammlung, seines Personals, seines Gehalts zu erfüllen. Eine interessante Seite seiner Verhandlungen mit dem Ministerium stellten Meckels Bemühungen um eine Versetzung nach Berlin⁴⁷ dar. Obwohl Meckel Anerkennung und eine gute Bezahlung erreichte, fühlte er sich in Halle eingeeengt. Einerseits wollte er den „freie[n] Gebrauch der dortigen [Berliner] zoologischen und zootomischen Sammlung“ erlangen, um seine wissenschaftliche Arbeit und sich selbst ausdehnen zu können.⁴⁸ Andererseits ahnte er, dass nach seinem Tod, die Bedeutung der halleschen anatomischen Sammlung, was ihren Wert und Umfang betrifft, von der Regierung niemals erkannt und gewürdigt wurde und die Sammlung ein Schattendasein im Vergleich mit der Berliner Sammlung führen würde.

Nach seinem Tode (1833) stand zunächst sein Kabinett für die Lehre nicht mehr zur Verfügung. 1836 verkaufte die Witwe, Friederika Meckel geb. von Kleist, die Privatsammlung für die Summe von 25.000 Thaler an die hallesche Universität.⁴⁹ Die Präparate wechselten aber erst zu Beginn der vierziger Jahre des 19. Jahrhunderts in die Residenz, wo seit Jahrzehnten die Anatomie untergebracht war. Dort befanden sich nun unter einem Dach die Meckel'schen und die Wittenberger Präparate sowie die in den Jahren zuvor angefertigten Stücke der akademischen Sammlung der Universität. Die räumlichen Verhältnisse in der Residenz waren trotz baulicher Verbesserungen für die Unterbringung der Meckel'schen Sammlungen fatal.⁵⁰ Viele Stücke waren durch ungünstige Bedingungen dem Verfall preisgegeben, so dass sich schon deshalb der Bestand etwa auf die Hälfte reduzieren musste.⁵¹ Schimmel und Schädlingsfraß führten dazu, dass Präparate in nicht geringer Anzahl nur noch weggeworfen werden konnten. Beschränkte finanzielle Mittel und bauliche Unzulänglichkeiten des Anatomischen Institutes waren

⁴⁴ Schwarz (1999), S. 79.

⁴⁵ Schwarz (1999) gibt eine ausführliche Darstellung des Briefverkehrs zwischen Meckel und dem Ministerium.

⁴⁶ Vgl. Schultka (1999), S. 50.

⁴⁷ Die Universität zu Berlin wurde 1810 begründet. Damit wurde ein Lehrstuhl für Zoologie in der Philosophischen Fakultät geschaffen und dieser 1811 mit Hinrich Martin Lichtenstein (1780-1852) besetzt. Der Lehrstuhl für Anatomie und Physiologie wurde mit Karl Asmund Rudolphi (1771-1832) besetzt. Ab 1812 wurde Rudolphi Direktor des Anatomisch-Zootomischen Museums, später auch als Königliches Anatomisches Museum bezeichnet, das zu seiner Zeit zu einer enormen Ausdehnung der Sammlungen führte. Es gab große Anstrengungen seitens des Ministeriums, dass die Universität zu Berlin die führende Rolle in der deutschen Zoologie und Zootomie übernimmt; vgl. Geus (1998), S. 324-349.

⁴⁸ Vgl. Schwarz (1999), S. 77-78.

⁴⁹ Vgl. Taschenberg (1894), Anlage 13, S. 60.

⁵⁰ Vgl. Sturm (1998).

⁵¹ Vgl. „Accessions=Catalog, Tom I; Verzeichnis sämtlicher anatomischer Praeparate, welche sich im Besitz der Königl. Preuss. Universität zu Halle a/S befinden, nach den laufenden Nummern angelegt. Angelegt von professor Dr. A. W. Volkmann und professor M. S. Schultze. Halle 1857“.

die Hauptgründe der Misere. Eduard d'Alton (1803-1854), der 1834 als Nachfolger Meckels zum Direktor des Anatomischen Instituts ernannt worden war, bemühte sich, die Zustände am Institut zu verbessern. Er hatte jedoch mangels Geldern nur mäßigen Erfolg.⁵² Neuordnung, Systematisierung, Katalogisierung und Etikettierung erfolgten in der Sammlung erst unter Alfred Wilhelm Volkmann (1801-1877), dem Nachfolger von d'Alton. Volkmann leitete die Anatomie in Halle von 1854 bis 1876. Bei der Aufnahme aller der noch existierenden Präparate der Meckel'schen Sammlung einschließlich der Wittenberger Sammlungsstücke und der später hinzugekommenen ließ sich die genaue Zuordnung in den meisten Fällen nicht mehr eindeutig nachvollziehen, denn Volkmanns Bericht von 1857 zufolge hatten nicht alle Präparate Etiketten; „sehr viele Bezeichnungen von Thieren und pathologischen Präparaten enthielten Namen, „die nicht in Gebrauch sind.“⁵³ Erst 1880, als das heutige Institutsgebäude offiziell eröffnet wurde, kam die Meckel'sche Sammlung in ihrem vollen Glanz zur Geltung, nachdem diese in 8 großen Sälen von ungefähr 1500 m² Fläche neu geordnet und in neu angefertigten Schränken untergebracht worden war.⁵⁴ Das geschah unter Leitung von Hermann Welcker (1822-1897), der seit 1859 in Halle zunächst als Prosektor und später von 1876 bis 1895 als Direktor des Anatomischen Institutes wirkte. Er war einer derjenigen Meckel-Nachfolger, der sehr Entscheidendes für Erhaltung, Neuordnung und Erweiterung der Meckel'schen Sammlung leistete. Er fügte nicht nur seine umfangreiche Schädelammlung, sondern auch wesentliche Teile des für den Unterricht erforderlichen Präparatearsenals hinzu.⁵⁵ Unter seiner Leitung wurden wertvolle und nicht ersetzbare Meckel'sche Präparate restauriert und renoviert.

Die Entwicklung der Anatomie zu einem stark experimentell ausgerichteten Fachgebiet hat das Interesse an anatomischen Sammlungen im Laufe des 20. Jahrhunderts in den Hintergrund treten lassen. Die Schaffung von Präparier- und Mikroskopiersälen sowie von Forschungslaboratorien rückten immer mehr in den Vordergrund, so dass die Sammlungen aus ihren großzügigen Sälen in das Dachgeschoss umgelagert und dadurch zusammengedrängt wurden. Die vergleichende Anatomie oder Morphologie der Tiere ist heute kein medizinisches Lehrfach mehr und wird in der Ausbildung der Biologen selten als Haupt- oder Nebenfach während des Hauptstudiums angeboten, so dass das Interesse an diesem Fach und an derartigen zootomischen Sammlungen allgemein in Europa zurückgegangen ist. Die vergleichend-anatomische Sammlung wurde deshalb während des 20. Jahrhunderts nur gelegentlich für wissenschaftliche Zwecke genutzt.

4. Katalogisierung, Etikettierung und die Systematik des „Zootomischen Museums“

Es wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, dass die Meckels selber nie ein vollständiges Verzeichnis über ihre privaten Sammlungen geführt und nur vereinzelt Etiketten an den Präparaten angebracht haben.⁵⁶ Die Etiketten, die sich heute noch an den Präpara-

⁵² Vgl. Sturm (1997); Zwiener (2004).

⁵³ Vgl. Jahresbericht von Alfred Wilhelm Volkmann über das anatomische Theater für das Jahr 1857; vgl. Sturm (1997).

⁵⁴ Vgl. Sturm (1997).

⁵⁵ Vgl. Schultka und Göbbel (2005).

⁵⁶ In einem Brief vom 2. November bat Meckel seinen Kollegen J. Ch. Rosenmüller (1771-1820), Professor (1802-1820) für Anatomie und Chirurgie am Anatomischen Institut in Leipzig, die Sammlung für Leipzig zu erwerben und das ohne Katalog: „Sie kennen sie, und können daher bei Ihrem Antrage auch ohne Katalog (den ich nur sehr ungern besorgen würde, da es ein zeitraubendes und unangenehmes Geschäft ist), sowohl über ihren wissenschaftlichen, als pekuniären Werth berichten.“ Rosenmüller starb im

ten befinden, und die meisten vorhandenen handschriftlichen Kataloge wurden in der Nach-Meckel-Zeit angefertigt. Wenn man sich eingehend mit den Präparaten des Zootomischen Museums befasst, ergeben sich viele Fragen: Hat Meckel tatsächlich die Präparate in seinem Museum nicht bezeichnet? Hat er kein Verzeichnis zu den gesammelten Tierspezies geführt? Wo befanden sich alle diese Tierpräparate im Riesenhaus? Ist in der Aufstellung eine Systematik zu erkennen? Welches System hat Meckel vertreten und wie reichlich war die Vielfalt der tierischen Lebensformen in seinem Museum? Woher stammte das Tiermaterial? Wer hat bei der Anfertigung von tausenden zootomischen Präparaten mitgewirkt? Sicherlich lassen sich nicht alle Fragen im Rahmen dieses Artikels ausführlich beantworten. Dennoch sollen hier einige wichtige Gesichtspunkte berücksichtigt werden.

Gustav Wilhelm Münter, der unentbehrliche Aufwärter und Assistent der Meckelschen Sammlungen, fertigte von 1829 bis 1831, d.h. noch zur Zeit Meckels d.J., einen Katalog des vergleichend-anatomischen Sammlungsteils bzw. des zootomischen Museums an (Abb. 6.2).

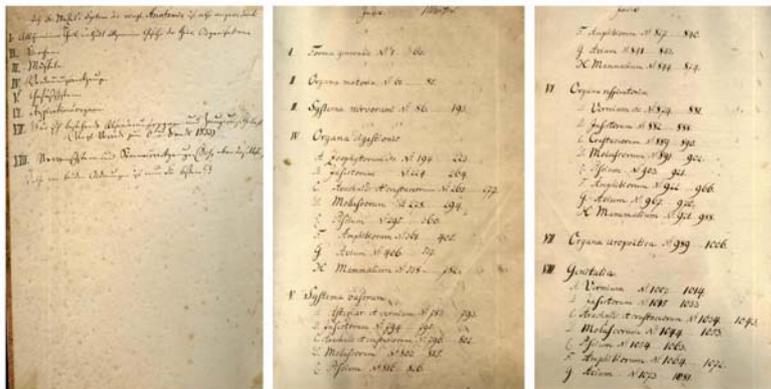


Abb. 6.2. Index des Kataloges der vergleichend - anatomischen Sammlung, von 1831, nach dem Exemplar des Institutes für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

In ihrer Dissertation über *Dr. Gustav Wilhelm Münter (1804-1870) und die Meckelschen Sammlungen* geht Kapitza (2004) davon aus, dass Münter „aus eigener Initiative“ den Katalog angefertigt habe, „da er beweisen wollte, wie groß sein Verdienst bei der Erweiterung des zootomischen Sammlungsteiles tatsächlich war.“⁵⁷ Es ist indes anzunehmen, dass Münter von Meckel beauftragt worden war, da 1. Münter keine Präparate mit seinem Namen oder Kürzel „Mtr.“ versehen hatte, und 2. die Gliederung des Katalogs im Großen und Ganzen mit derjenigen, welche Meckel seinem „System der vergleichenden Anatomie“ zugrunde gelegt hatte, übereinstimmt (Abb. 6.1, 6.2). Meckel unterbreitete in dieser Zeit dem zuständigen Ministerium ernsthafte und preisgünstige Verkaufsangebote, so dass er für die Verhandlungen einen Katalog brauchte. Wie aus einem Brief Meckels vom 30. Dezember 1830 zu entnehmen ist, war sein Gesundheitszustand äußerst angegriffen.⁵⁸ Wahrscheinlich ahnte er den baldigen Tod und wollte durch Verkauf der Sammlung finanziell seine Frau absichern. Im August 1831 war der Katalog fertig gestellt; im Dezember 1831 griff Meckel in einem Brief an das Ministerium das Thema des

darauf folgenden Jahr und der Verkauf der Sammlung kam nicht zustande; vgl. v. Brunn (1941).

⁵⁷ Vgl. Kapitza (2004), S. 66.

⁵⁸ In einem Brief an Hinrich Martin Lichtenstein vom 31. Dezember 1830 (Museum für Naturkunde der Humboldt-Universität Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 30, S. 60, 61a, 61b) schreibt er: „Ich war schon mit dem Anfange des August zurück, während ich mir wenigstens 2 Monate länger zu bleiben vorgenommen hatte. Beständige, stets heftige rheumatische Anfälle, gerade in Neapel, veranlasst durch das schlimme Wetter, waren die Hauptveranlassung der beschleunigten Rückkehr.“

Verkaufs seiner Sammlung auf. Am 25. März 1832 teilte er dem Ministerium mit, dass alle Präparate bezeichnet seien.⁵⁹ Die Verhandlungen zogen sich in die Länge, so dass es zu Lebzeiten Meckels nicht mehr zum Verkauf der Sammlung kam.⁶⁰ Die Zusammenstellung eines vollständigen Katalogs aller drei Abteilungen seiner Sammlung hat er nicht mehr erlebt.

Untersucht man die Zusammenstellung des Katalogs, so wird man feststellen, dass die Gliederung mehr jener eines Buches entspricht. Es sind 12 in sich geschlossene Teile. Zum ersten Teil, der „Forma generalis“, sind 60 Positionen bzw. Speziesnamen zu finden, alle zu Wirbellosen.⁶¹ Es ist davon auszugehen, dass mehr als 60 Sammlungspräparate zur Forma generalis gehörten, da manche Positionen bzw. Spezies durch mehr als ein Exemplar vertreten waren. Auf der Position 41 ist z. B. der Speziesname „Doridium maculatum“ mit 5 Exemplaren notiert.⁶² Bei manchen Präparaten war nicht nur die „Forma generalis“ einer Tierspezies zu beobachten, sondern es wurden auch andere Organsysteme dargestellt. Auf der Position 6 ist z. B. der Speziesname „Vertillum cynomorium“ und dazu „Digestio. Generatio. Tentacula“ eingetragen.⁶³ Es gibt auch Tierspezies, die doppelt oder mehrfach verzeichnet sind. Der zweite Teil des Katalogs – „Organa motoria“ – besteht aus 94 Positionen bzw. Spezies.⁶⁴ Es sind Exemplare bzw. Präparate von Wirbellosen und Wirbeltier-Spezies mit Darstellung von Muskeln und/oder Ligamenta. In seinem *System der vergleichenden Anatomie* beschreibt Meckel den Bewegungsapparat in drei Bänden. In den ersten beiden Bänden – „Theil 2.1. Passive Organe der Bewegung, 1824“ und „Theil 2.2. Besondere Beschreibungen des Skeletts in den verschiedenen Tierklassen, 1825“ – behandelt er im Allgemeinen die Gewebe des Skeletts und die Gelenke, im Besonderen den Zustand des Skeletts innerhalb der verschiedenen Tierklassen.⁶⁵ Im dritten Band – „Theil 3, Active Organe der Bewegung“ – diskutiert Meckel die Muskelgewebe ganz allgemein und dann die spezielle Morphologie der Muskeln innerhalb der Tierklassen.⁶⁶ Im Katalog des Zootomischen Museums sind die Skelettspräparate im letzten, dem XII. Teil verzeichnet.⁶⁷

Folgt man weiter den Angaben des Katalogs, dann umfasste das Museum im Ergebnis der vergleichend-anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Forschung Meckels d. J. weitere 8 Bereiche. Im III. Teil sind 108 Positionen bzw. Spezies zum Nervensystem, im IV. Teil 589 Positionen bzw. Spezies zum Verdauungssystem, im V. Teil 92 Positionen bzw. Spezies zum Kreislaufsystem verzeichnet. Der VI. Teil umfasst 114 verzeichnete Positionen bzw. Spezies zu den Atmungsorganen. Es folgt der VII. Teil mit 18 verzeichneten Positionen bzw. Spezies zu Harnorganen, dann folgt der VIII. Teil mit 128 Positionen bzw. Spezies zu Genitalorganen. Zur „Historia evolutionis“ sind im Katalog 67 Positionen bzw. Spezies und zu „Organa sensuum“ 274 Positionen bzw. Spezies aufgeführt.⁶⁸ Sehr wahrscheinlich gab es auch zu diesen Organsystemen mehr Präparate als

⁵⁹ Vgl. MA Rep.76 Vf, Lit.M, Nr.7, Folio 100; Sturm (1997); Schwarz (1999).

⁶⁰ Es ist durchaus denkbar, dass ein Grund hierfür das Fehlen eines vollständigen Katalogs war. Meckel besaß nur diesen Katalog und schlug vor, wegen ihres allgemeinen anerkannten Wertes ein allgemeines Verzeichnis der Sammlungen einzusenden; vgl. MA Rep. 76 Vf, Lit M, Nr. 7, fol. 89, und Rep. 76 Vf, Lit M, Nr. 7, Folio 100; Sturm (1997); Schwarz (1999).

⁶¹ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 1-4; Archiv des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu Halle (Saale).

⁶² Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 3.

⁶³ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 1.

⁶⁴ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 5.

⁶⁵ Vgl. Meckel (1824); (1825).

⁶⁶ Vgl. Meckel (1828).

⁶⁷ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 163-145.

⁶⁸ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 119-126 und S. 127-

die im Katalog vermerkten Positionen.

Im XII. Kapitel sind 120 Spezies als „Sceleta piscium“, 75 Spezies als „Sceleta amphibiorum“, 267 Spezies als „Sceleta avium“ und 229 Spezies als „Sceleta mammalium“ zu finden. Die Anzahl der Skelette und Schädel muss wahrscheinlich größer als 691 gewesen sein, da viele Spezies durch mehrere Exemplare vertreten waren. Zu diesem Teil des Katalogs gehört noch ein „Anhang“⁶⁹ mit der Auflistung von Präparaten, bei denen es sich um etwa „Hundert künstlich zerlegte und auf blauer oder schwarzer Pappe festgeklebten Skelette und sonstige osteologische Präparate von Fischen, Amphibien, Vögel und Säugethieren“ handelt, „welche zur größern Sicherheit vor Beschädigung, in einem braun gebeizten, mit vier und zwanzig Schubfächern versehenen Schranke aufbewahrt werden (Tafel 6.1). Diese sind wegen der zu ihrer Anfertigung nöthigen Genauigkeit und durch die vom seeligen Herrn Geheimrath Meckel selbst beygefügt, vollständigen Etiketten von besonderen Werthe.“⁷⁰ An einer anderen Stelle trug Münter ein: „Drei ältere Fischskelette? Bezeichnet mit Nr. 104. 105. 203. Diese Nummer beziehen sich auf den älteren unvollständigen Katalog.“⁷¹ Laut den Angaben dieses Teils des Katalogs waren die Exponate des zootomischen Museums bezeichnet und von Meckel selbst vorgenommen. Diese wertvollen Exponate dienten der Lehre zu Entstehung und Entwicklung des Schädels bei verschiedenen Wirbeltierspezies, zur Demonstration der Zahnentwicklung, der Kiemenbogenentwicklung, der Cavitas tympani, der Gehörknöchelchen, Extremitäten usw. Die spätere Katalogisierung⁷² der einzelnen Exemplare des „Anhangs“ lässt erkennen, dass es sich auch in diesem Fall um 200, d.h. doppelt so viele Präparate handelte. Die Etiketten zu diesen Präparaten waren sehr ausführlich und auf Lateinisch verfasst.⁷³

Der Katalog wurde mit einem Auszug abgeschlossen, der ebenso mit dem Jahr 1831 datiert ist.⁷⁴ Obwohl es sich bei diesem Auszug um eine bloße Aufzählung des Vorhandenen handelt, sind die enthaltenden Angaben wichtig, da sie Auskünfte über Aufbewahrung und Aufstellung der Exponate im Meckel'schen Privathaus geben. Folgt man dem Auszug, dann waren die Präparate des Zootomischen Museums im Wohngebäude des Riesenhauses und in dem rechten Flügel des Hinterhauses zu finden. Die obere oder dritte Etage des Wohnhauses verfügte über „sieben tapezierte bis zum Jahre 1828 bewohnte Stuben“, die „durch eine Reihe von Thüren in Verbindung“ standen.⁷⁵ Zwei davon waren größer und jeweils mit zwei Fenstern versehen; die anderen fünf kleineren „Stuben“ besaßen nur ein Fenster. Hinzu kam noch ein großer Vorsaal mit einem zum Hof gehenden Fenster. In den sieben „Stuben“ und im Vorsaal waren die osteologischen Exponate untergebracht. Mehr als 700 vollständige Tierskelette befanden sich in 11 Schränken aus Eichenholz, welche mit zwei Glastüren versehen waren, 14 neuen braun gebeizten Repositorien und auf einem langen Tisch. Die Skelette waren mittels eisernen Stützen auf Brettern befestigt. Die auf Pappe künstlich zerlegten und festgeklebten oste-

160.

⁶⁹ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 181-191.

⁷⁰ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 250.

⁷¹ Welchen Katalog Münter hier meinte, ist nicht mehr nachzuvollziehen. Wichtig ist die Angabe, dass es doch immer wieder Versuche gab, die Sammlung zu katalogisieren und zu etikettieren.

⁷² Vgl. „Accessions=Catalog, Tom I; Verzeichnis sämtlicher anatomischer Praeparate, welche sich im Besitz der Königl. Preuss. Universität zu Halle a/S befinden, nach den laufenden Nummern angelegt. Angelegt von professor Dr. A. W. Volkmann und professor M. S. Schultze. Halle 1857“.

⁷³ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, S. 181.

⁷⁴ Vgl. „Catalogus der vergleichend-anatomischen Präparate. August 1831. Mtr.“, „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie“, S. 247-266.

⁷⁵ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie. 1831“, S. 247.

ologischen Präparate waren in „einem mit 24 Schubfächern versehenen Schranke“ aufbewahrt.⁷⁶ Ferner waren noch „67 Säugetierköpfe“ vorhanden.⁷⁷ Der rechte Flügel verfügte über zwei lange Säle und zwei „Stuben“, „die zusammen von dreizehn Fenstern erhellt“ wurden und „alle unter sich durch Thüren in Verbindung“ standen.⁷⁸ In diesen Räumen des Nebenhauses befanden sich „Ein Tausend Vier hundert und einige Achtzig größere und kleinere weiße Gläser, mit in Weingeist aufgestellten und größten Theils auf Wachstafeln befäßigten vergleichend=anatomischen Präparaten.“⁷⁹ Hier geht es um diejenigen Sammlungsstücke, „welche für die allgemeine und besondere Physiologie⁸⁰ von besonderer Wichtigkeit“ und in diesem Katalog auf den „Pagina 1 bis 160 alle genau bezeichnet“ waren.⁸¹ Des Weiteren müssen über 600 größere, mittlere und kleinere Gläser und Töpfe sowie zahlreiche Fässer, Eimer und Tonnen mit „ganzen Thieren und Eingeweiden“, die sich in „dem selben Lokale“ befanden, hinzugerechnet werden.⁸² Ein großer Teil davon sind „mit dem anatomischen Messer gar nicht oder nur wenig berührt“ worden.⁸³ Darunter waren „Zwei und Dreißig große und Zehn mittlere Gläser voll von Zoophiten, Echinodermen, Würmer, Insekten, Arachniden, Krustenthier, Ciripeden, Mollusken, Caephalopoden, welche der seelige Geheimrath Meckel größtenteils auf seinen Reisen in dem südlichen Deutschland, der Schweiz, Frankreich und Italien selbst gesammelt hat.“⁸⁴ Weitere 15 mittlere Gläser enthielten „schon zerlegte und untersuchte Thiere, von den genannten, welche aber zum Gebrauch bei den Vorlesungen benutzt wurden.“⁸⁵ Mehr als 50 kleine Gläser enthielten Teile des „Darmkanals von Vögeln und Säugethieren“, welche besonders wichtig für die Lehre „der auf der inneren Fläche des Darmkanals befindlichen Zotten, und wegen der Blinddärme“ waren.⁸⁶ Viele Gläser, Töpfe, Eimer, Fässer und Tonnen enthielten eine beträchtliche Menge von ganzen Thieren von verschiedenen Wirbeltierspezies, welche wegen der Seltenheit großen Wert hatten; z.B. beherbergten über 150 „größere und mittlere Gläser und Töpfe nebst vier Ankerfässer“ Säugetiere wie „*Manis*, *Myrmecophaga*, *Bradypus*, *Dasybus*, *Paca*, *Di-*

⁷⁶ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 250.

⁷⁷ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 254.

⁷⁸ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 247.

⁷⁹ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 254-255.

⁸⁰ Meckel war der Ansicht, dass die vergleichende Anatomie „offenbar nur ein Theil der Physiologie im weiteren Sinne“ sei, da die Physiologie „ohne sie durchaus nicht bestehen kann, indem diese aus ihr einen bedeutenden Theil der Kenntnisse schöpft“; vgl. Meckel (1821) S. XII.

⁸¹ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 254-261.

⁸² Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 261.

⁸³ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 26.

⁸⁴ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 261.

⁸⁵ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 261.

⁸⁶ Zu den Darmzotten schrieb Heinemann Bürger, Schüler von Meckel d.J. und Albrecht Meckel, 1819 seine Dissertation: „Specimen Inaugurale Medicum continens villorum intestinalium examen microscopicum cum iconibus Halle: Schimmelpfennig“; Vgl. „Tabulae Duae Villorum Intestinalium Hominis Et Animalium Nonnolorum: Accedunt ad Dissertationem Inauguralem de Villis Intestinalibus Auctore H. Bürger“, von Albrecht Meckel.

delphys, Phoca, Castor etc.⁸⁷ (Tafel 6.2). In „einem von den vier Ankerfässern“ waren „Schuppenthier (Manis) und viele Ophidier, und ein ausgezeichnet schönes Exemplar von *Limulus gigas* (das größte Krustentier)“⁸⁸ (Tafel 6.3). Eine beträchtliche Anzahl von Gläsern, Fässern und Tonnen enthielten die Eingeweide von den „mehresten der als Skelete vorhandenen“ Knochen- und Knorpelfische, „Amphibien“, Vögel und Säugetiere.⁸⁹ Alle „bis jetzt genannten Gläser, Töpfe, Fässer, und getrockneten Präparate“⁹⁰ stehen auf: 1. Zwölf Tischen 2. in Sechs mit Glastüren versehenen Schränken 3. in Zwölf Repositorien“.⁹¹ Außerdem waren etwa 300 Tierpräparate auf fünf langen Tischen in einem großen Saal im quervorstehenden Hinterhause untergebracht, „damit die das Museum besuchenden Studierenden u. s. w. bequemer sie sehen konnten und weil im kleineren obern Sale, in welchem die übrigen vergleichend-anatomischen Präparate u.s.w. stehen, der Raum beschränkt ist.“⁹² Hier befanden sich die Schränke mit den Präparaten zur pathologischen Anatomie. Hinzu kamen auch etwa 30 Tierskelette und Bälge von Wiederkäuern, Schweinen und Fleischfressern, welche Fehlbildungen aufwiesen.⁹³

Unter Bezug auf die handschriftlich ausgearbeiteten „Auszüge aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen“, die 1835 von Münter angefertigt wurden, verfügte die gesamte Sammlung mit ihren drei Abteilungen die beeindruckende Anzahl von 12.000 Präparaten. Der Auszug zur vergleichend-anatomischen Sammlung ist eine kürzere Fassung des Katalogs von 1831. Die genaue Anzahl der Präparate im „Zootomischen Museum“ ist anhand der Münterschen Kataloge und Auszüge schwierig festzustellen, da viele Präparategläser mehrere Stücke enthielten. Wichtig ist die Notiz am Ende des „Auszuges“ von 1835: „B. die Summe der Präparate, Thiere und s. w. für die vergleichende Anatomie kann mindestens bis zu 4500 angenommen werden.“ Für die Abschätzung des wissenschaftlichen Wertes der Sammlung wurde der damalige Ordinarius für Anatomie und Physiologie E. d’Alton beauftragt, welcher unverzüglich ein umfassendes Gutachten fertigte.⁹⁴ d’Alton beurteilte das Sammlungsarsenal folgendermaßen: Von den 12.000 Präparaten waren etwa 8500 vollständig ausgearbeitet und als Stücke aufgestellt, davon etwa 3000 zur normalen, 3000 zur pathologischen und 2500 zur vergleichenden Anatomie. Hinzu kamen noch etwa 5000 Tiere und deren Eingeweide, welche noch in Spiritus aufbewahrt und von Meckel nicht mehr bearbeitet wurden. Dieses Material galt auf Grund der Seltenheit der Tierspezies als sehr wertvoll und als potentielle Quelle für mindestens doppelt so viele Präparate. Vom Ministerium erging kurze Zeit nach Abschluss des Kaufvertrages am 24.06.1836 die Weisung an das Kuratorium, „nun mehr den Professor d’Alton [zu] veranlassen, dass er baldigst ein genaues Verzeichnis sämtlicher zur Meckelschen Sammlungen gehörigen sowohl präparierten als unpräparierten

⁸⁷ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 264.

⁸⁸ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 265.

⁸⁹ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 264-265.

⁹⁰ In der Auflistung von 1 bis 1475 kommt oft das Wort „Siccac“ für Trockenpräparat vor.

⁹¹ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Vergleichende Anatomie 1831“, S. 265-266.

⁹² Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Menschliche Anatomie. Pro copia. Münter 1835“, „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Pathologische Anatomie. Pro copia. Münter 1835“, Archiv des halleischen Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg zu Halle (Salle).

⁹³ Vgl. „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Menschliche Anatomie. Pro copia. Münter 1835“, „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen. Pathologische Anatomie. Pro copia. Münter 1835“, Schultka (1999).

⁹⁴ Vgl. MA Hauptabteilung I. Rep.89 2.2.1, Nr.20560, Folio 12-22; Sturm (1997).

Gegenstände anfertige und hierher einreiche.“⁹⁵ Die dazu erforderlichen Arbeiten nahmen mehrere Jahre in Anspruch, so dass erst 1841 der dritte Teil für den „Katalog der ehemaligen Meckelschen Sammlungen in drei Abteilungen“ fertig gestellt wurde. Diese von Münter in lateinischer Sprache angefertigten Verzeichnisse stellen ebenfalls Auflistungen der erfassten Präparate dar. Analysiert man den Katalog zur vergleichend-anatomischen Sammlung⁹⁶, so wird man feststellen müssen, dass es auch bei diesem um eine identische Kopie des Katalogs aus den Jahren von 1829 bis 1831 handelt. Der Katalog von 1831 umfasst 2166 Positionen; der Katalog von 1840 besitzt 2424 verzeichnete Positionen bzw. Spezies oder Gattungen. Dieser Unterschied ergibt sich durch die Nummerierung, da im ersten Katalog in einigen Positionen mehrere Spezies oder Gattungen verzeichnet worden sind, z.B. in der Position 368 sind 7 Spezies zu finden. Im zweiten Katalog hat Münter jede Spezies mit einer Nummer versehen. Die Anzahl der Präparate war sicher höher, da viele Spezies durch mehrere Exemplare vertreten waren. Alle Kataloge, die von Münter geschrieben worden sind, erfuhren später von A. W. Volkmann ein kritisches Urteil. Er bemängelte eine fehlerhafte oder fehlende Nummerierung der Präparate, die mangelnden Angaben über deren Aufbewahrungsort sowie nicht aufgeführte Zu- und Abgänge der Sammlung.

Zusammen mit seinem Prosektor Max J. S. Schultze (1825-1879) fertigte Volkmann in den Jahren von 1857 bis 1864 einen „kompletten“ neuen Katalog an.⁹⁷ Alte Etikettierungen, die sich noch heute an einigen Präparaten befinden, gehen auf diesen Katalog zurück und entsprechen weitgehend den dortigen Einträgen.⁹⁸ Laut „Accessions = Catalog“ reduzierte sich der Sammlungsbestand durch Schäden während der Amtszeit von Eduard d’Alton von annähernd 12.000 Präparaten auf 7228 Stück. In der vergleichend-anatomischen Abteilung sind jedoch 3223 Stücke erfasst. Zieht man zum Vergleich die von Münter im „Auszug aus den Katalogen der Meckelschen Sammlungen“ 2424 verzeichneten Positionen heran, so wird im ersten Augenblick ein Zugewinn – kein Verlust! – von 799 zootomischen Präparaten deutlich.⁹⁹ Eine „außerordentlich große Menge von werthvollen Gegenständen, noch aus Meckel’s Zeiten herstammend“¹⁰⁰ befanden sich „in Fässern, Töpfen und Gläsern übereinandergeschichtet in einem fensterlosen Lokale“ des Residenzgebäudes.¹⁰¹ Schon drei Jahre vor Translokation der Sammlung in das Residenzgebäude (1837) erkannte d’Alton, dass sich in Zukunft der Bedarf an Spiritus, Gläsern und Schränken, um dieses Material einzeln aufzubewahren, merklich erhöhen wird.¹⁰² Finanzielle Probleme des Staates haben letztendlich dazu geführt, dass niemals notwendige Gelder, welche für eine würdige Aufstellung der Sammlungsgegenstände unabdingbar gewesen wären, genehmigt worden sind. Dieses Material ist niemals ver-

⁹⁵ Vgl. MA Rep.76 Va, Sekt.8, TitX, Nr.15, Vol.ii, Folio 52; Sturm (1998), Schwarz (1999), Zwiener (2004).

⁹⁶ Der „Katalog der ehemaligen Meckelschen Sammlungen. Dritte Abtheilung. Vergleichende Anatomie“ wurde von Münter geschrieben und 1840 von d’Alton, auf Richtigkeit geprüft.

⁹⁷ Vgl. „Accessions = Catalog, Tom I; Verzeichnis sämmtlicher anatomischer Praeparate, welche sich im Besitz der Königl. Preuss. Universität zu Halle a/S befinden, nach den laufenden Nummern angelegt. Angelegt von professor Dr. A. W. Volkmann und professor M. S. Schultze. Halle 1857“.

⁹⁸ Der „Accessions = Catalog“ stellte lediglich eine Inventarisierung der Sammlung nach dem Umzug dar, indem er alle vorhandenen Präparate nach laufenden Nummern aufführte und die Säle und Schränke im Residenzgebäude bezeichnete, in denen das jeweilige Präparat zu finden war.

⁹⁹ Es lässt sich doch feststellen, dass sich die Differenz von 799 Präparaten größtenteils durch eine ausführliche Erfassung der Präparate ergibt.

¹⁰⁰ Es geht um die 5.000 Tiere und deren Eingeweide, welche noch in Spiritus aufbewahrt und von Meckel nicht mehr bearbeitet wurden.

¹⁰¹ Vgl. Volkmann’s Jahresbericht über das anatomische Theater für das Jahr 1857. Rep.76Va, Sekt.8, Tit.X, Nr.14, Vol.IV, Folio 178. Vgl. auch Sturm (1998), S. 25-30.

¹⁰² Vgl. Zwiener (2004) S. 78-88.

zeichnet oder ausgestellt und sehr wahrscheinlich „auf Volkmann’s Geheiß“ aus der Sammlung entfernt worden.¹⁰³

5. „Le Cabinet d’anatomie comparée du Muséum d’histoire naturelle“ in Paris und die Meckel’sche Sammlung im Riesenhaus zu Halle

Als Meckel d.J. aus Paris zurückkehrte, entwickelte er einen großen Plan, und zwar jenen, das Cuviersche Werk zu übertreffen. Eine solche Fülle von Untersuchungsmaterial, wie er es in Paris am *Muséum d’histoire naturelle* vorfand, schien in Deutschland an keiner der Universitäten oder an Museen bis dahin zur Verfügung gestanden zu haben.

In Paris wurde 1793 das staatliche Museum begründet und mit zwölf Lehrstühlen ausgestattet; anerkannte Naturforscher wie G. Duvernoy, E. Geoffroy Saint-Hilaire, B. de Lacépède, J. B. Lamarck auf dem Gebiet der Zoologie und Cuvier auf dem Gebiet der Zootomie bzw. Vergleichenden Anatomie sind am Museum beschäftigt gewesen.¹⁰⁴ Sie hielten Vorlesungen und leiteten verschiedene Sammlungsbereiche des Museums. Die vergleichend-anatomische Sammlung, die erst 1806 für das Publikum geöffnet wurde, stand unter der Leitung von Cuvier.¹⁰⁵ Das Cuviersche Kabinett war 1822 erstmals katalogisiert worden und umfasste laut Katalog 11.486 Exponate, davon 6231 Trockenpräparate und 5255 Feuchtpräparate.¹⁰⁶ Unter den osteologischen Präparaten befanden sich viele Skelette und Schädel zur Rassenkunde, 1500 Skelette und 1041 Schädel von Wirbeltieren, 300 künstlich zerlegte Schädel, mehrere Knochenserien von Extremitäten und 870 Zahnpräparate, alle von verschiedenen Wirbeltierspezies, die wichtig für die Klassifikation waren. Hinzu kamen Viszera als Trocken- und Injektionspräparate, Branchialbögen von Fischepezies, Sterna von verschiedenen Vogelspezies, Zungenbeine, Gefieder, Nägel, Schuppen. Unter den Feuchtpräparaten befanden sich 172 Muskelpräparate, 216 Gehirne, 327 Augenpräparate, 220 Herzpräparate, 915 verschiedene Organe von vielfältigsten Tierspezies, 80 Feten und Fetalhäute, 881 seziierte Mollusken und 1097 seziierte Wirbellose.¹⁰⁷

Vergleicht man die Zusammensetzung dieser Sammlung mit der Meckel’schen, so erkennt man sofort, dass die gleiche Systematik zugrunde liegt. Meckel hatte die Cuviersche Klassifikation und deren methodischen Aufbau in vieler Hinsicht bis ins Detail übernommen.¹⁰⁸ 300 zerlegte Schädel und Knochenserien des Pariser Kabinettes fanden ihr Pendant als „künstlich zerlegte und auf blauer oder schwarzer Pappe festgeklebte osteologische Präparate“ in der Meckel’schen Sammlung. Die Viszera, welche als Trocken- und Injektionspräparate vorhanden waren, die Branchialbögen von Fischepezies

¹⁰³ Volkmann hatte bei der Neuordnung und Systematisierung der Sammlung versucht, ihre Größe an der außerordentlichen räumlichen Enge des Residenzgebäudes und an den beschränkten finanziellen Rahmen anzupassen; so ließ er viele Präparate aus der Sammlung entfernen. Vgl. Sturm (1998), S. 25-32.

¹⁰⁴ Vgl. Appel (1987).

¹⁰⁵ Vgl. Appel (1987).

¹⁰⁶ 1833 umfasste das Kabinett 13.313 Präparate. Vgl. Valenciennes (1833).

¹⁰⁷ Diese Sammlung war für Meckel d. J. das Beispiel von „Vollkommenheit“ und „Vollständigkeit“! Vgl. Meckel (1821).

¹⁰⁸ Zu damaliger Zeit unterschied man in der Systematik zwischen „Klassifikation“ (Einteilung oder Zuordnung) und „Distribution“ (Anordnung). Bei der „Distribution“ ging es um „affinité“ oder um Verwandtschaftsverhältnisse der verschiedenen Taxa zueinander. Bei der Klassifikation ging es um die Identifikation und Unterscheidung von Taxa auf den verschiedenen taxonomischen Rängen (von Arten, Gattungen, Familien, Ordnungen, Klassen) und die Zuordnung eines Taxons zu einem jeweils höherrangigen Taxon (eine Art zu einer Gattung, eine Gattung zu einer Familie usw.). Meckel übernahm die Cuvier’sche Klassifikation, nicht aber die Cuvier’sche Anordnung. Vgl. Göbbel und Schultka (2002a) S. 315-322.

bzw. die Brustbeine mit präparierter Trachea von verschiedenen Vogelspezies, die Zungenbeine usw., all diese Präparate sind für beide Sammlungen charakteristisch. Betrachtet man Cuviers Position am *Muséum d'histoire naturelle* in Paris, so lässt sich feststellen, dass er nicht nur über eine Professur, sondern über Staatsämter, viel Geld und eine riesige Buchhandlung verfügte. Ihm stand eine Menge von Gehilfen, Präparatoren, Studenten und hoch qualifizierten Wissenschaftlern zur Seite, welche ihn bei den Vorlesungen und Forschungen ständig unterstützten.¹⁰⁹ Hinzu kam die Zusammenarbeit mit den anderen Professoren des Museums. Wie fruchtbar diese Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlichster Provenienz war, äußerte Cuvier in der Vorrede seines *Règne animal*: „Ein solches Unternehmen wäre aber, nach der ungeheueren Entwicklung der Wissenschaft seit den letzten Jahren, in seiner Umfassung für jeden Einzelnen unausführbar gewesen [...] und ich selbst wäre nicht einmal im Stande gewesen, den einfachsten Abriß, den ich hier vorlege, zu entwerfen, wäre ich allein auf meine Mittel beschränkt gewesen. Allein die Hilfsquellen meiner Lage schienen Ersatz für das bieten zu können, was mir an Zeit und Talent abging. In der Mitte so vieler geschickter Naturforscher lebend, aus ihren Werken, so wie sie erschienen, schöpfend; mit gleicher Freiheit wie sie selbst die Sammlungen benutzend, die sie zusammengebracht; und selbst im Besitz einer sehr ansehnlichen, eigens zu diesem Zweck gebildeten; brauchte ein großer Theil meiner Arbeiten nur in der Benutzung so vieler reichlichhaltiger Materialien zu bestehen. So z.B. war es unmöglich, dass mir nach den Beschreibungen des Hrn. Lamarck über die Conchylien, und des Hrn. Geoffroy über die Säugethiere, viel zu tun übrig blieb; die zahlreichen neuen Bezüge, welche Hr. v. Lacépède aufgefasst, galten mir ebenso viele Winke für meine Anordnung der Fische. Hr. Le Vaillant hatte unter den vielen schönen, aller Orten her zusammengebrachten Vögeln Einzelheiten ihres Baus aufgefasst, die ich sogleich meinem Plane anpassen konnte. Ja meine eigenen Untersuchungen, von anderen Naturforschern benutzt und befruchtet, trugen für mich selbst Früchte, die ihnen unter meinen eigenen Händen nicht gereift wären. So haben die Hrn. Von Blainville, Oppel usw., in dem sie die anatomischen Präparate, welche ich zu Begründung meines Systems der Reptilien bestimmt hatte, benutzen, in voraus und vielleicht besser als ich, Resultate gezogen, die ich erst noch flüchtig gewahr worden war.“¹¹⁰

Meckels Genialität lässt sich mit der von Cuvier durchaus messen; Halle konnte hingegen mit Paris definitiv nicht konkurrieren. Was hatte die hallesehe Universität Meckel zu bieten? Man sprach von verfallenen Räumlichkeiten, unzuverlässigen Mitarbeitern¹¹¹ und ewigen Streitigkeiten mit Kollegen.¹¹² Auffällig negativ stellt sich das Verhältnis Meckels insbesondere zu Karl Heinrich Dzondi (1770-1835) und Peter David Krukenberg (1787-1865) dar. Die Rivalität mag in der Konkurrenz um die Versorgung mit Leichen zu suchen sein; zum anderen führten Meckels hochgeschätzte wissenschaftliche

¹⁰⁹ Vgl. Appel (1987).

¹¹⁰ Vgl. Cuvier (1829) Tome I; hier die deutsche Übersetzung von Vogt (1831), Bd. 1, S.XX-XXI.

¹¹¹ Zwischen Meckel und seinen Prosektoren [J. Th. Schmidt, von Herold, Siegel, Carl August Sigmund Schulze (1795-1877)] bestand oft Uneinigkeit, so dass kaum einer davon mehr als zwei Jahre an der hallesechen Anatomie geblieben ist. Meckels Stiefbruder Albrecht Meckel (1790-1829) hatte von 1815 bis Ende des Jahres 1818 die Prosektur inne. Mit ihm bestand eine gute Zusammenarbeit, doch 1821 folgt Albrecht einem Ruf auf die Gerichtsmedizin nach Bern. 1821 wurde Friedrich August Moser (1794-1856) als Prosektor angestellt. Moser erwies sich bald wegen seiner Krankheiten als sehr unzuverlässig, blieb aber bis zu seinem Lebensende in der Anatomie zu Halle. Ab 1822 bekam Meckel eine Aufwärterstelle für seine Privatsammlung, die von Gustav Wilhelm Münter (1804-1870) versehen wurde. Münters Name ist sehr eng mit den Meckelschen Sammlungen verbunden; vgl. Sturm (1997); Schwarz (1999); Zwiener (2004); Kapitza (2004).

¹¹² Vgl. Schwarz (1999); Zwiener (2004).

Leistungen zu starken Neidgefühlen und Antipathien sowohl im halleschen Kollegium¹¹³ als auch bei den Fachkollegen¹¹⁴ anderer Universitäten.¹¹⁵ Hinzu kam der langwierige Kampf mit preußischen Behörden, um Verbesserungen am Anatomischen Theater durchzusetzen,¹¹⁶ sowie der schlechte Ruf eines vorzugsweise unhygienischen Ortes, so dass Halle keine attraktive Stadt für Studierende darstellte.¹¹⁷ Dass die Krisenstimmung, welche an der halleschen Universität herrschte, auch einen so ehrgeizigen und rastlosen Wissenschaftler, wie Meckel es war, in Depressionen trieb, ist verständlich. 1819 schrieb er: „Ich überzeuge mich täglich mehr, als dass, aus vielen Gründen, für ein volles Menschenalter wenigstens, der medicinische Unterricht zu Halle, wenn man darunter etwas mehr als ein Pfuscherabrichten versteht, so gut als annullirt ist und wünsche daher sehnlichst, aus einer Lage zu treten, die mir schon deshalb höchst zuwider ist, wenn auch nicht andre widrige Umstände Statt fänden, unter welchen das Verhältnis mit dem berühmten Magister philos. bei weitem der unbedeutendste ist. Eine andre Anstellung mag ich nicht, theils, weil ich mich nicht anzubetteln Lust habe, theils weil ich an dem, was ich nun seit 17 Jahren geleistet, vollkommen genug habe. Einiges Vermögen setzt mich in den Stand, mich, wenn ich meine Sammlung auch mittelmäßig verkaufe, gänzlich zurückzuziehen, ohne, wenn ich mich in eine wohlfeile Gegend, z. B. nach Franken, begeben, darum der Wissenschaft ganz zu entsagen. Man braucht ja, wenn man ernstlich will, zum Leben so wenig!“¹¹⁸

Meckel blieb in Halle bis zum Ende seines Lebens. Der Minister v. Altenstein bewertete die Sammlung nach dem Gutachten von E. d’Alton von 1836 „reicher und besser geordnet [...] als selbst das Museum des Pflanzen=Gartens zu Paris“.¹¹⁹ Obwohl diese Bewertung den Ruf der Sammlung zu übertriebener Größe ausdehnte, kann doch mit Recht gesagt werden, dass Meckel der Jüngere unter den Naturforschern der deutschen idealistischen Evolutionstradition in seiner Bedeutung an erster Stelle steht.

6. Ursprung des Untersuchungsmaterials des Zootomischen Museums

Verschiedene Umstände haben dazu beigetragen, dass es Meckel d.J. gelang, seine Sammlung auf eine Größe zu bringen, die der Dimension des Cuvierschen Kabinetts

¹¹³ Hier sei noch auf religiöse und politische Gegensätze und fachliche Mediokrität hingewiesen, die zu Gruppen innerhalb des halleschen Universitäts-Kollegiums führten, welche den Kampf gegeneinander lange nach Meckels Tode betrieben; vgl. Schwarz (1999); Zwiener (2004).

¹¹⁴ In einem Brief an Lichtenstein vom 9. März 1823 schrieb Meckel „Eben so weiß ich Herrn *Rudolphi’s* ‚wohlwollende‘ Gesinnungen gegen mich, die er an jedem öffentlichen Orte in und bei *Berlin* unverhohlen genug zur Schar liegt [...]“. Vgl. Brief Meckels an Lichtenstein vom 9. März 1823 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 9, S. 17-18).

¹¹⁵ Rudolphi besaß eine negative Haltung gegenüber Meckel. Er fand als großen „Übelstand“, dass Meckel eine Sammlung besaß. 1831 schrieb er: „es ist indessen für solche Institute gut, dass ihre Directoren sterblich sind [...]“; vgl. MA Rep.76 Va, Sekt.8, Tit.X, nr.14, Vol.II, Folio 140ff; Schwarz (1999), S. 84.

¹¹⁶ Die finanzielle Not des Preußischen Staates nach den kostspieligen Kriegen führte zur Kürzung aller Ausgaben auf das Notwendigste. So fehlten in der halleschen Anatomie Jahr für Jahr Gelder für bauliche Maßnahmen; die personelle Situation verbesserte sich nicht. Hinzu kam eine neue Finanzpolitik, welche durch die Universitätsgründung in Berlin entstanden war. Damit diese Universität die führende Rolle in Deutschland und Europa übernehmen konnte, konzentrierte sich die finanzielle Unterstützung deutlich auf Berlin. Vgl. Schwarz (1999); Zwiener (2004).

¹¹⁷ Die hallesche Universität litt zu Beginn des 19. Jahrhunderts unter der Abnahme der Studentenzahlen, vor allem bedingt durch Cholera- und Pockenepidemien. Vgl. Zwiener (2004), S. 103.

¹¹⁸ Brief Meckels vom 2. November 1819 an Johann Christian Rosenmüller (1771-1820), Professor für Anatomie und Chirurgie am Anatomischen Institut in Leipzig. Vgl. v. Brunn (1941), S. 31.

¹¹⁹ Vgl. MA Rep.76 Vf, LitM, Nr.7, Folio 100; Schwarz (1999), S. 88.

nahe kam. Dazu haben beigetragen: die von seinem Vater übernommenen Tierskelette, seine zahlreichen Reisen ins Ausland, um Material zu erwerben, der Ankauf verschiedener Tierspezies von Tierhändlern, Jägern, Weltreisenden und die Unterstützung durch Fachkollegen. In der Vorrede des ersten Bandes seines *System der vergleichenden Anatomie* schrieb Meckel: „Nur zu vertraut mit den Schwierigkeiten, eine Aufgabe dieser Art auf eine befriedigende Weise zu lösen, kann ich mich vor mir selbst kaum durch das Bewußtseyn entschuldigen, in einer langen Reihe von Jahren kein, mir zu Gebote stehendes Mittel, dem Werke die meinen Kräften erreichbare Vollkommenheit zu geben, unangewendet gelassen zu haben. Ich darf in dieser Hinsicht sagen, dass ich schon in den Jahren 1804-1806, wenn ich gleich damals nur den Zweck des eignen Unterrichtes hatte, die treffliche Sammlung zu Paris, welche durch Buffon und Daubenton gründeten und durch Cuvier der Vollendung näherten, durch diesen Heros der Zoologie überhaupt, und der Zootomie aber insbesondere auf die edelste Weise unterstützt, ununterbrochen benutzte, hier auf unausgesetzt sowohl hier, als in den verschiedenen Gegenden, namentlich, außer Deutschland, in Italien, Holland, England, dann wieder in Frankreich sowohl durch Untersuchung selbst gefundner und gesammelter Gegenstände, als durch das Studium der trefflichsten Sammlungen, mich zu diesem Unternehmen vorbereitete.“¹²⁰

Wenn sich eine Gelegenheit bot und es ihm möglich war, ging Meckel auf Reisen. Nach seinem Aufenthalt in Paris reiste er 1806 nach Italien, 1807 nach Sardinien, 1810 und 1812 erneut nach Italien, u. zw. nach Neapel, begleitet von seinem Bruder Albrecht Meckel. Zusammen mit seiner Gattin Friederike reiste er im Sommer 1818 nach Holland, England und Frankreich, 1819 nach Wien, 1821 nach Paris und Cette. Dafür hatte Meckel einen Großteil seines persönlichen Vermögens verwandt und große Mühen aufgebracht. Die Beschaffung des Tiermaterials verlief nicht ohne Probleme. Meckel benötigte für seine Forschungsvorhaben eine ausreichend große Anzahl von wirbellosen Spezies und Wirbeltieren, um die Entwicklung der Organe und den speziellen Zustand der Organsysteme innerhalb verschiedener Tierklassen zu dokumentieren. So ein Projekt wie sein *System der vergleichenden Anatomie* konnte nur durch „die Munificenz der Könige und durch Betriebsamkeit der Regierungen zu Stande“ kommen.¹²¹ Erst nach seinen Berufungen ins Ausland (1824, 1828) haben sich die Verhältnisse zwischen ihm und dem zuständigen Ministerium entspannt, so dass es Meckel 1828 für seine Pflicht hielt, sein Dankgefühl gegenüber dem Staat auszusprechen, der ihm „allmählich und besonders neuerlich, auf vielfache Weise immer bedeutender“ in seinen wissenschaftlichen Bemühungen unterstützte.¹²² Für das Jahr 1824 wurde ihm eine Reise nach Italien zu wissenschaftlichen Zwecken und zur Erholung genehmigt. 1828 reiste Meckel nach Salzburg, 1829 und 1830 wieder nach Neapel, 1831 nach Oberitalien, nach Triest und in die Schweiz. Die Registrierung der Sammlungsstücke für den Katalog von 1831 offeriert Hinweise auf Sammeljahr, Sammelort oder Präparierjahr, so dass man anhand dieses Katalogs den Reiseerfolg Meckels zumindest anteilig dokumentieren kann. Einige Exemplare sind mit der Angabe des Ortes und des Jahresganges versehen. Aufgeführt sind z.B. Neapel 1812, Cette 1821, Neapel 1824, Neapel 1825. Oft kommen die Jahrgänge 1828, 1829, 1830 und 1831 vor, aber ohne Ortsangabe.

Im Zuge seiner Bemühungen verfasste Meckel auch viele Briefe an Kollegen in In- und Ausland, mit der Bitte und dem Wunsch, ihm Tiermaterial zu verkaufen oder solches zu tauschen. Oft wandte er sich an Hinrich Martin Lichtenstein (1780-1857), den Zoologie-Professor an der Universität zu Berlin. 1814 hatte Lichtenstein die Führung des von Karl

¹²⁰ Vgl. Meckel (1821), S. VI.

¹²¹ Vgl. Friedländer (1834), S.136.

¹²² Meckel (1828), S. V.

Illiger (1775-1813) gegründeten Zoologischen Museums in Berlin übernommen. Zu Beginn der zwanziger Jahre des 19. Jahrhunderts sind mehrere durch die Regierung unterstützte Weltexpeditionen organisiert worden; sie dienten zur wissenschaftlichen Erforschung von verschiedenen Erdteilen, wie z. B. von Amerika und Afrika und hatten das Sammeln von Forschungsmaterial zum Ziel. Die zusammengetragenen Naturalien wurden in der Regel nach Berlin gesandt. Was die Expeditionsausbeute betrifft, verlief die von den Naturforschern Wilhelm Friedrich Hemprich (1796-1825) und Christian Gottfried Ehrenberg (1795-1876) unternommene Expedition ins nördliche Afrika sehr erfolgreich.¹²³ Die Reise wurde als groß angelegtes Projekt durch die Berliner Akademie der Wissenschaften geplant, um Nordafrika, vor allem die Nilländer, wissenschaftlich zu erforschen. Die erste Sendung mit Naturalien erreichte Berlin im Oktober 1820.¹²⁴



Abb. 6.3: Brief Meckels an Lichtenstein vom 24. Oktober 1820 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1). Brief 5, S. 9.

Am 27. Oktober 1820 schrieb Meckel an Lichtenstein, um ihn daran zu erinnern, was er sich „von der ägyptischen Expedition“ erhofft hatte: Es ging um „Spirituosen“ und Skelette von Vögeln, „Säugethieren“, „Amphibien“ sowie „Fischen, Mollusken, Würmern, Insekten alles, was sich nur bekommen ließe“.¹²⁵ Es folgten mehrere Briefe mit Listen mit den verzeichneten Spezies, die er dringend benötigte (Abb. 6.3). Oft beschwerte sich Meckel darüber, dass zunächst Berlin und die königlichen Sammlungen in Deutschland versorgt wurden und erst dann seine Privatsammlung. Er kaufte die bestellten Exemplare und bot sogar an, „Bürgerschaft für einige 1000 F[ranken] zu leisten, um durch die ägyptischen Missionäre Gegenstände zu erhalten, bekam [er] aber leider weder Antwort noch irgend ein Resultat.“¹²⁶

Er wünschte sich „nämlich, die Gelegenheit, die ja der Staat auf mehrfache Weise giebt, auch benutzen zu können“, indem er „den Personen, welche entweder ausdrücklich, wie nach *Amerika*,¹²⁷ *Ägypten*, geschult werden oder, [...] beauftragt werden, gleichfalls

¹²³ Die Reise dauerte 6 Jahre; die gesamte Ausbeute zählte 46.000 Pflanzen, 34.000 Tieren und 300 Gesteinsproben. Nähere Angaben vgl. Landsberg (2001).

¹²⁴ Vgl. Landsberg (2001).

¹²⁵ Vgl. Brief Meckels an Lichtenstein vom 24. Okt 1820 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 5, S. 9).

¹²⁶ Vgl. Brief Meckels an Lichtenstein vom 14. Juli 1825 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 18, S. 36-37).

¹²⁷ Es ist nicht klar, welche amerikanische Expedition Meckel meinte. Die Spezies, die er bestellte, gehören zur Tierwelt Brasiliens. Es sind Säugetiere wie Faultiere, Gürteltiere ("Tatús"), Ameisenbären, Tapire, Wildschweine ("Pekari"), Jaguare, Pumas, Ozelote, Brüllaffen, Klammeraffen usw. Zur Zeit Meckels

Aufträge“ auf seine Rechnung zu erteilen.¹²⁸ Proteste und Bitten sind gleichermaßen und miteinander gepaart in seinen Briefen zu finden,¹²⁹ denn nur so gelang es Meckel, das gewünschte Material zu erhalten. Die in den Briefen erwähnten Tierspezies sind heute noch in Form von Präparaten im „Zootomischen Museum“ nachweisbar; sowohl die erworbenen afrikanischen als auch die amerikanischen Tierspezies sind vorhanden (Tafel 6.4).

Bei der Beschaffung des Materials erhielt Meckel sehr wahrscheinlich auch von anderen Kollegen Unterstützung. Hinweise dazu finden sich in den Publikationen, oder in den „Münter-Katalogen“.¹³⁰

Von Daniel Frederik Eschricht (1798-1863), dänischer Arzt, Physiologe und Zoologe, erhielt er im Mai 1828 ein Exemplar zur Entwicklung („Historia evolutionis“) der Sumpfschnecke *Viviparus [Paludina] contectus vivipara* [Millet, 1813] und ein Exemplar zur Entwicklung der Geburtshelferkröte, *Alytes [Bombinator] obstetricans* [Laurenti, 1768].

Von Professor Christian Ludwig Nitzsch (1782-1837)¹³¹ bekam Meckel das Skelett einer Turteltaube, *Streptopelia [Columba] turtur [turtica]* [Linné, 1758] und den Magen einer Tüpfelhyäne *Crocuta [Hyaena] crocuta [striatae]* [Erxleben, 1777] als Trockenpräparat.

Ein Saju, *Cebus [Simia] apella* [Linné, 1758] wurde von einem Dr. Ullrich geschenkt.

Mehrere Skelette von Säugern – z.B. *Camelus bactrianus [dromedarius]* [Linné, 1758], *Ursus americanus* [Pallas, 1870], *Ursus arctos* [Linné, 1758], *Bubalus [Bos] bubalis* (Linné, 1758), *Canis lupus* [Linné, 1758] – stammten aus Stuttgart.

Aus Paris kamen folgende Knochenpräparate: das Skelett von einem Klammeraffen, *Ateles spec.*, das Skelett von einer Ringelgans, *Branta [Anas] bernicla* [Linné, 1758], das Skelett eines Seeadlers, *Haliaeetus [Falco] albicilla* [Linné, 1758] und Schädel und Extremitätenknochen eines Unau, *Choloepus didactylus* [Linné, 1758].

Aus Holland stammten zwei Präparate: das Skelett einer Raubmöwenspezies, *Catharacta [Procellaria] [glacialis] spec.* und das Skelett eines Rothirsches, *Cervus elaphus* [Linné, 1758].

bereisten Carl Friedrich Philipp Martius (1794-1868) und Johann Baptist Spix (1781-1825) Brasilien im Auftrag des bayerischen Königs von 1817 bis 1820. Von 1821 hielt sich Georg Heinrich Langsdorffs (1774-1852) in Brasilien auf und bereitete seine berühmte Brasilienexpedition (1826-1828) vor.

¹²⁸ Vgl. Briefe Meckels an Lichtenstein vom 14. und 20. Juli 1825 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 18, 19, S. 36-39).

¹²⁹ „Außerdem haben Sie meine Bitten immer Ihren übrigen Verpflichtungen entgegengestellt. Diesen will ich natürlich nicht im Geringsten in den Weg treten, doch darf ich wohl den Wunsch sagen und aussprechen, daß Sie, der Sie allein im Besitz der Wege sind, auf welchen man im Staate die fraglichen Gegenstände erhalten kann, mir durch Ihre Stellung dazu behülflich wären. Wenn der Staat einmal seine Einmischungen so trifft, so dürfen gewiß auch die, welche mittelbar dadurch jede Gelegenheit benommen wird, sich selbst diese Gegenstände zu verschaffen, erwarten, daß die einzige Behörde ihre Wünsche, die ja nur auf das Beste der Wissenschaft und des Unterrichtes gerichtet sind, berücksichtigen werde, sobald sie sich zur Zahlung bereit erklären. Vielleicht dürfte ich dies selbst als Gelehrter, sofern ich mich im Stande befunden, hoffen, als Professor aber glaube ich zu diesem Wunsche berechtigt zu seyn. Ich würde, um Ihnen nicht im Geringsten beschwerlich zu fallen, Sie bloß um Adressen bitten, allein diese sind ganz ohne Nutzen, weil sich die Personen, mit denen Sie in Verbindung stehen, um den Privatmann nicht kümmern, und je andern als Ihnen nicht einmal Gegenstände zusenden dürfen.“ Vgl. Brief Meckels an Lichtenstein vom 14. Juli 1825 (Museum für Naturkunde der HU Berlin, Arbeitsstelle, ZM, S I, Meckel F. 1) (Brief 18, S. 36-37).

¹³⁰ Die Originaletiketten aus der Meckel-Zeit - und damit wertvolle Informationen zur Herkunft des Materials - sind von Volkmann und seinen Mitarbeiter entfernt worden, da nach Volkmann sehr viele Bezeichnungen von Tieren nicht aktuell waren.

¹³¹ Nitzsch wurde in Halle im Dezember 1815 zum ordentlichen Professor der „Naturgeschichte“ ernannt; ihm fällt gleichzeitig die Oberaufsicht über das Naturalien-Kabinett zu. Vgl. Taschenberg (1894), S. 50-58.

Das Feuchtpräparat 208/2 eines juvenilen Hauskaninchens *Oryctolagus cuniculus* [Linné, 1758] mit dargestellten Pulmonalklappen wurde am 3. August 1829 von einem Dr. B. signiert.

Das Skelett eines Maultieres stammte aus Pisa. Die Person des Absenders wird nicht genannt. Auf dem Schädel ist folgende Aufschrift zu finden: „4704, Mulet, Pisa, 1833, Larynx“.

Das Skelett einer Gemse *Antilope cervicapra* [Linné, 1758] ist unter folgender Katalogangabe zu finden: „Antilopé rupicapra. Turin. 1820“.

1825 kam das Skelett eines an der dänischen Küste gestrandeten Finnwales, *Balaenoptera physalus* [Linné, 1758] in die Meckel'schen Sammlungen: „Balaena Boops. 1825. 18-20 Fuß lang. Finnwal“. Im Katalog von 1831 sind keine näheren Angaben zur Strandung zu finden.

Das Skelett eines Kängurus (Felsen- oder Benettkängurus) stammte aus Wien aus dem Jahre 1829: „Kängurus m. Viennae. 1829“.

Drei Skelette von Großsäugern – eines Asiatischen Elefanten, *Elephas maximus* [indicus] [Linné, 1758], eines Flusspferdes, *Hippopotamus amphibius* [Linné, 1758] und eines Nashorns, *Rhinoceros unicornis* [indicus] [Linné, 1758] – stammten aus London.

Die englischen Chirurgen Green und Home schenkten Meckel zwei Exemplare des Schnabeltieres *Ornithorhynchus anatinus* [paradoxus] [Shaw, 1799]. 1826 veröffentlichte Meckel seine Befunde zur Anatomie des Schnabeltieres und widmete seine Monographie der Londoner Royal Society; spektakulär war, dass er an dieser Spezies Milchdrüsen entdeckte.¹³² Feuchtpräparate wie Milchdrüse, Giftdrüse, Leber, Respirationsorgane, Haut, Muskulatur und Skelette, die von den beiden Schnabeltieren stammen und sich bis heute erhalten haben, sind deshalb bedeutsame Stücke der Anatomischen Sammlungen.

Das Präparat „Haarkleid von Chrysochloris“ stammte von einem Dr. S. Fitzinger aus dem Jahre 1832.

6. Das Zootomische Museum als Lehr- und Forschungssammlung

Die Zusammensetzung der Sammlung weist darauf hin, wie weit Meckel mit den Untersuchungen zu seinem *System der vergleichenden Anatomie* vorangekommen war. Dieses umfassende Werk war ursprünglich auf alle Organsysteme und alle Tierklassen ausgerichtet. In der Vorrede des „Dritten Theils“ versprach er 1828, dass die „folgenden Bände“ „rasch und ohne Unterbrechung folgen“ werden, „da ich theils seit geraumer Zeit die zu ihrer Ausarbeitung erforderlichen Untersuchungen angestellt, die Präparate angefertigt, theils die Redaction begonnen habe“.¹³³ Meckel publizierte sehr intensiv; doch kam es oft dazu, dass sich der Druck der Manuskripte durch „überhäufte und beschwerliche Berufsgeschäfte“ sowie durch seinen Wunsch, „nur das Resultat eigener Untersuchungen zu liefern“, auf Jahre verzögerte.¹³⁴ So ist sein Publikationsvorhaben nicht vollständig umgesetzt worden und deshalb unvollendet geblieben. Die Bände zum Nervensystem und zu den Sinnesorganen sowie zum Urogenitalsystem sind nicht veröffentlicht worden, da Meckel 1833, kurz nach dem Erscheinen des 7. Bandes, eigentlich der „6.Theil. Vergleichende Anatomie der Athmungs- und Stimmwerkzeuge, 1832“, starb. Im Katalog sind indes zahlreiche Spezies auch zu diesen Organsystemen verzeichnet, was seine Äußerung von 1827,¹³⁵ dass er der Anzahl der Präparate nach die Vollständig-

¹³² Vgl. Meckel (1826).

¹³³ Vgl. Meckel (1825).

¹³⁴ Meckel (1828), Vorrede.

¹³⁵ Meckels Brief an v. Altenstein 15. November 1827; vgl. Schwarz (1999), S. 83.

keit der „Sammlung für Zootomie mit einem Aufwand von wenigstens 30 000 Thalern ganz geschaffen“ habe, bestätigt.¹³⁶ Es ist anzunehmen, dass eine große Anzahl von Präparaten aus jener Zeit stammt, als Meckel die Cuvierschen „Leçons d’anatomie comparée“ ins Deutsche übersetzte. Die Leçons sind von Meckel mit Hilfe des Pariser Sammlungsmaterials und teilweise auch mit Hilfe seiner eigenen Sammlung überprüft und mit vielen Anmerkungen versehen worden.¹³⁷ Viele Präparate entstanden bei den Untersuchungen für zahlreiche kürzere und längere Abhandlungen zur Entwicklungsgeschichte von Organsystemen bei verschiedenen „Thierklassen“ oder zur Anatomie verschiedener Tierspezies.¹³⁸

In seinen „Beyträge[n] zur vergleichenden Anatomie“ veröffentlichte Meckel von 1808 bis 1812 eigene Forschungsergebnisse zu Anatomie, Systematik und Entwicklung verschiedener Wirbelloser (*Typhlociba* [*Tettigonia*] *plebeya*, *Thetis leporina*, *Sclerodoris* [*Pleurobranchus*] *tuberculata*, *Doris verrucosa*, *Platydorid* [*Doris*] *argo*, *Gastropteron* [*Doridium*] *rubrum* [*coriaceum*], *Aplaja* [*Doridium*] *tricolorata* [*membranaceum*], *Aplysia* [*Pleurobrancha*] [*meckelii*] etc.) und Wirbeltieren (*Erinaceus europeus*, *Ellobius* [*Sorex*] *talpinus*, *Tachyglossus* [*Echidna*] *aculeatus* [*histris*], *Ornithorhynchus anatinus* [*paradoxus*], *Choloepus* [*Bradypus*] *didactylus*, *Bradypus tridactylus*, *Cebus apella* etc. Das heutige Zootomische Museum enthält noch eine ganze Reihe von Präparaten zur Anatomie von Nacktschnecken, die im Mittelmeer vorkommen und die Meckel von seinen Italienreisen mit nach Halle brachte. Unter den vielen osteologischen und Feuchtpräparaten sind auch zwei Skelette vom Helmkasuar (*Casuarius* [*indicus*] *casuarius*), mehrere Skelette und Viscera vom kleinen Ameisenbär (*Cyclopes didactylus*), vom großen Ameisenbär (*Myrmecophaga tridactyla*) sowie ein Skelett und Innenorgane von *Anableps* [*tetraophthalmus*] *anableps*. Sie dienten Meckels Untersuchungen, deren Ergebnisse in der Zeitschrift „Deutsches Archiv für die Physiologie“ von 1815 bis 1832 publiziert wurden.

7. Das Zootomische Museum heute

„Global Taxonomic Initiative“ und „Biodiversität“ sind Begriffe, die in Deutschland¹³⁹ riesige Projekte zur neuen Erfassung und Erschließung von musealen Schätzen angestoßen haben. Im Institut für Anatomie und Zellbiologie war nicht nur die Erfassung, sondern auch die Restaurierung zahlreicher Präparate dringend erforderlich.¹⁴⁰ Von 1996 bis 2001 sind die Präparate der vergleichend-anatomischen Sammlungen restauriert¹⁴¹ und

¹³⁶ Meckel versuchte immer wieder die öffentliche Benutzung seiner Sammlung einzuschränken, da er nicht alle an den hergestellten Präparaten erhobenen Befunde publizierend gleich umsetzen konnte und Angst vor einem wissenschaftlichen „Raub“ hatte. Einer seiner Bedingungen, hinsichtlich der Benutzung der Sammlung, war, dass kein Professor der Fakultät „weder eine Vorlesung im Ganzen noch ein einzelnes Kapitel über Gegenstände der Sammlung halten“ durfte. Vgl. MA Rep.76 Va, Sekt.8, Tit.X, Nr.15, Vol.I, Folio 140 ff; Schwarz (1999), S. 80.

¹³⁷ Während der Übersetzung von 1808 bis 1810 plante er sein „eignes Werk zu liefern“; vgl. Meckel (1810).

¹³⁸ Z. B. die Abhandlungen zur Entwicklungsgeschichte der „Centraltheile des Nervensystems“ bei den Säugern, „Die Anatomie des Gehirns der Vögel“ usw.; vgl. Meckel (1816a, b).

¹³⁹ „Agenda Systematik 2000“, „Biopat – Patenschaften für biologische Vielfalt e.V.“ usw. sind Aktionen die im Rahmen der globalen Erfassung der Biodiversität entstanden sind. In diesem Zusammenhang ist sogar eine neue wissenschaftliche Gesellschaft mit einer eigenen Zeitschrift entstanden, die Gesellschaft für Biologische Systematik e.V. (GfBS) und die Zeitschrift „Organisms Diversity & Evolution“.

¹⁴⁰ Vgl. Sturm (1998), S. 93.

¹⁴¹ Es sei darauf hingewiesen, dass ein Teil der Skelette neu zusammengebaut, sämtlich neu aufgestellt ist, um sie der Öffentlichkeit neu zu präsentieren. Auch die Feuchtpräparate sind renoviert worden.

neu aufgestellt (Tafel 6.5), von 1999 bis 2003 alle Präparate neu katalogisiert und die Taxonomie neu bearbeitet worden. Die wissenschaftliche Nomenklatur wurde entsprechend dem aktuellen wissenschaftlichen Stand angepasst. Ein EDV-Katalog ist entstanden.¹⁴² Neue Etiketten mit aktueller Speziesbezeichnung, trivialem Name und Hinweisen auf historische Aufnahme in den „Accessionskatalog“ wurden angefertigt. Im Zusammenhang damit war es bedeutsam, all diejenigen Informationen vollständig aufzunehmen, die auf alten Etiketten, auf Skeletteilen oder auf Gestellen bzw. Gläsern zu finden sind. Besondere Probleme traten bei der Inventarisierung und der Analyse der Feuchtpräparate auf, da viele Gläser mehr als ein Präparat enthalten. Trotz der gemeinsamen Aufbewahrung ist die Zusammengehörigkeit und ihre gemeinsame Geschichte nicht erwiesen. Sehr häufig stand nur das Präparat als Informationsträger zur Verfügung, da über die Zeit die Originaletiketten verloren gegangen sind. Es ging dabei nicht nur um die Festlegung einer neuen „Diagnose“, eines neuen Terminus, sondern auch um die historische Identifikation des Präparates. Dafür standen Originalschriften von J. F. Meckel d.J. und von weiteren Anatomen, welche in der Anatomie zu Halle während des 19. Jahrhunderts tätig waren, die Dissertationen von Schülern Meckels sowie Publikationen der Sekundärliteratur zu morphologischen Fragestellungen aus dem 19. Jahrhundert zur Verfügung. Wichtige Informationsquellen stellten Instituts- und Universitätsarchivalien sowie die 38 Briefe von Meckel an H. M. Lichtenstein, Direktor des Zoologischen Museums in Berlin (1813-1852), dar.

Die Erfassung der tierischen Präparate führte zu folgenden Ergebnissen. Von den ehemals 3223 tierischen Präparaten, welche in den Jahren 1854-1864 zum vergleichend-anatomischen Sammlungsbestand gehörten, existieren 3036 Gegenstände von Vertebraten und Invertebraten, davon 1974 Trockenpräparate in Form von vollständigen Skeletten, Schädeln, Extremitätenknochen, Zähnen, Luftröhren, Integumenten usw. und 1062 Gläser mit Ganzkörperpräparaten von Invertebraten und Vertebraten, Organen und Organsystemen, Embryonen und Körperteilen, wie z.B. einzelnen Extremitäten, Integumenten usw.¹⁴³ Der Verlust in der vergleichend-anatomischen Abteilung scheint gering zu sein. Eine präzise Analyse und der Vergleich der Eintragungen in den Katalogen zeigt, dass fast alle 392 Präparate (Trockene Viszera, Skelette und Schädel auf Pappe, Injektionspräparate etc.), die im Residenzgebäude im Raum N aufgestellt waren, verloren gegangen sind. Diese Präparate waren im „Riesenhaus“ in einem Schrank mit 24 Schubfächern aufgestellt.

Von den Sammlungsstücken tragen 1958 Präparate Etiketten mit wissenschaftlichen Bezeichnungen, z.T. auch mit Trivialnamen sowie den Nummern des Accessionskataloges. Auch viele lose Etiketten sind in der Sammlung gefunden worden, so dass man davon ausgehen muss, dass auch die „nicht etikettierten“ Präparate, Originalstücke der Meckelschen Sammlungen sind. Die Etiketten der Wirbeltierspezies wurden seinerzeit von Münter, der eine enorme Anzahl von zootomischen Präparaten hergestellt hat, geschrieben.¹⁴⁴ Öfter findet man auf diesen seinen Namen oder die Namen anderer Präparatoren oder Wissenschaftler bzw. das Jahr der Herstellung oder Restaurierung. Angaben zur Herkunft und zum Fundort sind allerdings selten nachweisbar. Die Gläser mit wirbellosen Spezies tragen Etiketten mit Serien und Nummern, welche sich auf Eintragungen im „Catalog der Sammlung wirbelloser Thiere aufgestellt im anatomischen Institut

¹⁴² Vgl. Katalog der vergleichend-anatomischen Sammlung, unveröffentlicht Göbbel 2003.

¹⁴³ Vgl. „Accessions = Catalog, Tom I; Verzeichnis sämtlicher anatomischer Praeparate, welche sich im Besitz der Königl. Preuss. Universität zu Halle a/S befinden, nach den laufenden Nummern angelegt. Angelegt von professor Dr. A. W. Volkmann und professor M. S. Schultze. Halle 1857“. Die Präparate von Position 5297 bis zur Position 5722 sind nur vereinzelt in den Sammlungen nachzuweisen.

¹⁴⁴ Vgl. Kapitza (2004).

der Universität Halle“ beziehen. Die im Katalog der Wirbellosen verzeichnete Nomenklatur weist auf das Ende des 19. Jahrhunderts bzw. den Beginn des 20. Jahrhunderts hin. Es bleibt bislang ungeklärt, wer diesen Katalog erstellt hat. Auch die wirbellosen Tiere gehörten schon zum Meckel'schen Sammlungsbestand; möglicherweise beinhaltet diese Sammlung wertvolles Typusmaterial, leider sind die Informationen von ehemals vorhandenen Etiketten nicht übernommen worden.

Infolge der Suche nach den originalen Forschungspräparaten aus der Schaffensperiode von J. F. Meckel d.J. ist es inzwischen gelungen, anhand von Publikationen, besonderen Präparationsmerkmalen, besonderen Tierspezies usw. die meisten Präparate ihrer Entstehungszeit zuzuordnen. 5/6 der Sammlungsgegenstände stammen aus der Zeit von Meckel d.J. Interessant ist, dass kein Präparat anhand der verfügbaren Daten der Zeit von J. F. Meckel d.Ä. oder Philipp Friedrich Theodor Meckel zuzuordnen ist.¹⁴⁵ Von den 18 im Accessionskatalog als „alt“ verzeichneten Präparaten wurden nur 3 nachgewiesen. Worauf sich das Wort „alt“ bezieht, ist bislang unklar. Präparate aus der Nach-Meckel-Zeit konnten auch identifiziert werden: 65 Stücke lassen sich der Zeit des Direktorats E. d'Alton's, 89 der Zeit des Direktorats A. W. Volkmann's, 89 Gegenstände der Zeit des Direktorats H. Welcker's sicher zuordnen und 88 Präparate stammen aus dem 20. Jahrhundert. In 56 Gläsern, die ganze Körper von Wirbellosen sowie Fischen, Reptilien, Vögeln und Säugern enthalten, sind zahlreiche Präparate vorhanden, die bislang als Spezies nicht bestimmt worden sind. Es sind Gläser mit Tieren, die aus der Surinamfauna stammen und 1851 von Dr. Deutschbein angekauft wurden. Weiterhin gibt es hunderte Gläser mit Organen, Organsystemen, die gar keine Beschriftung aufweisen. In diesen Fällen ist höchstens die Tierklasse zu diagnostizieren, da wesentliche Merkmale, die zur Speziesbestimmung wichtig sind, fehlen. Unter ihnen befinden sich auch Tiere, die früher wahrscheinlich in Fässern bzw. größeren Behältnissen aufbewahrt wurden und die von Meckel noch nicht präpariert waren (Tafel 6.2).

8. Zusammenfassung

Die vergleichend-anatomische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie der Martin-Luther Universität Halle-Wittenberg geht in ihrem Ursprung auf das ehemalige Zootomische Museum Meckels d.J. zurück. 1833, als J. F. Meckel d.J. starb, umfasste seine Sammlung etwa 12.000 Gegenstände, davon 1000 osteologische Präparate verschiedener Tierspezies und 1500 Gläser, die mehr als ein zootomisches Präparat enthalten haben. Hinzu kamen noch etwa 5000 Tiere und deren Eingeweide, welche noch in Spiritus aufbewahrt wurden und auf Grund der Seltenheit der Tierspezies als sehr wertvoll und als potentielle Quelle für mindestens doppelt so viele Präparate galten. Mit diesem Material wollte Meckel, der Systematik und Vollkommenheit nach, an das Cuvier'sche „Cabinet d'anatomie comparée“ angleichen. Die Vollendung des Zootomischen Museums, des „System[s] der vergleichenden Anatomie“ und die Zusammenstellung eines vollständigen Katalogs aller drei Abteilungen seiner Sammlung hat er nicht mehr erlebt.

Der heutige vergleichend-anatomische Sammlungsbestand entspricht vom Aufbau her nur zum Teil der Zusammensetzung des damaligen Zootomischen Museums. Folgende Veränderungen in Aufbau und Zusammensetzung der Sammlung sind festzuhalten: 1.

¹⁴⁵ In der vergleichend-anatomischen Sammlung befinden sich heute noch 200 Präparate (58 Trockenpräparate und 142 Feuchtpräparate in 136 Gläsern) von missgebildeten Wirbeltieren, welche möglicherweise aus der Zeit Meckels stammen. Diese Präparate sind in diesem Beitrag nicht berücksichtigt worden.

Etwa 5000 Tiere und deren Eingeweide sind niemals verzeichnet, präpariert oder aufgestellt und sehr wahrscheinlich während des 19. Jahrhunderts aus der Sammlung entfernt worden; 2. etwa 400 wertvolle Präparate – Injektionspräparate, zerlegte Schädel auf Pappe, Präparate zur Organentwicklung, trockene Innenorgane, die von Meckel selbst präpariert und etikettiert wurden, sind wahrscheinlich im 20. Jahrhundert verloren gegangen; 3. viele Skelette von großen Säugern – z. B. *Rhinoceros*, *Elephas*, *Balaena* usw.– sind auf Grund von Platzmangel demontiert worden; 4. bis in das 20. Jahrhundert sind etwa 400 Präparate zum Bestand hinzugefügt worden, wodurch es zur Vermischung von ehemaligen Meckels'schen Präparaten mit Sammlungsstücken aus der Nach-Meckel-Zeit kam. Darüber hinaus sind Systematik, Taxonomie und Nomenklatur in Laufe von 200 Jahren mehrmals geändert worden, so dass man den Eindruck gewinnt, dass es um völlig andere Tierspezies geht.

Der Präparatbestand zur vergleichenden Anatomie ist von großer wissenschaftlicher und historischer Bedeutung. Viele der im 19. Jahrhundert hergestellten und erworbenen Stücke lassen sich heute auf Grund von bestehenden Schutzbestimmungen sowie Ausfuhr- bzw. Einfuhrverboten nicht mehr ersetzen. Bestimmte Tierarten sind bereits ausgestorben oder besonders gefährdet, manche Arten kommen nur noch selten vor.¹⁴⁶ Wichtig ist zu betonen, dass die Sammlungen nicht als Naturalienkabinette mit hohem Schauwert entstanden. Sie dienten von jeher der intensiven wissenschaftlichen Arbeit, und die noch aus dem 19. Jahrhundert erhaltenen Gegenstände zeugen von der Entstehung und dem Fortschritt der Morphologie und Entwicklungsgeschichte in Deutschland. Unter den nachweisbaren Präparaten befinden sich doch zahlreiche Stücke, wie z. B. die Typuspräparate zur Anatomie und „Forma generalis“ von Meckels *Doridium Species*, *Gastropteron [Doridium] rubrum [coriaceum]* und *Aplaja [Doridium] [membranaceum] tricolorata*, die Gegenstände von Untersuchungen von J. F. Meckel d.J. waren (Tafel 6.6). Da alle diese Präparate unersetzbar sind, sollte es als Pflicht angesehen werden, den ganzen Sammlungsbestand zu schützen, zu pflegen und zu erhalten.

Dem Museum für Naturkunde der Humboldt-Universität Berlin danken wir herzlich für die großzügige Unterstützung sowie für die Genehmigung zur Veröffentlichung des Briefmaterials.

Quellen und Literatur

Asma (1996)

Asma, T. Stephen: *Following Form and Function – A Philosophical Archaeology of Life Science*. Evanston, Illinois: Northwestern University Press, 1996

Appel (1987)

Appel, Toby: *The Cuvier-Geoffroy Debate*. Oxford: Oxford University Press, 1987

¹⁴⁶ Vgl. Göbbel, Steinicke und Schultka (2002).

Beneke (1934)

Beneke, Rudolf: Johann Friedrich Meckel der Jüngere. Halle: Max Niemeyer, 1934

Brunn (1941)

Brunn, Walter von: Zehn Briefe von Johann Friedrich Meckel d.J. (1781-1833) an Johann Christian Rosenmüller (1771-1820). In: Sudhoffs Archiv für Geschichte der Medizin und Naturwissenschaften 33 (1941), S. 23-32

Callisen (1842)

Callisen, Adolph Carl Peter: Medicinisches Schriftsteller-Lexikon der jetzt lebenden Verfasser. Nachtrag. Enthaltend: Berichtigungen, Ergänzungen, die neuere Literatur, und seit 1830 verstorbenen medicinischen Schriftsteller. 30. Bd. Len-M. Copenhagen: Königl. Taubstumm-Institute, 1842, S. 305-308

Carus (1872)

Carus, Julius Viktor: Geschichte der Zoologie: bis auf Joh. Müller und Charl. Darwin. München: Oldenbourg, 1872

Coleman (1977)

Coleman, William: Biology in the nineteenth century. Cambridge: Cambridge University Press, 1977

Cuvier (1829)

Cuvier, Georges : Le règne animal distribué d'après son organisation, pour servir de base a l'histoire naturelle des animaux et d'introduction a l'anatomie comparée. T. 1, Nouvelle édition, revue et augm., Paris, chez Déterville, Libraire et chez Crochard, Libraire, Imprimerie d'Hippolyte Tilliard, 1829

Dougherty (1995)

Dougherty, Frank William Peter: Über den Einfluss Johann Friedrich Blumenbachs auf die feierliche Rede Kiehmeyers von 1793. In: Kanz, Kai Torsten: Philosophie des Organischen in der Goethezeit – Studie zu Werk und Wirkung des Naturforschers Carl Friedrich Kiehmeyer (1765-1844). Stuttgart: Steiner, 1995, S. 50-81

Engels (1995)

Engels, Eve-Marie: Die Lebenskraft – metaphysisches Konstrukt oder methodologisches Instrument? Überlegungen zum Status von Lebenskräften in Biologie und Medizin im Deutschland des 18. Jahrhunderts. In: Kanz, Kai Torsten: Philosophie des Organischen in der Goethezeit – Studie zu Werk und Wirkung des Naturforschers Carl Friedrich Kiehmeyer (1765-1844). Stuttgart: Steiner, 1995, S. 127-151

Friedländer (1834)

Friedländer, Hermann: Kurt Sprengel und Meckel, Johann Friedrich. Nekrolog. In: Allgemeine Literatur – Zeitung vom Jahre 1834. 5. Band. Die Intelligenzblätter dieses Jahrgangs enthaltend. Halle und Leipzig 1834, S. 130-139

Geus (1998)

Geus, Armin: Zoologische Disziplinen. In: Jahn, Ilse: Geschichte der Biologie. Theorien, Methoden, Institutionen, Kurzbiographien. 3., neubearbeitete und erweiterte Auflage. Jena/Stuttgart/Lübeck/Ulm: Gustav Fischer, 1998, S. 324-349.

Gould (1977)

Gould, Stephen Jay: *Ontogeny and Phylogeny*. Cambridge, Massachusetts/London, England: The Belknap Press of the Harvard University, 1977

Göbbel/Schultka (2002a)

Göbbel, Luminita/Schultka, Rüdiger: Der Anatom Johann Friedrich Meckel der Jüngere (1781-1833) und sein Beitrag zur Begründung der vergleichenden Anatomie als Wissenschaft. In: Hoßfeld, Uwe/Junker, Thomas: *Die Entstehung biologischer Disziplinen II*. Berlin: Wissenschaft und Bildung, 2002, S. 303-328

Göbbel/Schultka (2002b)

Göbbel, Luminita/Schultka, Rüdiger: Das wissenschaftliche Programm von Johann Friedrich Meckel d.J. (1781-1833) und seine Bedeutung für die Entwicklung der Wissenschaft vom Leben. In: *Annals of Anatomy* 184 (2002), S. 519-522

Göbbel/Schultka (2003)

Göbbel, Luminita/Schultka, Rüdiger: Meckel the Younger and his Epistemology of Organic Form: Morphology in the pre-Gegenbaurian Age. In: *Theory of Biosciences* 122 (2003), pp. 127-141

Göbbel/Steinicke/Schultka (2002)

Göbbel, Luminita/Egbert, Steinicke/Schultka, Rüdiger: Die Anatomischen Sammlungen In: Görgner, E./Heidecke, D./Klaus, D./Nicolai, B./Schneider, K.: *Kulturerbe Natur. Naturkundliche Museen und Sammlungen in Sachsen-Anhalt*. Berlin: Mitteldeutscher Verlag, 2002, S. 96-103.

Jahn (2002)

Jahn, Ilse: Das „Meckel-Serres-Gesetz“, sein Ursprung und seine Beziehung zu Evolutionstheorien des 19. Jahrhunderts. In: *Annals of Anatomy* 184 (2002), S. 509-517

Kaiser (1978)

Kaiser, Wolfram: 250 Jahre Theatrum Anatomicum Halense. In: *Wissenschaftliche Zeitschrift der Universität Halle* 27 (1978), S.123-141

Kaiser/Piechocki (1970)

Kaiser, Wolfram/Piechocki, Werner: Der hallesche Anatomie-Unterricht in der Meckel-Ära. In: *Anatomischer Anzeiger* 126 (1970), S. 255-265

Kapitza (2004)

Kapitza, Babette: *Dr. Gustav Wilhelm Münter (1804-1870) und die Meckelschen Sammlungen*. Med. Diss. Halle 2004

Koch (1965)

Koch, Hans Theodor: Ein Gutachten über die medizinische Fakultät Halle von Johann Nepomuk Rust aus dem Jahre 1824. In: *Acta historica Leopoldina* 2 (1965), S. 162-171.

Landsberg (2001)

Landsberg, Hannelore: Christian Gottfried Ehrenberg (1795-1876). In: Jahn, Ilse/Schmitt, Michael: *Darwin & Co. Eine Geschichte der Biologie in Portraits*. München: C.H. Beck, 2001, S. 260-282.

Lenoir 1995

Lenoir, Timothy: *The Strategy of Life – Teleology and Mechanics in Nineteenth-Century German Biology*. Chicago/London: University of Chicago Press, 1989

Meckel (1806)

Meckel, Johann Friedrich: *Abhandlungen aus der menschlichen und vergleichenden Anatomie und Physiologie*. Halle: Hemmerde und Schwetschke 1806

Meckel (1809)

Meckel, Johann Friedrich: Vorrede. In: *Vorlesungen über vergleichende Anatomie (Leçons d'Anatomie comparée)* von G. Cuvier. Erster Theil, welcher die Organe der Bewegung enthält. Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I.F. Froriep und I.F. Meckel. Leipzig: Paul Gotthelf Kummer, 1809

Meckel (1810)

Meckel, Johann Friedrich: Vorrede. In: *Vorlesungen über vergleichende Anatomie (Leçons d'Anatomie comparée)* von G. Cuvier. Vierter und letzter Theil, welcher die Organe des Kreislaufs, des Athmens, der Stimme und der Generation enthält. Uebersetzt und mit Anmerkungen und Zusätzen vermehrt von I.F. Meckel. Leipzig: Kummer, 1810

Meckel (1812)

Meckel, Johann Friedrich: *Handbuch der pathologischen Anatomie*. 1. Bd. Leipzig: Reclam, 1812

Meckel (1821)

Meckel, Johann Friedrich: *System der vergleichenden Anatomie*. 1. Teil. Allgemeine Anatomie. Halle: Renger, 1821

Meckel (1822)

Meckel, Johann Friedrich: *Anatomisch-physiologische Betrachtungen und Untersuchungen*. Halle: Waisenhaus, 1822

Meckel (1824)

Meckel, Johann Friedrich: *System der vergleichenden Anatomie*. Zweiter Theil. Besondere Anatomie. 2.1 Theil. Passive Organe der Bewegung. Halle: Renger, 1824

Meckel (1825)

Meckel, Johann Friedrich: *System der vergleichenden Anatomie*. Zweiter Theil. Besondere Anatomie. 2.2 Theil. Passive Organe der Bewegung. Halle: Renger, 1825

Meckel (1826a)

Meckel, Johann Friedrich: *Descriptio monstrorum nonnullorum cum corollariis anatomico-physiologicis: Accedunt tabulae aeneae VI*. Lipsiae: Vohs, 1826

Meckel (1826b)

Meckel, Johann Friedrich: *Ornithorhynchi paradoxi descriptio anatomica*, Joanne Fridrico Meckelio. Lipsiae: Fleischerum, 1826

Meckel (1827)

Meckel, Johann Friedrich: *Ueber einige Punkte aus der Lehre von den Bildungsabweichungen*. Halle: Renger, 1827

chungen, vorzüglich mit Bezug auf die beiden vorstehenden Aufsätze. In: *Archiv für Anatomie und Physiologie* 1 (1827), S. 335-345

Meckel (1828)

Meckel, Johann Friedrich: *System der vergleichenden Anatomie. Dritter Theil. Besondere Anatomie. Aktive Organe der Bewegung.* Halle: Renger, 1828

Meckel (1831)

Meckel, Johann Friedrich: *System der vergleichenden Anatomie. Fünfter Theil. Besondere Anatomie. Gefäßsystem.* Halle: Renger, 1821

Nyhart (1995)

Nyhart, K. Lynn: *Biology Takes Form – animal Morphology and the German Universities 1800-1900.* Chicago/London: University of Chicago Press, 1995

Opitz/Schultka/Göbbel L (2006)

Opitz, John M./Schultka, Rüdiger/Göbbel, Luminita: Meckel on Developmental Pathology. In: *American Journal of Medical Genetics* 140A (2006), pp. 115-128

Rupke (1994)

Rupke, A. Nicolaas: *Richard Owen. Victorian Naturalist.* New Haven/London: Yale University Press, 1994

Schmidt (1855)

Schmidt, Eduard Oskar: *Entwicklung der Vergleichenden Anatomie: Ein Beitrag zur Entwicklung der Wissenschaften.* Jena: Frommann, 1855

Schultka (1999)

Schultka, Rüdiger: Die Meckelschen Sammlungen. Entstehung, Präparatebestand, Orte der Aufbewahrung, Werdegang. Ein kurzer Abriss. In: *Zeitschrift für Heimatforschung* 8 (1999), S. 42-56

Schultka/Göbbel (2005)

Schultka, Rüdiger/Göbbel, Luminita: *Die Hallesche Anatomie und ihre Sammlungen.* 2. Aufl. Reinbeck: Lau-Verlag, 2005

Schultka/Göbbel (2007)

Schultka, Rüdiger; Göbbel, Luminita: Philipp Friedrich Theodor Meckel (1755-1803) – Lebensdaten und Lebenswerk. In: Schultka, Rüdiger/Joseph N. Neumann (Hgg.): *Anatomie und Anatomische Sammlungen im 18. Jahrhundert.* Berlin: LIT Verlag, 2007

Schwarz (1999)

Schwarz, Sabine: *Die anatomische Privatsammlung der Anatomenfamilie Meckel unter besonderer Berücksichtigung ihres präparationstechnischen Profils.* Med. Diss. Halle 1999

Sturm (1997)

Sturm, Lars-Burkhardt : *Die humananatomische Sammlung des Institutes für Anatomie und Zellbiologie zu Halle/Saale – ihre Geschichte und ihr Präparationsprofil unter den Direktoren Eduard d'Alton (1803-1854), Alfred Wilhelm Volkmann (1801-1877) und*

Hermann Welcker (1822-1897). Med. Diss. Halle 1997

Taschenberg (1894)

Taschenberg, Otto: Geschichte der Zoologie und der Zoologischen Sammlungen an der Universität Halle 1694-1894, In: Abhandlungen der Naturforschenden Gesellschaft zu Halle 20 (1894), S. 1-177

Valenciennes (1833)

Valenciennes, Achille: Catalogue des préparations anatomiques laissées dans le Cabinet d'anatomie comparée du Muséum d'histoire naturelle, par G. Cuvier, faisant suite à la notice insérée dans le tome II des Annales du Muséum. In : Nouvelles Annales du Muséum d'Histoire Naturelle 2 (1833), p. 417-508

Viebig/Schultka (1998)

Viebig, Michael/Schultka, Rüdiger: Die Anatomen Meckel – Zur Genealogie einer hallesischen Ärztfamilie. In: Zeitschrift für Heimatforschung. Beiheft 5 (1998), S. 1-32

Voigt (1831)

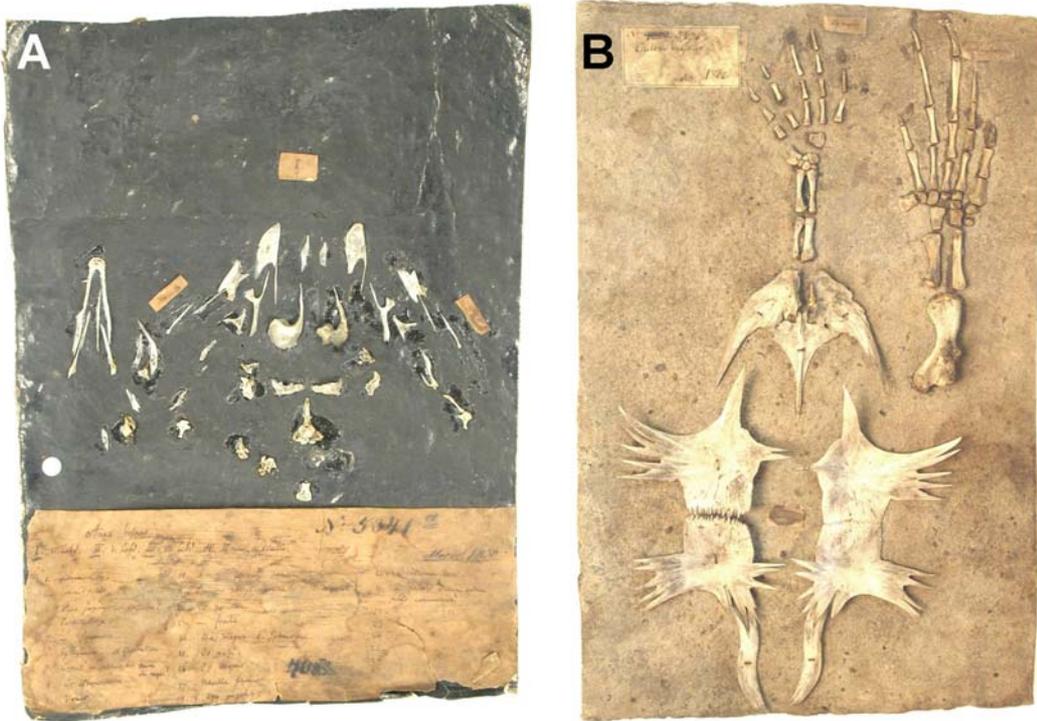
Voigt, Friedrich Siegmund: Das Thierreich, geordnet nach seiner Organisation, vom Baron von Cuvier. Bd. I. Die Säugethore und Vögel enthaltend. Nach der zweiten, vermehrten Ausgabe übersetzt und durch Zusätze erweitert von Friedrich Siegmund Voigt. Leipzig: Brockhaus, 1831

Zwiener (2004)

Zwiener, Sabine: Johann Samuel Eduard d'Alton (1803-1854) Leben und Wirken. Med. Diss. Halle 2004

Tabelle 1. Präparate (380), die mit hoher Wahrscheinlichkeit der Nach-Meckel-Zeit zugeordnet werden können. Abkürzungen: F: Feuchtpräparat als ganzes Tier, Organsysteme, Organe, Körperteile; T: Trockenpräparat als Skelett, Skeletteile, Integumente, Zähne usw.

| Tierklasse | Wirbellose | | Wirbeltiere: Pisces | | Wirbeltiere: Amphibia | | Wirbeltiere: Reptilia | | Wirbeltiere: Aves | | Wirbeltiere: Mammalia | | Summe | | |
|---|------------|-----|---------------------|-----|-----------------------|-----|-----------------------|----|-------------------|-----|-----------------------|----|-------|-----|------------|
| | T | F | T | F | T | F | T | F | T | F | T | F | T | F | |
| Eduard d'Alton (1802-1854) | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2 | --- | 6 | --- | 1 | --- | 9 | 9 |
| Ära d'Alton: 1837-1854 | --- | --- | 1 | 1 | --- | 2 | --- | 4 | 11 | 2 | 27 | 8 | 39 | 17 | 56 |
| Surinam: 1849-1851 | --- | 7 | --- | 13 | --- | 1 | --- | 24 | --- | 6 | --- | 5 | 5 | 55 | 56 |
| A.W. Volkmann: (1801-1877) | --- | --- | --- | --- | --- | 1 | 1 | 2 | --- | 3 | 1 | 6 | 2 | 12 | 14 |
| Ära Volkmann: 1854-1870 | --- | 3 | 7 | 13 | --- | --- | 16 | 6 | 5 | 2 | 15 | 8 | 43 | 32 | 75 |
| Hermann Welcker (1822-1897) | --- | --- | --- | 3 | --- | --- | 1 | 2 | --- | 2 | 3 | 8 | 4 | 15 | 19 |
| Ära Welcker: 1854-1894 | --- | 2 | --- | 4 | --- | 2 | 2 | 1 | 1 | 4 | 40 | 15 | 43 | 28 | 71 |
| 19. Jahrhundert: Gesamtzahl der Präparate | --- | 12 | 8 | 34 | --- | 6 | 20 | 40 | 17 | 25 | 86 | 51 | 131 | 160 | 291 |
| 20. Jahrhundert: Gesamtzahl der Präparate | --- | 13 | --- | 5 | --- | 18 | 2 | 5 | 6 | --- | 35 | 3 | 44 | 44 | 88 |
| Summe | | 25 | 8 | 39 | --- | 24 | 22 | 45 | 23 | 25 | 121 | 54 | 175 | 204 | 380 |



Tafel 6.1. Zwei von den „auf Pappe künstlich zerlegten und festgeklebten Meckel’schen Präparaten“. A. Eintragung im Accessionskatalog: „53471. 4 zerlegte Schaedel v. Enten verschiedenen Alters auf Pappe. N73;“ B: „5471. Sternum & Extremitaeten v. Chelone mydas. N72“. Meckel’sche Sammlungen zu Halle.



Tafel. 6.2. *Tachyglossus aculeatus*. Der Kurzschnabeligel ist eine eierlegende Säugtierart aus der Familie Tachyglossidae, die Australien und das südliche Neuguinea bewohnt. Originalpräparat der Meckel’schen Sammlungen.



Tafel 6.3. *Trachypyleus* [*Limulus*] *gigas*. Pfeilschwanzkrebs aus der Familie Xiphosura, auch lebende Fossilien genannt, kommen in Indopazifik vor. Originalpräparat der Meckel'schen Sammlungen.



Tafel 6.4. Skelett und Integument von *Prodontes maximus*. Originalpräparate der Meckel'schen Sammlungen. Das Riesengürteltier (Tatú) ist eine Säugetierart aus der Familie der Dasypodidae, verbreitet in Südamerika. Es ist der größte lebende Vertreter seiner Familie. Die IUCN (International Union for Conservation of Nature) listet das Riesengürteltier als bedroht.



Tafel 6.5. Die vergleichend-anatomische Abteilung – ehemaliges Zootomische Museum von Meckel d. J. - der Anatomischen Sammlungen des Institutes für Anatomie und Zellbiologie, Martin-Luther-Universität, Halle-Wittenberg.



Tafel 6.6. *Gastropteron* Meckel in Kosse, 1813. Möglicherweise Typusmaterial von *Gastropteron rubrum*. Originalpräparat der Meckel'schen Sammlungen.