

Tierärztliche Hochschule Hannover

Zur Morphologie und Vererbung des Polydaktylie- Luxations-Syndroms bei dem Wistar-Rattenstamm Shoe:WIST(Shoe)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Veterinärmedizin

- Doctor medicinae veterinariae -

(Dr. med. vet.)

vorgelegt von
Christine Krüger
Hameln

Hannover 2012

Wissenschaftliche Betreuung: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Baumgärtner,
Ph.D., Institut für Pathologie, Stiftung Tierärztliche
Hochschule Hannover

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Wolfgang Baumgärtner, Ph. D.

2. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Michael Fehr

Tag der mündlichen Prüfung: 29.11.2012

meinen Eltern

1	Einleitung	1
2	Literaturübersicht	3
2.1	Embryonale Gliedmaßenentwicklung.....	3
2.2	Gliedmaßenfehlbildungen des Menschen	4
2.2.1	Klassifikation	4
2.2.2	Ätiologie	7
2.2.3	Häufigkeit	13
2.2.4	Fehlbildungen des Zeugo- und Autopodium beim Menschen	14
2.2.4.1	Zeugopodium	14
2.2.4.2	Autopodium.....	17
2.2.4.2a	Tarsus.....	18
2.2.4.2b	Metatarsus und Zehen.....	19
2.3	Gliedmaßenfehlbildungen bei Tieren.....	28
2.3.1	Gliedmaßenfehlbildungen bei Hund und Katze	28
2.3.2	Tiermodelle für Gliedmaßenfehlbildungen	30
2.4	Der Rattenstamm Shoe:WIST und seine Verwendung	35
3	Material und Methoden	37
3.1	Tiere	37
3.1.1	Euthanasie	38
3.2	Röntgenologische Untersuchungen	38
3.2.1	Auswertung	39
3.3	Kreuzungsexperimente	43
3.4	Statistische Auswertung	45
4	Ergebnisse	46

4.1	Morphologie	46
4.1.1	Äußerlich sichtbare Veränderungen und klinisches Bild	46
4.1.2	Röntgenologische Untersuchung	48
4.1.2.1	Beckengürtel und Oberschenkel	48
4.1.2.2	Patella	48
4.1.2.3	Tibia und Fibula	51
4.1.2.4	Tarsus	56
4.1.2.4.a	Mediale Tarsalknochen	57
4.1.2.4.b	Tarsale Zusatzknochen	58
4.1.2.4.c	Mittlere und distale tarsale Reihe	60
4.1.2.4.d	Talus	63
4.1.2.4.e	Calcaneus	65
4.1.2.5	Metatarsus	67
4.1.2.5.a	Distale Epiphysenfuge	67
4.1.2.5.b	Metatarsale Knochenverkürzungen	67
4.1.2.5.c	Metatarsale Knochenverformungen	68
4.1.2.6	Digiti	71
4.1.2.6.a	Triphalangie	71
4.1.2.6.b	Anzahl knöcherner Zehen	72
4.1.2.6.c	Anzahl kutaner Zusatzzehen	73
4.1.2.6.d	Polydaktylie-Typ, transversale Einteilung	74
4.1.2.6.e	Polydaktylie-Typ, longitudinale Einteilung	75
4.1.2.6.f	Ossäre Aplasien und Hypoplasien (ausschließlich Zusatzzehen)	79
4.1.2.6.g	Ossäre Syndaktylie	80

4.2	Vererbung	83
4.2.1	F ₁ -Generation.....	83
4.2.2	N ₂ -Generation	83
5	Diskussion	86
5.1	Morphologie	86
5.1.1	Methodik	86
5.1.2	Röntgenbefunde der einzelnen Gliedmaßenabschnitte	87
5.1.2.1	Beckengürtel und Oberschenkel.....	87
5.1.2.2	Patella.....	88
5.1.2.3	Tibia und Fibula	88
5.1.2.3.a	Kongenitale Tibiahemimelie.....	89
5.1.2.3.b	Kongenitale Tibiakrümmung und -pseudarthrose	93
5.1.2.4	Tarsus.....	97
5.1.2.4.a	Mediale Tarsalknochen.....	97
5.1.2.4.b	Tarsale Zusatzknochen.....	99
5.1.2.4.c	Mittlere und distale tarsale Reihe.....	100
5.1.2.4.d	Talus.....	102
5.1.2.4.e	Calcaneus.....	104
5.1.2.5	Metatarsus	105
5.1.2.5.a	Distale Epiphysenfuge	105
5.1.2.5.b	Metatarsale Knochenverkürzungen	106
5.1.2.5.c	Metatarsale Knochenverformungen	107
5.1.2.6	Digiti.....	108
5.1.2.6.a	Triphalangie	108

5.1.2.6.b	Zehenanzahl	110
5.1.2.6.c	Transversale Ausprägung der Polydaktylie.....	112
5.1.2.6.d	Longitudinale Ausprägung der Polydaktylie	114
5.1.2.6.e	Ossäre Aplasien und Hypoplasien	116
5.1.2.6.f	Ossäre Syndaktylien	119
5.1.3	Seitendisposition	123
5.1.3.1	Seitendisposition: Tibia und Fibula	123
5.1.3.2	Seitendisposition: Tarsus und Metatarsus	124
5.1.3.3	Seitendisposition: Digiti	124
5.1.4	Geschlechtsdisposition	126
5.1.4.1	Geschlechtsdisposition: Tibia und Fibula.....	126
5.1.4.2	Geschlechtsdisposition: Tarsus und Metatarsus.....	127
5.1.4.3	Geschlechtsdisposition: Digiti	128
5.2	Vererbung	128
5.2.1	F ₁ -Generation.....	130
5.2.2	N ₂ -Generation	131
5.2.3	Vergleich mit der Vererbung beim Menschen und anderen Tierarten.....	133
6	Zusammenfassung.....	136
7	Summary	139
8	Literaturverzeichnis	142
9	Anhang.....	172
9.1	Tabellen	172
9.2	Abkürzungen	180

1 EINLEITUNG

Polydaktylien gehören zu den häufigsten kongenitalen Gliedmaßenfehlbildungen des Menschen und treten überdies bei einer Vielzahl weiterer Wirbeltierarten auf. Sie können isoliert, mit anderen Fehlbildungen assoziiert oder im Rahmen von Syndromen vorkommen und stellen eine vergleichsweise geringgradige Gliedmaßenfehlbildung dar (BADER et al., 1999; ROGALA et al., 1974; WEBER et al., 2005). Andere, schwerwiegendere oder Mehrfachfehlbildungen der distalen Extremitäten bedeuten eine erheblich größere Belastung für die betroffenen Individuen, so dass Ätiologie, Genetik und Pathogenese solcher Erkrankungen nach wie vor Bestandteil gegenwärtiger Forschung sind. Zu ihnen gehören transversale und longitudinale Defektfehlbildungen wie Hemimelien und kongenitale Tibiapseudarthrose, Knochendeformationen und -dislokationen, Mehrfachbildungen und Synostosen. Die Korrektur solcher Veränderungen beim menschlichen Patienten stellt in vielen Fällen eine chirurgische Herausforderung dar (HEFTI, 2008; ROGALA et al., 1974; SWANSON, 1976).

Der Begriff Polydaktylie-Luxations-Syndrom („polydactyly-luxate syndrome“, PLS) wurde von der Arbeitsgruppe Kren der Universität Prag geprägt (KREN, 1975). Dabei handelt es sich um kongenitale Fehlbildungen an den Vorder- und Hintergliedmaßen von Laborratten. Es existieren zwei voneinander unabhängige Syndrome mit unterschiedlicher Genetik (BILA und KREN, 1978; KREN, 1975). Charakteristisch ist das gemeinsame Auftreten von Polydaktylien mit Anomalien des Zeugopodiums, die bei einem Teil der Tiere zu Luxationen des Sprunggelenkes führen. Es werden noch weitere Rattenstämme mit Polydaktylien und zusätzlichen Anomalien beschrieben (AOYAMA et al., 1991; KANEDA et al., 1989), von denen jedoch keiner Defektfehlbildungen des Unterschenkels wie beim Polydaktylie-Luxations-Syndrom aufweist.

Im Leibniz-Institut für Neurobiologie (IfN) in Magdeburg traten ab 1999 bei der Zucht des Auszuchtrattenstammes Shoe:WIST(Shoe) spontan und wiederholt Fehlbildungen der Hintergliedmaßen bei Jungtieren verschiedener Würfe auf, die sowohl Zehenanomalien als auch Fehlstellungen der Pfoten aufwiesen. Es wurde mit

Geschwisterverpaarungen begonnen und im Jahr 2001 wurde eine Gruppe von Tieren sowohl mit als auch ohne Veränderungen zur Untersuchung in das Zentrale Tierlaboratorium (ZTL) des Universitätsklinikum Essen verbracht. Hier wurden sie unter Inzuchtbedingungen seit 2001 weitergezüchtet.

Ziel dieser Arbeit ist die Charakterisierung der Fehlbildungen dieser Ratten hinsichtlich Morphologie und Vererbung, um Rückschlüsse auf eine potenzielle Bedeutung als Tiermodell für entsprechende kongenitale Fehlbildungen des Menschen zu ziehen.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Embryonale Gliedmaßenentwicklung

Während der intrauterinen Entwicklung bilden sich die Gliedmaßenknospen der Wirbeltiere aus dem lateralen Plattenmesoderm und dem Mesoderm der Somiten und bestehen somit aus Mesenchymzellen, die von einer Ektodermschicht umgeben sind. Die Mesenchymzellen proliferieren und kondensieren im Zentrum der Knospe zu den Vorläufern der Skelettelemente, wobei Wachstum und Differenzierung der einzelnen Gliedmaße Segmente in zeitlicher Abfolge von proximal nach distal erfolgen, so dass nacheinander Stylopodium, Zeugopodium und Autopodium entwickelt werden. Die Schultergliedmaße entwickelt sich dabei zeitlich versetzt etwas früher als die Beckengliedmaße. Bei der Entstehung des Autopodiums bilden sich die Gliedmaßen zunächst paddelförmig aus. Kurze Zeit später grenzen zunächst Finger- bzw. Zehenfurchen die einzelnen Strahlen ab, bevor das interdigitale Gewebe („Schwimmhäute“) durch Apoptose abgebaut wird und die einzelnen Finger und Zehen separiert werden (CHEN und ZHAO, 1998; O'RAHILLY und GARDNER, 1975; TALAMILLO et al., 2005).

Die Entwicklung der Gliedmaßenknospe verläuft entlang dreier unterschiedlicher Polaritätsachsen, die anteroposterior (bei der Beckenextremität 1. - 5. Zehe), proximodistal (Femur - Zeh) und dorsoventral (Fußrücken - Fußsohle) verlaufen. Die Ausrichtung dieser drei räumlichen Achsen ist ausschlaggebend für die korrekte Anordnung der einzelnen Bestandteile der Gliedmaßen, wie z. B. Position und Integrität der einzelnen Zehen. Ihre Ausbildung wird durch die Expression spezifischer Signalproteine reguliert. Wichtige Signalproteine stellen dabei die Fibroblastenwachstumsfaktoren (Fgf, „Fibroblast growth factor“) dar, von denen Fgf10 und Fgf8¹ zusammen mit der Expression von *Hox*-Genen die Entstehung der beiden wichtigsten Regulationszentren, nämlich der apikalen ektodermalen Leiste

¹ Hinweis zur Schreibweise: Gene werden in kursiver Schrift angegeben, Proteine in normaler Schrift. Bei nichthumanen Genen und Proteinen ist nur der 1. Buchstabe als Großbuchstabe gesetzt; nur ausdrücklich humane Gene und Proteine sind durchgängig mit Großbuchstaben bezeichnet.

(AER, „Apical ectodermal ridge“) und der Zone polarisierender Aktivität (ZPA, „Zone of polarizing activity“), bewirken. Wie der Name besagt, entsteht die AER im Ektoderm entlang des distalen Endes der Knospe und ist für die proximodistale Entwicklung der Gliedmaße verantwortlich. Im Mesenchym des posterioren Randes bildet sich die ZPA aus, wo das Protein „Sonic hedgehog“ (Shh) produziert wird, das, reguliert von Genen der *Gli*-Familie, für die Organisation der anteroposterioren Achse hauptverantwortlich ist. Shh erfüllt zudem bei der Entwicklung der Identität der einzelnen Finger und Zehen eine wichtige Aufgabe. Ein weiteres Signalzentrum, das dorsale Ektoderm, initiiert über eine Gruppe von Signalen, die „Bone morphogenetic proteins“ (Bmp2, Bmp4 und Bmp7), die dorsoventrale Polarisierung der Gliedmaße. Dabei spielen die Gene *Wnt7a*, *Lmx1b* sowie „*Engrailed-1*“ (*En1*) eine wichtige Rolle. Die *Bmp*, die zur „*Transforming growth factor beta*“ (*Tgfβ*) Multigenfamilie gehören, sind außerdem für eine Reihe weiterer wichtiger Prozesse in der Extremitätenentwicklung verantwortlich, z. B. der Steuerung der Ausbildung von Fingern und Zehen, vor allem aber auch für die Knorpel- und Knochenmorphogenese (BÜSCHER et al., 1997; BÜSCHER und RÜTHER, 1998; CATALA, 2000; CHEN und JOHNSON, 1999; JOHNSON und TABIN, 1997; KING et al., 2006; NISWANDER, 1997; ROBERT, 2007; TALAMILLO et al., 2005; ZELLER und DUBOULE, 1997).

2.2 Gliedmaßenfehlbildungen des Menschen

2.2.1 Klassifikation

Kongenitale Fehlbildungen stellen laut WHO strukturelle Defekte dar, die bereits bei der Geburt vorhanden sind (WEBER et al., 2005). Sie werden anhand unterschiedlicher Gesichtspunkte klassifiziert, je nachdem ob Morphologie, Kausalität, Genetik, Embryogenese oder Therapie im Vordergrund stehen. Bis heute beruhen die gängigen Klassifikationen der Gliedmaßenfehlbildungen auf jener von SWANSON (1976), die, offiziell angenommen von der „American Society for Surgery of the Hand“, der „International Federation of Societies for Surgery of the Hand“ und der „International Society for Prosthetics and Orthotics“, vor allem für Fehlbildungen der oberen Extremität bis heute Gültigkeit besitzt (MARTINI, 2003). Nach SWANSON (1976) werden Fehlbildungen in sieben Kategorien unterteilt; weitere

Unterklassifizierungen drücken den Schweregrad aus (s. Tab. 1). Dabei werden sowohl knöcherne als auch Weichteilveränderungen in die Unterteilung einbezogen.

Tab. 1: Klassifizierung der Gliedmaßenfehlbildungen nach SWANSON (1976): Einteilung in 7 Hauptkategorien

<p>I. Fehler der Bildung von Teilen:</p> <p>A. Transversale Defekte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amputationsdefekte (Aphalangie bis Amelie) <p>B. Longitudinale Defekte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Komplet: proximal (Phokomelie), distal 2. Kombiniert: präaxialer Defekt 3. Kombiniert: zentraler Defekt 4. Kombiniert: postaxialer Defekt 5. Hypoplasie distal: Finger/Zehen
<p>II. Fehler der Differenzierung/Separation von Teilen:</p> <p>A. Synostosen</p> <p>B. Luxation des Radiuskopfes</p> <p>C. Symphalangie</p> <p>D. Syndaktylie</p> <p>E. Kontraktur</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weichteile 2. Knochen
<p>III. Doppelbildungen:</p> <p>A. Präaxiale Polydaktylie</p> <p>B. Hyperphalangie</p> <p>C. Zentrale postaxiale Polydaktylie</p> <p>D. Spiegelbilddeformität</p>
<p>IV. Überentwicklung (Gigantismus) = Makrodaktylie</p>
<p>V. Unterentwicklung (Hypoplasie)</p>
<p>VI. "Congenital constriction band syndrome" (so genannte amniotische Abschnürungen = Schnürfurchenkomplex)</p>
<p>VII. Generalisierte Skelettdeformitäten</p>

EXNER (1999) nimmt eine vereinfachte Einteilung in metrische und numerische Fehlbildungen vor. Von so genannten metrischen Fehlbildungen spricht man bei Formabweichungen numerisch normal angelegter Strukturen, z. B. Hypo- oder Hyperplasien. Fehlen jedoch Strukturen (z. B. Oligodaktylie) oder liegen sie in Überzahl vor (z. B. Polydaktylie), handelt es sich um numerische Fehlbildungen.

Beim Fehlen von Strukturen spricht man von Defektfehlbildungen, die in transversale und longitudinale Defekte unterschieden werden (HENKEL und WILLERT, 1969; SWANSON, 1976). Der Begriff „Dysmelie“ für Defektfehlbildungen der Gliedmaßen wird im Deutschen heutzutage weniger häufig verwendet, ist jedoch im englischsprachigen Raum üblich („dysmelia“). Das Ausmaß der Defekte geht von leicht verkürztem Knochen über verschiedene Zwischenstufen bis zum kompletten Fehlen des jeweiligen Knochens. Bei den transversalen Defekten fehlen Strukturen ab einem bestimmten Extremitätenniveau. Dies kann sowohl die komplette Gliedmaße betreffen (Amelie), als auch distale Anteile (Peromelie) sowie mittlere oder proximale Anteile (Phokomelie). Bei den longitudinalen Defekten ist die Gliedmaße von proximal bis distal mit allen Anteilen angelegt, es fehlen jedoch einzelne Strukturen (z. B. distale Fibulaaplasie). Das Fehlen eines paarig angelegten Knochens des Zeugopodiums wird als Hemimelie bezeichnet (ABEL et al., 2002). HENKEL et al. (1978) erkannten die Problematik der Nomenklatur der Kategorie I („Fehler der Bildung von Teilen“) vor allem hinsichtlich der Differenzierung der longitudinalen Defekte, da Defekte des mittleren und proximalen Extremitätenanteils in der Regel auch Fehlbildungen im distalen Anteil zeigen. So existiert eine gewisse Gesetzmäßigkeit der fortschreitenden longitudinalen Reduktion bzw. Reduktionstendenz. Dies bedeutet z. B., dass Reduktionsfehlbildungen des Daumens bzw. der ersten Zehe mit zunehmendem Schweregrad von proximal nach distal verlaufen. Zunächst erscheinen Metakarpal- bzw. -tarsalknochen und Phalangen hypoplastisch, das Metakarpale bzw. -tarsale verschwindet aber als erster Anteil vollständig. Die Reduktion des Radius und der Tibia schreitet hingegen mit zunehmendem Schweregrad von distal nach proximal fort, während Humerus und Femur eine Reduktionstendenz von proximal nach distal aufweisen (HENKEL und WILLERT, 1969; 1969a). Dass die scharfe Trennung zwischen longitudinalen und transversalen Fehlbildungen nicht immer möglich ist, zeigt auch das Krankheitsbild der Symbrachydaktylie, die mit transversalen Defekten assoziiert ist (OGINO, 1996).

2.2.2 Ätiologie

Ursachen von Fehlbildungen können genetischer oder nicht-genetischer Natur sein. Zu den nicht-genetischen Ursachen gehören Intoxikationen, Strahlen, Infektionen, Fehlernährung der Mutter, Sauerstoffmangel des Embryos und das so genannte Amniotische-Band-Syndrom als mechanische Ursache (MARTINI, 2003; SPRANGER et al., 1982). Zu den bekanntesten toxischen Auslösern von Fehlbildungen zählt Thalidomid, welches im Rahmen des Contergan-Skandals Ende der 1950er bis Anfang der 1960er Jahre bei einer Vielzahl von Neugeborenen Gliedmaßenfehlbildungen in Form von Phokomelien verursacht hat (LENZ und KNAPP, 1962). Nach Thalidomid werden Retinoide als die stärksten Teratogene angesehen (SCHAEFER, 2005). Als weitere Verursacher von Fehlbildungssyndromen sind einige virale Infektionserreger wie Rubella- und Varicellaviren, Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus sowie Alkoholabusus bekannt (HOLMES, 2002; LECHAT und DOLK, 1993; WEBER et al., 2005). Häufig treten Fehlbildungen aber auch spontan, das heißt ohne erkennbare Ursache auf. Die Wirkung einer teratogenen Noxe ist von der jeweiligen Entwicklungsphase des Embryos und der Dosis abhängig. So wurde für die Thalidomid-Embryopathie als kritische Phase die Zeitspanne vom 37. bis zum 50. Tag nach der letzten Menstruation festgestellt (HOLMES, 2002; LENZ und KNAPP, 1962). Allgemein als kritische Phase für die Entwicklung der Gliedmaßen gilt die vierte bis achte Schwangerschaftswoche (SCHAEFER, 2005).

Genetisch bedingte Fehlbildungen können in drei Gruppen unterteilt werden: monogen bedingte Fehlbildungen (autosomal-dominant, autosomal-rezessiv, X-chromosomal-dominant, X-chromosomal-rezessiv), Chromosomenaberrationen (Trisomien) sowie multifaktorielle Erkrankungen (MARTINI, 2003). Gliedmaßenfehlbildungen können isoliert, mit anderen Fehlbildungen assoziiert oder im Rahmen von Syndromen auftreten (CASTILLA et al., 1998; ROGALA et al., 1974; ROSANO et al., 2000). Bekannte genetisch bedingte Syndrome mit Beteiligung der Gliedmaßen sind z. B. das Adams-Oliver-Syndrom, das Apert-Syndrom, das Cornelia-de-Lange-Syndrom, das Escobar-Syndrom, das Holt-Oram-Syndrom, das Okihiro-Syndrom, das Pallister-Hall-Syndrom und die Symbrachydaktylie. Für viele Fehlbildungen und

Syndrome sind bereits die betroffenen Genloci, Gene oder Transkriptionsfaktoren identifiziert worden (s. Tab. 2).

Tab. 2: Vererbungsmodi und betroffene Gene bzw. Transkriptionsfaktoren einiger Syndrome mit Gliedmaßenbeteiligung beim Menschen

Fehlbildungen/ Syndrome	Vererbungsmodus	Gene/ Transkriptions- faktoren	Literaturquellen
Adams-Oliver-Syndrom	autosomal dominant/ autosomal rezessiv		KLINGER und MERLOB, 1998; KÜSTER et al., 1988
Apert-Syndrom (Akrocephalosyndaktylie)	autosomal dominant	FGFR 2	WILKIE et al., 1995
Cornelia-de-Lange-Syndrom (Dysmorphiensyndrom)	autosomal dominant	<i>NIPBL</i>	KRANTZ et al., 2004
Ellis-van-Creveld-Syndrom	autosomal rezessiv	<i>EVC1, EVC2</i>	BAUJAT und LE MERRER, 2007
Greig-Syndrom (Zephalopolysyndaktylie-Syndrom)	autosomal dominant	<i>GLI3</i>	WILD et al., 1997
Holt-Oram-Syndrom (Herz-Hand-Syndrom)	autosomal dominant	<i>TBX5</i>	BASSON et al., 1997
Okhiro-Syndrom (Duane Radial Ray Syndrome)	autosomal dominant	<i>SALL4</i>	KOHLHASE et al., 2002
Pallister-Hall-Syndrom	autosomal dominant	<i>GLI3</i>	KANG et al., 1997
Pfeiffer-Syndrom	autosomal dominant	FGFR 1, FGFR 2	SCHELL et al., 1995
Synpolydaktylie	autosomal dominant	<i>HOXD-13</i>	MURAGAKI et al., 1996
Ulnar-Mammary-Syndrom	autosomal dominant	<i>TBX3</i>	BAMSHAD et al., 1997

EVC = „Ellis van Crefeld“; *FGFR* = „Fibroblast growth factor receptor“; *GLI* = „Glioma-associated oncogene“; *HOX* = „Homeobox“; *NIPBL* = „Nipped-B homolog“; *SALL* = „Sal-like“; *TBX* = „T-box“

Die meisten hereditären Syndrome sowie auch isoliert auftretende Polydaktylien werden autosomal dominant vererbt (GURRIERI et al., 2002; TALAMILLO et al., 2005; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978).

Im Folgenden soll auf einige wichtige der ursächlich beteiligten Gene und Signalmoleküle eingegangen werden.

Zu den bekanntermaßen an Gliedmaßenfehlbildungen beteiligten Genen gehört die Gruppe der *Hox*-Gene, die, wie bereits erwähnt, eine entscheidende Rolle für die Entwicklung der Extremitäten spielen. *Hox*-Gene sind evolutionär hochkonservierte Regulatorgene, die für die Morphogenese und Organisation verschiedener Körperelemente wichtig sind. Ihnen gemeinsam ist die Homeobox, eine 180 Basenpaare lange Sequenz, die die so genannte Homeodomäne kodiert. Säugetiere besitzen vier *Hox*-Cluster (*a - d*) mit insgesamt 39 Genen, die auf unterschiedlichen Chromosomen lokalisiert sind. Vor allem die Gene der *Hoxa*- und *Hoxd*-Cluster spielen für die Gliedmaßenentwicklung der Säuger eine wichtige Rolle. Die verschiedenen Gene werden von proximal nach distal in unterschiedlichen Bereichen exprimiert. So werden die Gene der Gruppen 9 und 10 früher und in proximalen Bereichen der Extremität exprimiert, während die Entwicklung des Autopodiums vor allem durch die Gene *Hoxd11*, *Hoxd12*, *Hoxd13* und *Hoxa13* reguliert wird. Durch die Beeinflussung der Aktivierung des Proteins „Sonic hedgehog“ (Shh) in der Zone polarisierender Aktivität (ZPA) haben *Hoxd*-Gene aber auch einen Einfluss auf die anteroposteriore Entwicklung (GOODMAN, 2002; JOHNSON und TABIN, 1997; PAPENBROCK et al., 2000; ZAKANY et al., 2004). Die erste Fehlbildung beim Menschen, bei der die Beteiligung von *HOX*-Genen nachgewiesen wurde, ist die Synpolydaktylie, die auf Mutationen des *HOXD13*-Gens beruht (MURAGAKI et al., 1996). Mutationen des *HOXA11*-Gens führen zu einer proximalen Fusion von Radius und Ulna, während Mutationen von *HOXA13* die Ursache des autosomal dominant vererbbaeren Hand-Fuß-Genital-Syndrom mit Brachydaktylien und genitalen Fehlbildungen sind (BECKER et al., 2003; GOODMAN, 2002; GURRIERI et al., 2002).

Auch die Gruppe der *Gli*-Gene ist an der Regulation der Gliedmaßenentwicklung maßgeblich beteiligt. *Gli*-Gene kodieren für Transkriptionsfaktoren, die Zinkfingerproteine, welche nach ihrer hochkonservierten, fingerförmigen Proteindomäne benannt sind, die sich um ein zentrales Zinkion faltet. Sie greifen in den Shh-Signalweg ein, der unter anderem für die anteroposteriore Spezifikation der

Extremitäten verantwortlich ist. Es sind drei Mitglieder der *Gli*-Familie bei Wirbeltieren bekannt. *Gli1*, ursprünglich durch seine erhöhte Expression in Glioblastomen entdeckt und dadurch Namensgeber dieser Genfamilie, gilt als Onkogen. Für das an der Entwicklung von Skelettstrukturen und Gliedmaßen beteiligte *Gli2*-Gen ist bisher keine Beteiligung an Fehlbildungen oder Krankheiten beim Menschen bekannt. Eine Vielzahl an Mutationen, die zu Polydaktylie-Syndromen führen können, ist hingegen für *Gli3* im Menschen und in der Maus beschrieben. Beim Menschen gehören dazu mindestens fünf autosomal dominant vererbte Erkrankungen: Das Greig-Syndrom ist durch Poly- und Syndaktylien an Händen und Füßen sowie Gesichts- und Schädelanomalien gekennzeichnet. Beim Pallister-Hall-Syndrom können unter anderem Anusatresien, Nieren- und Herzdefekte, hypothalamische Hamartome², Schädelneurofibromatosen sowie Poly-, Syn- und Brachydaktylien auftreten. Außerdem werden drei Typen post- und präaxialer Polydaktylien mit *GLI3*-Mutationen in Verbindung gebracht (BAI et al., 2002; BIESECKER 1997; BIESECKER, 2006; BÜSCHER und RÜTHER, 1998; MO et al., 1997; NIEUWENHUIS und HUI, 2005; THEIL et al., 1999).

Eine weitere Rolle im Rahmen der Gliedmaßenentwicklung und somit für die Entstehung von Fehlbildungen spielen die so genannten *T-Box*-Gene. Dabei handelt es sich ebenfalls um hochgradig konservierte Gene, die regulatorische Transkriptionsfaktoren (TF) kodieren, welche durch eine ungefähr 180 Aminosäuren lange DNA-bindende homologe Domäne, die so genannte T-Box, gekennzeichnet sind. Sie besitzen eine Schlüsselrolle an vielen Stellen der Embryonalentwicklung, was sich auch dadurch zeigt, dass Mutationen von *T-Box*-Genen bei Mensch und Tier mit schwerwiegenden Krankheitssyndromen verbunden sind, die häufig autosomal dominant vererbt werden. Bei der Embryogenese der Gliedmaßen scheinen sieben *T-Box*-Gene eine Rolle zu spielen: *T*, *Tbx2*, *Tbx3*, *Tbx4*, *Tbx5*, *Tbx15* und *Tbx18* (KING et al., 2006). Das bereits 1927 bei der Maus entdeckte *T-Gen* (T für „short tail“) spielt eine wichtige Rolle für die Entstehung einer

² Hamartom: Entwicklungsstörung von Keimgewebe, die zu einer versprengten Lokalisation von Gewebe im Sinne einer (meist gutartigen) tumorartigen Fehlbildung führt.

funktionierenden apikalen ektodermalen Leiste (AER) und hat dabei Einfluss auf die Exprimierung von *Fgf10* und *Shh* (DOBROVOISKAIA-ZAVADSKAIA, 1927; LIU et al., 2003). *Tbx2* und *Tbx3* sind verwandte T-Box-Mitglieder, die sowohl eine wichtige Funktion bei der posterioren Gliedmaßenentwicklung als auch bei der Entwicklung der Finger und Zehen haben. Während ein *Tbx2*-knockout bei Mäuseembryonen neben anderen letalen Fehlbildungen eine Duplikation der vierten Zehe hervorruft, erzeugt die Inaktivierung von *TBX3* beim Menschen das Ulnar-Mammary-Syndrom (DAVENPORT et al., 2003), das mit Fehlbildungen von Brustwarzen, Ulna und fünftem Finger, sowie Spalthand und -fuß einhergehen kann (BAMSHAD et al., 1999; SUZUKI et al., 2004). *Tbx3* ist zudem an der Regulierung der axialen Anordnung der Gliedmaßen beteiligt. *Tbx4* und *Tbx5* initiieren unter anderem das Auswachsen der Gliedmaßenknospen und scheinen neben anderen Genen eine Rolle bei der Spezifizierung der vorderen und hinteren Gliedmaßen zu spielen (CHAPMAN et al., 1996). Die Mutation von *TBX5* verursacht das Holt-Oram-Syndrom mit Fehlbildungen der Schultergliedmaße, vor allem an Daumen und Radius, sowie Defekten der Herzscheidewand (BAMSHAD et al., 1997; BASSON et al., 1997). *Tbx15* und *Tbx18* werden in den Gliedmaßenknospen co-exprimiert, scheinen aber bei der Entwicklung von Gliedmaßenfehlbildungen eine eher untergeordnete Rolle zu spielen (SINGH et al., 2005).

Mitglieder der Hedgehog-Familie spielen als interzelluläre Signalproteine eine Schlüsselrolle bei elementaren Prozessen der Embryonalentwicklung sowohl von Vertebraten als auch von Invertebraten. Bei Säugetieren sind drei Hedgehog-Proteine bekannt, von denen „Sonic hedgehog“ (*Shh*) sich als das Bedeutendste herausgestellt hat. *Shh* stellt das Signalprotein der ZPA dar und beeinflusst sowohl die Zehenanzahl als auch die anteroposteriore Anordnung der einzelnen Gliedmaßenbestandteile (INGHAM und MCMAHON, 2001; MCMAHON et al., 2003). Normalerweise nur im posterioren Bereich der Gliedmaßenknospe nachzuweisen, führt eine Fehlfunktion des *Shh*-Signalwegs in Form der ektopischen Expression von *Shh* im anterioren Bereich zu typischen Fehlbildungen im Sinne von präaxialen Polydaktylien bei Mensch und Tier (HILL et al., 2003). Tiermodellen hingegen, die kein *Shh* in der Gliedmaßenknospe exprimieren, wie z. B. der *Shh*^{-/-}-Maus, fehlen die

meisten Bestandteile des Autopodiums bis auf eine Zehe (CHIANG et al., 2001; HILL et al., 2003; ROS et al., 2003). Neben Polydaktylien gibt es aufgrund der vielfältigen Aufgaben der Hedgehog-Kaskade eine große Anzahl damit in Verbindung stehender, schwerwiegender angeborener Erkrankungen. Dazu gehört die Gehirnehlbildung Holoprosencephalie (HPE), aber auch das autosomal rezessiv vererbare Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, das neben gravierenden ZNS-Fehlbildungen auch mit Syn- und Polydaktylie einhergeht (KELLEY et al., 1996; NANNI et al., 1999; ROESSLER et al., 1996).

Fibroblastenwachstumsfaktoren (Fgf), vor allem Fgf8 und Fgf10, sind maßgeblich an der primären Lokalisation und dem Auswuchs der Gliedmaßenknospe beteiligt. 22 Fgf sind bekannt und interagieren mit vier Fgf-Rezeptoren (Fgfr). Ihre kodierenden Gene sind evolutionär in Wirbellosen und Wirbeltieren konserviert. Eine Beteiligung der FGF an humanen Fehlbildungen konnte bisher nur für ein *FGF*-Gen nachgewiesen werden, zusätzlich wird allerdings unter anderem eine Beeinflussung der Transkription von *FGF2* mit dem Schädigungsmechanismus von Thalidomid in Zusammenhang gebracht (STEPHENS und FILLMORE, 2000). Erst vor kurzem wurden Mutationen des *FGF23*-Gens bei der Erkrankung „Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis“ (ADHR) nachgewiesen (WILKIE et al., 2002). Mutationen der *FGFR* hingegen sind schon länger für die Verursachung von Chondrodysplasien und Kraniosynostosen, welche mit Gliedmaßenfehlbildungen assoziiert sind, bekannt (GURRIERI et al., 2002). Mutationen des *FGFR2* können zum Apert-Syndrom führen, auch Akrozephalosyndaktylie genannt, das neben Fehlbildungen der Schädelknochen auch durch symmetrisch auftretende Syndaktylien an Händen und Füßen gekennzeichnet ist (WILKIE et al., 1995; WILKIE et al., 2002). *FGFR2* ist neben *FGFR1* auch ursächlich am so genannten Pfeiffer-Syndrom beteiligt, das Kraniosynostosen der Schädelknochen sowie Syndaktylien und Formveränderungen der Phalangen aufweist (SCHELL et al., 1995). Eine Mutation des *FGFR3*-Gens ist unter anderem für die Entstehung des Sattan-Syndroms mit schwerer Achondroplasie, Entwicklungsverzögerung und Acanthosis nigricans verantwortlich, bei dem auch Verbiegungen von Schlüsselbein, Femur, Tibia und Fibula auftreten können (BELLUS et al., 1999). Im Gegensatz zum

Menschen sind bei Mäusen bereits mehrere *Fgf*-Genmutationen und ihre Folgen bekannt. Ein *Fgf8*-knockout führt zu schweren Defektfehlbildungen der Gliedmaßen mit verkürztem Humerus, fehlendem Radius und Hypodaktylie (MOON und CAPECCHI, 2000), während ein *Fgf10*-Defekt über die fehlende Ausbildung von AER und ZPA eine komplette Amelie zur Folge hat (LETTICE et al., 1999; MIN et al., 1998; SEKINE et al., 1999).

2.2.3 Häufigkeit

Angaben zur Prävalenz von kongenitalen Gliedmaßenfehlbildungen des Menschen unterscheiden sich hinsichtlich geografischer Lage, Populationsgröße, Erfassungszeitraum und nach Art der erfassten Fehlbildungen.

In einer Untersuchung zum Vorkommen von Defektfehlbildungen der Extremitäten in British Columbia, Kanada, wurden über eine Million Lebendgeburten in dem Zeitraum 1966 bis 1984 erfasst (FROSTER-ISKENIUS und BAIRD, 1989). Es wurde eine Prävalenz von 0,59/10.000 Lebendgeburten nachgewiesen, von denen 52,81 % mit Fehlbildungen anderer Organsysteme assoziiert waren. Die oberen Gliedmaßen waren dabei dreimal häufiger betroffen als die unteren Gliedmaßen. Ähnliche Studien in Frankreich, Finnland, Schweden, USA und Kanada berichten sogar über Prävalenzen von 5 bis 9,69 Defektfehlbildungen pro 10.000 Lebendgeburten, die jedoch in engeren Zeiträumen erfasst wurden (ARO et al., 1982; BANISTER, 1970; KÄLLÉN et al., 1984; MCGUIRK et al., 2001, STOLL et al., 1992). Das Vorkommen von Defektfehlbildungen der unteren Gliedmaßen wird mit 1,8 bis 2,07/10.000 angegeben (HEFTI, 2008; RIJNDERS et al., 2000). Da sich die genannten Untersuchungen nur auf Defektfehlbildungen beziehen, wurden Fehlbildungen anderer Klassen wie Poly- und Syndaktylien in diesen Studien nicht mit erfasst.

In Deutschland wurde in einer bundesweiten Aktion in den Jahren 2000 bis 2004 ein Register zur Erfassung aller angeborenen Gliedmaßenfehlbildungen erstellt (WEBER et al., 2005). Dabei wurde das Vorkommen von Gliedmaßenfehlbildungen bei Lebend- und Totgeburten aller größeren geburtshilflichen Kliniken in Deutschland erfasst. Es traten in diesem Zeitraum 0,14 % Gliedmaßenfehlbildungen auf. Geringgradige Fehlbildungen wie Polydaktylien kamen insgesamt häufiger vor als

schwergradige; Mehrfachfehlbildungen konnten in 26 % der Fälle registriert werden. Zu den häufigsten Gliedmaßenfehlbildungen gehörten in dieser Studie Polydaktylien mit einer Prävalenz von 4/10.000. Insgesamt traten Polydaktylien der Hände mit 22,4 % am häufigsten auf, gefolgt von kutanen Zehensyndaktylien mit 11,9 %. Akzessorische Zehen, als einzige Polydaktylieform des Fußes angeführt, machten einen Anteil von 6,6 % aus. Schwerwiegendere Fehlbildungen wie longitudinale Fehlbildungen der Fibula (1,6 %) und der Tibia (1,0 %) traten erheblich seltener auf. Am seltensten kam die kongenitale Tibiapseudarthrose mit 0,2 % der Fälle vor.

Weltweit zählen Polydaktylien zu den häufigsten kongenitalen Fehlbildungen, wobei Angaben zu den Prävalenzen stark differieren. Sie treten geschlechtsunabhängig auf und betreffen häufiger die Hände als die Füße. Sowohl in Asien als auch in Ländern mit einem erhöhten Anteil afrikastämmiger Einwohner kommen Polydaktylien deutlich häufiger vor, was auf einem höheren Anteil an postaxialen Polydaktylien beruht (BADER et al., 1999; CASTILLA et al., 1996; FRAZIER, 1960). Insgesamt werden Prävalenzen zwischen 3 und 17/10.000 Geburten in der weißen Bevölkerung sowie 36 bis 139/10.000 Geburten in der schwarzen Bevölkerung angegeben (BADER et al., 1999; CASTILLA et al., 1996; KLEANTHOUS et al., 1998; MELTZER, 1987).

2.2.4 Fehlbildungen des Zeug- und Autopodium beim Menschen

2.2.4.1 Zeugopodium

Im Gegensatz zum Autopodium handelt es sich bei Fehlbildungen des Zeugopodiums meistens um Defektfehlbildungen. Während Doppelbildungen in Form einer dritten Vorder- oder Hintergliedmaße häufig für Amphibien und regelmäßig zum Beispiel auch für Rinder beschrieben sind, treten solche Fehlbildungen beim Menschen sehr selten auf. Ursächlich scheint es sich beim Rind um eine Zwillingsfehlbildung zu handeln (BILLET und BEAR, 1978; DELGADO LUENGO et al., 2004; KIM et al., 2001; METEYER et al., 2000; SCHÖNFELDER et al., 2003; SRIVASTAVA und GARG, 1971). Für den Menschen häufiger beschrieben werden Duplikationen in Form von Ulna- und Fibulaverdopplungen (Dimelien), die mit fehlendem oder hypoplastischem Radius bzw. fehlender oder hypoplastischer Tibia sowie meist zusammen mit symmetrischen, so genannten Spiegel-Polydaktylien

auftreten. Als Ursachen werden Störungen während der Polarisierung der Gliedmaßenknospe sowohl durch Teratogene als auch genetisch bedingt vermutet (BAYRAM et al., 1996; CHINEGWUNDOH et al., 1997; GANEY et al., 2000; HERSH et al., 1995; RIVERA et al., 1999; SANDROW et al., 1970).

Auch Defektfehlbildungen treten beim Menschen insgesamt selten auf und können hereditär bedingt oder durch toxische Schädigungen in der 4. bis 12. Schwangerschaftswoche entstehen. In der Regel handelt es sich um longitudinale Defekte, die auch als Hemimelien bezeichnet werden. Am Unterschenkel kommen Längsdefekte der Fibula am häufigsten vor, gefolgt vom tibialen Längsdefekt (HEFTI, 2008; SINCLAIR, 2003). Beide sind häufig mit Strahldefekten der Füße assoziiert und weisen sehr unterschiedliche Ausprägungen auf.

Bei den kongenitalen Defekten der Fibula werden drei Typen unterschieden: die proximale Hypoplasie bei intaktem Knöchel, die proximale Aplasie mit distaler Hypoplasie und dysplastischem Malleolus, sowie das komplette Fehlen der Fibula. Klinisch liegt häufig eine anteromediale Biegung der Tibia mit Beinverkürzung vor. Das Kniegelenk steht meist in Valgusstellung, wobei die Patella verkleinert und hochgestellt sein kann. Zusätzlich kommen verschiedene Missbildungen des Fußgelenks (Kugeltalus, dysplastische Tibiaepiphyse) einschließlich Verschmelzungen von Tarsalknochen vor, am häufigsten als talokalkaneale Synostosen. Hochgradige Fußfehlstellungen wie die Equinovalgusstellung (Spitzknickfuß) sind die Folge. Am betroffenen Fuß fehlen in der Regel ein oder mehrere laterale Zehenstrahlen (ACHTERMANN und KALAMCHI, 1979; HEFTI, 2008; SINCLAIR, 2003).

Bei der kongenitalen Tibiahemimelie hingegen entspricht der Ausprägungsgrad meistens einer Reduktionstendenz von distal nach proximal, seltener umgekehrt oder gar bifokal (HENKEL und WILLERT, 1969; WEBER, 2008). Bei der mildesten Form liegt eine distale Tibiahypoplasie mit Diastase der tibiofibulären Syndesmose vor, die zu einer Subluxation des Tarsalgelenks mit Varusstellung führen kann. Schwerere Formen beinhalten eine distale Tibiaaplasie unterschiedlicher Ausprägung, die ebenfalls zu einem instabilen Sprunggelenk mit Varusstellung des Fußes führt. Das

Kniegelenk ist in diesem Fall unbeteiligt. Bei kompletter Agenesie der Tibia ist die im Valgussinn verbogene und verdickte Fibula meist nach dorsolateral luxiert, neben Inversion und Adduktion des Fußes tritt klinisch eine Kniebeugekontraktur auf. In etwa 2/3 der Fälle ist die tibiale Hemimelie mit weiteren Fehlbildungen des Bewegungssystems oder anderer Organe assoziiert, auch im Rahmen von Syndromen. Neben Kombinationen mit Femurhypo- und -aplasien treten auch solche mit Defekten der Fußwurzelknochen und des ersten Fußstrahles auf, es werden aber auch Kombinationen mit Poly- und Syndaktylien beschrieben. Ebenso können gleichzeitig Defekte an den oberen Gliedmaßen vorkommen. Insgesamt kommt die Fehlbildung häufiger einseitig als doppelseitig vor (CANUN et al., 1984; HEFTI, 2008; HENKEL und WILLERT, 1969; JONES et al., 1978; KALAMCHI und DAWE, 1985; SCHOENECKER et al., 1989; SINCLAIR, 2003).

Zu den seltensten Fehlbildungen des Unterschenkels gehört mit einer geschätzten Prävalenz von 1/190.000 Neugeborenen die so genannte kongenitale Tibiapseudarthrose (ANDERSEN, 1976). Hierbei handelt es sich um eine angeborene Knochenbildungsstörung im distalen Bereich der Tibia, die mit Verformungen und Knochendysplasien einhergeht. Zunächst liegt typischerweise eine anteriore bzw. anterolaterale Kurvation der Tibia vor. Daraus resultierende Frakturen können zwar bereits bei der Geburt vorliegen, treten jedoch meist erst später in einem Alter von ein bis fünf Jahren auf (BOYD, 1982; HEFTI et al., 2000). Aus diesem Grund ist die Bezeichnung „kongenitale Tibiapseudarthrose“ zwar nicht korrekt, hat sich aber dennoch in der Literatur durchgesetzt (CRAWFORD und SCHORRY, 2006; HEFTI et al., 2000). Aufgrund der fehlenden spontanen Kallusbildung und Frakturheilung resultiert aus der Fraktur fast immer eine Pseudarthrose. Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Es ist ungewiss, ob die Tibiapseudarthrose vererbbar ist, sie kommt jedoch in etwa der Hälfte der Fälle gemeinsam mit einer Neurofibromatose (Typ 1) vor, einer Erkrankung, die häufig spontan auftritt, jedoch aufgrund einer Mutation des *NF1*-Gens auch autosomal dominant vererbt werden kann (KUORILEHTO et al., 2006; SINCLAIR, 2003). Es existieren verschiedene Klassifizierungssysteme für die Tibiapseudarthrose (s. Abb. 1), denen zumeist die Aufteilung in einen dysplastischen, einen zystischen

und einen sklerotischen Typ zugrunde liegt (ANDERSEN, 1973; ANDERSEN, 1976; BOYD, 1982; CRAWFORD, 1986).



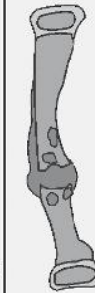

					Fibula- pseud- arthrose ohne Tibia- pseud- arthrose	intra- ossäre Neuro- fibro- matose	Klump- fuß + Ante- kurvation der Tibia
Crawford	I	II	III	IV			
Andersen		sklerotisch	zystisch	dys- plastisch			mit Klump- fuß assoziiert
Boyd	I	IV	III	II	V	VI	

Abb. 1: Verschiedene Klassifikationen der kongenitalen Pseudarthrose (aus: HEFTI, 2008)

Im Bereich der Pseudarthrose ist das Periost verdickt und von einem proliferierenden, hamartomartigen fibroblastischen Gewebe umgeben. Eine Hypothese besagt, dass dieses Bindegewebe mit Kallusbildung und Knochenproduktion interferiert, indem es den Knochen und dessen Blutversorgung abschnürt. Der betroffene Übergangsbereich zwischen mittlerem und distalem Tibiadrittel ist am schlechtesten durchblutet, so dass es in diesem Bereich auch bei Erwachsenen nach Traumata zu Heilungsverzögerungen kommt. Eine andere Theorie vermutet einen primären Defekt der Knorpelanlage (IPPOLITO et al., 2000; HEFTI et al., 2000).

2.2.4.2 Autopodium

Im Bereich des Autopodiums können vielfältige Deformitäten vorkommen, die sich sowohl auf einzelne Strukturen beschränken als auch mehrere Skelettabschnitte erfassen können. Wie bereits zuvor erwähnt, treten diese Anomalien häufig in

Zusammenhang mit Fehlbildungen anderer Gliedmaßenabschnitte auf. Es soll vor allem auf einige Krankheitsbilder der unteren Extremität eingegangen werden.

2.2.4.2a Tarsus

Relativ häufig vorkommende Fehlbildungen des Tarsus sind Koalitionen, bei denen die betroffenen Knochen fibrös, kartilaginär oder knöchern brückenförmig verbunden sind. Ursächlich scheint es sich um eine Störung der Differenzierung und Segmentierung des primitiven Mesenchyms zu handeln. Am häufigsten kommen kalkaneonavikulare und talokalkaneale Koalitionen vor, es sind jedoch auch talonavikulare, kalkaneokuboidale oder navikulokuneiforme Formen sowie das Auftreten mehrerer Koalitionen möglich. Klinisch gehen sie mit einer Einschränkung der Beweglichkeit einher, die infolge der Dysfunktion zu Schmerzen führen kann. Die Veränderungen können isoliert, jedoch auch assoziiert mit anderen Fehlbildungen wie der fibularen Hemimelie oder im Rahmen von Syndromen wie dem Apert-Syndrom auftreten. Für die isolierte Form wird ein autosomal dominanter Erbgang angenommen, wobei bei 50 % der Patienten beide Füße betroffen sind (BOHNE, 2001; EXNER, 1999; HEFTI, 2008).

Eine schwerere, aber seltener vorkommende Fehlbildung des Tarsus ist der kongenitale Plattfuß mit einem Talus verticalis, der nicht mit dem häufig vorkommenden flexiblen Knick-Senk-Fuß verwechselt werden darf und meist operativ korrigiert werden muss. Beim Talus verticalis ist die Längsachse des Talus nahezu senkrecht gerichtet, so dass der talokalkaneale Winkel stark vergrößert ist. Daraus entsteht eine Subluxation oder Luxation des Talonavikular-Gelenkes, was insgesamt zu einer plantar-konvexen Fußwölbung führt. Der angeborene Plattfuß tritt ebenfalls häufig gemeinsam mit anderen Fehlbildungen wie z. B. Syndaktylien oder im Rahmen von Syndromen auf. Für die isolierte Form konnte eine autosomal dominante Vererbung mit inkompletter Penetranz und variabler Expressivität nachgewiesen werden (DOBBS et al., 2006; EXNER, 1999; KÜSSWETTER und ZACHER, 1992; LEHNER und GRILL, 1999; SHRIMPTON et al., 2004).

Die häufigste schwerwiegende Fehlbildung des Fußes mit einer Prävalenz von etwa 1,5/1.000 Lebendgeburten ist der meist idiopathisch auftretende Klumpfuß, der,

ausgehend von einer Fehlstellung des Talus, mit verschiedenen knöchernen Veränderungen, Gelenkdeformitäten und Subluxationen einhergeht. Jungen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Mädchen. Kennzeichnend ist eine Kombination verschiedener Fehlstellungen wie Spitzfuß-, Varus-, Supinations- und Adduktionsstellung. Die Entstehungsmechanismen sind nicht eindeutig geklärt, es werden multifaktorielle und polygenetische Ursachen vermutet, unter anderem wurde kürzlich ein Zusammenhang mit Mutationen des *HOXD13*-Gens postuliert (GURNETT et al., 2008; KRUSE et al., 2008; LEHNER und GRILL, 1999; LOCHMILLER et al., 1998; WANG et al., 2008; WEIMANN-STAHLSCHMIDT et al., 2010).

2.2.4.2b Metatarsus und Zehen

Die meisten Fehlbildungen des Mittel- und Vorfußes kombinieren Anomalien der Metatarsalia und Phalangen. Eine reine Fehlbildung des Mittelfußes ist allerdings die durch frühzeitigen Epiphysenfugenschluss hervorgerufene Brachymetatarsie, die eine angeborene Verkürzung eines einzelnen Metatarsalknochens, meist des Metatarsale IV, darstellt. Sie kommt vor allem bei Frauen vor. Neben der isolierten Form tritt sie auch im Rahmen von Syndromen wie dem Down-Syndrom und dem Apert-Syndrom auf (BAEK und CHUNG, 1998; EXNER, 1999; HEFTI, 2008; KIM et al., 2003).

Beim Spaltfuß handelt es sich um eine Defektfehlbildung mit Hypoplasien bzw. Aplasien eines oder mehrerer zentraler Fußstrahlen, so dass es zu dem typischen Bild eines „gespaltenen“ Fußes kommt, auch „Lobster-claw“ genannt. Es gibt unterschiedliche Ausprägungen hinsichtlich der Anzahl der fehlenden Zehen und Metatarsalia. Bei milden Formen fehlen zwar zentral Zehen, es sind aber alle Metatarsalia vorhanden, bei schweren Fällen hingegen nur noch zwei. Die vorhandenen Knochen können eine Vielzahl an Form- und Stellungsanomalien aufweisen. Spaltfüße treten häufig gemeinsam mit Spalthänden, aber auch mit anderen Fehlbildungen wie der Tibiaaplasie auf. Jungen sind häufiger betroffen als Mädchen und die Fehlbildung tritt häufiger am rechten als am linken Fuß auf. Für einige Fälle, die stets bilateral auftraten, wurde ein autosomal dominanter Erbgang

nachgewiesen (BLAUTH und BORISCH, 1990; CZEIZEL et al., 1993; ELLIOTT et al., 2005; EXNER, 1999; HEFTI, 2008).

Weitere Fehlbildungen der Zehen sind die Makrodaktylie und die Kleinzehefehlstellung „Digitus quintus varus/superductus“ (BARSKY, 1967; COCKIN, 1968).

Poly- und Syndaktylien

Die am häufigsten vorkommenden Fußfehlbildungen sind Poly- und Syndaktylien, so dass im Folgenden ausführlicher auf diese beiden Anomalien eingegangen wird.

Definition:

Unter einer Polydaktylie versteht man die Verdopplung eines Fingers oder einer Zehe oder deren Metatarsalia, unabhängig vom Niveau und der Art der zusätzlichen Anlage. Sie kann sich im Bereich jeder Phalanx, aber auch total oder partiell auf Höhe der Metakarpalia oder Metatarsalia manifestieren. Auch eine Beteiligung der Karpal-/Tarsalknochen ist möglich. Als Syndaktylie bezeichnet man die bindegewebige oder knöcherne Verbindung von Fingern oder Zehen. Sie kann unvollständig oder aber vollständig über die komplette Länge der betroffenen Finger oder Zehen vorhanden sein. Beide Fehlbildungen treten auch gemeinsam auf (DAO et al., 2004; MALIZOS, 2005; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978).

Klassifikation und Nomenklatur:

Klassisch wird die Polydaktylie nach TEMTAMY und MCKUSICK (1978) in eine präaxiale (I. Strahl), zentrale (II. - IV. Strahl) und postaxiale (V. Strahl) Form eingeteilt. Die präaxiale Form wird zudem in vier verschiedene Typen, die postaxiale Form in Typ A und Typ B unterteilt (s. Tab. 3).

Tab. 3: Klassifikation der Polydaktylien der Hand nach TEMTAMY und MCKUSICK (1978)

<p>1. Postaxiale Polydaktylie:</p> <p><u>Typ A:</u> voll ausgebildeter Extrafinger (artikuliert mit fünftem oder eigenem Metatarsale)</p> <p><u>Typ B:</u> rudimentärer Extrafinger (Anhängsel)</p>
<p>2. Präaxiale Polydaktylie:</p> <p>a. <u>Typ 1:</u> Polydaktylie eines biphalangealen Daumens</p> <p>b. <u>Typ 2:</u> Polydaktylie eines triphalangealen Daumens (betroffene Finger sind opponierbar)</p> <p>c. <u>Typ 3:</u> Polydaktylie eines Zeigefingers (betroffene Finger sind nicht opponierbar, Daumen fehlt)</p> <p>d. <u>Typ 4:</u> Polysyndaktylie (Hände und Füße betroffen)</p>
<p>3. Hochgradige Polydaktylien:</p> <p>a. Tibiadefekt mit präaxialer Polydaktylie</p> <p>b. Tibiaagenesie und Spiegelfuß</p> <p>c. Ulna- und Fibuladimelie</p> <p>d. andere Gliedmaßenduplikationen</p>

Nach einem Beschluss der „International Federation of Societies for Surgery of the Hand“ (IFSSH) von 1995 in Helsinki sollen die Begriffe „prä-“ und „postaxial“ nicht mehr verwendet werden, sondern die Einteilung in tibial, zentral und fibular erfolgen (BADER et al., 1999; DE SMET, 2002). Der Einfachheit halber sollen hier die Bezeichnungen prä- und postaxiale Polydaktylie beibehalten werden, wenn kein spezieller Bezug auf die oberen oder unteren Extremitäten vorliegt. Es existiert eine Vielzahl weiterer Klassifizierungen, die sich hinsichtlich der zugrunde liegenden Fragestellung wie radiologischer Diagnostik oder angestrebter chirurgischer Therapie unterscheiden. Eine einfache und umfassende Einteilung findet durch BLAUTH und OLASON (1988) statt. Sie kombinieren die Unterteilung in transversale und longitudinale Achse, die übersichtlich in einer Tabelle dargestellt werden können (s. Tab. 4, Abb. 2). Sonderformen wie Zehenrudimente, Triphalangie und multiple Duplikationen werden extra erfasst.

Tab. 4: Tabelle zur Einordnung der Polydaktylien nach BLAUTH und OLASON (1988)

Typ	Zehenstrahlen				
	I	II	III	IV	V
Distale Phalanx					
Mittlere Phalanx					
Proximale Phalanx					
Metakarpalia/ Metatarsalia					
Karpalia/ Tarsalia					

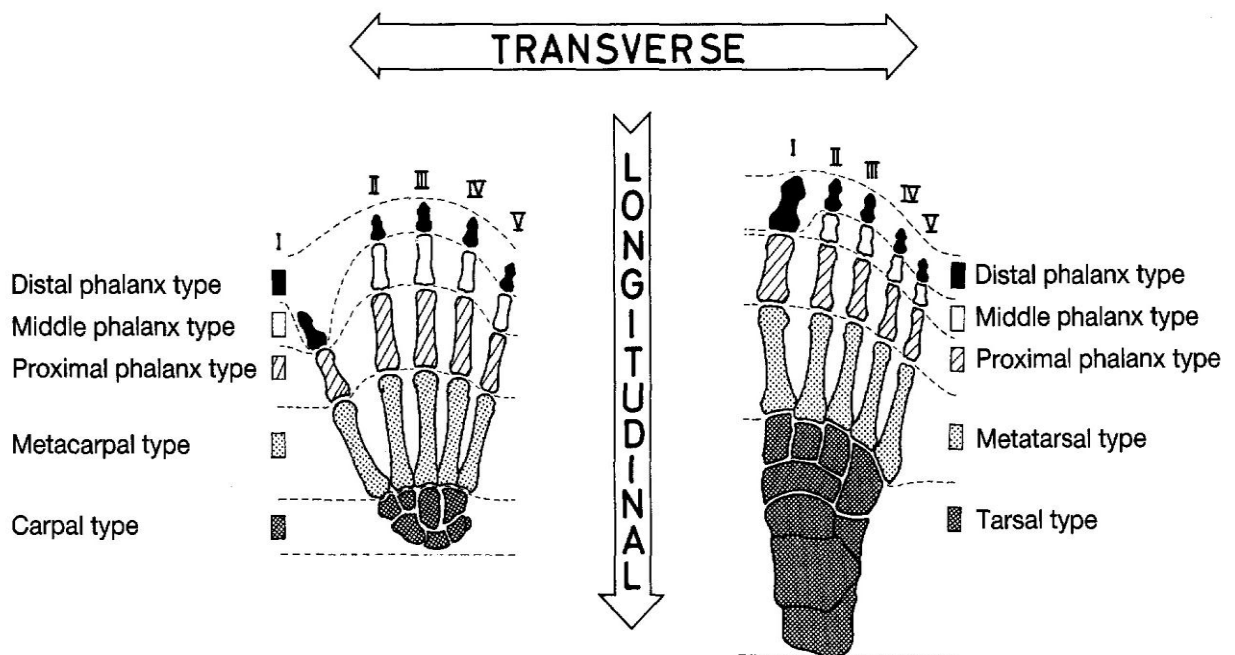


Abb. 2: Schema der Klassifikation der Polydaktylie von Hand und Fuß nach BLAUTH und OLASON (1988)

Eine weitere Unterteilung für die Polydaktylie des Fußes beschreibt VENN-WATSON (1976) aufgrund der Morphologie des beteiligten Metatarsale (s. Tab. 5, Abb. 3).

Tab. 5: Klassifikation der Polydaktylien nach VENN-WATSON (1976)

Tibiale Polydaktylie	Fibulare Polydaktylie
komplette Strahlduplikation	komplette Strahlduplikation
Blockmetatarsale	Y-förmiges Metatarsale
Metatarsale mit verbreitertem Köpfchen	T-förmiges Metatarsale
Y-förmige proximale Phalanx	Metatarsale mit verbreitertem Köpfchen
Deltaphalanx	

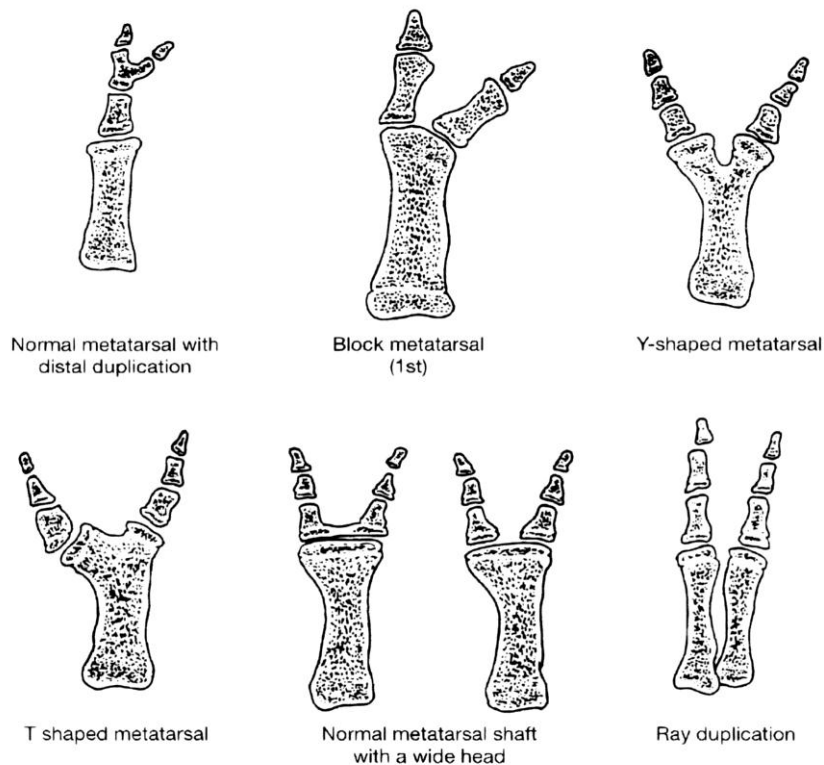


Abb. 3: Klassifikation der Polydaktylien nach VENN-WATSON (1976) anhand der Form des Metatarsalknochens; entnommen aus BADER et al. (1999)

WATANABE et al. (1992) nehmen eine umfassende Klassifikation, ebenfalls unter Berücksichtigung der longitudinalen und transversalen Ebene, vor und beschreiben ausführlich alle erfassten Formen der Polydaktylie des von ihnen untersuchten Patientenguts. Sie unterteilen die fibulare Polydaktylie noch einmal in eine Fünfte-

Strahl-Duplikation (Zusatzzehe befindet sich medial der V. Zehe) und Sechste-Strahl-Duplikation (Zusatzzehe befindet sich lateral der V. Zehe).

Eine Sonderstellung, besonders im Bereich der Hand, nimmt die präaxiale Polydaktylie ein, da sie häufig in Zusammenhang mit einer Triphalantie auftritt. Dabei kann es sich sowohl um eine reine Triphalantie des Daumens oder der ersten Zehe handeln als auch um eine präaxiale Duplikation, bei der sowohl nur einer als auch beide betroffenen Strahlen triphalangeal vorliegen können (BLAUTH und OLASON, 1988). Beim Daumen ergibt sich weiterhin die Unterscheidung der Fähigkeit zur Opponier- und Rotierbarkeit der duplizierten/triphalangealen Strahlen. Ist dies nicht der Fall, spricht man bei Vorliegen einer Triphalantie ohne Duplikation auch von der „Fünf-Finger-Hand“. In diesem Fall wird die Möglichkeit diskutiert, dass es sich um eine Aplasie des Daumens und Duplikation des Zeigefingers handelt, da der hier vorhandene Metakarpalknochen im Gegensatz zu dem des Daumens eine distale Epiphysenfuge aufweist (LAMB et al., 1983). Bereits TEMTAMY und MCKUSICK (1978) unterteilten deshalb die präaxiale Polydaktylie der Hand in vier Typen: die Daumen-Polydaktylie (präaxiale Polydaktylie Typ 1), die Polydaktylie eines triphalangealen Daumens (präaxiale Polydaktylie Typ 2), die Polydaktylie des Zeigefingers (präaxiale Polydaktylie Typ 3) und die Polysyndaktylie (präaxiale Polydaktylie Typ 4).

Die Syndaktylie gehört nach der Klassifizierung von SWANSON (1976) zu Kategorie II (Fehler der Differenzierung). Für isolierte Syndaktylien werden mindestens neun verschiedene Typen beschrieben (MALIK et al., 2005a). Nach wie vor findet die Einteilung von TEMTAMY und MCKUSICK (1978), häufig ergänzt um weitere Unterteilungen, Anwendung (s. Tab. 6).

Tab. 6: Klassifikation der Syndaktylien der Hand nach TEMTAMY und MCKUSICK (1978)

Klassen:	Name:	betroffene Strukturen:
Typ I	Zygodaktylie ³	Fusion des III. und IV. Fingers sowie der II. und III. Zehe
Typ II	Synpolydaktylie	Kombination von Polydaktylie und Syndaktylie des III. und IV. Fingers
Typ III	Ring- und Kleiner-Finger-Syndaktylie	Fusion des IV. und V. Fingers
Typ IV	Komplette Syndaktylie aller Finger („Flossenhand“)	Vollständige Syndaktylie aller Finger
Typ V	Syndaktylie assoziiert mit metakarpalen und metatarsalen Synostosen	Fusion des III. und IV. Fingers und/oder der II. und III. Zehe bei gleichzeitiger Synostose der Metakarpal- bzw. -tarsalknochen

So kann der mit einer geschätzten Prävalenz von 3/10.000 am häufigsten vorkommende Typ I in vier Subtypen unterschieden werden, wobei die Veränderungen nicht an Händen und Füßen gleichzeitig vorkommen müssen. Subtyp 1 beinhaltet z. B. kutane Syndaktylien der zweiten und dritten Zehe, die bilateral, jedoch ohne Beteiligung der Hände auftreten (MALIK et al., 2005a).

Vorkommen:

Polydaktylien können als isolierte und assoziierte Formen sowie im Rahmen von Syndromen auftreten, wobei die isolierte Form am häufigsten ist (CASTILLA et al., 1998). Sie kommen sowohl einseitig als auch beidseitig entweder an den oberen oder unteren Gliedmaßen vor. Bei Auswertungen von Patientenmaterial durch BLAETH und OLASON (1988) wurden beidseitige Polydaktylien in 28 % der Fälle für die oberen und in 45 % der Fälle für die unteren Gliedmaßen beschrieben. Das Auftreten von Polydaktylien an Händen und Füßen gleichzeitig ist hingegen beim Menschen eher selten (CASTILLA et al., 1997). Die äußerst selten auftretende so genannte „gekreuzte Polydaktylie“ beinhaltet das gleichzeitige Vorkommen einer ulnaren mit einer tibialen (Typ I) oder einer radialen mit einer fibularen Polydaktylie (Typ II). Sie tritt häufig in Zusammenhang mit anderen Anomalien auf und wird in

³ Zygodaktylie = häutige Syndaktylie der zweiten und dritten Zehe (MALIK et al., 2005a)

diesem Fall meist autosomal rezessiv vererbt, wobei Typ I doppelt so häufig wie Typ II vorkommt (HOSALKAR et al., 1999). Im Gegensatz zu Polydaktylien der Hand liegen am Fuß fibulare Polydaktylien als Duplikationen der fünften Zehe am häufigsten vor (CHIANG und HUANG 1997; NOGAMI, 1986), gefolgt von der tibialen Polydaktylie, während die zentrale Form äußerst selten auftritt (BADER et al., 1999; WATANABE et al., 1992). Die akzessorische Zehe der fibularen Polydaktylie kann dabei als weichteiliges Anhängsel oder voll ausgebildet, sowie separat oder syndaktyliert vorkommen. Sie steht bei der separaten Form meist deutlich abduziert (BADER et al., 1999).

Bei den assoziierten Formen treten im Falle von Polydaktylien des Fußes am häufigsten Duplikationen der 5. Zehe in Assoziation mit Syndaktylien auf (KURU et al., 2006). Andere assoziierte Erkrankungen wie Hypoplasien der Tibia und des distalen Radius, kongenitale Herzerkrankungen und kraniofaziale Fehlbildungen sind eher selten (KURU et al., 2006). Im Zusammenhang mit tibialer Polydaktylie (Halluxduplikation) werden einige Fälle von anterolateraler Tibiakrümmung beschrieben, wie sie im Rahmen der kongenitalen Tibiapseudarthrose vorkommt. In diesen Fällen kommt es jedoch zu einer spontanen Korrektur der Tibiakrümmung, von der nur eine Beinverkürzung zurückbleibt (BRESSERS et al., 2001; KITOHO et al., 1997; MANNER et al., 2005). Beim „Triphalangeal-Thumb-Polysyndactyly-Syndrom“ (TTPS) handelt es sich um einen autosomal dominant vererbten Fehlbildungskomplex. Typisch ist das Vorhandensein triphalangealer Daumen und weiterer radialer Polydaktylien an den Händen sowie tibialer Poly- und Syndaktylien an den Füßen. In einigen Fällen tritt zusätzlich eine Tibiahemimelie auf. Die Anomalien liegen üblicherweise bilateral, aber asymmetrisch vor (AGARWAL et al., 1996; KANTAPUTRA und CHALIDAPONG, 2000; LAMB et al., 1983).

Im Rahmen von Syndromen kommen Polydaktylien z. B. beim Ellis-van-Creveld-Syndrom, Meckel-Syndrom und Pallister-Hall-Syndrom sowie bei verschiedenen Trisomien wie Trisomie 13 oder Down-Syndrom vor (CASTILLA et al., 1998; ROBERT et al., 1997).

Syndaktylien können ebenfalls isoliert oder im Rahmen einer Vielzahl von Syndromen, wie dem Poland-Syndrom, dem Apert-Syndrom oder der Symbrachydaktylie vorkommen (MALIZOS, 2005). Aufgrund der geringeren Penetranz bei Frauen sind Männer häufiger als Frauen betroffen. In 50 % der Fälle tritt die Syndaktylie bilateral auf (DAO et al., 2004; MALIZOS, 2005; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978).

Vererbung:

Die meisten isoliert auftretenden Polydaktylien werden autosomal dominant mit unvollständiger Penetranz und variabler Expressivität vererbt. Generell besteht keine Geschlechtsdisposition, wenn auch einzelne Formen gehäuft bei Männern vorzukommen scheinen (ORIOLI und CASTILLA, 1999; WOOLF und WOOLF, 1970). Sowohl für eine isolierte Form der radialen Polydaktylie als auch für eine Form mit Triphalangie des Daumens, die zusätzlich Polysyndaktylien und weitere Gliedmaßenfehlbildungen aufweist, wurden Genloci auf Chromosom 7q36 kartiert (DOBBS et al., 2000; TSUKUROV et al., 1994). Für postaxiale Polydaktylien wurden hingegen Genorte auf den Chromosomen 7p13, 13q21-q32 sowie 19p13.1-13.2 bestimmt (GALJAARD et al., 2003; ZHAO et al., 2002). Neben den bereits erwähnten Syndromen Pallister-Hall- (PHS) und Greig-Zephalopolysyndaktylie-Syndrom (GCPS) werden Mutationen des *GLI3*-Gens auch für zwei isoliert auftretende prä- und postaxiale Polydaktylien verantwortlich gemacht (BIESECKER, 2002; FUJIOKA et al., 2005; RADHAKRISHNA et al., 1999). Dies wird jedoch von BIESECKER (2006) kritisch hinterfragt, da aufgrund der höchst variablen Expressivität der genannten Syndrome Manifestationen neben den Gliedmaßenanomalien, wie z. B. hypothalamische Harmatome, häufig schwer zu diagnostizieren bzw. asymptomatisch sind. Somit könnte es sich bei diesen als isoliert eingeordneten Polydaktylien auch um milde Formen des PHS bzw. GCPS handeln.

Syndaktylien werden autosomal dominant mit verringerter Penetranz und variablen Ausdrucksformen vererbt. Als genetische Ursache für die Typ-I-Syndaktylie, Subtyp 2, wurde das Gen *SDTY1* lokalisiert (BOSSE et al., 2000). MALIK et al. (2005a) bestimmten einen Genort für Subtyp 2 auf Chromosom 3p21.31 und benannten den Locus „ZD1“. Auch die Synpolydaktylie, nach TEMTAMY und

MCKUSICK (1978) der Syndaktylie Typ II zugeordnet, wird autosomal dominant bei unvollständiger Penetranz und unterschiedlicher Expressivität vererbt. Es besteht eine große Variabilität der Symptome hinsichtlich Art und Lokalisation der Veränderungen. Bei der Synpolydaktylie sind Mutationen mindestens dreier verschiedener Gene bekannt, wobei verschiedene Mutationen von *HOXD13* am längsten bekannt sind und am häufigsten nachgewiesen wurden. Daneben wurden bei betroffenen Familien Mutationen des Gens *FBLN1* sowie am Genort 14q11.2-q12 nachgewiesen (KURU et al., 2006; MALIK und GRZESCHIK, 2008; MURAGAKI et al., 1996).

2.3 Gliedmaßenfehlbildungen bei Tieren

Eine Vielzahl an Säugetierarten weist Malformationen auf, deren Morphologie und Genetik Homologien zum Menschen besitzen. So kommen z. B. Polydaktylien sowohl bei Nutztieren wie Rindern und Schafen, als auch bei Heimtieren wie Katzen, Hunden und Meerschweinchen relativ häufig vor. Sogar Wale wurden in letzter Zeit zu Untersuchungen über spontan auftretende phalangeale Anomalien herangezogen (ANGUS, 1992; COOPER und DAWSON, 2009; JOHNSON et al., 1981; LEIPOLD et al., 1972; LETTICE et al., 2008; PARK et al., 2008; TOWLE und BREUR, 2004; WRIGHT, 1934 und 1934a).

2.3.1 Gliedmaßenfehlbildungen bei Hund und Katze

Bei Hunden und Katzen treten Polydaktylien in der Regel als präaxiale Form auf. Für Katzen wird eine autosomal dominante Vererbung mit variabler Expression beschrieben. So können an den Vordergliedmaßen bis zu sieben, an den Hintergliedmaßen bis zu sechs Zehen auftreten, häufiger sind jedoch die Vorderpfoten betroffen. Eine gewisse Berühmtheit erlangten die so genannten „Hemingway-Katzen“, eine Population von Katzen mit Polydaktylie auf dem ehemaligen Grundstück von Ernest Hemingway auf der Insel Key West in den USA. Sie existiert, zurückgehend auf eine Katze in den 1930er Jahren, bis heute (CHAPMAN und ZEINER, 1961; DANFORTH, 1947; KERR, 1984; LETTICE et al., 2008; SIS und GETTY, 1968; WENTHE und LAZARZ, 1995). Beim Hund ist die

Rückbildung des Hinterfußskeletts weniger fortgeschritten als bei der Katze, und es treten vor allem bei größeren Rassen regelmäßig „Afterkrallen“ genannte Zusatzzehen medial an den Hintergliedmaßen auf, die als Atavismus angesprochen werden (PARK, 2008; WENTHE und LAZARZ, 1995). Während bei bestimmten Hunderassen wie z. B. dem Beauceron und dem Pyrenäenberghund das Vorhandensein einer oder sogar doppelt angelegter medialer Zusatzzehen an den Hintergliedmaßen zum Rassestandard gehört, war es in der Vergangenheit bei anderen Rassen üblich, sporadisch auftretende Afterkrallen prophylaktisch zu amputieren, um Verletzungen vorzubeugen. Die Ausprägung dieser Zusatzzehen reicht von rein häutigen Anhängseln mit Kralle bis hin zur vollen knöchernen Ausbildung mit gelenkiger Verbindung zum Os tarsale primum. Es werden rassetypisch sowohl autosomal dominante (Pyrenäenberghund, Collie, Dalmatiner) als auch rezessive Erbgänge (Bordercollie, Bernhardiner), letztere auch in Zusammenhang mit anderen Fehlbildungen, beschrieben (KEELER und TRIMBLE, 1938; PARK et al., 2004). Untersuchungen an betroffenen Hunden in Südkorea lokalisierten ein beteiligtes Gen auf Chromosom 16 (PARK et al., 2004; PARK et al., 2008). Eine Rasse mit besonders ausgeprägter Polydaktylie der Vorder- und Hinterextremitäten ist der Norwegische Lundehund, der mindestens sechs Zehen pro Pfote aufweist. Es handelt sich um eine für die Jagd auf Papageientaucher gezüchtete Rasse, die mit dieser Polydaktylie besseren Halt beim Klettern finden soll (PARK et al., 2004; WILCOX und WALCOWICZ, 1995).

Neben Polydaktylien können als weitere Gliedmaßenfehlbildungen bei Hund und Katze ebenfalls Syndaktylien sowie vereinzelt Amelien und Hemimelien, diese vor allem in Form von Radiusaplasien und etwas seltener Tibiaaplasien, auftreten (ALONSO et al., 1982; ARNBJERG, 1979; BINGEL und RISER, 1977; LEIPOLD und GUFFY, 1973; LEWIS und VAN SICKLE, 1970; TOWLE et al., 2007). Auch werden Defekte in Form von Spalthand bzw. -fuß beschrieben, die meist gemeinsam mit anderen Fehlbildungen auftreten (CARRIG et al., 1981; HANTMAN, 1941; SEARLE, 1953; SCHNECK, 1974).

2.3.2 Tiermodelle für Gliedmaßenfehlbildungen

Grundlegende Erkenntnisse über die Mechanismen der Gliedmaßenentwicklung und deren Störungen stammen aus Untersuchungen an verschiedenen Tiermodellen. So erbrachten Untersuchungen an der Taufliege (*Drosophila melanogaster*) wichtige Informationen über die Rolle des *Hedgehog*-Gens in der embryonalen Gliedmaßenentwicklung, welches ein Homolog zum *Shh* der Vertebraten darstellt (CHEN und JOHNSON, 1999; INGHAM und MCMAHON, 2001; LAWRENCE und MORATA, 1992; NÜSSLEIN-VOLHARD und WIESCHAUS, 1980). Das Huhn wurde als Modell in zahlreichen experimentellen Studien zu Genexpressionen (z. B. *Fgf*), Polaritätsachsen und den Regulationszentren AER und ZPA an den Gliedmaßenknospen verwendet (CAPDEVILA und IZPISÚA BELMONTE, 2001; CHEN und JOHNSON, 1999; JOHNSON und TABIN, 1997; MACCABE et al., 1974). Zur Untersuchung der molekularen Grundlagen von kongenitalen Skelettfehlbildungen stellt heutzutage die Maus das am weitesten verbreitete Tiermodell dar. Das Genom der Maus ist nach dem menschlichen das am besten untersuchte Genom und viele molekulare Fragestellungen lassen sich vom Menschen auf die Maus übertragen. Neben der Möglichkeit, gentechnisch veränderte Mäuse wie transgene oder Knock-out-Mäuse zu erstellen und zu untersuchen, existieren auch zahlreiche natürliche Mausmodelle, deren Malformationen auf Mutationen beruhen und an denen gezielt nach den verursachenden Mechanismen und Genen gesucht werden kann (CHEN und JOHNSON, 1999; JOHNSON et al., 1981; LAWRENCE und MORATA, 1992; MASUYA et al., 1997; SHARPE et al., 1999). In Tabelle 7 werden Mausmutanten aufgeführt, die mit Polydaktylien einhergehen.

Tab. 7: Mit Polydaktylie einhergehende Mausmutanten

Mutation	Phänotyp	betroffene Skelettstrukturen	Gen / Genloci	Literaturquelle
<i>Dominant hemimelia (Dh)</i>	präaxiale Polydaktylie, Tibiahemimelie; homozygot letal	Hintergliedm.; Auto- u. Zeugopodium	?	LETTICE et al., 1999
<i>luxate (lx)</i>	präaxiale Polydaktylie, Tibiahemimelie	Hintergliedm.; Auto-podium; Zeugo- u. Stylopodium nur bei Homozygotie	?	MASUYA et al., 1997; YADA et al., 2002
<i>Recombinant induced mutant 4 (Rim4)</i>	präaxiale Polydaktylie; Tibiahemimelie (nur bei Homozygotie)	Hintergliedm.; Auto-podium; Vordergliedm. u. Zeugopodium nur bei Homozygotie	?	MASUYA et al., 1995
<i>Strong's luxoid (Ist)</i>	präaxiale Polydaktylie; Tibia- u. Radiushemimelie (nur bei Homozygotie)	Hintergliedm.; Auto-podium; Vordergliedm. u. Zeugopodium nur bei Homozygotie	<i>Alx4</i>	CHAN et al., 1995; TAKAHASHI et al., 1998
<i>Extra toes (Xt)</i>	präaxiale Polydaktylie; homozygot letal	Vorder- u. Hintergliedm.; Autopodium	<i>Gli3</i>	BÜSCHER et al., 1997; SCHIMMANG et al., 1992
<i>X-linked polydactyly (Xpl)</i>	präaxiale Polydaktylie, Tibiahemimelie	Hintergliedm.; Auto- u. Zeugopodium	X-chromosomal	MASUYA et al., 1997; SWEET und LANE, 1980
<i>Hemimelic extra-toes (Hx)</i>	präaxiale Polydaktylie; Tibia- u. Radiushemimelie	Vorder- u. Hintergliedm.; Auto- u. Zeugopodium	<i>Lmbr1</i>	CLARK et al., 2000
<i>Sasquatch (Ssq)</i>	präaxiale Polydaktylie, Tibiahemimelie (nur bei Homozygotie)	Hintergliedm.; Auto-podium; Vordergliedm. u. Zeugopodium nur bei Homozygotie	<i>Shh</i>	SHARPE et al., 1999
<i>Polydactyly nagoya (Pdn)</i>	präaxiale Polydaktylie; homozygot letal	Vorder- u. Hintergliedm.; Auto-, Zeugo- u. Stylopodium; Schädel	<i>Gli3?</i>	HAYASAKA et al., 1980; UETA et al., 2004

Vorder-/Hintergliedm. = Vorder-/Hintergliedmaße

Fortsetzung **Tab. 7**

Mutation	Phänotyp	betroffene Skelettstrukturen	Gen / Genloci	Literaturquelle
<i>Doublefoot (Dbf)</i>	präaxiale Polydaktylie, Tibiadeformierung; homozygot letal	Vorder- u. Hintergliedm.; Auto- u. Zeugopodium; Schädel, Schwanz	?	HAYES et al., 1998; LYON et al., 1996
<i>synpolydactyly homolog (spdh)</i>	Poly-, Syn- und Brachdaktylie; Hypo- u. Aplasien des Tarsus, Metatarsus, Karpus u. Metakarpus	Vorder- u. Hintergliedm.; Autopodium	<i>Hoxd13</i>	JOHNSON et al., 1998
<i>Polypodia (Ppd)</i>	Polypodie, Polydaktylie	Hintergliedm., selten Vordergliedm.; Auto-, Zeugo- u. Stylo-podium; Schädel, Schwanz	X:61.6 Mb - X:71.24 Mb	LEHOCZKY et al., 2006

Vorder-/Hintergliedm. = Vorder-/Hintergliedmaße

Bei den klassischen Versuchstieren existieren neben der Maus auch bei der Ratte Mutanten, deren Gliedmaßenfehlbildungen mit Polydaktylien einhergehen und auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll (Tab. 8).

Tab. 8: Mit Polydaktylie einhergehende Rattenmutanten

Mutation	Phänotyp	betroffene Skelettstrukturen	Gen / Genloci	Literaturquelle
<i>polydactyly (po)*</i>	präaxiale Polydaktylie; homozygot semilethal	Vorder- u. Hintergliedm.; Autopodium; Schädel	?	AOYAMA et al., 1991; KALTER, 1968
<i>polydactyly-luxate syndrome (lx)</i>	präaxiale Polydaktylie; Tibiahemimelie	Hintergliedm.; Auto- u. Zeugopodium	Chromosom 8	KREN, 1975
<i>preaxial duplication (pd)</i>	präaxiale Polydaktylie, Syndaktylie; inkomplette Tibia-/Radius-Duplikation	Vorder- u. Hintergliedm.; Auto-, Zeugo- u. Stylopodium	?	KANEDA et al., 1989
<i>polydactyly lethal (pl)</i>	präaxiale Polydaktylie; homozygot letal	Hintergliedm., selten Vordergliedm.; Autopodium; Wirbelsäule	?	AOYAMA et al., 1991
<i>Dominant polydactyly-luxate syndrome (Dpl)</i>	Polydaktylie; Separation, Verdickung u. Verformung von Tibia u. Fibula	Vorder- u. Hintergliedm.; Auto-, Zeugo- u. Stylopodium	?	BILA und KREN, 1978

Vorder-/Hintergliedm. = Vorder-/Hintergliedmaße; *ausgestorben

Es werden bisher fünf Mutationen bei Ratten beschrieben, die Polydaktylien verursachen:

Die Polydaktylie „*po*“ trat 1958 spontan in einer aus einem Wistar-Stamm entstandenen Rattenkolonie in Ohio auf. Der Phänotyp wies meistens eine, seltener zwei bis drei präaxiale Extrazehen an allen Pfoten auf. Zusätzlich kamen Fehlbildungen der Augen, der Hypophyse und des Vorderhirns vor. Kreuzungsexperimente ergaben einen autosomal rezessiven Erbgang mit unvollständiger Penetranz. Die meisten betroffenen Tiere verstarben nach der Geburt, so dass sich die Zucht entsprechend als schwierig erwies und diese Mutation heute nicht mehr existiert (AOYAMA et al., 1991; KALTER, 1968).

Die Mutation „*polydactyly-luxate syndrome*“ (*lx*) trat ebenfalls erstmals bei Ratten auf, die aus einem Wistar-Stamm hervorgegangen sind, und wird, abhängig vom genetischen Hintergrund, meistens autosomal-rezessiv, in einigen Rattenstämmen jedoch semidominant vererbt. Üblicherweise weisen die Hintergliedmaßen der betroffenen Tiere neben einer präaxialen, triphalangealen Zusatzzehe regelmäßig Veränderungen des Zeugopodiums auf, die als Luxationen bezeichnet werden. Dabei können Tibiakrümmung und -hemimelie, Verdickungen und Separation der Fibula sowie Frakturen beider Knochen auftreten (KREN, 1975). Es wird vermutet, dass für die Entwicklung des PLS ein Hauptgen verantwortlich ist, das auf Chromosom 8 lokalisiert ist, der Phänotyp jedoch stark von modifizierenden Genen des jeweiligen genetischen Hintergrunds beeinflusst wird. Übertragen auf den Hintergrundstamm BN (Brown Norway Rat) treten bei homozygoten Tieren auch präaxiale Polydaktylien an den Vorderpfoten in Form von Triphalangien der ersten Zehe und in einigen Fällen Hexadaktylien auf (KREN et al., 1996; KRENOVA et al., 1997; PRINTZ et al., 2003).

Bei der autosomal rezessiv vererbaren „Preaxial duplication“ (*pd*), die in einer Wistar-basierten Rattenzucht in Japan entdeckt wurde, zeigen die Tiere präaxial eine bis drei Zusatzzehen sowohl an Vorder- als auch Hintergliedmaßen. Neben Verdopplungen von Phalangen, Metakarpal-/Metatarsalknochen und Karpal-/Tarsalknochen kommt es auch zu inkompletten Duplikationen von Radius und Tibia sowie verkürzten und verdickten Humeri und Femora (KANEDA et al., 1989). Homozygote Männchen weisen darüber hinaus zu 59 % einen Kryptorchismus auf und sind zu 100 % infertil (HOJO et al., 1997; KANEDA et al., 1990).

Die erstmals 1991 beschriebene Mutation des „*polydactyly-lethal*“-Gens (*pl*) trat spontan bei wiederum von Wistarratten abstammenden FPL-Ratten (*fpl* = „*fused pulmonary lobes*“) in Japan auf. Sie ruft bei homozygoten Tieren eine meist auf die Hintergliedmaßen beschränkte milde Polydaktylie sowie Malformationen der Wirbelsäule hervor und führt innerhalb der ersten zwei Lebensstage zum Versterben der Jungtiere. Die Vorderpfoten sind äußerst selten betroffen und weisen dann allenfalls eine äußerlich kaum sichtbare Bifurkation oder Duplikation der Phalangen der ersten Zehe mit einem verdickten Metakarpalknochen auf. Die Veränderungen

an der Wirbelsäule können Kyphose, Skoliose, zweigeteilte Ossifikationskerne von Brustwirbeln, Verschmelzungen von Lendenwirbeln sowie das Auftreten von Lendenrippen umfassen. Zusätzlich zu den Skelettfehlbildungen können Nierenbeckendilatationen und Hydroureteren vorliegen. Durch Kreuzungstests mit *pd*-Ratten wurde auf Allelie getestet und nachgewiesen, dass es sich nicht um Mutationen des gleichen Gens handelt (AOYAMA et al., 1991).

Das "Dominant polydactyly-luxate syndrome" (*Dpl*) wurde ursprünglich beim BDV/Cub-Stamm entdeckt und weist Polydaktylien und Fehlbildungen von Zeugo- und Stylopodium an allen vier Gliedmaßen auf. Neben Polydaktylien mit bis zu sieben Zehen an Vorder- und Hintergliedmaßen treten verdickte, verkrümmte und separierte Tibiae und Fibulae auf. Relativ milde Veränderungen am Humerus sind durch eine fehlende Tuberositas deltoidea gekennzeichnet. Durch Kreuzungsexperimente wurde die Unabhängigkeit vom Genlocus der *lx*-Mutation nachgewiesen, *Dpl*- und *lx*-Allele scheinen aber einen additiven Effekt auf den Phänotyp zu besitzen (BILA und KREN, 1978; BILA et al., 1980).

2.4 Der Rattenstamm Shoe:WIST und seine Verwendung

Bei den Shoe:WIST-Ratten handelt es sich um einen albinotischen Auszuchtstamm aus der ehemaligen DDR, der nach HEINZE et al. (1984) ursprünglich von der Firma Velaz aus Prag stammt und dort auf schwedische Wistarratten zurückgehen soll. Der Name Shoe:WIST(Shoe) setzt sich gemäß Nomenklaturregeln des „International Committee on Standardised Genetic Nomenclature of the Mouse“ und dem „Rat Genome and Nomenclature Committee“ (LEVAN et al., 1995) aus der Stammbezeichnung Wistar sowie dem Züchtercode für die Tierzucht Schönwalde GmbH zusammen. Die Wistarratte gilt als die erste, im Jahr 1906 im Wistar-Institut in Philadelphia entstandene, standardisierte Laborratte (CLAUSE, 1993). In der DDR wurden Shoe:WIST-Ratten vor allem von der Tierzucht Schönwalde GmbH gezüchtet und in den 1980er Jahren laut Literatur für Untersuchungen zur Stoffwechsel- und Fortpflanzungsphysiologie der Ratte sowie im Bereich der Toxikologie eingesetzt (CLAUSING und GOTTSCHALK, 1989; GOLTZSCH et al.,

1980; GOLTZSCH et al., 1981; GOLTZSCH et al., 1983; HEINZE et al., 1984; KNOPP et al., 1985; LEWERENZ et al., 1990).

Seit der Wiedervereinigung Deutschlands wurde der Stamm weiterhin für Verhaltensstudien, Gehirnforschung, stoffwechsel- und ernährungsphysiologische Studien sowie Untersuchungen zur Knochenmorphologie verwendet (BECKER und GRECKSCH, 1996; DONGOWSKI und LORENZ, 2004; HARDER et al., 1999; ORTMANN et al., 2004; REX et al., 2004; RÜTHRICH und KRUG, 2001; STARK et al., 1996).

Zum Vorkommen von Fehlbildungen bei Shoe:WIST-Ratten gibt es nur einen Fallbericht über das spontane Auftreten einer kongenitalen einseitigen Mikrotie bei einem Shoe:WIST-Weibchen (BLEYL, 1983).

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Tiere

Für die Untersuchungen wurden Ratten des Auszuchtstammes Shoe:WIST(Shoe) beiderlei Geschlechts verwendet, die ursprünglich aus dem Leibniz-Institut für Neurobiologie (IfN) in Magdeburg stammten. Die dortige Zucht wurde mit Tieren von der Tierzucht Schönwalde GmbH aufgebaut, von wo zuletzt im Jahr 1999 neue Tiere bezogen wurden. Seitdem traten im IfN wiederholt in der Zucht Missbildungen der Hintergliedmaßen auf, woraufhin begonnen wurde, mit einigen dieser Tiere Geschwisterverpaarungen vorzunehmen. Aus diesen Zuchten wurden im Jahr 2001 41 Tiere unterschiedlichen Alters sowohl mit als auch ohne Gliedmaßenveränderungen zur Untersuchung in das Zentrale Tierlaboratorium (ZTL) des Universitätsklinikum Essen verbracht. Hier wurden sie unter Inzuchtbedingungen (Bruder-Schwester-Verpaarungen) weitergezüchtet. Dabei wiesen ab der ersten im ZTL gezüchteten Generation sämtliche Tiere Fehlbildungen auf. Nach Angaben des IfN handelte es sich bei den zur Weiterzucht verwendeten Tieren um die zweite Inzucht-Generation.

Haltung und Zucht der Ratten erfolgte unter vollklimatisierten Umweltbedingungen bei einer Raumtemperatur von 22 ± 1 °C und einer Luftfeuchtigkeit von 55 ± 5 %. Es wurde ein Hell-Dunkel-Zyklus von 12 h eingehalten.

Bei Ankunft im ZTL wurde bei den Ratten ein hochgradiger Befall mit *Syphacia muris* nachgewiesen. Die adulten Tiere, die zur Weiterzucht behalten wurden, wurden über einen Zeitraum von einem Monat mit Ivermectin (Ivomec[®] 1%, 2 mg/kg Körpergewicht) perkutan zweimal pro Woche behandelt, bis keine Oxyureneier mehr nachzuweisen waren. In dieser Zeit erfolgte die Haltung in Typ-III-Makrolonkäfigen unter Filterhauben, um eine Ausbreitung der Nematodeneier zu verhindern.

Nach der Oxyuren-Therapie wurden abgesetzte Ratten nach Geschlechtern getrennt in Geschwister-Gruppen von zwei bis fünf Tieren in Typ-IV-Makrolonkäfigen auf ssniff- $\frac{3}{4}$ -Faser-Einstreu (Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) gehalten. Leitungswasser und Altromin-Standard-Alleinfutter 10 ZH 0 (Nohrlin GmbH, Bad

Salzuflen) standen den Tieren zur freien Verfügung. Die Zuchtgruppen, bestehend aus einem Rattenbock sowie einem oder zwei Weibchen und deren Jungtieren bis zum Absetzalter von drei bis vier Wochen, erhielten ssniff® R-Z Alleinfutter für Rattenzucht (Ssniff Spezialdiäten GmbH, Soest) ad libitum.

3.1.1 Euthanasie

Für die morphologischen Untersuchungen wurden die Tiere entweder einzeln mit Isofluran (Fa. CuraMED Pharma GmbH, Karlsruhe) oder in Gruppen mit Kohlendioxid getötet.

3.2 Röntgenologische Untersuchungen

Zur Röntgenauswertung gelangten insgesamt 107 Tiere, 100 Ratten beiderlei Geschlechts im Alter von drei Wochen bis zu etwas über einem Jahr sowie noch sieben ältere Tiere (bis 610 Tage alt), um gegebenenfalls zusätzliche altersbedingte Veränderungen zu erfassen (s. Tab. 9, Tab. 32 im Anhang). Es wurden die Tiere aus Magdeburg, Nachkommen der Inzuchtverpaarungen sowie einige merkmalspositive Tiere aus den Rückkreuzungen für die Untersuchungen verwendet. Die Geschlechterverteilung (insgesamt 55 Männchen und 52 Weibchen) erfolgte zufällig, so wie sie in den Würfen auftrat.

Tab. 9: Anzahl der röntgenologisch untersuchten Ratten, aufgeführt nach Altersgruppen und Geschlecht

Alter	Männchen	Weibchen	insgesamt
3. - 5. LW	17	10	27
6. - 11. LW	14	11	25
24. - 31. LW	11	14	25
46. - 55. LW	12	11	23
66. - 88. LW	1	6	7
	55	52	107

(LW = Lebenswoche)

Die getöteten Tiere wurden äußerlich untersucht, die Hintergliedmaßen skizziert und fotografiert (Digitalkamera Kodak EasyShare DX4900, Eastman Kodak Company, Rochester, U.S.A.).

Die Röntgenuntersuchungen wurden mit dem Röntgengerät Gigantos Optimatic (Siemens, Erlangen) durchgeführt. Dabei wurden die Ratten bei einem Film-Fokus-Abstand von 54 cm direkt auf die Filmkassette gelegt und der zu untersuchende Körperabschnitt mit der Leuchtfeldblende so weit wie möglich eingeblendet. Es kamen Mamoray-HD-Kassetten mit Mamoray-HDR-Röntgenfilmen (Agfa-Gevaert, Belgien) der Größe 18 x 24 cm zum Einsatz. Belichtet wurde je nach Größe der Tiere mit 35 oder 38 kV sowie 4 mAs. Die Entwicklung der Aufnahmen erfolgte manuell mit Roentogen-liquid-Entwickler und Roentogen-Superfix-Fixierer (Fa. Tetenal, Norderstedt).

Von jedem Tier wurde zunächst eine kraniokaudale Aufnahme des Beckens und der Beckengliedmaßen bei gestreckten Beinen angefertigt, wozu die Ratten mit Klebeband (Transpore™ 2,5 cm, 3M Health Care, Neuss) fixiert wurden. Je nach Stellung der Gliedmaße wurde dann versucht, eine möglichst gerade dorsoplantare Projektion des Tarsus zu erreichen, um die einzelnen Tarsalknochen beurteilen zu können. Weitere Aufnahmen wurden jeweils von Kniegelenken und Unterschenkelknochen im mediolateralen Strahlengang bei ca. 90 ° Beugung angefertigt. Es folgte eine Übersichtsaufnahme des gesamten Skeletts in latero-lateralem Strahlengang, um weitere Fehlbildungen auszuschließen.

3.2.1 Auswertung

Ausprägungen von insgesamt 18 Merkmalen an Zeugo- und Autopodium der einzelnen Beckengliedmaßen wurden in bis zu sieben Beurteilungsklassen erfasst, die detailliert in Tabelle 10 dargestellt sind. Die Klasseneinteilung wurde anhand morphologischer Kriterien selbst erstellt, teilweise in Anlehnung an die in der Literatur erwähnten Klassifizierungssysteme.

Die Patella wurde hinsichtlich Ausbildung und Lage beurteilt, während die Auswertung von Tibia und Fibula das Vorliegen von Diastase, Verformungen, Defekten sowie Hypo- und Aplasien umfasste.

Bei der Beurteilung der mittleren und distalen Tarsalreihe wurden sowohl fehlende als auch zusätzliche Knochen sowie Verformungen und Verschmelzungen registriert. Außerdem wurden Formveränderungen von Talus und Calcaneus klassifiziert.

Metatarsalknochen wurden hinsichtlich Länge und Form beurteilt. Fehlende bzw. zusätzliche Knochen und Synostosen wurden bei der Beschreibung der Polydaktylieformen (siehe Abschnitt Digits) erfasst. Die Beurteilung von Verkürzungen der Metatarsalknochen erfolgte am Os metatarsale secundum, verglichen mit der kontralateralen Gliedmaße und gleich alten Geschwistertieren. Da Tiere mit hochgradigen Missbildungen oft insgesamt kleiner waren, besaß der Längenvergleich mit Kontrolltieren gleichen Alters nur orientierenden Charakter. Solange Epiphysenfugen nachweisbar waren, wurde das Vorkommen einer distalen Epiphysenfuge am ersten Metatarsalknochen untersucht.

Bei der Auswertung der Zehen wurde zunächst die Zehengesamtzahl pro Gliedmaße erfasst. Dabei wurden Zehen jeglicher Ausprägung mit knöcherner Anlage gezählt. Zusätzlich wurde auf Triphalangie der medial liegenden Zehen untersucht. Zehenduplikationen ließen sich anhand einer verminderten Ausprägung, von Verschmelzungen oder an ihrer Gelenkverbindung erkennen, so dass eine Achsenzuordnung stattfinden konnte. Soweit beurteilbar, wurde eine longitudinale Einteilung vorgenommen, wobei zum einen die Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Knochen erfasst wurde und zum anderen die Kombinationen der duplizierten Zehenabschnitte. Außerdem wurde auf das Vorliegen von Hypo- und Aplasien sowie von Synostosen untersucht.

Auf den Beckenaufnahmen und den laterolateralen Übersichtsaufnahmen wurde nach weiteren Skelettanomalien gesucht, wobei besonderes Augenmerk auf die proximalen Beckengliedmaßenabschnitte und den Schultergürtel gelegt wurde.

Tab. 10: Untersuchte Merkmale und Beurteilungsklassen

Untersuchter Beinabschnitt	Weitere Unterteilung	Beurteilungsklassen	Ausprägung
Patella	-	0	o.B.
		1	Hypoplasie
		2	Dislokation
Tibia und Fibula	-	0	o.B.
		1	Diastase
		2	Krümmungen/Verkürzungen
		3	distale Tibiaaplasie
		4	Tibiadefekt
		5	hgr. Krümmung/Knick
Tarsus	Fehlen des Os tarsale primum/Os tarsi tibiale	0	beide vorhanden
		1	Os tarsale primum fehlt
		2	Os tarsi tibiale fehlt
		3	beide fehlen
	medial zusätzliches Os tarsale	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
	Verformungen + Verschmelzungen	0	o.B.
		1	geringgradig
		2	mittelgradig
	Veränderungen des Talus	0	o.B.
		1	geringgradig
		2	mittelgradig
		3	hochgradig
	Veränderungen des Calcaneus	0	o.B.
		1	verändert
Metatarsus	distale Epiphysenfuge am Os metatarsale I	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
	Länge der Metatarsalknochen	0	o.B.
		1	verkürzt
	Form der Metatarsalknochen	0	o.B.
		1	ggr. verkrümmt
		2	mgr. - hgr. verkrümmt

ggr. = geringgradig; mgr. = mittelgradig; hgr. = hochgradig; o. B. = ohne Befund

Fortsetzung **Tab. 10**

Untersuchter Beinabschnitt	Weitere Unterteilung	Beurteilungs- klassen	Ausprägung
Digiti	Zehenanzahl pro Hinterpfote (nur knöchernen Zehen)	1	fünf
		2	sechs
		3	sieben
	Zusatzzehen ohne Knochen	0	nicht vorhanden
		1	eine
	Triphalanie der ersten Zehe	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
	Polydaktylie-Typ, axial	0	o.B.
		1	1. oder 2. Zehe verdoppelt
		2	3. Zehe verdoppelt
		3	4. oder 5. Zehe verdoppelt
	Polydaktylie-Typ, longitudinal (1)	1	distale Phalanx
		2	mittlere Phalanx
		3	proximale Phalanx
		4	Metatarsalknochen
	Polydaktylie-Typ, longitudinal (2)	1	dist.+ mittl. Phalanx
		2	dist.+ mittl.+ prox. Phalanx
		3	dist.+ mittl.+ prox. Phalanx + Metatarsalknochen
		4	dist.+ prox. Phalanx
		5	dist.+ prox. Phalanx + Metatarsalknochen
		6	mittl.+ prox. Phalanx
		7	dist. Phalanx
	Hypo- und Aplasien	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden
	Ossäre Syndaktylien	0	nicht vorhanden
		1	vorhanden

dist./mittl./prox. = distale/mittlere/proximale; o. B. = ohne Befund; (1) = Vorkommen der einzelnen duplizierten Knochen; (2) = Kombination der duplizierten Knochen

3.3 Kreuzungsexperimente

Zur Klärung des Erbganges wurden mit den Ratten Kreuzungsanalysen durchgeführt.

Dazu wurden zunächst je ein Männchen und ein Weibchen des Shoe:WIST(Shoe)-Stammes (im folgenden als Shoe:WIST, in den Kreuzungsschemata als Shoe bezeichnet) mit einem gegengeschlechtlichen Tier des Inzuchtstammes LEW/Crl (im folgenden als LEW bezeichnet) 1 : 1 verpaart (P-Generation). Die verwendeten Shoe:WIST-Ratten stammten aus der zweiten und dritten im ZTL gezüchteten Generation, so dass man davon ausgehen kann, dass es sich um die vierte bzw. fünfte Inzuchtgeneration handelte. Aufgrund ausbleibender Würfe wurden zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal LEW-Männchen mit Shoe:WIST-Weibchen 1 : 1 und 1 : 2 verpaart. Die entstandenen Hybriden der F₁-Generation wurden reziprok auf die beiden Ursprungsstämme zurückgekreuzt (N₂-Generation), so dass hier insgesamt acht Gruppen zur Auswertung standen, deren Größe zwischen 31 und 79 Tieren betrug (s. Abb. 4, Tab. 11, Tab. 12). Die Rückkreuzungen wurden durchgeführt, um durch das Aufspaltungsverhältnis der Nachkommen den aus der F₁-Generation hergeleiteten Erbgang zu bestätigen. Zudem wurde durch die reziproken Rückkreuzungen auf einen geschlechtsgebundenen Erbgang geprüft.

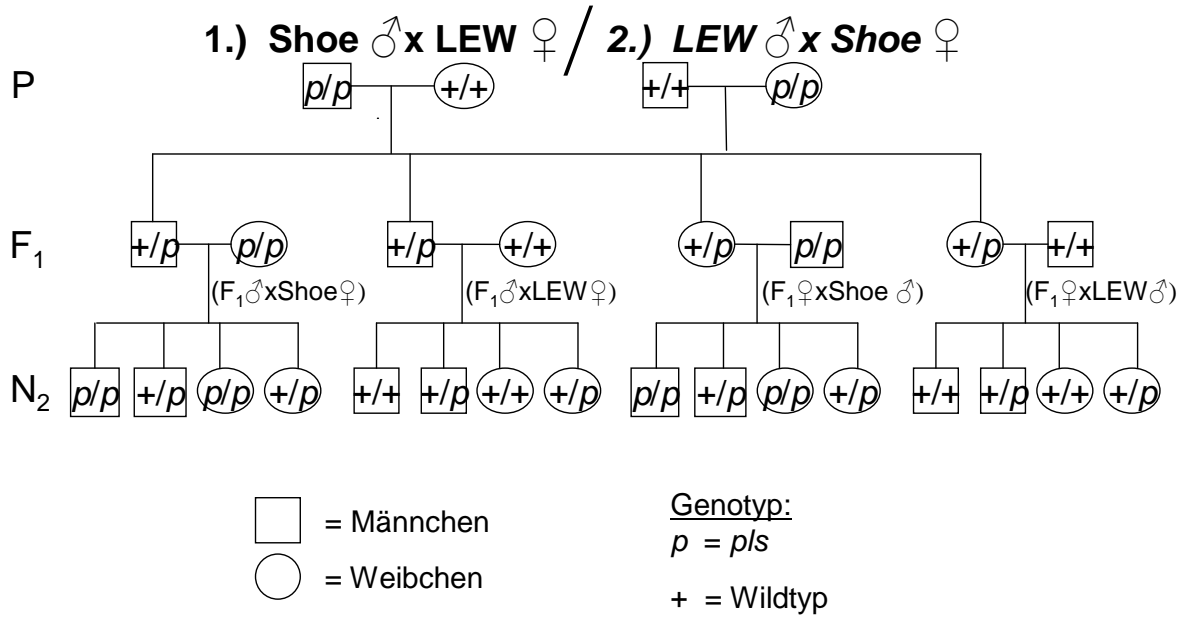


Abb. 4: Schema der reziproken Kreuzungen und Rückkreuzungen mit erwarteter Genotyp-Verteilung in der F₁- und N₂-Generation unter Annahme der Homozygotie

Tab. 11: Anzahl und Geschlecht der Nachkommen aus der Kreuzung LEW (Weibchen) x Shoe (Männchen) sowie aus der reziproken Rückkreuzung auf die Ausgangsstämme

F₁-Generation:

Eltern	Anzahl Männchen	Anzahl Weibchen	Gesamtanzahl
LEW x Shoe	2	9	11

N₂-Generation:

Eltern	Anzahl Männchen	Anzahl Weibchen	Gesamtanzahl
F ₁ x LEW	14	17	31
F ₁ x Shoe	21	27	48
LEW x F ₁	14	11	25
Shoe x F ₁	21	23	44
Summe:	70	78	148

Tab. 12: Anzahl und Geschlecht der Nachkommen aus der Kreuzung Shoe (Weibchen) x LEW (Männchen) sowie aus der reziproken Rückkreuzung auf die Ausgangsstämme

F₁-Generation:

Eltern	Anzahl Männchen	Anzahl Weibchen	Gesamtanzahl
Shoe x LEW	9	5	14

N₂-Generation:

Eltern	Anzahl Männchen	Anzahl Weibchen	Gesamtanzahl
F ₁ x LEW	23	26	49
F ₁ x Shoe	20	28	48
LEW x F ₁	23	19	42
Shoe x F ₁	37	42	79
Summe:	103	115	218

Die so gezüchteten F₁- und N₂-Tiere wurden im Alter zwischen 32 und 63 Tagen getötet und nach Geschlecht getrennt aufgrund ihrer Pfotenbefunde als positiv (= Polydaktylie-Luxations-Syndrom, PLS) oder negativ (= o. B.) ausgewertet. Zum Teil wurden sie danach für die röntgenologischen Untersuchungen verwendet.

3.4 Statistische Auswertung

Darstellung und Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte mit Microsoft Office Excel 2003 für Windows (Microsoft®) sowie SPSS für Windows (Version 11.5.1, SPSS Inc.) und GraphPad Prism 5 für Windows (Version 5.00, GraphPad Software Inc.). Zur Beschreibung der nominalen und ordinalen Daten wurden der Stichprobenumfang sowie absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Für den Vergleich der rechten und linken Hintergliedmaßen bei der Röntgenauswertung sowie die Testung auf geschlechtsgebundene Vererbung im Rahmen der Rückkreuzungen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Für die Untersuchung der verschiedenen Merkmale auf Geschlechtsabhängigkeit wurden die Spaltenprozentage für die einzelnen Beurteilungsklassen berechnet und ebenfalls per Chi-Quadrat-Test getestet. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Morphologie

4.1.1 Äußerlich sichtbare Veränderungen und klinisches Bild

Die äußerlich sichtbaren Fehlbildungen und ihre klinischen Auswirkungen sollen hier zusammenfassend beschrieben werden.

Die Veränderungen der Hintergliedmaßen variierten von geringgradigen Zehenfehlbildungen bis hin zu hochgradigen Fehlstellungen der distalen Extremitätenkomponenten. Im Bereich der Zehen trat als milde Veränderung regelmäßig eine verlängerte erste Zehe auf, aber auch ein bis zwei Zusatzzehen verschiedener Ausprägung und Lokalisation sowie Zehenverschmelzungen und -fehlstellungen, etwa in Form einer medialen Abspreizung, kamen vor. Veränderungen im Tarsal- und Unterschenkelbereich gingen bei betroffenen Tieren in der Regel mit Gliedmaßenfehlstellungen einher. Diese zeigten sich in einer nach innen rotierten Fußhaltung durch Abwinkelung im Tarsalgelenk oder durch einen Knick im distalen Unterschenkelbereich. Dabei wurde die Pfote häufig auf der Außenkante oder der Ferse aufgesetzt, so dass die Sohle nach medial bzw. nach kranial zeigte. Bei der Fortbewegung konnte diese Art der Fehlstellung von weniger stark betroffenen Tieren zum Teil ausgeglichen werden, so dass diese wie gesunde Ratten auf den Zehen aufgerichtet liefen. Ratten mit hochgradiger Winkelung der Hinterpfote hingegen schleiften diese bei der Fortbewegung über den Boden. Tiere, deren äußerlich sichtbare Veränderungen auf die Zehen beschränkt waren, erschienen in Körperhaltung und Fortbewegung unauffällig. Ältere Tiere entwickelten jedoch infolge der Fehlbildungen relativ häufig ein übermäßiges Krallenwachstum und Liegeschwielen an den Fußsohlen.

Es konnte beobachtet werden, dass hochgradig missgebildete Tiere während der Jungtierentwicklung häufig in Größen- und Körpergewichtsentwicklung ihren Geschwistern gegenüber zurücklagen. Hierzu liegen jedoch keine Messungen und statistische Auswertungen vor.

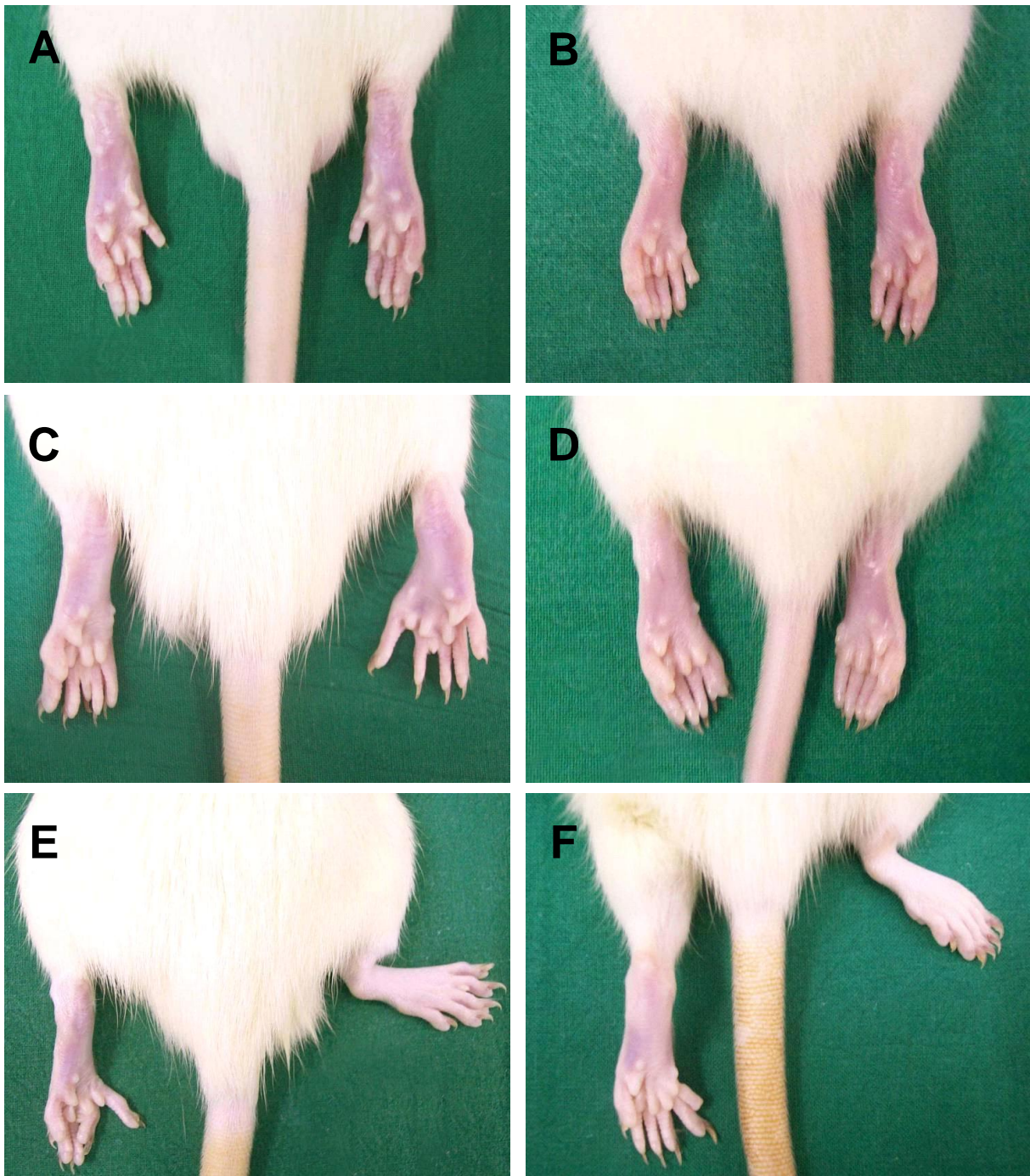


Abb. 5: Äußere Befunde, Dorsalansicht: **A)** ohne Befund; **B) - F)** beidseits verlängerte erste Zehe; **B)** links: tibial Zusatzzehe; **C)** links: zentral unvollständige Zusatzzehe; rechts: verkrümmter Mittelfuß, mediale Abspreizung der ersten Zehe, zentral rudimentäre Zusatzzehe; **D)** links: tibial Zusatzzehe, Syndaktylie; rechts: medial Verdickung an Zehenbasis; **E)** links: tibial Abspreizung der ersten Zehe; rechts: Abwinkelung des Fußes, zentral rudimentäre Zusatzzehe; **F)** links: mediale Abspreizung der ersten Zehe, tibial unvollständige Zusatzzehe; rechts: Abwinkelung des Fußes.

4.1.2 Röntgenologische Untersuchung

Bei der Beurteilung der Übersichtsaufnahmen wurden außer an den Hintergliedmaßen keine sonstigen Skelettfehlbildungen nachgewiesen.

4.1.2.1 Beckengürtel und Oberschenkel

Im Bereich des Beckens und des Femur inklusive Hüftgelenk waren bei keinem der untersuchten Tiere Veränderungen sichtbar.

4.1.2.2 Patella

Von 214 Gliedmaßen (107 untersuchte Ratten) konnten 206 Kniescheiben beurteilt werden. Bei acht Gliedmaßen von fünf jüngeren Tieren konnte aufgrund der Lagerung und der geringen Größe der Kniescheibe keine Beurteilung stattfinden. An 195 Patellae (94,66 %) wurden keine Veränderungen festgestellt; insgesamt waren 95 Tiere beidseitig ohne pathologischen Befund. Bei sieben Tieren konnten folgende Veränderungen dokumentiert werden: 10 Patellae (4,85 %) waren hypoplastisch, jedoch in physiologischer Position (Klasse 1), wobei vier Ratten beidseitig betroffen waren und zwei Tiere nur einseitig. Bei einem Tier war eine Patella hypoplastisch und zudem nach medial luxiert (0,49 %, Klasse 2, Abb. 7 B, D).

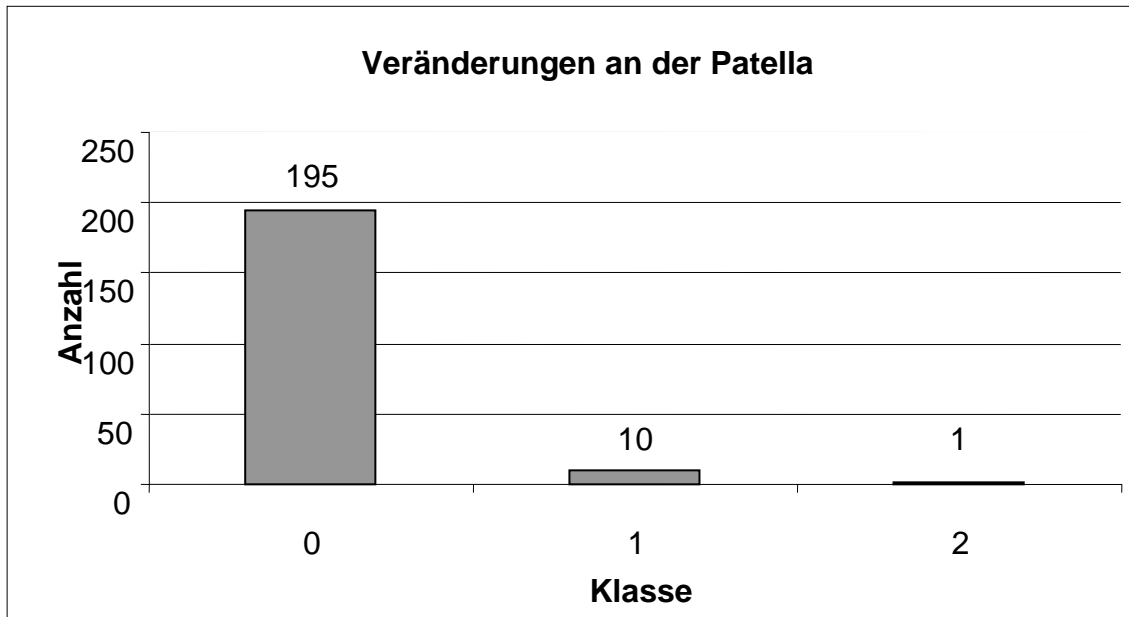


Abb. 6: Absolute Häufigkeitsverteilung von Veränderungen an der Patella. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = Hypoplasie; Klasse 2 = Dislokation

Es traten jeweils fünf Hypoplasien links- und sechs rechtsseitig auf (kein signifikanter Unterschied, $p = 0,763$). Die einzige nachgewiesene Patellaluxation betraf eine rechte Hintergliedmaße.

Das Auftreten von Veränderungen der Patella in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 13 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über alle Klassen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,511$).

Tab. 13: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Veränderungen an der Patella: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Patella						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	101	94,39%	94	94,95%	195	94,66%
1	6	5,61%	4	4,04%	10	4,85%
2	0	0,00%	1	1,01%	1	0,49%
Summe:	107	100,00%	99	100,00%	206	100,00%

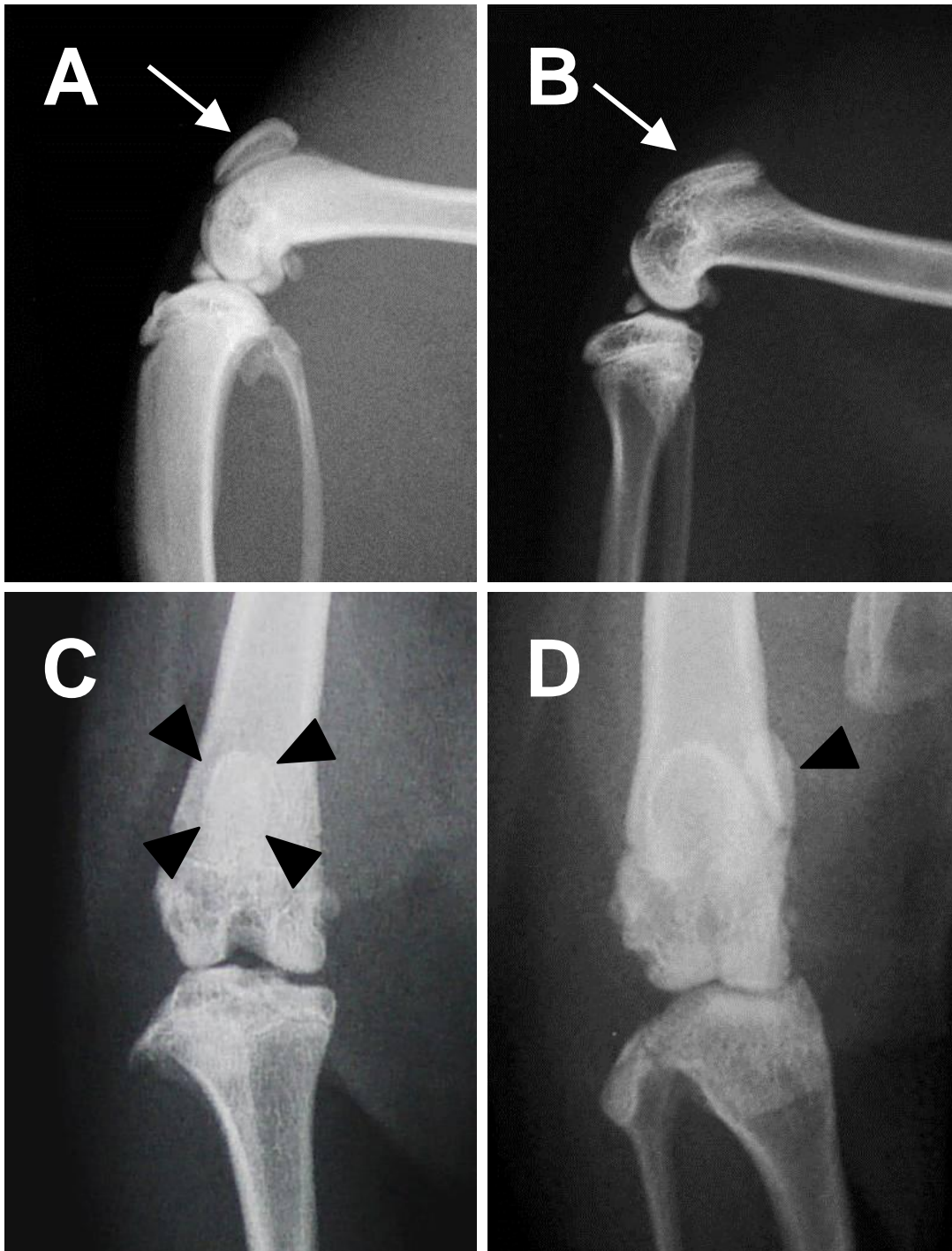


Abb. 7: Röntgenbefunde der Patella: **A)** und **C)** ohne Befund (Pfeil, Pfeilspitzen); **B)** Patella im mediolateralen Strahlengang nicht sichtbar (Pfeil); **D)** gleiches Bein wie B) im kraniokaudalen Strahlengang: Patella nach medial luxiert (Pfeilspitze).

4.1.2.3 Tibia und Fibula

Alle 214 Gliedmaßen konnten hinsichtlich Veränderungen an Tibia und Fibula beurteilt werden. 174 Gliedmaßen (81,31 %) von 92 Ratten wiesen Veränderungen auf, 40 Unterschenkel (18,69 %) waren ohne pathologischen Befund. 82 Tiere (76,64 %) waren beidseitig, 10 Tiere (9,35 %) einseitig und 15 Tiere (14,02 %) nicht betroffen.

Veränderungen der rechten Hintergliedmaße traten mit 92 Fällen insgesamt nicht signifikant häufiger als die der linken mit 82 Fällen auf ($p = 0,448$).

Bei allen von Fehlbildungen betroffenen Gliedmaßen waren Tibia und Fibula aufgrund einer Diastase der normalerweise im distalen Drittel vorhandenen tibiofibulären Syndesmose getrennt.

Veränderungen, die in Zusammenhang mit starken Knochendformationen bzw. Luxationen auftraten, waren in der Regel, soweit anhand der Röntgenbilder feststellbar, von einer Fußfehlstellung in der Form begleitet, dass die laterale Seite der Hinterpfote nach distal und somit die Plantarfläche nach medial verdreht war.

108 Gliedmaßen (50,47 %) wiesen als mildeste Form der Veränderung nur eine Diastase auf (Klasse 1), wobei die Form der Knochen erhalten blieb, die Fibula aber gering- bis hochgradig verdickt und die Tibia geringgradig dünner als bei gesunden Gliedmaßen ausgebildet sein konnte (Abb. 9 B). Dabei war 45-mal die rechte und 63-mal die linke Seite betroffen, so dass die linke Seite zwar nicht signifikant, aber tendenziell häufiger betroffen war ($p = 0,083$). Bei 33 Tieren trat diese Veränderung beidseitig auf, bei zwölf Tieren nur rechts- und bei 30 Tieren nur linksseitig, so dass bei den nur einseitig betroffenen Tieren die linke Seite signifikant häufiger verändert war ($p = 0,005$).

Innerhalb Klasse 2 wurden Gliedmaßen mit gering- bis mittelgradigen Krümmungen und/oder Verkürzungen von Tibia und Fibula erfasst. Bei milder Ausprägung lag eine Biegung der Tibia nach kranial im distalen Drittel vor, während die Fibula nur verdickt war (Abb. 9 C). Bei stärker ausgeprägten Veränderungen waren Tibia und Fibula im distalen Drittel seitlich gekrümmt, wobei die Krümmung sowohl nach lateral als auch nach medial weisen konnte. Insgesamt 35 Gliedmaßen (16,36 %) wiesen diese Art

der Veränderungen auf, davon 21 rechte und 14 linke Beine (kein signifikanter Unterschied, $p = 0,237$). Sechs Tiere waren beidseitig betroffen, 23 nur einseitig.

Bei acht Gliedmaßen (3,74 %) lag eine distale Aplasie der Tibia mit daraus resultierender Luxation des Talokruralgelenkes vor (Klasse 3). Hierbei fehlte der distale Abschnitt der Tibia einschließlich Epiphyse in unterschiedlicher Längenausprägung. Die Fibulae waren im distalen Drittel hochgradig verkrümmt oder geknickt und schlossen immer distal gelenkartig an der Trochlea tali an (Abb. 9 D). Diese Form der Luxation trat nur einseitig auf, wobei siebenmal die rechte und einmal die linke Gliedmaße betroffen war. Der aufgrund geringer Fallzahlen (< 10) durchgeführte Binomialtest ergab $p = 0,07$, so dass die rechte Seite tendenziell häufiger betroffen war.

Klasse 4 umfasste 11 Gliedmaßen (5,14 %) mit einem Tibiadefekt im Bereich des Übergangs vom mittleren zum distalen Drittel. Hier stellte sich die Tibia, ähnlich wie bei der distalen Aplasie, verkürzt dar, distal davon befand sich jedoch ein Knochenstück, vermutlich die distale Tibiaepiphyse (Abb. 9 E). In sieben Fällen hatte diese eine Verbindung zur Trochlea tali, durch Deformation lag aber stets eine Subluxation oder Luxation des Talokruralgelenkes vor. Die verdickte Fibula war hierbei hochgradig nach lateral verkrümmt. War keine Verbindung des Knochenstücks zum Tarsus vorhanden (vier Gliedmaßen), so schloss die Fibula an den Talus an. Sie war verdickt und wies dann im distalen Drittel einen hochgradigen Knick nach lateral auf. Durch die runde Form des distalen Fibulaendstücks lag aber auch hier eine Luxation vor. Diese Form der Luxation trat ebenfalls nur einseitig auf, wobei das rechte Hinterbein in neun Fällen signifikant häufiger als das linke mit zwei Fällen betroffen war ($p = 0,035$).

12 Hintergliedmaßen (5,61 %) wiesen distal einen Knick der Tibia auf (Klasse 5). Er lag im Bereich des Übergangs vom mittleren zum distalen Drittel oder weiter distal zwischen vorletztem und letztem Viertel. Dieser Knick wies in 10 Fällen nach lateral und war von einer Fußfehlstellung begleitet (Abb. 9 F). In 2 Fällen war der Knick jedoch nach medial ausgerichtet und die Fußstellung physiologisch. Die Fibula war entweder in gleicher Richtung wie die Tibia gekrümmt (drei Fälle) oder geknickt (acht

Fälle). Zum Teil kam es durch eine abgeflachte Gelenkform zur Subluxation, in einem Fall lag eine deutliche Luxation des Talokruralgelenks vor. Diese Veränderungen traten nur einseitig auf, wobei das rechte Hinterbein mit zehn Fällen signifikant häufiger als das linke mit zwei Fällen betroffen war ($p = 0,021$).

Aufgrund der geringen Fallzahlen wurden die Klassen 3, 4 und 5 für den Seitenvergleich zusätzlich zusammengefasst getestet. Das rechte Bein war in diesen drei Klassen mit 26 Fällen signifikant häufiger betroffen als das linke Bein mit 5 Fällen ($p < 0,001$).

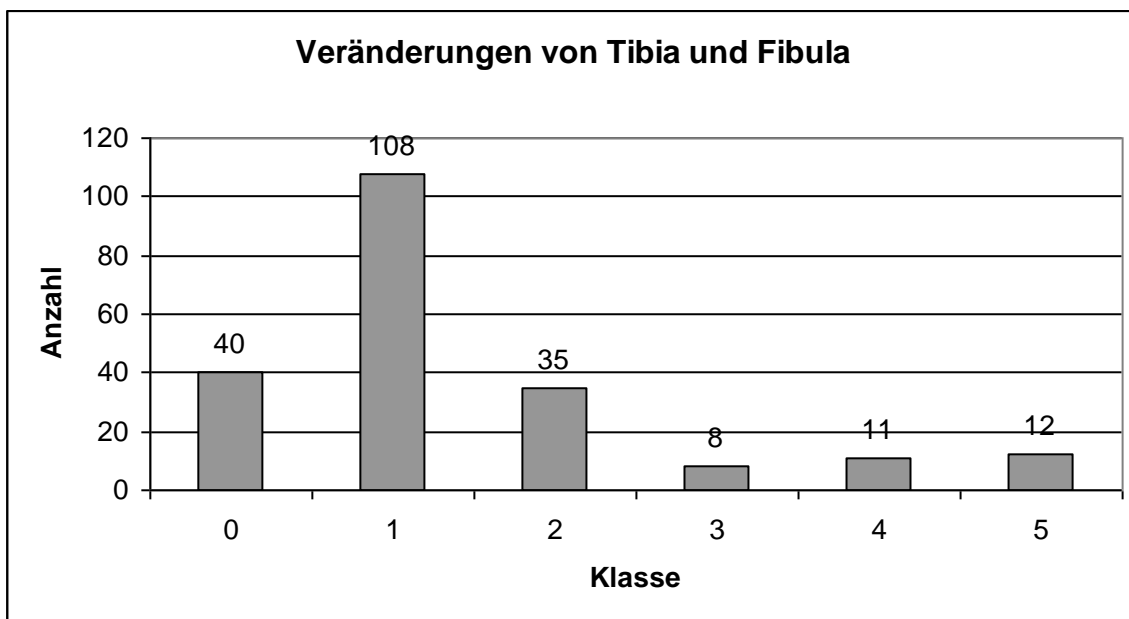


Abb. 8: Absolute Häufigkeitsverteilung der Veränderungen an Tibia und Fibula. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = Diastase der tibiofibulären Syndesmose; Klasse 2 = gering- bis mittelgradige Krümmung bzw. Verkürzung von Tibia und Fibula; Klasse 3 = distale Aplasie der Tibia; Klasse 4 = Tibiadeфекt im distalen Drittel; Klasse 5 = hochgradige Krümmung oder Knick von Tibia und Fibula im distalen Drittel

Das Auftreten von Veränderungen an Tibia und Fibula in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 14 dargestellt. Die Testung über alle Klassen mittels Chi-Quadrat-Test ergab einen signifikanten Unterschied von $p = 0,009$. Post-hoc-Vergleiche zeigten signifikante Unterschiede für die Klassen 0 und 2. Bei den Weibchen kamen Unterschenkelknochen ohne jegliche Fehlbildungen (Klasse 0) mit 26,92 % signifikant häufiger als bei den Männchen mit 10,91 % vor ($p = 0,003$).

Ergebnisse

Gliedmaßenveränderungen der Klasse 2 waren bei den männlichen Tieren mit 23,64 % signifikant häufiger vertreten als bei den Weibchen mit 8,65 % ($p = 0,003$).

Tab. 14: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Veränderungen an Tibia und Fibula: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Tibia + Fibula						
Klasse:	betreffene Gliedmaßen der Männchen		betreffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	12	10,91%	28	26,92%	40	18,69%
1	55	50,00%	53	50,96%	108	50,47%
2	26	23,64%	9	8,65%	35	16,36%
3	5	4,55%	3	2,88%	8	3,74%
4	5	4,55%	6	5,77%	11	5,14%
5	7	6,36%	5	4,81%	12	5,61%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

kursiv und fett dargestellt: signifikante Unterschiede



Abb. 9: Röntgenbefunde von Tibia und Fibula: **A)** ohne Befund; **B)** Klasse 1: Diastase (Pfeil), Fibula in Relation zur Tibia geringgradig verdickt (Pfeilspitze); **C)** Klasse 2: Tibia insgesamt verformt und distal nach kranial verkrümmt (Pfeil), Fibula verdickt (Pfeilspitze) und distal nach kranial verkrümmt (kurzer Pfeil); **D)** Klasse 3: Aplasie der distalen Tibia (Pfeil), Fibula verdickt und distal verkrümmt (Pfeilspitze), Luxation des Talokruralgelenkes (kurzer Pfeil); **E)** Klasse 4: Defekt der distalen Tibia (Pfeil), Fibula verdickt und verkrümmt (Pfeilspitze), Unterschenkel insgesamt verkürzt; **F)** Klasse 5: Tibia und Fibula distal hochgradig geknickt (Pfeilspitze); Unterschenkel insgesamt verkürzt. F = Fibula; T = Tibia

4.1.2.4 Tarsus

Die normal ausgebildete Hinterfußwurzel besteht bei der Ratte aus acht Knochen (Abb. 10). Die proximale Reihe enthält das medial liegende Os tarsi tibiale, den Talus und den Calcaneus. Die mittlere Reihe besteht aus dem Os tarsi centrale und die distale Reihe von medial nach lateral aus den Ossa tarsalia primum bis quartum.

Als Anomalien traten bei den untersuchten Tieren vor allem Aplasien medial liegender Knochen, Verformungen und Verschmelzungen einzelner Knochen sowie ein zusätzliches Os tarsale auf. Fehlende bzw. überzählige Knochen wurden anhand ihrer Form und Lage identifiziert.

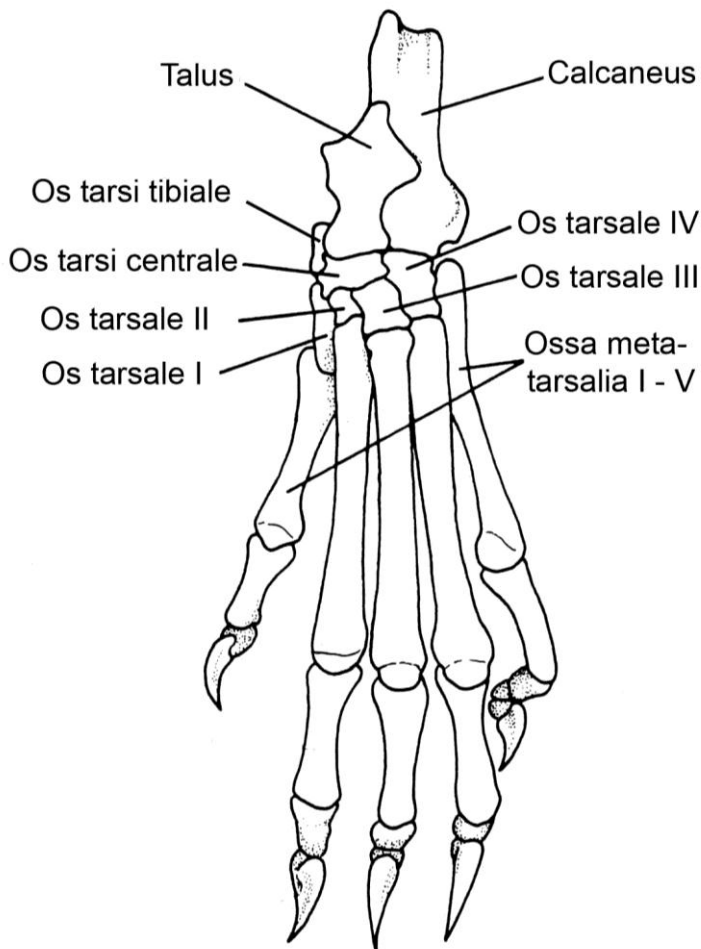


Abb. 10: Skizze zur Anatomie des linken Hinterfußskeletts einer Ratte, Dorsalansicht (nach CHIASSON, 1988).

4.1.2.4.a Mediale Tarsalknochen

Von 214 beurteilten Gliedmaßen waren bei keiner Ratte die Tarsalknochen Os tarsi tibiale und Os tarsale primum physiologisch ausgebildet. Bei 200 Gliedmaßen (93,46 %) fehlten beide Knochen (Klasse 3, Abb. 14 B), während bei neun Gliedmaßen (4,20 %) jeweils nur das Os tarsi tibiale (Klasse 1, Abb. 14 C) und bei fünf Gliedmaßen (2,34 %) nur das Os tarsale primum (Klasse 2) ausgebildet war. Dabei war das Os tarsi tibiale eindeutig als solches identifizierbar, während sich der als Os tarsale primum angesprochene Knochen nur als verkürztes, distal liegendes Knochenrudiment darstellte (Abb. 14 D).

Insgesamt waren diese Aplasien zu gleichen Teilen auf das linke und rechte Hinterbein verteilt (jeweils 107 Fälle). Die Aplasie beider Knochen lag mit rechtsseitig 105-mal nicht signifikant häufiger als mit linksseitig 95-mal vor ($p = 0,480$). 94 Tiere waren beidseitig betroffen, zwölf Tiere nur einseitig. Das Os tarsale primum fehlte rechtsseitig einmal und linksseitig achtmal (in der Binomialverteilung mit $p = 0,039$ signifikant häufiger) bei ausschließlich einseitigem Vorkommen. Eine Aplasie des Os tarsi tibiale trat einmal rechtsseitig und viermal linksseitig auf (in der Binomialverteilung mit $p = 0,375$ nicht häufiger), wobei ein Tier beidseitig betroffen war.

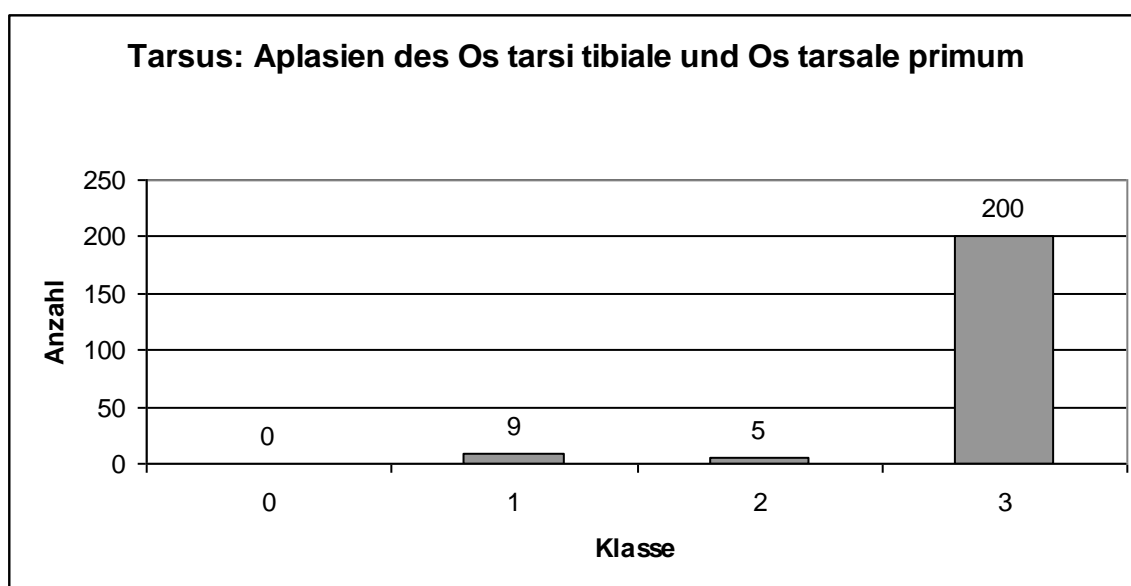


Abb. 11: Absolute Häufigkeitsverteilung von Aplasien des Os tarsi tibiale und Os tarsale primum. Klasse 0 = beide Knochen ausgebildet; Klasse 1 = Os tarsale primum fehlt; Klasse 2 = Os tarsi tibiale fehlt; Klasse 3 = Os tarsale primum und Os tarsi tibiale fehlen

Das Auftreten von Aplasien der medialen Tarsalknochen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 15 dargestellt. Hier ergab der universale Chi-Quadrat-Test keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,851$).

Tab. 15: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Aplasien der medialen Tarsalknochen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Tarsus: Aplasie des Os tarsi tibiale und Os tarsale primum						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1	4	3,64%	5	4,81%	9	4,21%
2	3	2,73%	2	1,92%	5	2,34%
3	103	93,64%	97	93,27%	200	93,46%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.4.b Tarsale Zusatzknochen

Bei 211 (98,60 %) von 214 beurteilten Gliedmaßen konnte das Vorliegen eines zusätzlichen Os tarsale festgestellt werden. Dieser Knochen lag in der distalen Reihe auf der medialen Seite und hatte in der Regel eine gelenkige Verbindung zum Os tarsale secundum lateral, Os tarsi centrale proximal und einem zugehörigen Metatarsalknochen distal (Abb. 14 B - G). Die rechte (105 Fälle) und die linke Seite

Ergebnisse

(106 Fälle) unterschieden sich dabei nicht in der Häufigkeit des Auftretens ($p = 0,945$). Bei 105 von 107 Tieren trat der Zusatzknochen beidseitig auf. Bei einem Tier, das am linken Hinterfuß das zusätzliche Os tarsale nicht aufwies, lag eine Hypoplasie der ersten Zehe und Aplasie des ersten Metatarsalknochen vor. Diese gemeinsam auftretenden Fehlbildungen kamen bei einem weiteren Tier beidseitig vor.

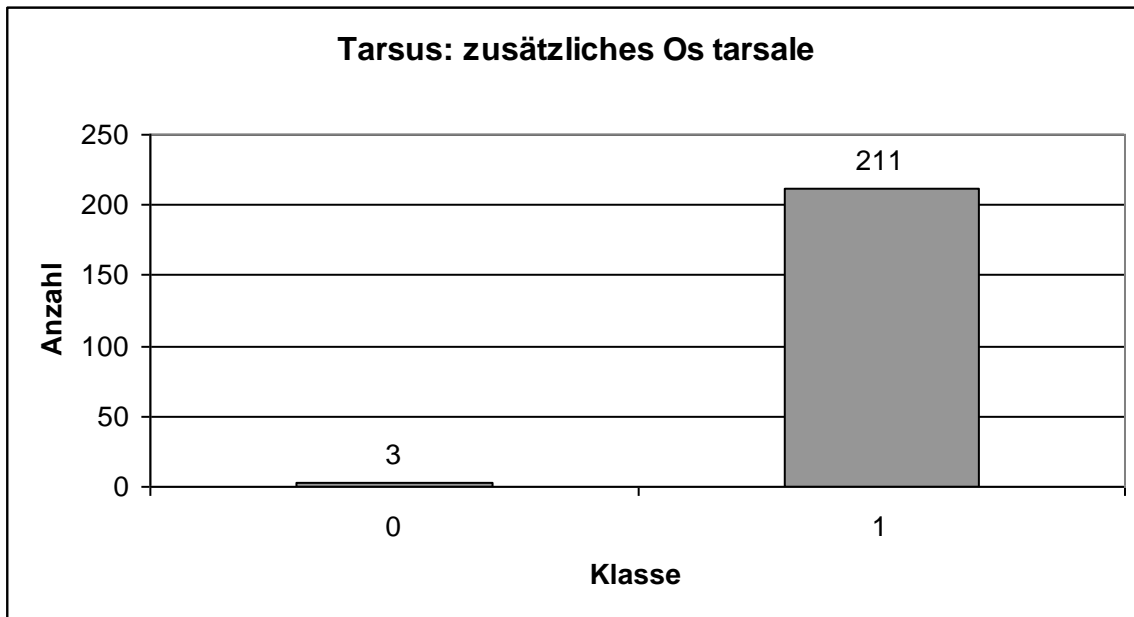


Abb. 12: Absolute Häufigkeitsverteilung der Ausbildung eines zusätzlichen Os tarsale. Klasse 0 = kein Zusatzknochen; Klasse 1 = Zusatzknochen vorhanden

Das Auftreten des zusätzlichen Os tarsale in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 16 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über beide Klassen ergab keinen signifikanten Unterschied für das Vorliegen eines Zusatzknochens bei den beiden Geschlechtern ($p = 0,594$).

Tab. 16: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für einen zusätzlichen Tarsalknochen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Tarsus: zusätzliches Os tarsale						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	2	1,82%	1	0,96%	3	1,40%
1	108	98,18%	103	99,04%	211	98,60%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.4.c Mittlere und distale tarsale Reihe

An 183 (85,51 %) von 214 beurteilten Gliedmaßen konnten Verformungen und Synostosen unterschiedlicher Ausprägung in der mittleren und distalen Tarsalreihe gefunden werden. 11 Ratten waren frei von dieser Art Veränderungen, bei 87 Ratten trat sie beidseitig, bei neun Tieren einseitig auf. Die rechte Gliedmaße war insgesamt 91-mal betroffen, die linke 92-mal (nicht signifikant häufiger, $p = 0,941$).

Bei 72 Gliedmaßen (33,64 %) traten geringgradige Abweichungen der Knochenform ohne Verschmelzungen auf (Klasse 1, Abb. 14 B). Dabei waren die linke (35-mal) und die rechte Seite (37-mal) nicht signifikant unterschiedlich häufig betroffen ($p = 0,814$). Das gleiche galt für die 2. Klasse, der 111 Gliedmaßen (51,87 %) zugeordnet wurden, und bei der 54 rechte und 57 linke Gliedmaßen betroffen waren ($p = 0,776$). Hier erschienen die einzelnen Knochen nicht differenzierbar, und es konnte zu Verschmelzungen des Os tarsi centrale mit dem zusätzlichen Os tarsale kommen (Abb. 14 G). Das Os tarsi centrale war regelmäßig keilförmig verändert oder nach medial verbreitert, so dass es über den Talus hinausragte (Abb. 14 E - F), während das Os tarsale quartum verkürzt und verbreitert erschien.

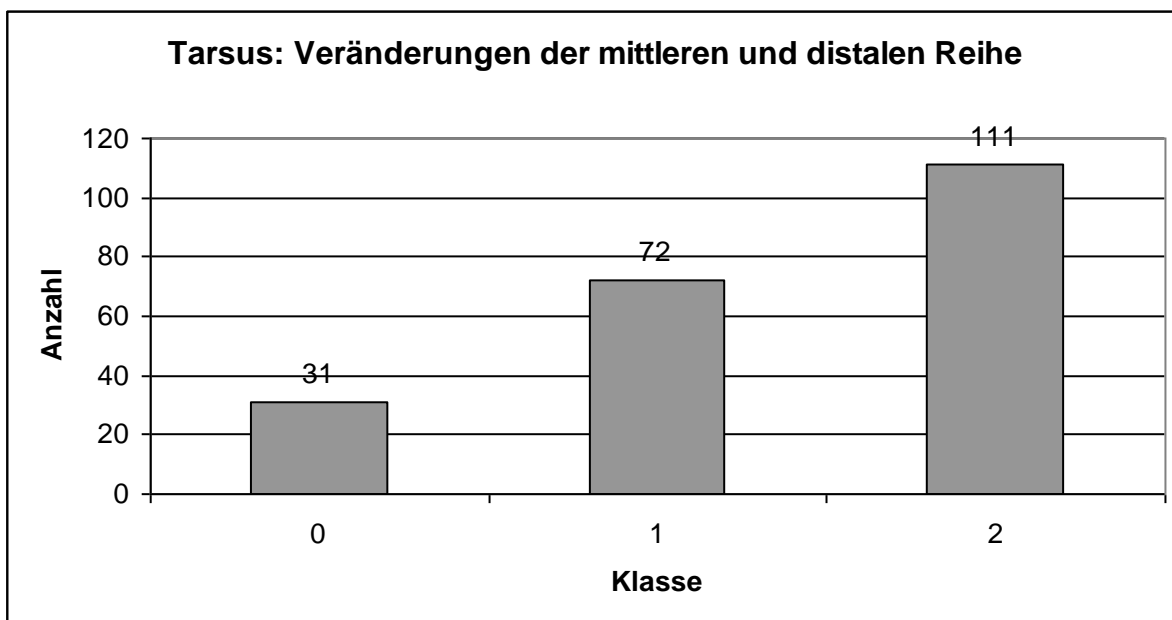


Abb. 13: Absolute Häufigkeitsverteilung von Veränderungen der mittleren und distalen Tarsalreihe. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = geringgradige Knochenverformungen; Klasse 2 = Knochenverformungen und -verschmelzungen

Ergebnisse

Das Auftreten von Anomalien der mittleren und distalen Tarsalreihe in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 17 dargestellt. Die Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen stellten sich im universalen Chi-Quadrat-Test als nicht signifikant heraus ($p = 0,159$).

Tab. 17: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Veränderungen der mittleren und distalen Tarsalreihe: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozente

Tarsus: Veränderungen der mittleren und distalen Reihe						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	11	10,00%	20	19,23%	31	14,49%
1	39	35,45%	33	31,73%	72	33,64%
2	60	54,55%	51	49,04%	111	51,87%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

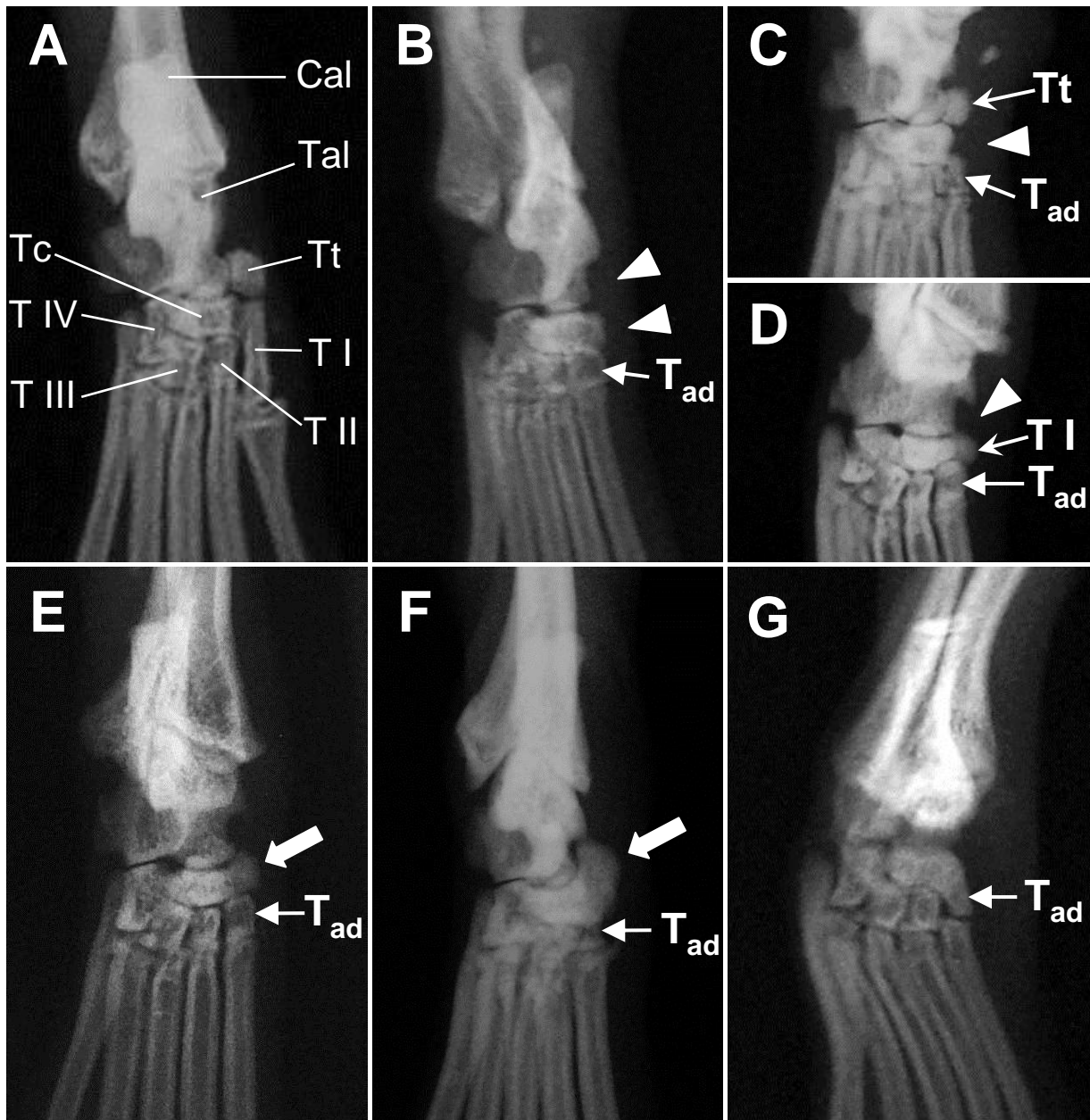


Abb. 14: Röntgenbefunde der Tarsalknochen: **A)** ohne Befund; **B) - G)** medial zusätzlicher Os tarsale (Pfeil); **B)** Aplasie des Os tarsi tibiale und des Os tarsale primum (Pfeilspitzen) **C)** Os tarsi tibiale vorhanden (spitzer Pfeil), Os tarsale primum fehlt (Pfeilspitze) **D)** Os tarsale primum rudimentär vorhanden (spitzer Pfeil), Os tarsi tibiale fehlt (Pfeilspitze); **E)** Os tarsi centrale medial verbreitert (Blockpfeil); **F)** Os tarsi centrale nach proximomedial verbreitert (Blockpfeil); **G)** Os tarsi centrale mit zusätzlichem Os tarsale verschmolzen. Cal = Calcaneus; Tal = Talus; Tc = Os tarsi centrale; T I - IV = Ossa tarsalia primum bis quartum; T_{ad} = zusätzlicher Os tarsale

4.1.2.4.d Talus

Veränderungen am Talus wurden an 202 (97,12 %) von 208 auswertbaren Gliedmaßen festgestellt. Ein Tier wies an beiden Hinterextremitäten keine Talusveränderungen auf, vier Tiere waren nur einseitig betroffen. Die rechte Seite war 99-mal verändert, während der linke Talus 103-mal Veränderungen aufwies ($p = 0,778$). Die Beurteilung erfolgte hier zunächst anhand der mediolateralen Projektionen. In ungebeugter Stellung bildet die Achse eines physiologisch ausgebildeten Talus mit der mittleren und distalen tarsalen Reihe eine nahezu gerade Linie von $\leq 180^\circ$ (Abb. 15).

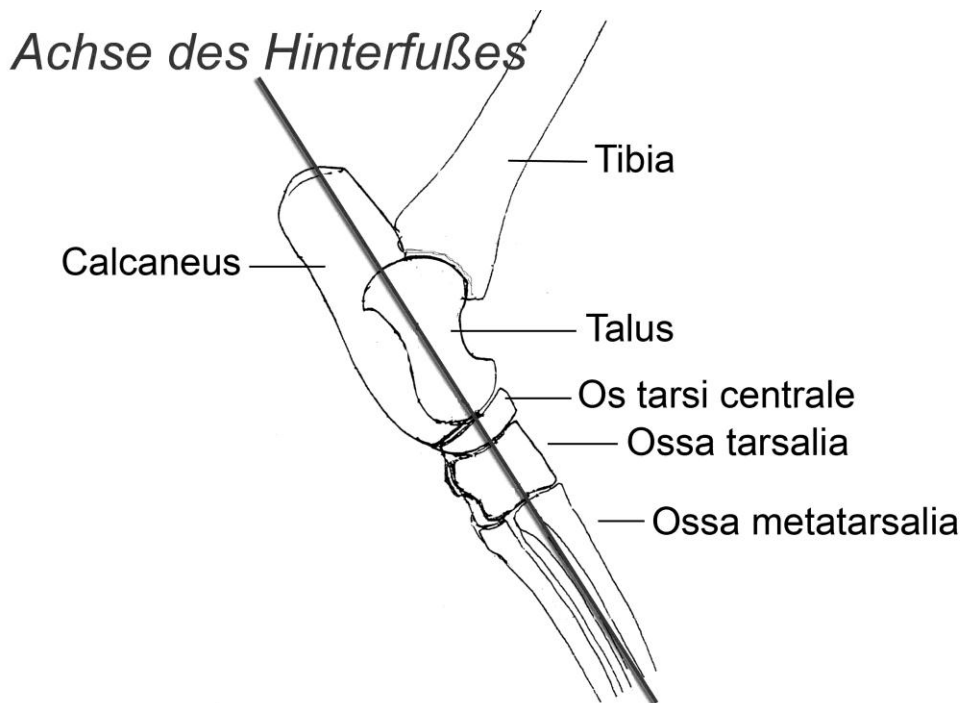


Abb. 15: Schematische Darstellung der Achse des Hinterfußes einer Ratte; Transversalschnitt durch den Talus (Abb. modifiziert nach VOLLMERHAUS et al., 2002).

Bei den hier beurteilten Hinterfüßen traten in 40 Fällen (19,23 %) Abweichungen von dieser Achse auf, wobei die Form des Talus zwar erhalten blieb, jedoch nach dorsal eine Winkelbildung zu den distal liegenden Tarsalknochen bestand (Klasse 1, Abb. 18 B). In der 2. Klasse erschien der Talus verkürzt, und es bestand durch eine Krümmung des Knochens ein Winkel von bis zu 90° in der Taluslängsachse, die Form der Trochlea blieb erhalten (keine Luxation, Abb. 18 C). Diese Veränderung

konnte 147-mal (70,67 %) festgestellt werden. Klasse 3 umfasste die Rollbeine, die im Rahmen von Subluxationen oder Luxationen hochgradig verformt waren, was insgesamt in 15 Fällen (7,21 %) vorkam (Abb. 18 D). Zusätzlich konnten bei der Befundung der dorsoplantaren Projektionen medial Verdickungen im Bereich der Trochlea tali festgestellt werden. In einigen Fällen trat an dieser Stelle eine Exostose in Form eines nach proximal weisenden hakenförmigen Knochenvorsprungs auf. Veränderungen der ersten Klasse traten rechts 17-mal und links 23-mal auf ($p = 0,343$). Von Veränderungen der zweiten Klasse waren rechtsseitig 70 Gliedmaßen und linksseitig 77 Gliedmaßen betroffen ($p = 0,564$). Die hochgradigen Veränderungen der dritten Klasse traten hingegen mit 12 Fällen rechts signifikant häufiger als mit drei Fällen links auf ($p = 0,020$). Sie kamen nur bei einer Ratte beidseitig vor.

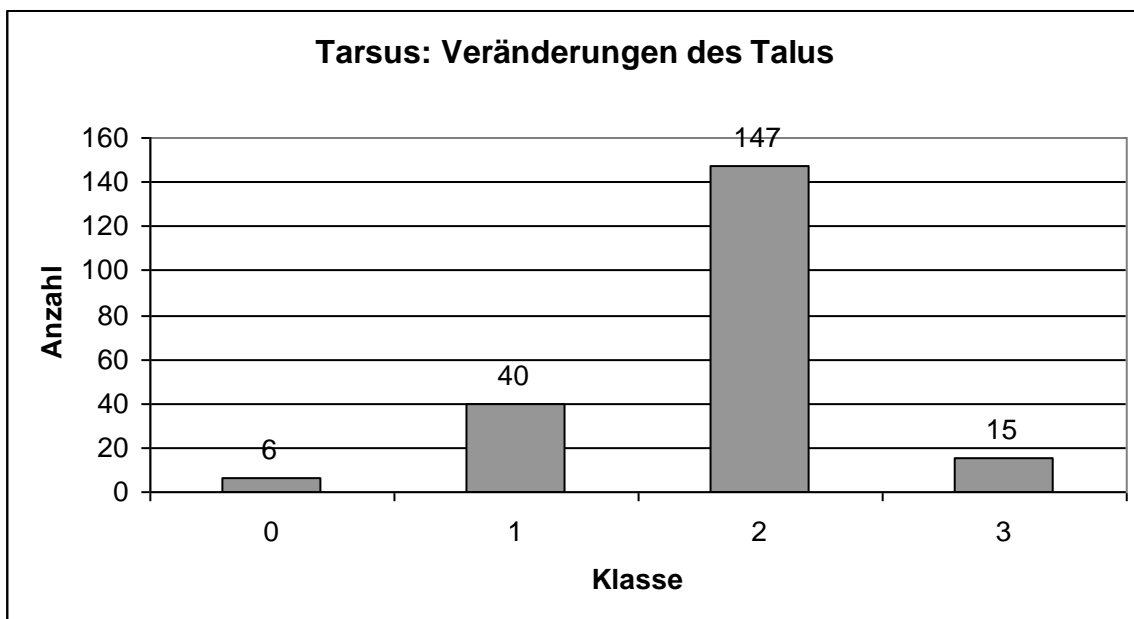


Abb. 16: Absolute Häufigkeitsverteilung der Veränderungen des Talus. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = geringgradig (Talusform physiologisch, bildet Winkel zur distalen Reihe); Klasse 2 = mittelgradig (Talus verkürzt und/oder gekrümmt); Klasse 3 = hochgradig (subluxiert/ luxiert)

Das Auftreten von Talusanomalien in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 18 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über alle Klassen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,993$).

Tab. 18: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Veränderungen des Talus: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Tarsus: Veränderungen des Talus						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	3	2,78%	3	3,00%	6	2,88%
1	20	18,52%	20	20,00%	40	19,23%
2	77	71,30%	70	70,00%	147	70,67%
3	8	7,41%	7	7,00%	15	7,21%
Summe:	108	100,00%	100	100,00%	208	100,00%

4.1.2.4.e Calcaneus

Das Fersenbein konnte an 208 Hinterfüßen beurteilt werden. 38 Gliedmaßen (18,27 %) wiesen makroskopisch sichtbare Veränderungen auf. Diese umfassten Verkürzung und Krümmung des Knochens sowie Deformationen des Tuber calcanei. Zusätzlich konnte plantar eine Verbreiterung des Gelenkspalts zwischen Calcaneus und Os tarsale quartum auftreten. 70 Ratten waren beidseitig frei von Fersenbeinveränderungen, während bei fünf Tieren Veränderungen an beiden Hintergliedmaßen auftraten. Die rechte Seite war mit 28-mal signifikant häufiger als die linke mit zehn Fällen betroffen ($p = 0,004$).

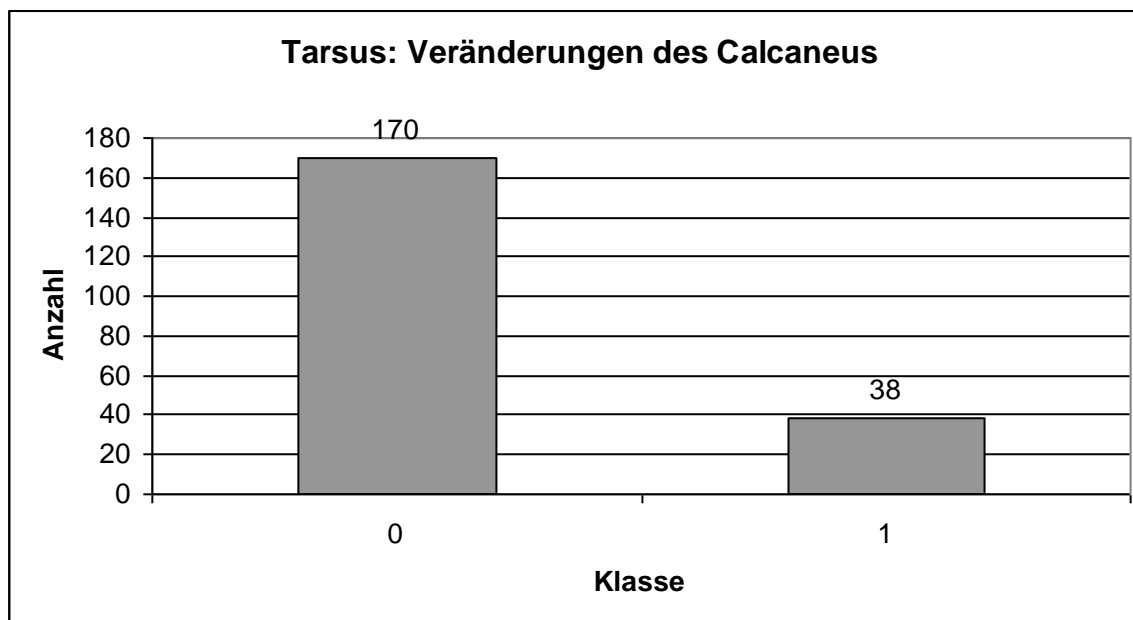


Abb. 17: Absolute Häufigkeitsverteilung von Veränderungen des Calcaneus. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = Veränderungen vorhanden

Das Auftreten von Veränderungen am Calcaneus in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 19 dargestellt. Die Testung über alle Klassen ergab keinen signifikanten geschlechtsabhängigen Unterschied ($p = 0,534$).

Tab. 19: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Veränderungen des Calcaneus: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Tarsus: Veränderungen des Calcaneus						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	90	83,33%	80	80,00%	170	81,73%
1	18	16,67%	20	20,00%	38	18,27%
Summe:	108	100,00%	100	100,00%	208	100,00%

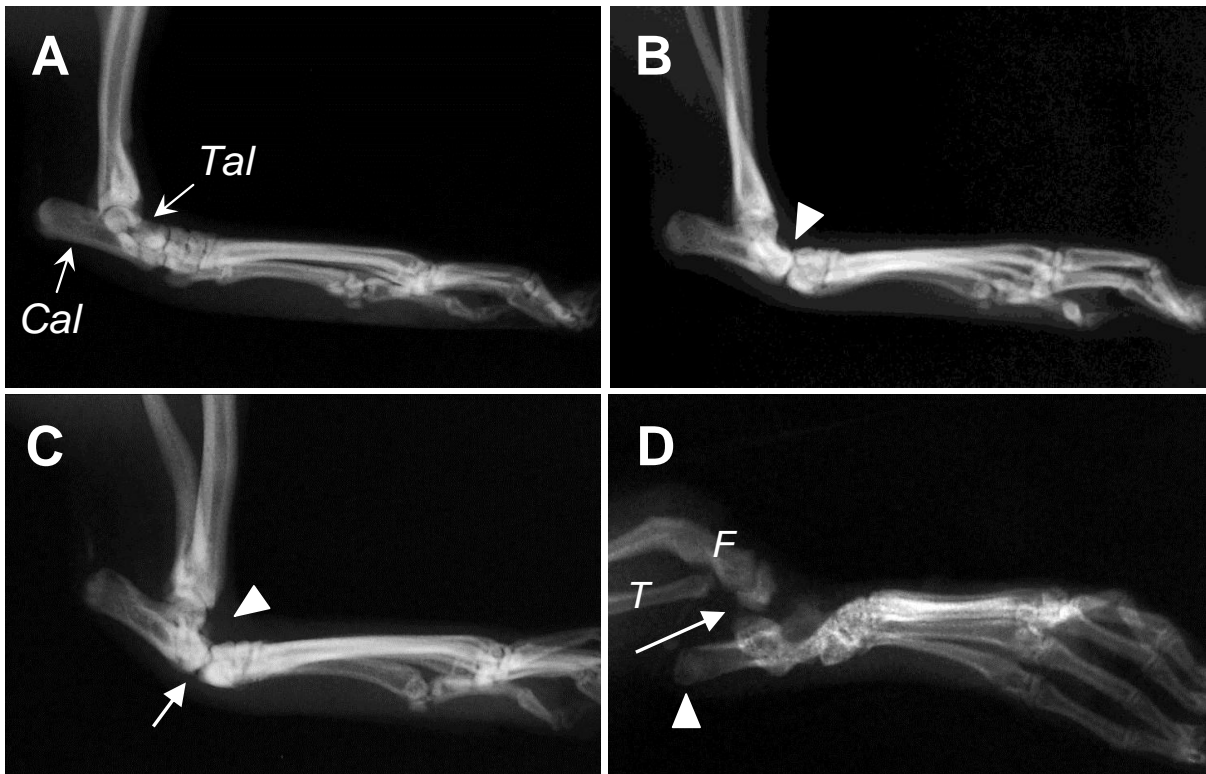


Abb. 18: Röntgenbefunde von Talus und Calcaneus: **A)** ohne Befund: Talusachse gerade, keine Winkelbildung zur distalen Tarsalreihe; Calcaneus: o. B.; **B)** Talus, Klasse 1: Winkelbildung zur distalen Tarsalreihe (Pfeilspitze); Calcaneus: o. B.; **C)** Talus, Klasse 2: nahezu rechter Winkel zur distalen Tarsalreihe (Pfeilspitze), Talus erscheint verformt; Calcaneus: Gelenkspalt plantar ggr. erweitert (Pfeil); **D)** Talus, Klasse 3: Verformung und Fehlstellung, Luxation des Talokruralgelenkes (Pfeil); Calcaneus, Klasse 1: Verformung (Abflachung) des Tuber calcanei (Pfeilspitze). Cal = Calcaneus; Tal = Talus; F = Fibula; T = Tibia; ggr. = geringgradig; o. B. = ohne Befund

4.1.2.5 Metatarsus

4.1.2.5.a Distale Epiphysenfuge

Bei allen Jungtieren bis zum Alter von 77 Tagen (52 Ratten) wies der medial liegende Metatarsalknochen beider Hinterextremitäten eine distale Epiphysenfuge auf (Abb. 21 C, Abb. 27 C).

4.1.2.5.b Metatarsale Knochenverkürzungen

Da der als Os metatarsale primum angesprochene Metatarsalknochen bei allen untersuchten Gliedmaßen bis auf eine, bei der eine Aplasie dieses Knochens vorlag, in dem Sinne verlängert war, dass er in etwa der Länge der Metatarsalia II bis IV entsprach, erfolgte die Beurteilung von Knochenverkürzungen am Os metatarsale secundum. Von 208 auswertbaren Gliedmaßen erschienen 154 (74,04 %) unverändert. Bei 54 Gliedmaßen (25,96 %) traten Verkürzungen der Knochen auf. 64 Tiere waren beidseitig unverändert, 14 Ratten hingegen beidseitig betroffen. Der rechte Hinterfuß war mit 34-mal tendenziell häufiger als der linke mit 20-mal verkürzt ($p = 0,057$).

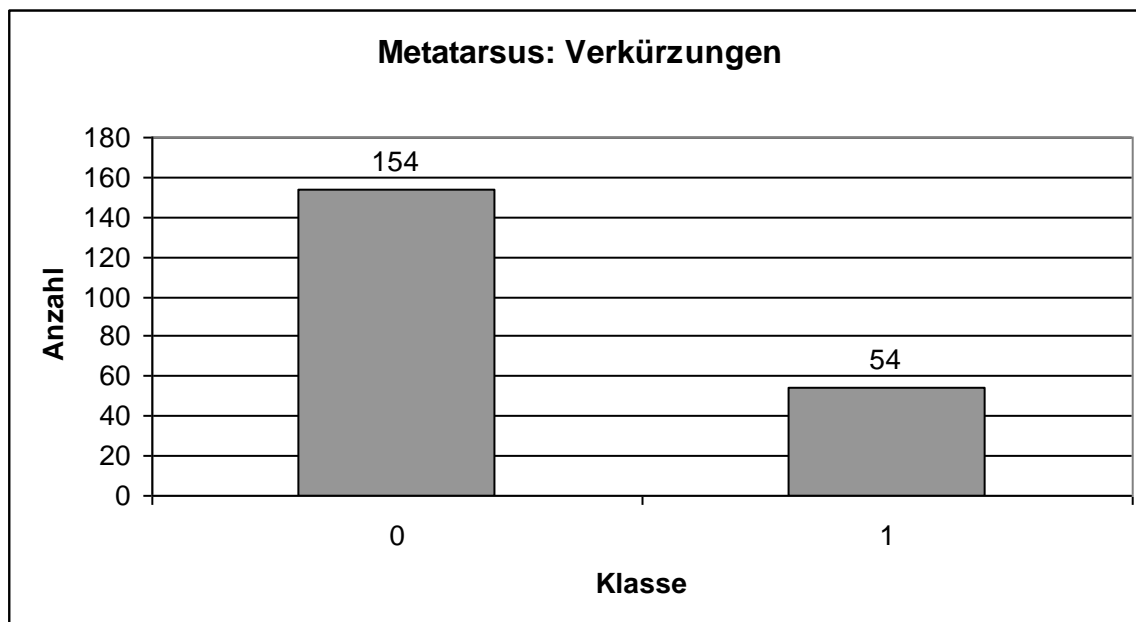


Abb. 19: Absolute Häufigkeitsverteilung der Verkürzungen der Metatarsalknochen. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = Verkürzungen

Das Auftreten von verkürzten Metatarsalknochen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 20 dargestellt. Beim Chi-Quadrat-Test über beide Klassen konnte kein Einfluss des Geschlechts auf das Vorliegen von Verkürzungen nachgewiesen werden ($p = 0,990$).

Tab. 20: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Verkürzungen der Metatarsalknochen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Metatarsus: Verkürzungen						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	80	74,07%	74	74,00%	154	74,04%
1	28	25,93%	26	26,00%	54	25,96%
Summe:	108	100,00%	100	100,00%	208	100,00%

4.1.2.5.c Metatarsale Knochenverformungen

Verformungen der Metatarsalknochen traten in unterschiedlicher Ausprägung auf und konnten an allen 214 Extremitäten anhand der dorsoplantaren Projektion beurteilt werden. 83 Gliedmaßen (38,79 %) wiesen keine derartigen Deformationen auf, 32 Tiere waren beidseitig davon frei. 131 Gliedmaßen (61,21 %) wiesen Veränderungen auf, wobei die rechte Seite insgesamt 69-mal, die linke 62-mal betroffen war ($p = 0,541$). 126 Extremitäten (58,88 %) wurden der ersten Klasse zugeordnet. Dazu gehörten gering- bis mittelgradige Veränderungen, bei denen die Knochen vor allem im proximalen Bereich geringgradig konvex nach lateral gekrümmt waren. Diese Verformung betraf in der Regel alle Metatarsalknochen eines Fußes von medial nach lateral zunehmend und führte zu einem insgesamt nach lateral gekrümmten Fuß. Außerdem wurden in dieser Gruppe Veränderungen erfasst, bei denen die Metatarsalknochen zwar physiologisch geformt waren, lateral aber in einem Winkel $> 180^\circ$ zum Tarsus standen, so dass hier ebenfalls der gesamte Fuß eine Varuskrümmung aufwies (Abb. 21 B). 52 Ratten waren beidseitig von diesen Veränderungen betroffen, insgesamt 66 rechte und 60 linke Gliedmaßen ($p = 0,593$). An fünf Gliedmaßen (2,34 %) wurden hochgradige Veränderungen der Ossa metatarsalia festgestellt (2. Klasse). Betroffen waren die Ossa metatarsalia I und II, die Verschmelzungen im proximalen Bereich mit Ausbildung einer Y-Form und dadurch Abspreizen der ersten Zehe aufwiesen. Diese Fehlbildung kam nur einseitig

vor, und zwar dreimal am rechten und zweimal am linken Hinterfuß ($p = 1$ bei Binomialverteilung).

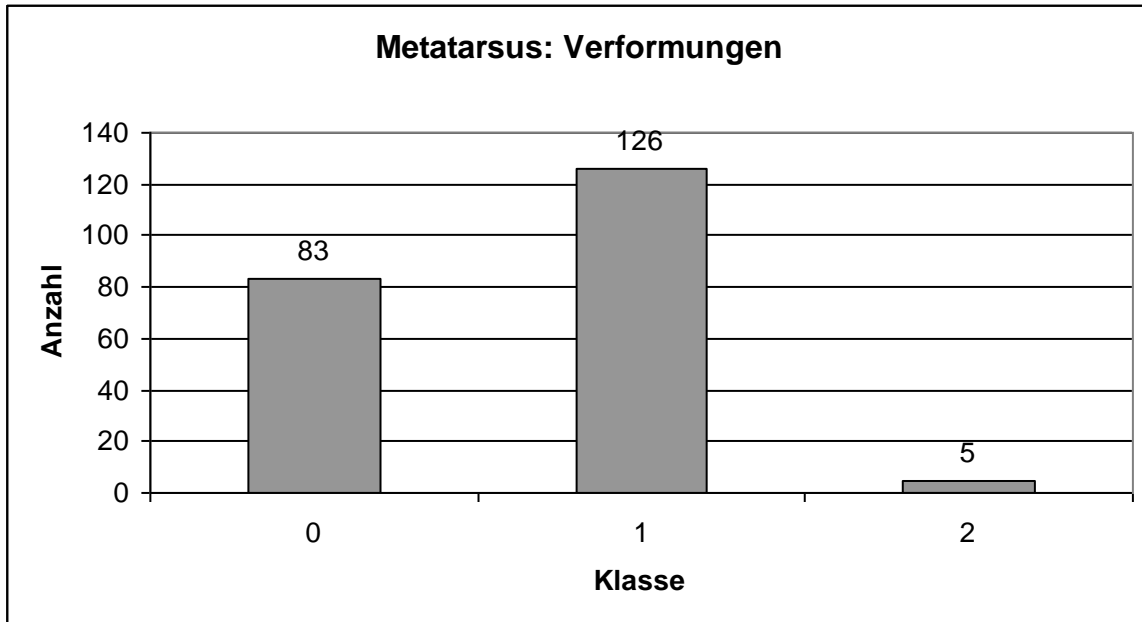


Abb. 20: Absolute Häufigkeitsverteilung der Verformungen der Metatarsalknochen. Klasse 0 = keine Veränderungen; Klasse 1 = geringgradig verkrümmt; Klasse 2 = mittel- bis hochgradig verkrümmt

Das Auftreten von Verformungen der Metatarsalknochen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 21 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über alle Klassen ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,004$). Durch Post-hoc-Vergleiche konnten Geschlechtsunterschiede für alle drei Klassen nachgewiesen werden. Bei den weiblichen Ratten kamen Hintergliedmaßen ohne jegliche Verformungen der Metatarsalia mit 48,08 % signifikant häufiger vor als bei Männchen mit 30 % ($p = 0,007$). Die Männchen wiesen entsprechende Knochenveränderungen sowohl in Klasse 1 mit 65,45 % ($p = 0,044$) als auch in Klasse 2 mit 4,55 % ($p = 0,028$) signifikant häufiger als die Weibchen mit 51,92 % bzw. 0 % auf.

Tab. 21: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Verformungen der Metatarsalknochen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Metatarsus: Verformungen						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
<i>0</i>	33	30,00%	50	48,08%	83	38,79%
<i>1</i>	72	65,45%	54	51,92%	126	58,88%
<i>2</i>	5	4,55%	0	0,00%	5	2,34%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

Kursiv und fett dargestellt: signifikante Unterschiede

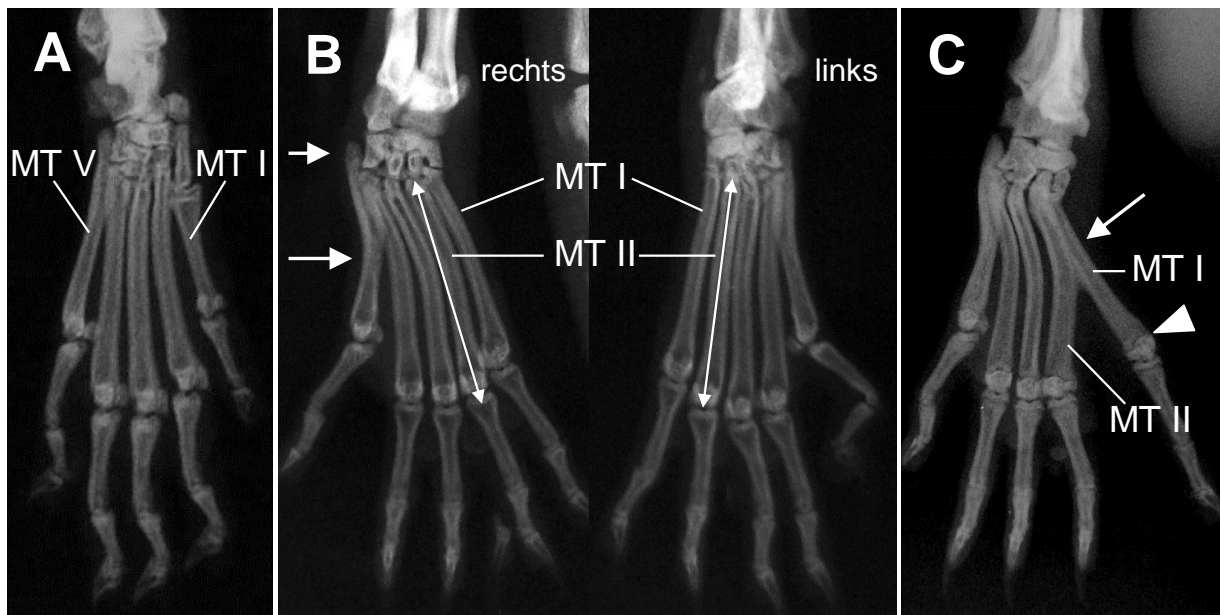


Abb. 21: Röntgenbefunde der Metatarsalknochen: **A)** ohne Befund; **B)** rechte und linke Hinterpfote derselben Ratte: Os metatarsale primum beidseitig verlängert; rechts: Metatarsalia von medial nach lateral zunehmend gekrümmt, dadurch Varusstellung des Fußes (Pfeile); Os metatarsale secundum geringgradig kürzer als links (Doppelpfeil gleicher Länge rechts und links); **C)** Os metatarsale primum verlängert, proximal mit Os metatarsale secundum verschmolzen (Pfeil), distale Epiphysenfuge vorhanden (Pfeilspitze), Krümmung der Ossa metatarsalia. MT I - V = Ossa metatarsalia primum bis quintum

4.1.2.6 Digni

4.1.2.6.a Triphalangi

213 von 214 (99,53 %) auswertbaren Hinterpfoten wiesen eine Triphalangi der medial gelegenen Zehe auf (Abb. 27 B). Metatarsalknochen und Phalangen dieser Zehen entsprachen in Länge und Durchmesser etwa den Zehen II bis IV. Bei einer rechten Gliedmaße trat keine Triphalangi auf, dagegen lagen eine Aplasie des Metatarsalknochens und eine Hypoplasie der Phalangen des ersten Zehs vor. Die Häufigkeit bezüglich der Seitenverteilung unterschied sich somit nicht ($p = 0,945$).

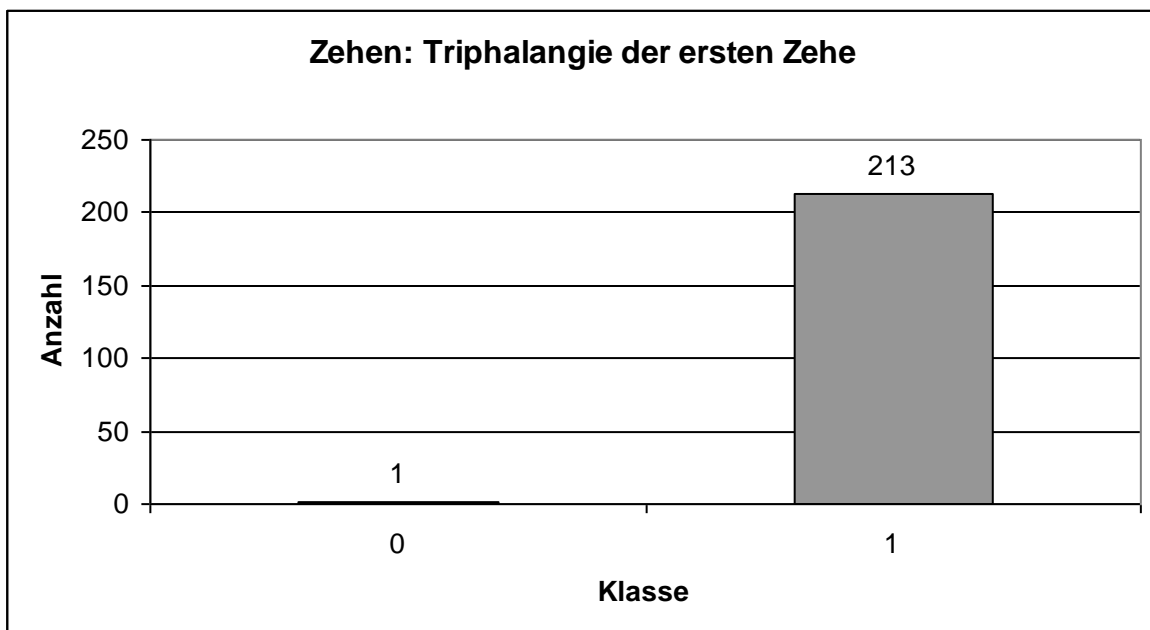


Abb. 22: Absolute Häufigkeitsverteilung der Triphalangi der medial gelegenen Zehe. Klasse 0 = keine Triphalangi; Klasse 1 = Triphalangi

Die Triphalangi der ersten Zehe in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 22 dargestellt. Die universale Testung über beide Klassen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,303$).

Tab. 22: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Triphalangie der ersten Zehe: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Triphalangie der ersten Zehe						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	0	0,00%	1	0,96%	1	0,47%
1	110	100,00%	103	99,04%	213	99,53%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.6.b Anzahl knöcherner Zehen

Die Anzahl der Zehen lag zwischen fünf und sieben pro Gliedmaße. Von 214 ausgewerteten Gliedmaßen waren 143 fünfzehig (66,82 %), 69 sechszehig (32,24 %) und zwei Hinterpfoten wiesen sieben Zehen auf (0,94 %). Pfoten mit sechs Zehen kamen mit 43 Fällen signifikant häufiger linksseitig als mit 26 Fällen rechtsseitig vor ($p = 0,041$). Sieben Zehen traten nur an zwei linken Hintergliedmaßen auf. 51 Ratten hatten beiderseits fünf Zehen, bei 13 Tieren traten beidseitig sechs Zehen auf.

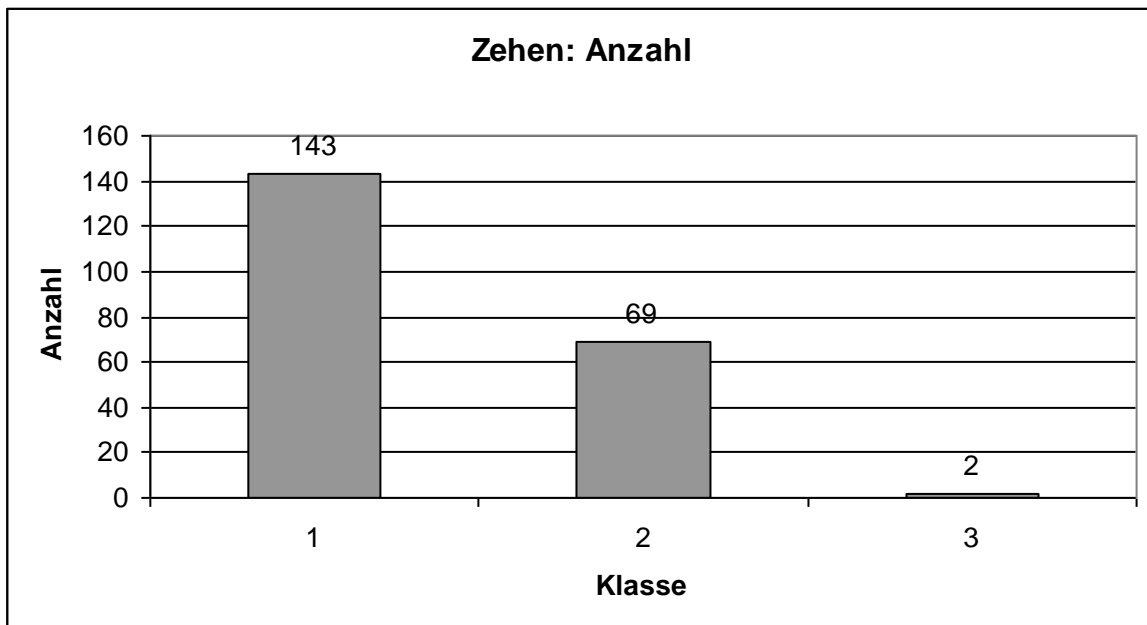


Abb. 23: Absolute Häufigkeitsverteilung der Zehenanzahl pro Hinterpfote (nur Zehen mit Knochenanlage). Klasse 1 = 5 Zehen; Klasse 2 = 6 Zehen; Klasse 3 = 7 Zehen

Die Anzahl der Zehen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 23 dargestellt. Es konnten keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede im Rahmen des universalen Chi-Quadrat-Tests nachgewiesen werden ($p = 0,385$).

Tab. 23: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für die Zehenanzahl: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Anzahl						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
1	73	66,36%	70	67,31%	143	66,82%
2	35	31,82%	34	32,69%	69	32,24%
3	2	1,82%	0	0,00%	2	0,93%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.6.c Anzahl kutaner Zusatzzehen

An neun Gliedmaßen (4,21 %) kam ein zusätzlicher Weichteilzehen ohne Knochenanlage vor, viermal rechts- und fünfmal linksseitig ($p = 0,739$), bei einer Ratte beidseitig. Diese Zehen traten entweder medial als kurzer, häutiger Anhang mit oder ohne Krallen auf, oder aber als rudimentärer Höcker zentral zwischen zweiter und dritter Zehe.

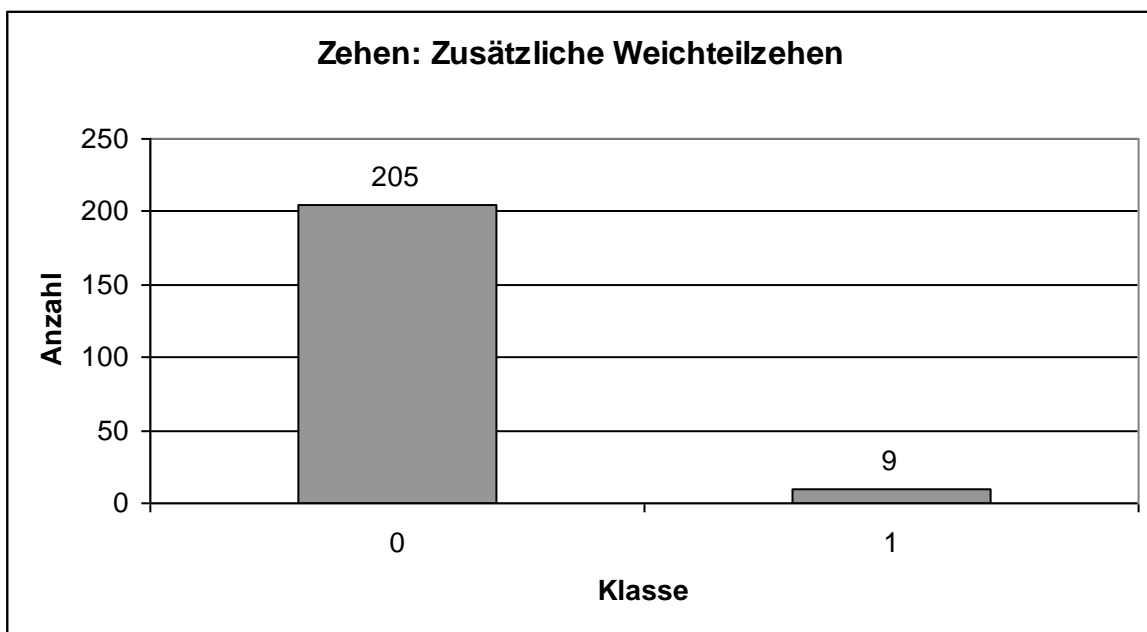


Abb. 24: Absolute Häufigkeitsverteilung zusätzlicher Weichteilzehen pro Hinterpfote. Klasse 0 = 0 Zusatzzehen; Klasse 1 = 1 Zusatzzehen

Das Auftreten zusätzlicher Weichteilzehen in Abhängigkeit vom Geschlecht wird in Tabelle 24 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über beide Klassen ergab keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,349$).

Tab. 24: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für zusätzliche Weichteilzehen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: zusätzliche Weichteilzehen						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	104	94,55%	101	97,12%	205	95,79%
1	6	5,45%	3	2,88%	9	4,21%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.6.d Polydaktylie-Typ, transversale Einteilung

Bei der transversalen Einteilung der Polydaktylien wurden die Zusatzzehen aller Gliedmaßen mit mehr als 5 Zehen berücksichtigt, während die medial liegenden triphalangealen Zehen nicht in diese Klassifikation einbezogen wurden. Von den 73 Zusatzzehen entsprachen 42 (57,53 %) Klasse 1 (Duplikationen der 1. oder 2. Zehe) und 31 (42,47 %) Klasse 2 (Duplikationen der 3. Zehe). Keine untersuchte Ratte wies eine Polydaktylie der 3. Klasse (Duplikationen der 4. oder 5. Zehe) auf. Die Zusatzzehen der beiden siebenzehigen Gliedmaßen konnten bei einer Ratte Klasse 1 (Abb. 27 E) und bei der anderen Ratte Klasse 2 zugeordnet werden. Bezogen auf die Gesamtzahl der beurteilten Gliedmaßen lag zu 19,63 % eine Polydaktylie der Klasse 1 und zu 14,49 % eine Polydaktylie der Klasse 2 vor. Die Klasse-1-Polydaktylie trat mit 30 Fällen links signifikant häufiger als rechts mit 12 Fällen auf ($p = 0,005$). Die Klasse-2-Polydaktylie unterschied sich mit 17 Fällen links und 14 Fällen rechts nicht ($p = 0,59$).

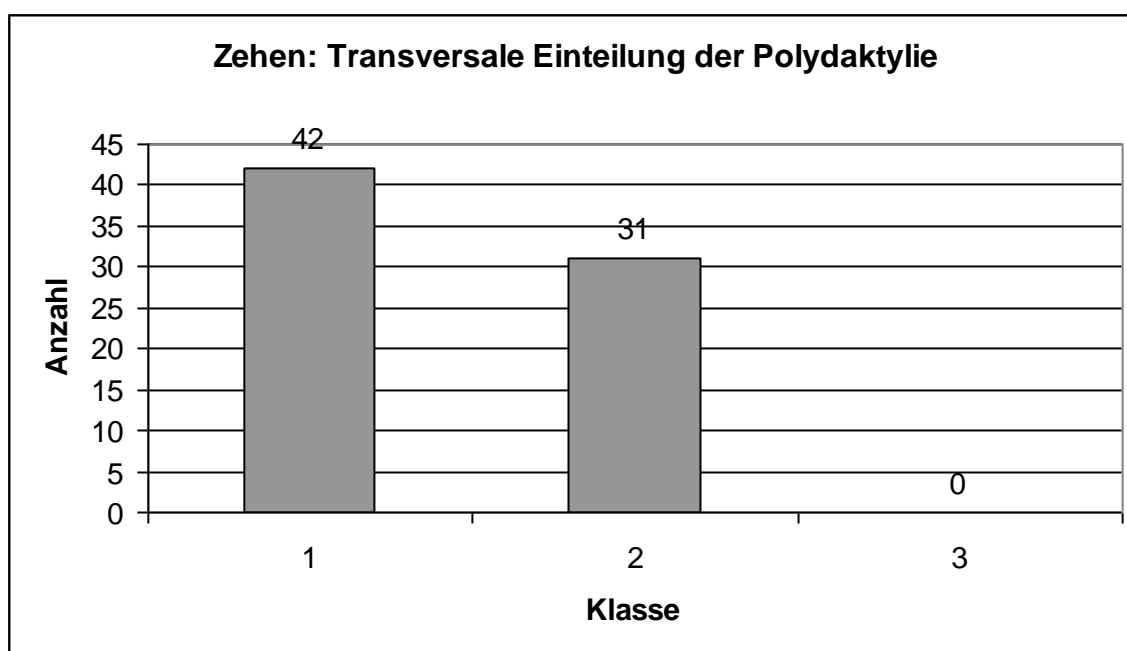


Abb. 25: Absolute Häufigkeitsverteilung der verschiedenen transversalen Polydaktylie-Typen. Klasse 1 = Duplikationen der ersten oder zweiten Zehe; Klasse 2 = Duplikationen der dritten Zehe; Klasse 3 = Duplikationen der vierten oder fünften Zehe

Die Abhängigkeit des transversalen Polydaktylie-Typs vom Geschlecht wird in Tabelle 25 dargestellt. Die Unterschiede zwischen Männchen und Weibchen erwiesen sich beim Chi-Quadrat-Test über alle Klassen als nicht signifikant ($p = 0,914$).

Tab. 25: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für die transversale Einteilung der Polydaktylie: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Transversale Einteilung der Polydaktylie						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	73	65,18%	70	67,31%	143	66,20%
1	23	20,54%	19	18,27%	42	19,44%
2	16	14,29%	15	14,42%	31	14,35%
3	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Summe:	112	100,00%	104	100,00%	216	100,00%

4.1.2.6.e Polydaktylie-Typ, longitudinale Einteilung

Für 43 der Zusatzzehen konnte eine longitudinale Einteilung vorgenommen werden. Bei den 30 nicht beurteilbaren Zehen waren nur Knochenrudimente vorhanden, die

keiner Phalanx zugeordnet werden konnten. Die beurteilten Duplikationen wiesen 42-mal eine distale, 27-mal eine mittlere und 34-mal eine proximale Phalanx auf. In 16 Fällen war ein Metatarsalknochen vorhanden. Es lagen insgesamt sieben verschiedene Kombinationen dieser Knochen bei den Zusatzzehen vor: Kombination 1 (distale und mittlere Phalanx vorhanden) trat in fünf Fällen auf (11,63 %). Es waren 3 linke und 2 rechte Gliedmaßen betroffen (nicht signifikant, $p = 1$). Kombination 2 (distale, mittlere und proximale Phalanx vorhanden) lag in 14 Fällen (32,56 %) bei gleicher Rechts-Links-Verteilung ($p = 1$) vor (Abb. 27 F). Kombination 3 (distale, mittlere und proximale Phalanx sowie Os metatarsale vorhanden) kam siebenmal (16,28 %) vor, viermal links und dreimal rechts ($p = 1$; Abb. 27 D, E). Kombination 4 (distale und proximale Phalanx vorhanden) trat dreimal, ausschließlich linksseitig, auf (6,98 %). Neunmal (20,93 %) lag Kombinationsmöglichkeit 5 (distale und proximale Phalanx sowie Os metatarsale vorhanden) vor, wobei die linke Seite mit acht Fällen signifikant häufiger vertreten war ($p = 0,039$). Kombination 6 (mittlere und proximale Phalanx vorhanden) trat einmal (2,32 %) linksseitig auf. Die distale Phalanx als einziger Knochen (Kombination 7) lag in vier Fällen vor (9,30 %), einmal links- und dreimal rechtsseitig ($p = 0,625$).

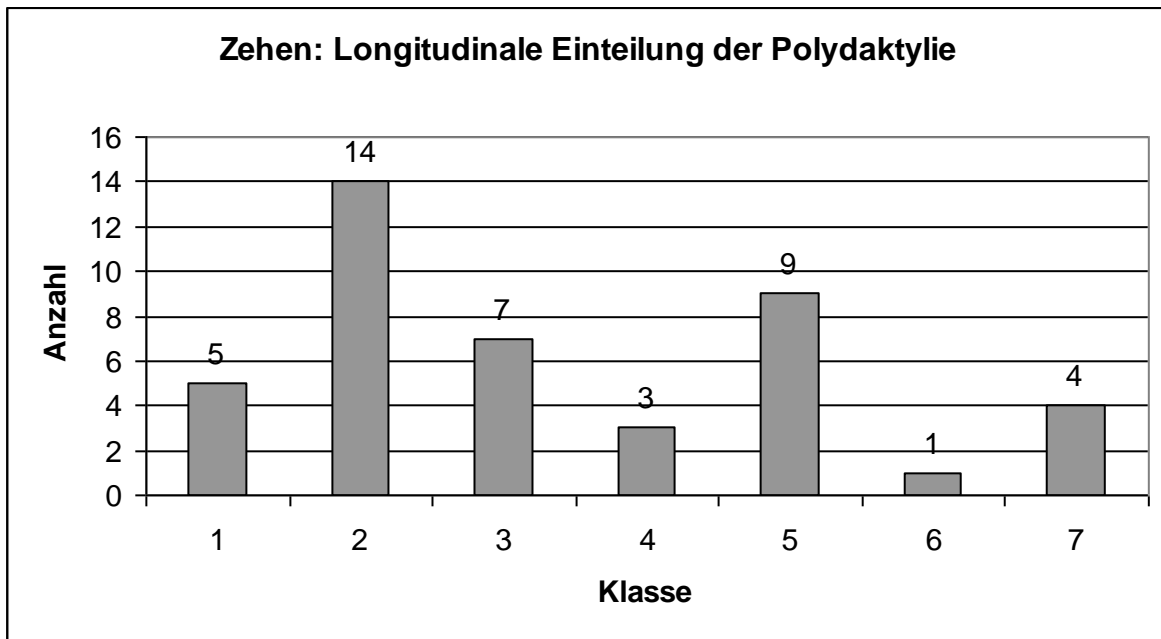


Abb. 26: Absolute Häufigkeitsverteilung der verschiedenen longitudinalen Polydaktylie-Typen. Klasse 1 = distale und mittlere Phalanx vorhanden; Klasse 2 = distale, mittlere und proximale Phalanx vorhanden; Klasse 3 = distale, mittlere und proximale Phalanx sowie Os metatarsale vorhanden; Klasse 4 = distale und proximale Phalanx vorhanden; Klasse 5 = distale und proximale Phalanx sowie Os metatarsale vorhanden; Klasse 6 = mittlere und proximale Phalanx vorhanden; Klasse 7 = nur distale Phalanx vorhanden

Die Abhängigkeit des longitudinalen Polydaktylie-Typs vom Geschlecht wird in Tabelle 26 dargestellt. Es ließ sich kein signifikanter Unterschied anhand eines universalen Chi-Quadrat-Tests nachweisen ($p = 0,782$).

Tab. 26: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für die longitudinale Einteilung der Polydaktylie: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Longitudinale Einteilung der Polydaktylie						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	73	76,04%	70	77,78%	143	76,88%
1	2	2,08%	3	3,33%	5	2,69%
2	8	8,33%	6	6,67%	14	7,53%
3	5	5,21%	2	2,22%	7	3,76%
4	2	2,08%	1	1,11%	3	1,61%
5	3	3,13%	6	6,67%	9	4,84%
6	1	1,04%	0	0,00%	1	0,54%
7	2	2,08%	2	2,22%	4	2,15%
Summe:	96	100,00%	90	100,00%	186	100,00%



Abb. 27: Röntgenbefunde der Digiti: **A)** ohne Befund; **B)** Triphalergie der ersten Zehe (Pfeil); **C)** distale Epiphysenfuge am Os metatarsale primum bei einem Jungtier (Pfeil); **D)** tibiale Polydaktylie (Pfeil), Kombination 3, (Metatarsalknochen unvollständig); **E)** tibiale Polydaktylie (Pfeile) mit sieben Zehen, longitudinal Kombination 3 (Metatarsalknochen unvollständig) **F)** zentrale Polydaktylie (Pfeil), longitudinal Kombination 2 (proximale Phalanx unvollständig). I; V = Digitus primus und quintus

4.1.2.6.f Ossäre Aplasien und Hypoplasien (ausschließlich Zusatzzehen)

Bei acht Gliedmaßen (3,74 %) traten Aplasien oder Hypoplasien von Metatarsal- und Zehenknochen auf (drei rechtsseitig und fünf linksseitig, $p = 0,727$), wobei entsprechende Veränderungen an den Zusatzzehen nicht mit erfasst wurden. Bei vier Tieren lag eine Hypoplasie der proximalen Phalanx der zweiten Zehe (dreimal) bzw. ersten Zehe (einmal) vor. Der Knochen war jeweils verkürzt und verformt, so dass er deltaförmig erschien (Abb. 30 D, E). In zwei dieser Fälle lag im Zusammenhang mit der Hypoplasie eine Syndaktylie (einmal knöchern, einmal häutig) vor. Bei den anderen vier Fällen trat eine teilweise oder vollständige Aplasie des Os metatarsale primum in Zusammenhang mit hypoplastischen Phalangen auf (Abb. 30 F). Ein Tier war davon beidseitig betroffen.

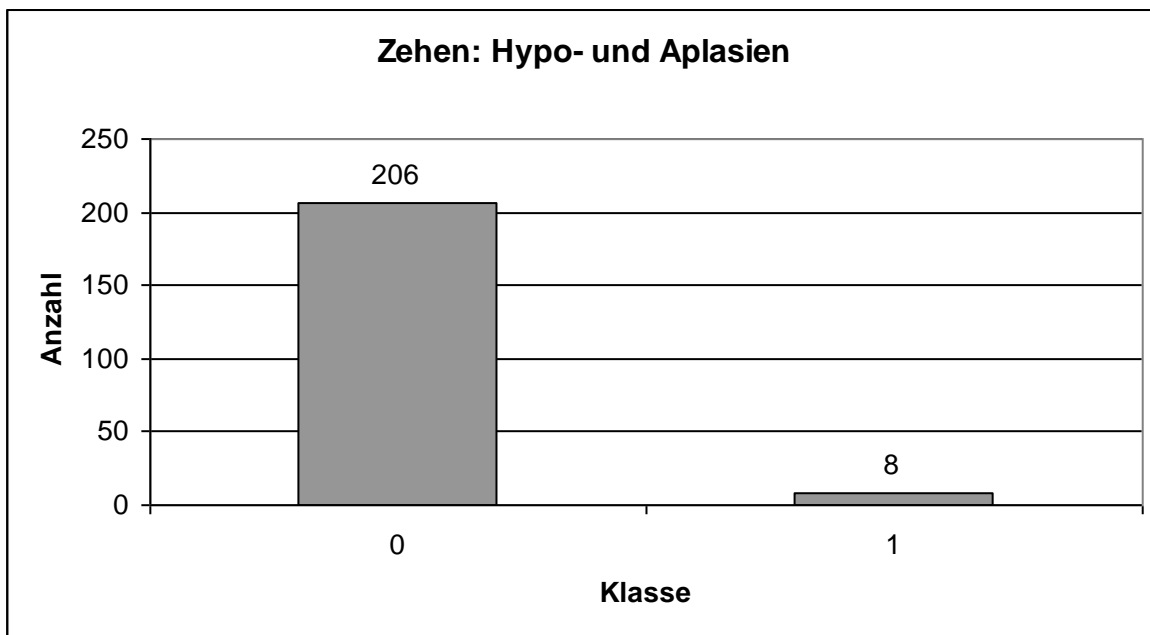


Abb. 28: Absolute Häufigkeitsverteilung von Hypo- und Aplasien der Metatarsal- und Zehenknochen (ausgenommen Zusatzzehen). Klasse 0 = keine Hypo-/Aplasien; Klasse 1 = Vorkommen von Hypo-/Aplasien

Die Abhängigkeit des Auftretens von Hypo- und Aplasien der Metatarsal- und Zehenknochen vom Geschlecht wird in Tabelle 27 dargestellt. Der Chi-Quadrat-Test über beide Klassen ergab hier keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,174$).

Tab. 27: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Hypo- und Aplasien der Metatarsal- und Zehenknochen (ausgenommen Zusatzzehen): Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Hypo- und Aplasien						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	104	94,55%	102	98,08%	206	96,26%
1	6	5,45%	2	1,92%	8	3,74%
Summe:	110	100,00%	104	100,00%	214	100,00%

4.1.2.6.g Ossäre Syndaktylie

Bei 213 beurteilbaren Hinterextremitäten traten 15-mal (7,04 %) Synostosen verschiedener Knochenanteile der Zehenstrahlen auf. Hierbei handelte es sich in neun Fällen um Verschmelzungen von Knochenanteilen der Zusatzzehen mit einer benachbarten Zehe (Abb. 30 B), sechsmal traten Synostosen unabhängig von einer Polydaktylie auf (Abb. 30 C). Bis auf einen Fall, bei dem alle drei Phalangen zweier Zehen von der Verschmelzung betroffen waren, traten die Synostosen nur beschränkt auf bestimmte Knochen oder Knochenabschnitte auf. Die Metatarsalia waren mit sieben Fällen am häufigsten betroffen, proximale Phalangen waren dreimal, mittlere Phalangen viermal und distale Phalangen zweimal ganz oder teilweise verschmolzen. Dabei führten die Verschmelzungen in den meisten Fällen zu Verformungen wie verkürzte oder abgespreizte Zehen, z. B. bei Y-förmigen Metatarsalknochen (Abb. 21 C), die in der proximalen Hälfte verschmolzen waren (Vorkommen dreimal). Am häufigsten kamen mit zehn Fällen Fusionen des ersten mit dem zweiten Strahl vor, während in vier von 15 Fällen der zweite Strahl und in einem Fall der dritte Strahl, jeweils zusammen mit einer duplizierten Zehe, betroffen waren. Die Synostosen traten achtmal rechts- und siebenmal linksseitig auf ($p = 0,796$), wobei jeweils nur eine Seite betroffen war.

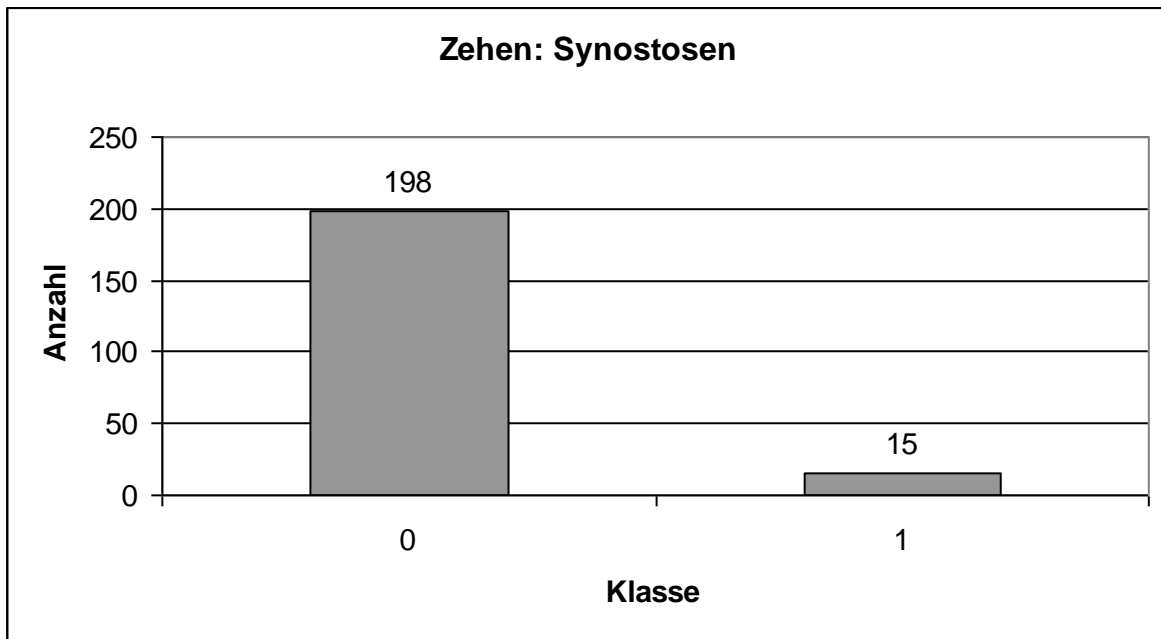


Abb. 29: Absolute Häufigkeitsverteilung von Synostosen der Metatarsal- und Zehenknochen. Klasse 0 = keine Synostosen; Klasse 1 = Vorkommen von Synostosen

Die Abhängigkeit des Auftretens von Verschmelzungen der Zehenknochen vom Geschlecht wird in Tabelle 28 dargestellt. Hier ließ sich anhand der Testung über beide Klassen kein signifikanter Unterschied nachweisen ($p = 0,862$).

Tab. 28: Geschlechtsabhängigkeit der Beurteilungsklassen für Synostosen der Zehenknochen: Absolute Häufigkeiten und Spaltenprozent

Zehen: Synostosen						
Klasse:	betroffene Gliedmaßen der Männchen		betroffene Gliedmaßen der Weibchen		Summe	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
0	101	92,66%	97	93,27%	198	92,96%
1	8	7,34%	7	6,73%	15	7,04%
Summe:	109	100,00%	104	100,00%	213	100,00%

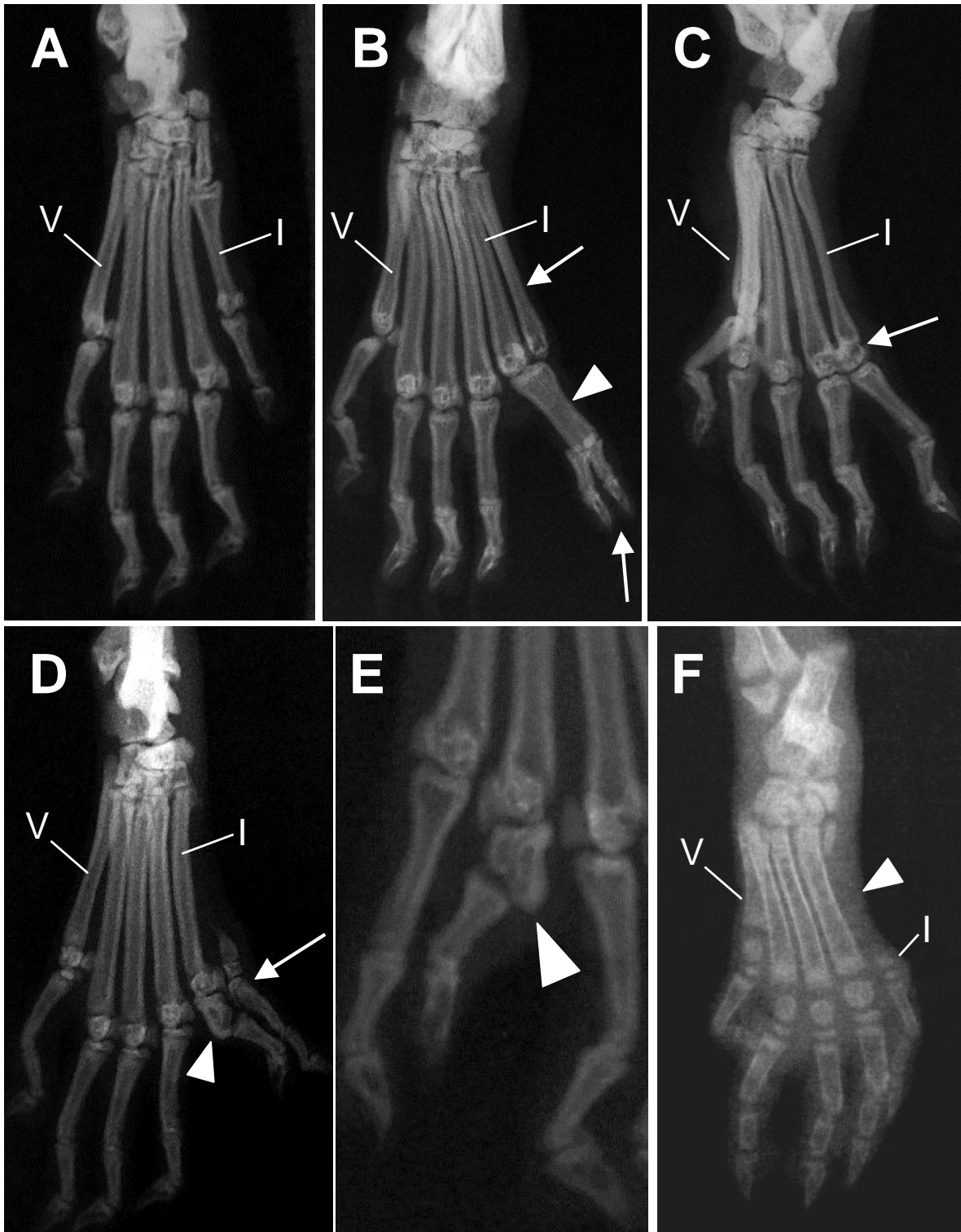


Abb. 30: Weitere Röntgenbefunde der Digiti: **A)** ohne Befund; **B)** tibiale Polydaktylie (Pfeil) mit Syndaktylie der proximalen Phalangen (Pfeilspitze); **C)** Syndaktylie der distalen Metatarsalepiphysen der ersten und zweiten Zehe (Pfeil); **D)** tibiale Polydaktylie (Pfeil) und deltaförmige Hypoplasie der proximalen Phalanx der ersten Zehe (Pfeilspitze); **E)** deltaförmige Hypoplasie einer proximalen Phalanx, vergrößert (Pfeilspitze); **F)** unvollständige Aplasie des Os metatarsale primum (Pfeilspitze). I, V = Digitus primus, quintus

4.2 Vererbung

4.2.1 F₁-Generation

Aus der Verpaarung LEW (weiblich) x Shoe (männlich) gingen in der F₁-Generation 11 Nachkommen (2 Männchen, 9 Weibchen) ohne Fehlbildungen hervor. Die F₁-Generation aus Shoe (weiblich) x LEW (männlich) bestand aus 14 Ratten (9 Männchen, 5 Weibchen) ohne jegliche Fehlbildungen (s. Tab. 29). Somit war die F₁-Generation zu 100 % frei von PLS.

Tab. 29: Anzahl der aus den reziproken Kreuzungen hervorgegangenen Nachkommen, aufgeführt nach Geschlecht und Befund

	F ₁ aus LEW (w) x Shoe (m):			F ₁ aus Shoe (w) x LEW (m):			insgesamt:
	m	w	Summe:	m	w	Summe:	
o.B.	2	9	11	9	5	14	25
PLS	0	0	0	0	0	0	0
Summe:	2	9	11	9	5	14	25

o. B. = ohne Befund; PLS = Polydaktylie-Luxations-Syndrom; m = männlich; w = weiblich

4.2.2 N₂-Generation

Bei der reziproken Rückkreuzung kamen in der N₂-Generation aus der Verpaarung LEW x Shoe 148 und aus der Verpaarung Shoe x LEW 218 Ratten zur Auswertung. Die Tierzahlen pro Gruppe einschließlich Befundung lassen sich aus Tabelle 30 entnehmen. Für die Testung wurde der Chi-Quadrat-Test mit den erwarteten Werten für einen rezessiven Erbgang verwendet (Abb. 4).

In der N₂-Generation aus der Verpaarung LEW x F₁ sowie F₁ x LEW waren alle Nachkommen (n = 147) frei von PLS (100 %, p = 1, keine signifikante Abweichung). Aus den Rückkreuzungen auf den Shoe-Stamm (n = 219) gingen insgesamt 109 Nachkommen (49,77 %) ohne Befund und 110 Nachkommen (50,23 %) mit PLS hervor, was bei einem erwarteten Spaltungsverhältnis von 1 : 1 keinen signifikanten Unterschied ergab (p = 0,946).

Ergebnisse

Tab. 30: Anzahl der aus den reziproken Rückkreuzungen hervorgegangenen Nachkommen, aufgeführt nach Geschlecht und Befund

	N ₂ aus LEW (w) x Shoe (m):			N ₂ aus Shoe (w) x LEW (m):			insgesamt:
	m	w	Summe:	m	w	Summe:	
	F₁ x LEW:			F₁ x LEW:			
o.B.	14	17	31	23	26	49	80
PLS	0	0	0	0	0	0	0
	F₁ x Shoe:			F₁ x Shoe:			
o.B.	10	12	22	13	16	29	51
PLS	11	15	26	7	12	19	45
	LEW x F₁:			LEW x F₁:			
o.B.	14	11	25	23	19	42	67
PLS	0	0	0	0	0	0	0
	Shoe x F₁:			Shoe x F₁:			
o.B.	10	7	17	18	23	41	58
PLS	11	16	27	19	19	38	65
Summe:	70	78	148	103	115	218	366

o. B. = ohne Befund; PLS = Polydaktylie-Luxations-Syndrom; m = männlich; w = weiblich

Bei der Rückkreuzung auf Merkmalsträger in der N₂-Generation wurden zur Testung der Aufspaltung in beiden Geschlechtern die Gruppen der Männchen und Weibchen zusammengefasst (s. Tab. 31). Unter allen männlichen Nachkommen (n = 99) der Shoe-Rückkreuzung waren 51 Tiere (51,52 %) ohne Befund und 48 Tiere (48,48 %) wiesen PLS auf (p = 0,763, nicht signifikant). Unter den Weibchen (n = 120) kamen 58 (48,33 %) Tiere ohne und 62 Tiere (51,67 %) mit Veränderungen vor (p = 0,715, nicht signifikant).

Ergebnisse

Tab. 31: Vergleich der beobachteten Tierzahlen aller Männchen und Weibchen der N₂-Generation aus den Shoe-Rückkreuzungen mit den erwarteten Werten für einen autosomal rezessiven Erbgang (Chi-Quadrat-Test)

	alle Männchen der N ₂ -Generation:			alle Weibchen der N ₂ -Generation:		
Phänotyp	beobachtete Tieranzahl	erwartete Tieranzahl	p-Wert	beobachtete Tieranzahl	erwartete Tieranzahl	p-Wert
o.B.	51	49,5	0,763	58	60	0,715
PLS	48	49,5		62	60	
Summe:	99	99		120	120	

o. B. = ohne Befund; PLS = Polydaktylie-Luxations-Syndrom

5 DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die spontan aufgetretenen Fehlbildungen der Hintergliedmaßen bei Laborratten des Stammes Shoe:WIST(Shoe) hinsichtlich ihrer Morphologie und Vererbung zu charakterisieren und mit entsprechenden Erkrankungen des Menschen sowie bereits existierenden Tiermodellen zu vergleichen. Zur morphologischen Beurteilung der Fehlbildungen wurden Röntgenbilder in verschiedenen Ebenen angefertigt und die einzelnen Gliedmaßenabschnitte anhand von eigens entwickelten Klassifikationen ausgewertet. Zur Analyse des Erbgangs wurden reziproke Kreuzungen und Rückkreuzungen mit Lewis-Ratten durchgeführt.

5.1 Morphologie

5.1.1 Methodik

Für die morphologischen Untersuchungen wurden komplette Würfe aus mehreren Generationen sowohl der Inzucht- als auch aus einigen der Rückkreuzungsverpaarungen verwendet. Da bei der Auswahl der Zuchtpaare nicht hinsichtlich unterschiedlicher Merkmalsausprägungen selektiert wurde und bis auf wenige Ausnahmen komplette Würfe aus mehreren Generationen sowie einige aus den positiven Rückkreuzungsgruppen untersucht wurden, kann bei der Anzahl von insgesamt 107 Tieren und somit 214 untersuchten Gliedmaßen von einer repräsentativen Verteilung der Merkmals-Ausprägungen ausgegangen werden. Die Geschlechterverteilung war mit 55 untersuchten Männchen und 52 Weibchen ausgeglichen.

Die mittels Mammografiekassetten und -filmen angefertigten Röntgenaufnahmen ließen bis auf wenige Ausnahmen die genaue Differenzierung der Knochen und detaillierte Befundung der knöchernen Veränderungen zu. In einigen Fällen konnten einzelne Strukturen aufgrund von Lagerungsproblemen durch Fehlstellungen oder von noch nicht verknöcherten bzw. zu klein ausgebildeten Knochen bei Jungtieren nicht beurteilt werden. Durch die laterolateralen Übersichtsaufnahmen der ganzen Tiere konnten weitere skelettale Fehlbildungen ausgeschlossen werden. Die

kraniokaudale Beckenaufnahme wurde für einen Überblick über die kompletten Hintergliedmaßen herangezogen. Hier konnten neben der Beurteilung von Hüftgelenken und Femora die Untersuchung auf Patellaverlagerung durchgeführt und ein Überblick über eventuelle Fehlstellungen, z. B. im Rahmen von Luxationen des Tarsokruralgelenks, gewonnen werden. Für die Darstellung solcher hochgradigen Fehlbildungen des Zeugopodiums waren im Anschluss häufig weitere Aufnahmen bei unterschiedlicher Gliedmaßenlagerung notwendig, um die beteiligten Knochen komplett beurteilen zu können. Die Tarsal-, Metatarsal- und Zehenknochen konnten bei korrekter dorsoplantarer Projektion der Hinterpfoten gut dargestellt und ausgewertet werden. Die Aufnahmen der Hinterbeine im mediolateralen Strahlengang ermöglichten es vor allem, Kniegelenke, Patellagröße und Unterschenkelknochen, aber auch Form und Stellung von Talus und Calcaneus zu beurteilen.

Durch die selbst erstellten, teilweise von Klassifizierungssystemen für den Menschen abgeleiteten Beurteilungsklassen konnten das Vorkommen und die Häufigkeitsverteilung verschiedener Ausprägungen von insgesamt 18 Merkmalen qualitativ ausgewertet werden. Dabei handelte es sich statistisch betrachtet vorwiegend um Nominalskalen. Nur einige Merkmale, die die Knochenverformungen im Bereich des Tarsus und Metatarsus betrafen, konnten in Form einer Rangfolge von gering- bis mittel- bzw. hochgradig skaliert werden.

Alle Merkmale wurden zudem auf Geschlechtsabhängigkeit und die einzelnen Klassen auf ihre Rechts-Links-Verteilung geprüft.

5.1.2 Röntgenbefunde der einzelnen Gliedmaßenabschnitte

5.1.2.1 Beckengürtel und Oberschenkel

Es konnten bei keinem Tier Fehlbildungen proximal des Zeugopodiums festgestellt werden. Da auch sonst keine weiteren Knochenanomalien nachgewiesen werden konnten, handelt es sich bei den Skelettfehlbildungen der hier untersuchten Ratten um einen Symptomenkomplex, der sich ausschließlich auf Zeugo- und Autopodium der Hinterextremitäten beschränkt. Im Vergleich mit anderen Rattenmodellen stimmt dies mit der Beschreibung des Ausgangsstammes der *Ix/Ix*-Ratten (KREN, 1975)

überein, wohingegen Ratten mit *pd/pd*- und *Dpl*-Mutationen zusätzlich Veränderungen des Stylopodiums, z. B. in Form von Verdickungen des Femur, aufweisen können. Während bei allen Rattenmodellen gleichermaßen die Hintergliedmaßen betroffen sind, konnte bei den Mutationen *po*, *pd*, *Dpl* sowie in Abhängigkeit vom genetischen Hintergrund auch bei *lx* eine zusätzliche Beteiligung der Vordergliedmaßen nachgewiesen werden (AOYAMA et al., 1991; BILA und KREN, 1978; KANEDA et al., 1989; KREN, 1975). Die von AOYAMA et al. (1991) beschriebene *pl*-Mutation führte außerdem bei den meisten der Tiere zu Wirbelsäulendeformationen.

5.1.2.2 Patella

Nur bei 5 % der untersuchten Gliedmaßen konnte als am weitesten proximal vorkommende Veränderung eine Hypoplasie oder Dislokation der Patella festgestellt werden. Beim Menschen werden vor allem im Rahmen von kongenitalen Femurdefekten und Fibulahemimelien sowohl Patellahypo- und -aplasien, als auch Patellahochstand, -subluxationen und Luxationen beschrieben. Die Fibulahemimelie betrifft zumeist proximale Fibulastrukturen in Form von Hypo- oder Aplasien, die eine Valgusstellung des Knies bedingen und in deren Zusammenhang auch Verformungen der Tibia auftreten können (ACHTERMANN und KALAMCHI, 1979; HEFTI, 2008). Im Gegensatz dazu lagen bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten Anomalien im distalen Bereich der Tibia und in geringerem Maß auch der Fibula vor, während die proximalen Strukturen unverändert erschienen. Geht man davon aus, dass Hypoplasien und Fehlstellungen der Kniescheibe im Rahmen von Unterschenkelanomalien wie der Fibulahemimelie durch die Fehlstellung entstehen, würde sich der geringe Anteil bei den hier untersuchten Ratten aufgrund der fehlenden proximalen Veränderungen des Zeugopodiums erklären. In der Literatur zu den bereits genannten Polydaktylie-Rattenmodellen lassen sich keine Angaben zu Veränderungen der Patellae finden.

5.1.2.3 Tibia und Fibula

Die parallel stehenden Unterschenkelknochen Tibia und Fibula sind sowohl bei der Ratte als auch beim Menschen unterschiedlich stark ausgeprägt. Beim Menschen

sind die beiden parallel stehenden Knochen proximal über etwa zwei Drittel durch die Membrana interossea cruris und im distalen Bereich straff durch eine Syndesmose miteinander verbunden. Tibia und Fibula der Ratte hingegen weisen unterhalb des proximalen Gelenks über zwei Drittel ihrer Länge ein weites Spatium interosseum cruris auf, verschmelzen dann jedoch im distalen Drittel knöchern über einige Millimeter, um im Bereich der Malleoli wieder leicht zu divergieren (BETZ et al., 2001; CHIASSON, 1988; HEBEL und STROMBERG, 1986; KÖPF-MAIER, 2000).

Die Anomalien von Tibia und Fibula wurden für die Beurteilung in fünf Klassen eingeteilt. Die geringgradigsten Fehlbildungen wurden in Klasse 1 erfasst und traten mit 50 % der ausgewerteten Unterschenkelknochen am häufigsten auf. Bei ihnen lag eine Diastase der beiden Knochen in Zusammenhang mit einer verdickten Fibula und zumeist umfangreduzierten Tibia vor, wobei die Knochenform weitgehend erhalten war. Auch in den Klassen 2 bis 5 waren Tibia und Fibula stets getrennt, hier kamen jedoch weitere Veränderungen hinzu. So wurden im Vergleich zu Klasse 1 graduell stärkere Veränderungen in Form von Krümmungen und Verkürzungen beider Unterschenkelknochen der Klasse 2 zugeteilt, die mit 16 % die zweitgrößte Gruppe umfasste. Die Klassen 3 bis 5 beinhalteten hingegen jeweils hochgradige Veränderungen, die stets eine deutliche Fußfehlstellung zur Folge hatten. In Klasse 3 wurden distale Tibiaaplasien erfasst, die bei 4 % der untersuchten Gliedmaßen vorlagen. Tibiadefekte, die im Bereich der Diaphyse am Übergang vom mittleren zum distalen Drittel auftraten, wurden der Klasse 4 zugeteilt und kamen bei 5 % der Gliedmaßen vor. Bei beiden Klassen war die Fibula verformt und verdickt. In Klasse 5 wurden Gliedmaßen mit einem Knick oder einer hochgradigen Krümmung sowohl der Tibia als auch der Fibula erfasst, wovon 6 % der untersuchten Extremitäten betroffen waren.

5.1.2.3.a Kongenitale Tibiahemimelie

Die Veränderungen des Zeugopodiums können zusammenfassend in die Klasse der Defektmissbildungen der Tibia eingeordnet werden. Beim Menschen gehören die so genannte tibiofibuläre Diastase sowie Tibiahypoplasien und -aplasien zum Krankheitsbild der kongenitalen Tibiahemimelie, einem Längsdefekt. Die häufig

verwendete Klassifikation von KALAMCHI und DAWE (1985) unterteilt die Tibiahemimelie in drei Klassen, von denen die mildeste Form (Typ III) eine Dysplasie der distalen Tibia mit Diastase sowie Varusstellung des Fußes aufweist. Am seltensten tritt eine Hypoplasie der Tibia mit Fehlen der distalen Hälfte auf (Typ II), während bei Typ I eine komplette Aplasie der Tibia mit Verkürzung und Verformung des betroffenen Unterschenkels sowie hochgradiger Fußfehlstellung vorliegt (HEFTI, 2008). Das Klassifizierungssystem nach JONES et al. (1978) führt als zusätzliche Klasse eine proximale Tibiaaplasie auf, die von KALAMCHI und DAWE (1985) nicht erfasst wurde und deren Vorkommen in der Literatur unterschiedlich häufig angegeben wird (DEVITT et al., 2000; SCHOENECKER et al., 1989). In einem jüngeren Klassifizierungssystem wird die Tibiahemimelie aufgrund modernerer Diagnostikverfahren auch unter Berücksichtigung noch nicht ossifizierter Strukturen verfeinert und dadurch in insgesamt sieben Klassen mit fünf weiteren Unterklassen unterteilt (WEBER, 2008). Zwei weitere Typen, die bifokale Tibiaaplasie sowie die Tibiaagenesie mit doppelter Fibula, kommen hier zu den bereits beschriebenen hinzu.

Bei den Shoe:WIST-Ratten entsprachen die Klassen 1 und 3 morphologisch der Tibiahemimelie des Menschen. Klasse 2 könnte aufgrund der tibiofibulären Diastase ebenfalls hier eingeordnet werden. Da die Tibiae in dieser Klasse allerdings keine Reduktionstendenz aufwiesen, sondern in der Regel verdickt waren, entsprachen sie nicht der beim Menschen mit der Tibiahemimelie einhergehenden Tibiahypoplasie. Während bei den älteren humanen Klassifikationen selbst bei der schwächsten Klasse durch die tibiofibuläre Diastase distale Tibiasubluxationen und proximale Fibulaluxationen beschrieben werden, die deutliche klinische Symptome hervorrufen, traten solche Veränderungen bei den Rattengliedmaßen in Klasse 1 nicht auf. Die Aplasien in Klasse 3 beschränkten sich zudem auf die distale Tibia, so dass Typ 3 der Jones-Klassifikation (proximale Tibiaaplasie) und Typ 5 der Weber-Klassifikation (bifokale Aplasie) bei den Ratten nicht vorkam. In den älteren Klassifikationen werden die distalen Tibiaaplasien beim Menschen in der Regel so beschrieben, dass lediglich der proximale Anteil der Tibia auf den Röntgenaufnahmen sichtbar ist, während bei den hier untersuchten Ratten proximale und mittlere Knochenabschnitte

vorhanden waren und sich die Aplasien somit auf das distale Ende beschränkten (JONES et al., 1978; KALAMCHI und DAWE, 1985). Diese Diskrepanz könnte jedoch auf der Tatsache beruhen, dass die humanen Klasseneinteilungen auf Röntgenaufnahmen von Neugeborenen beruhen, die ausschließlich die bereits ossifizierten Strukturen erfassten. Bei der präziseren Klassifikation von WEBER (2008) werden hingegen auch die Knorpelanlagen der Tibia erfasst, so dass hier auch beim Menschen Diastasen ohne Luxationen sowie distale Aplasien, die mit denen der Shoe:WIST-Ratten vergleichbar sind, vorgestellt werden. Eine komplette Agenesie der Tibia lag bei keiner der untersuchten Rattengliedmaßen vor. Verglichen mit der Tibiahemimelie des Menschen konnten hier also nur zwei von insgesamt sieben möglichen Klassen nachgewiesen werden.

Auch die Häufigkeitsverteilung unterscheidet sich von der beim Menschen. In Untersuchungen zum Vorkommen der verschiedenen Hemimelietypen beim Menschen tritt übereinstimmend die komplette Tibiaaplasie bzw. -agenesie mit 44 bis 62 % am häufigsten auf, gefolgt von der distalen Tibiaaplasie mit 15 bis 42 %, während die milden Formen mit tibiofibulärer Diastase mit 5 bis 14 % im menschlichen Untersuchungsgut den geringsten Anteil darstellen (JONES et al., 1978; KALAMCHI und DAWE, 1985; SCHÖNECKER et al., 1989; WEBER, 2008). Bei den Shoe:WIST-Ratten kam von allen Unterschenkel-Fehlbildungen die mildeste Form am häufigsten vor. Die Tatsache, dass hier nur zwei vergleichbare Klassen sowie neben den der Tibiahemimelie entsprechenden Anomalien noch andere Formen von Fehlbildungen auftraten, lässt einen direkten Vergleich mit den genannten Zahlen jedoch als ungeeignet erscheinen. Zudem lässt sich nicht sicher nachvollziehen, zu welchem Anteil es sich bei den menschlichen Fällen tatsächlich um genetisch bedingte Fehlbildungen handelt, da vor allem bei den älteren Untersuchungen auch teratogene Auslöser wie Thalidomid ursächlich in Frage kommen.

Tibiahemimelien sind beim Menschen zu einem hohen Anteil mit weiteren kongenitalen Anomalien assoziiert. Die Untersuchungen von KALAMCHI und DAWE (1985) ergaben bei zwei Drittel der untersuchten Kinder zusätzliche Fehlbildungen, die am häufigsten die Hände, den kontralateralen Fuß, aber auch andere

Organsysteme betrafen. Die assoziierten Gliedmaßenfehlbildungen reichen von Defekten wie Femurhypoplasien und Oligodaktylien bis hin zu Duplikationen wie Diplopodien, doppelten Fibulae und präaxialen Polydaktylien (JONES et al., 1978; SCHÖNECKER et al., 1989; WEBER, 2008). Als zusätzliche Missbildungen können unter anderem Kryptorchismus, Hernien, Herzerkrankungen und Wirbelsäulen-anomalien wie die Skoliose vorkommen (KALAMCHI und DAWE, 1985). Ein eigenes Krankheitsbild stellt das „Triphalangeal-Thumb-Polysyndactyly-Syndrome“ (TPTPS) dar, das autosomal dominant mit sehr variabler Expression vererbt wird und ebenfalls mit Tibiahypo- und -aplasien assoziiert sein kann. Im Falle solcher Hemimelien wird der Fehlbildungskomplex von einigen Autoren getrennt vom TPTPS betrachtet, was auch durch die eigenständige Bezeichnung „Tibial Hemimelia-Polysyndactyly-Triphalangeal-Thumb-Syndrome“ (THPTTS) ausgedrückt wird. Jüngere Untersuchungen lassen vermuten, dass es sich genetisch um dieselbe Erkrankung handelt (AGARWAL et al., 1996; KANTAPUTRA und CHALIDAPONG, 2000; LAMB et al., 1983; SUN, 2008). Auch bei den betroffenen Shoe:WIST-Ratten traten neben Tibiahemimelien weitere Fehlbildungen, vorwiegend in Form von Polydaktylien, auf. Diese betrafen ausschließlich die distalen Abschnitte der Hintergliedmaßen, während andere Skelettstrukturen oder Organsysteme nicht von sichtbaren Fehlbildungen betroffen waren.

Kren (1975) beschreibt bei den von ihm untersuchten *lx/lx*-Ratten ebenfalls Fibulaverdickungen, Diastasen von Tibia und Fibula sowie Tibiahemimelien in unterschiedlichen Ausprägungsgraden, die zu Luxationen des Talokruralgelenkes führen. Die Häufigkeit des Auftretens von Luxationen ist vom genetischen Hintergrund abhängig, so traten bei der Rückkreuzung auf den Rattenstamm BN (Brown Norway Rat) mehr Luxationen auf als auf LEW-Hintergrund. Bei der Beschreibung des „Dominant polydactyly-luxate syndrome“ (*Dpl*) wird nur kurz auf die morphologischen Veränderungen des Zeugopodiums eingegangen. Hier scheinen vor allem Verdickungen, Separation und Krümmungen von Tibia und Fibula im Vordergrund zu stehen, ohne dass es einen direkten Hinweis auf Tibiahemimelien gibt (BILA und KREN, 1978; BILA et al., 1980). Die von KANEDA et al. (1989) untersuchten *pd/pd*-Ratten unterscheiden sich deutlich von den Shoe:WIST-Ratten

hinsichtlich der Morphologie der Tibia. Zwar traten bei ihnen ebenfalls Verkürzungen, Verdickungen und Krümmungen auf, es lagen jedoch keine Tibiadeфекte sondern Verdickungen und Bi- bzw. Trifurkationen der distalen Tibia vor, so dass hier von inkompletten Duplikationen in Zusammenhang mit den vorliegenden Polydaktylien ausgegangen wird.

Wie in Kapitel 2, Tabelle 7 dargestellt, existieren bereits verschiedene Mausmodelle, die mit Hemimelien der Tibia einhergehen. Im Gegensatz zu den Shoe:WIST-Ratten werden diese Modelle hinsichtlich des Erbgangs meist als semidominant beschrieben, d. h. homozygote und heterozygote Mäuse weisen unterschiedlich stark ausgeprägte Symptome auf, zum Teil wirkt sich die Homozygotie auch letal aus (LETTICE et al., 1999; MASUYA et al., 1997). Bei einigen Modellen tritt eine Hemimelie nur bei homozygoten Individuen auf und es können zusätzlich die Vorderbeine in Form einer Radiushemimelie betroffen sein (CHAN et al., 1995; SHARPE et al., 1999). Neben partieller oder kompletter Aplasie bzw. Agenesie der Tibia mit daraus folgender Luxation liegen immer auch Zehenanomalien vor, die von Oligo- bis hin zu Polydaktylien eine große Variabilität aufweisen (LETTICE et al., 1999). Häufig treten bei diesen Mausmodellen zudem zusätzliche, zum Teil letale, viszerale Organmalformationen auf. Ein Vorteil der Shoe:WIST-Ratten als Modell für die Tibiahemimelie kann darin gesehen werden, dass die Merkmale rezessiv vererbt werden, die Mutation sich nicht letal auswirkt und Fehlbildungen rein auf die, in diesem Fall hinteren, Gliedmaßen beschränkt sind, so dass für weitere Untersuchungen keine in der Regel erheblich aufwändigere Zucht mit heterozygoten Tieren notwendig wäre.

5.1.2.3.b Kongenitale Tibiakrümmung und -pseudarthrose

Die Klassen 2, 4 und 5 wiesen als morphologische Gemeinsamkeit die Lokalisation der Hauptveränderungen (Tibiaverformungen und -defekte) auf, die sich im Bereich des distalen Drittels oder im Übergang des mittleren zum distalen Drittel der Tibia und gegebenenfalls auch der Fibula befanden. Während die der Klasse 2 zugeordneten Gliedmaßen Verkrümmungen sowohl in leichten Fällen nach kranial als in schwereren Fällen auch nach medial oder lateral aufweisen konnten, lag bei

Klasse-5-Veränderungen ein regelrechter Knick der Tibia nach lateral (83 %) bzw. medial (17 %), mit begleitendem Knick oder Krümmung der Fibula, vor. Bei Veränderungen der Klasse 4 trat ein Defekt auf vergleichbarer Höhe der Tibia auf, der eine Subluxation oder Luxation des Talotibialgelenks zur Folge hatte. Interessanterweise artikuliert in den Fällen einer Luxation die verdickte und nach lateral gekrümmte oder geknickte Fibula mit dem Talus, wenngleich durch die Inkongruenz kein funktionelles Gelenk vorlag.

Beim Menschen werden hauptsächlich zwei Typen der so genannten Tibiakrümmung beschrieben, von denen die kongenitale anterolaterale Krümmung häufiger vorkommt. Sie tritt meistens als erstes Symptom im Rahmen der so genannten kongenitalen Tibiapseudarthrose auf, welche in 40 - 90 % der Fälle mit einer Typ-1-Neurofibromatose einhergeht (IPPOLITO et al., 2000). Neben der anterolateralen Tibiakrümmung weisen betroffene Kinder zumeist eine Valgusstellung des Sprunggelenks und zusätzlich häufig eine Fraktur der distalen Fibula auf (CRAWFORD und SCHORRY, 2006). Es werden dysplastische, zystische und sklerotische Typen der Tibiapseudarthrose beschrieben (HEFTI, 2008). Histopathologisch stellt sie sich als Folge einer Dysplasie des Periosts dar, wodurch eine periostale Minderdurchblutung eine normale Frakturheilung verhindert und eine Pseudarthrose resultiert (IHME et al., 2004). Neben der anterolateralen Krümmung werden beim Menschen vereinzelt Fälle einer kongenitalen posteromedialen Verkrümmung zwischen mittlerem und distalen Drittel der Tibia, die mit Unterschenkelverkürzung und häufig einem so genannten Hackenfuß (Pes calcaneus) einhergeht, beschrieben. Sie tritt bis auf Einzelfälle nicht in Zusammenhang mit einer Neurofibromatose auf, hat deshalb auch kaum Frakturen zur Folge und wird somit als prognostisch günstig beurteilt (HEYMAN und HERNDON, 1949; IHME et al., 2004; PAPPAS, 1984). Von DE MAIO et al. (2005) wird ein Fall beschrieben, bei dem die Verkrümmung der Unterschenkelknochen sich ähnlich wie bei den Klasse-5-Veränderungen der Shoe:WIST-Ratten nicht als Biegung, sondern als Knick im distalen Drittel darstellt. Die Pathogenese ist noch unklar, es werden jedoch intrauterine mechanische Ursachen wie das Einreißen des Amnions diskutiert. Betroffene Knochen weisen eine deutliche Cortexverdickung auf

der konkaven Seite der Krümmung auf. Histologisch lassen sich Knochenmodellierungsprozesse sowohl auf der konkaven wie auch auf der konvexen Seite nachweisen, die mit einer abnormalen periostalen Ossifikation einhergehen. Diese Umbauprozesse werden auch für die regelmäßig auftretenden Fälle von postnatalen Spontanheilungen betroffener Kinder verantwortlich gemacht (DE MAIO et al., 2005; SHAH et al., 2009).

Die Tatsache, dass es sich bei der humanen posteromedialen Verkrümmung höchstwahrscheinlich um eine mechanisch-teratogene Missbildung handelt, macht eine Übereinstimmung mit den bei den Shoe:WIST-Ratten vorliegenden Tibiaverformungen unwahrscheinlich, zudem die laterale Ausrichtung der Krümmungen in Klasse 5 deutlich überwog und eine kaudale Ausrichtung nicht nachgewiesen wurde. Für einen Vergleich mit der kongenitalen anterolateralen Tibiakrümmung des Menschen könnten hingegen sowohl genauere morphologische Auswertungen der Röntgenaufnahmen als auch weitere, makroskopische und histologische Untersuchungen der Knochenstrukturen im Bereich der Verkrümmungen und Defekte sinnvoll sein und Hinweise auf dysplastische, zystische oder sklerotische Veränderungen geben. Durch die Erfassung von Momentaufnahmen bei Ratten unterschiedlichen Alters konnte bei den bisherigen Untersuchungen kein Krankheitsverlauf beobachtet werden, allerdings traten Verkrümmungen der Klassen 2 und 5 bei Tieren allen Alters auf, so dass diese nicht zwangsläufig in einer Pseudarthrose zu enden scheinen, was jedoch mit der geringeren mechanischen Belastung im Vergleich zum Menschen zusammenhängen könnte (KOLANCZYK et al., 2008). Beim Menschen treten Frakturen und die nachfolgenden Pseudarthrosen im Rahmen der kongenitalen Tibiapseudarthrose sowohl perinatal, aber vor allem auch im Kleinkindesalter auf (ANDERSEN, 1976a; CRAWFORD und SCHORRY, 2006), so dass neben morphologischen auch Untersuchungen zur embryonalen und postnatalen Entwicklung der Rattenfehlbildungen abklären könnten, ob es sich bei den Tibiadefekten der Klasse 4 um eine Aplasie handelt oder in der Tat um eine Pseudarthrose. Eine weitere Übereinstimmung mit dem Krankheitsbild beim Menschen wäre das Auftreten assoziierter Anomalien im Bereich der Zehen, da beim Menschen Fälle von Hallux-

Duplikationen in Verbindung mit der kongenitalen anterolateralen Krümmung beschrieben werden (BRESSERS und CASTELEIN, 2001; KITOH et al., 1997; MANNER et al., 2005).

Kren (1975) beschreibt für die von ihm untersuchten *lx/lx*-Ratten neben Luxationen durch Tibiahemimelien ebenfalls hochgradige Krümmungen der beiden Unterschenkelknochen im distalen Bereich, die von außen wie hochgradige Luxationen anmuten und in einigen Fällen zu Frakturen geführt haben sollen. Weitergehende Untersuchungen zu diesem speziellen Merkmal scheinen jedoch nicht stattgefunden zu haben.

Zur Untersuchung der Pathomechanismen von Pseudarthrosen der Röhrenknochen existieren diverse mechanisch induzierte Tiermodelle, unter anderem auch an Ratten, die jedoch nur die Mechanismen der gestörten Frakturheilung ohne die zugrunde liegenden genetischen Ursachen wiedergeben können. Sie müssen traumatisch, z. B. durch Induktion offener Frakturen des Femur oder der Tibia, oder durch Bohrlöcher im sensiblen Bereich der Tibia herbeigeführt werden, so dass hier zusätzlich zur eigentlichen Fraktur je nach Operationstechnik mehr oder weniger große Weichteiltraumata erzeugt werden (HIETANIEMI et al., 1995; KOLANCZYK et al., 2007; KULLMANN und WOUTERS, 1972; KULLMANN und WOUTERS, 1975; SCHINDELER et al., 2008).

Als genetisches Modell für die mit Neurofibromatose assoziierte Tibiapseudarthrose wurde ein Neurofibromin(Nf1)-defizienter Mäusestamm generiert, bei dem das *Nf1*-Gen, ein Tumorsuppressorgen, durch Induktion über das Cre/loxP-System nur in den Gliedmaßenknospen sowie Teilen des Kopfmesenchyms inaktiviert wird, da eine komplette *Nf1*-Defizienz sich bereits während der Embryonalentwicklung letal auswirkt. Betroffene Mäuse weisen neben anderen Symptomen auch eine Tibiakrümmung ähnlich wie beim Menschen auf, auf Grund der unterschiedlichen Extremitätenbelastung kommt es jedoch nicht zu spontanen Frakturen, so dass zur Untersuchung der Pseudarthrose zusätzlich eine mechanische Frakturinduktion notwendig ist (KOLANCZYK et al., 2007; KOLANCZYK et al., 2008).

Das Vorliegen verschiedener Stadien von Knochenverkrümmungen und Defekten bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten an einer Lokalisation, an der typischerweise Pseudarthrosen entstehen, würden ein Tiermodell bieten, an dem sowohl genetische als auch pathomechanische Untersuchungen durchgeführt werden könnten, ohne den Tieren operationsbedingt zusätzliche Belastungen zuzufügen. Hierzu wäre es gegebenenfalls sinnvoll, durch eine gezielte Selektion auf die erwünschten Defekte den Anteil an Tieren mit Tibiadeфекten zu steigern (KREN, 1975).

5.1.2.4 Tarsus

5.1.2.4.a Mediale Tarsalknochen

Der Tarsus der Ratte besteht physiologischerweise aus acht Knochen und weist in der proximalen Reihe einen Knochen auf, der beim Menschen und den meisten Haussäugetieren nicht vorkommt. Er liegt medial dem Caput tali und proximomedial dem Os tarsi centrale an und wird in der Fachliteratur mehrheitlich als Os tarsi tibiale oder auch Os tibiale mediale bezeichnet (HEBEL und STROMBERG, 1986; NOWICKI, 1974; POPESKO et al., 1992). Die Bezeichnung Os tarsi tibiale ist insofern irreführend, als sie, vorrangig in der Veterinäranatomie, ebenfalls als Terminus für den Talus verwendet wird (LIEBICH et al., 2009; NICKEL et al., 1992), was sich entwicklungsbiologisch erklären lässt. Phylogenetisch betrachtet bestand der Tarsus bei basalen Tetrapoden ursprünglich aus 12 Knochen. Hierbei handelte es sich um drei proximale Tarsalia, vier Centralia und fünf distale Tarsalia. In der Terminologie der vergleichenden Anatomie der Evolutionsbiologie werden die proximalen Tarsalia als Tibiale, Intermedium und Fibulare bezeichnet. LEWIS (1964) folgerte aus vergleichenden Untersuchungen noch, dass bei Nagetieren tatsächlich ein freies Tibiale vorkommt, wohingegen das Os naviculare anderer Säugetiere aus Centrale und Tibiale und der Talus aus dem Intermedium entstanden sein sollte. In aktuellerer Literatur wird hingegen beschrieben, dass bei Säugetieren im Rahmen von Reduktionsvorgängen der Talus aus dem reduzierten Tibiale, dem Intermedium und wahrscheinlich einem Centrale entstanden ist, während das so genannte Fibulare zum Calcaneus wurde (HILDEBRAND und GOSLOW, 2004; ROMER und

PARSONS, 1983). Diese Entwicklung erklärt die zweite Bezeichnung des Talus als Os tarsi tibiale. Es konnten jedoch keine weiteren Hinweise gefunden werden, dass es sich bei dem so bezeichneten Knochen der Ratte tatsächlich um das entwicklungsgeschichtlich ursprüngliche Tibiale handelt. Distal vom Os tarsi tibiale befindet sich bei der Ratte ein vollständig entwickeltes Os tarsale primum, das bei anderen Säugetieren ebenfalls häufig zurückgebildet oder nur mehr rudimentär vorhanden ist, beim Menschen jedoch, als Os cuneiforme I bezeichnet, auch voll ausgeprägt vorkommt (KÖPF-MAIER, 2000).

Bei fast allen untersuchten Hintergliedmaßen der Shoe:WIST-Ratten fehlten beide dieser medial liegenden Tarsalknochen (93 %), während bei den restlichen Gliedmaßen jeweils einer der beiden Knochen vorhanden zu sein schien (Os tarsi tibiale 4 % bzw. Os tarsale primum 2 %). Bei dem während der Befundung als Os tarsale primum eingeordneten Knochen kann jedoch in Frage gestellt werden, ob es sich wirklich um selbigen handelte. Bei allen fünf hier betroffenen Gliedmaßen war lediglich ein kleiner, rudimentartiger Knochen medial auf Höhe des tarsometatarsalen Gelenkes der ersten Zehe vorhanden. Vier Füße wiesen aber zusätzlich eine tibiale Polydaktylie in Form einer rudimentären Duplikation vom Metatarsaltyp auf (BLAUTH und OLASON, 1988), die zwar Phalangen, jedoch nur den distalen Teil eines Metatarsalknochens besaß, und der fünfte betroffene Fuß wies eine tibiale Weichteilduplikation auf. Da der in Frage stehende Knochen weder die Größe noch die typische längliche Form des Os tarsale primum aufwies, könnte es sich hierbei demnach auch um den rudimentären proximalen Anteil des duplizierten Metatarsalknochens im Rahmen einer tibialen Polydaktylie handeln. Somit läge bei 96 % der beurteilten Gliedmaßen eine Aplasie beider medialer Tarsalknochen vor, während bei 4 % nur ein Os tarsi tibiale ausgebildet war.

Beim Menschen werden Aplasien von Tarsalknochen vor allem im Zusammenhang mit Oligodaktylien beschrieben. Hier sind jedoch am häufigsten das Os cuneiforme III (Os tarsale III), seltener auch das Os cuneiforme II (Os tarsale II) betroffen, was damit zusammenhängen dürfte, das fibulare Oligodaktylien weitaus häufiger als tibiale auftreten (HASSENPFUG und HIPPE, 2002). Im Rahmen von Polydaktylien können Aplasien des Os cuneiforme I ebenfalls vorkommen. Sie werden z. B. bei so

genannten Spiegelduplikationen beschrieben, bei denen Strahlen, vornehmlich der erste, fehlen können, während andere spiegelbildlich dupliziert vorliegen (BLAUTH und OLASON, 1988).

KANEDA et al. (1989) beschreiben bei den von ihnen untersuchten *pd/pd*-Ratten ebenfalls das Fehlen sowohl des Os tarsi tibiale als auch des Os tarsale primum. Laut LISKA et al. (2009) hingegen kommt bei den von ihnen untersuchten *lx/lx*-Ratten, die sechs triphalangeale Zehen aufweisen, ein Os tarsale primum vor, das anstatt der normalerweise länglichen Form verkürzt und verbreitert ist, um die zusätzlich vorhandene Zehe aufzunehmen. Auf das Vorhandensein oder Fehlen des Os tarsi tibiale wird nicht eingegangen.

5.1.2.4.b Tarsale Zusatzknochen

99 % der beurteilten Gliedmaßen wiesen einen zusätzlichen Knochen in der distalen Tarsalreihe auf. Der kubisch erscheinende Knochen lag in einer Reihe mit den anderen distalen Tarsalknochen medial dem Os tarsale secundum an und hatte proximal Verbindung zum zumeist verbreiterten Os tarsi centrale und distal zum Metatarsalknochen der medial liegenden triphalangealen Zehe. In den Fällen, in denen ein Os tarsi tibiale vorhanden war, bestand kein Kontakt zwischen den beiden Knochen.

Beim Menschen kommen zu etwa 15 % so genannte akzessorische Knochenkerne an der Fußwurzel vor, die als Normvarianten gelten. Am häufigsten treten das Os tibiale externum, welches dem Os naviculare (Os tarsi centrale) medioplantar anliegt, das Os trigonum, das dorsal des Talus zu finden ist, sowie das Os peronaeum, das lateral des Os cuboideum (Os tarsale IV) liegt, auf. Diese überzähligen Knochen liegen meist an Sehnenansätzen und haben eine deutlich geringere Größe als die restlichen Tarsalknochen (HEFTI, 1999; LEHNER und GRILL, 1999). Aufgrund der unterschiedlichen Größe, der nicht übereinstimmenden Lage und der abweichenden Häufigkeit ihres Auftretens kann ein Vorliegen dieser Anomalie bei den Shoe:WIST-Ratten ausgeschlossen werden.

Das Vorkommen zusätzlicher Tarsalknochen wird jedoch vereinzelt auch bei tibialen Polydaktylien des Menschen beschrieben. So kann beim TPTPS mit bis zu sieben

Zehen pro Fuß ein zusätzlicher Tarsalknochen proximal des am weitesten medial vorkommenden Zusatzmetatarsale auftreten (KANTAPUTRA und CHALIDAPONG, 2000). Auch bei isolierten Polydaktylien tritt dies eher selten auf, da der tarsale Typ bei der tibialen Polydaktylie insgesamt eine niedrige Prävalenz aufweist (BLAUTH und OLASON, 1988). Bei WATANABE et al. (1992) wird der Tarsaltyp zudem als Artikulation des duplizierten Metatarsale mit dem Os naviculare, also ohne zusätzlichen Tarsalknochen klassifiziert.

Bei dem von LISKA et al. (2009) beschriebenen verkürzten und verbreiterten Os tarsale primum der *lx/lx*-Ratten wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Tarsalknochen physiologisch ist und lediglich eine Formveränderung stattgefunden hat. Für die von KANEDA et al. (1989) untersuchten *pd/pd*-Ratten hingegen werden neben der Aplasie von Os tarsi tibiale und Os tarsale primum mehrere zusätzliche Tarsalknochen beschrieben, die als Duplikationen des Os tarsi centrale und der Ossa tarsalia II-IV eingeordnet werden. Diese Auslegung erscheint auf Grund der Morphologie schlüssiger. Zudem weisen bei verschiedenen Polydaktylie-Mausmodellen, wie z. B. der *Rim4*-Mutation, homozygote Tiere mit sechs Zehen medial zwei zusätzliche Tarsalknochen bei fehlendem Os tarsale primum auf, was aufgrund der Lage und Form sowie der zugehörigen Zehenmorphologie als Spiegelduplikation der Ossa tarsalia secundum und tertium angesehen wird (MASUYA et al., 1995; MASUYA et al., 1997). In den eigenen Untersuchungen wurde bei der Auswertung ebenfalls davon ausgegangen, dass es sich bei dem zusätzlichen Knochen nicht um das Os tarsale primum handelte, von dem er sich in Form und Lage deutlich unterschied. Da distal des Zusatzknochens der Metatarsalknochen einer triphalangealen Zehe anschloss, wird hier auf eine Duplikation im Rahmen einer Polydaktylie geschlossen.

Bei den drei Gliedmaßen, die den Zusatzknochen nicht aufwiesen, lagen gleichzeitig Hypo- bzw. Aplasien im Bereich der ersten Zehe vor, so dass hier von einer Defektfehlbildung im Sinne einer Oligodaktylie auszugehen ist.

5.1.2.4.c Mittlere und distale tarsale Reihe

86 % der ausgewerteten Füße wiesen Veränderungen in der mittleren und distalen Tarsalreihe auf. Dabei lagen bei 34 % der Gliedmaßen nur geringgradige Formveränderungen der Knochen vor, während 52 % von höhergradigen Fehlbildungen betroffen waren. Bei diesen erschienen häufig einzelne oder mehrere Knochen der distalen Tarsalreihe nicht differenzierbar, wobei es sich sowohl um Formveränderungen und Überlagerungen als auch um Verschmelzungen handeln könnte. Im Gegensatz dazu stellten sich Synostosen des Os tarsi centrale mit dem zusätzlichen Os tarsale deutlich dar, da weder ein Gelenkspalt noch Überlagerungen vorhanden waren. Im Falle anderer Ausprägungen erschien das Os tarsi centrale verbreitert und nach proximal ausgezogen, so dass hier eventuell eine Verschmelzung mit dem Os tarsi tibiale vorliegen könnte.

Beim Menschen kommen relativ häufig fibröse, kartilaginäre oder ossäre Koalitionen zwischen verschiedenen Tarsalknochen in Form von brückenartigen Verbindungen vor. Sie treten kongenital und familiär gehäuft auf. Verbindungen von Talus und Calcaneus untereinander oder mit den anderen Tarsalknochen kommen am häufigsten vor. Es werden jedoch auch Koalitionen zwischen dem Os tarsi centrale und den Ossa tarsalia (navikulokuneiforme Koalitionen) sowie zwischen den Ossa tarsalia untereinander beschrieben. Sie können sowohl isoliert als auch assoziiert mit anderen Fehlbildungen oder im Rahmen von Syndromen vorkommen (BOHNE, 2001; EXNER, 1999; LEONARD, 1974). Bei den Shoe:WIST-Ratten konnten Koalitionen in Form von Brückenbildungen zwischen mittleren und/oder distalen Tarsalknochen anhand der Röntgenaufnahmen nicht identifiziert werden. Zu deren Nachweis werden in der Humanmedizin häufig weitere diagnostische Verfahren wie Computer- oder Magnetresonanztomografie herangezogen (EXNER, 1999), so dass sie hier nicht gänzlich ausgeschlossen werden können. Die festgestellten Verbindungen zwischen Os tarsi centrale und dem Zusatzknochen stellten sich jedoch im Gegensatz zu den beim Menschen beschriebenen meist brückenförmigen Verbindungen röntgenologisch als komplette Verschmelzungen dar. Fusionen dieser Art werden jedoch für Karpalknochen des Menschen beschrieben. Hier wird von MARTINI (2003) zwischen Koaleszenzen (Verbindung bei fortbestehender

Diskontinuität), Synostosen (Außenform der betroffenen Knochen ist erkennbar) und Fusionen (einheitliche Gesamtform) unterschieden. Sie treten zudem häufig im Rahmen weiterer Fehlbildungen wie Poly-, Oligo- und Brachydaktylien sowie Syndromen auf.

KANEDA et al. (1989) fanden bei *pd/pd*-Ratten Fusionen zwischen dem Os tarsi centrale, den Zusatztarsalia und dem Os tarsale secundum, so dass hier eine Übereinstimmung mit den eigenen Untersuchungen gegeben ist. Für die anderen Ratten- sowie Mäusemodelle, die mit Polydaktylien einhergehen, wurden keine Angaben zu Verschmelzungen von Tarsalknochen gefunden.

5.1.2.4.d Talus

97 % der ausgewerteten Gliedmaßen der Shoe:WIST-Ratten wiesen Veränderungen des Talus auf. Neben medialen Verdickungen der Trochlea tali traten vor allem Verformungen und Veränderungen des Stellungswinkels in den Vordergrund. So wiesen 71 % der befundeten Hinterpfoten eine plantare Krümmung des Talus mit einem Winkel von bis zu 90 ° auf. Bei 7 % der befundeten Gliedmaßen lagen hochgradige Talusverformungen in Zusammenhang mit Subluxationen oder Luxationen des Talokruralgelenkes vor.

Die häufigste kongenitale Fußfehlbildung des Menschen, der idiopathische Klumpfuß, resultiert aus einer primären Fehlstellung des Talus, aus der die anderen Veränderungen inklusive Subluxationen hervorgehen. Neben dem Talus sind als knöcherne Strukturen vor allem der Calcaneus und das Os naviculare von Fehlbildungen betroffen. Einige hochgradige Stellungsanomalien der Shoe:WIST-Ratten ähnelten aufgrund ihrer Supinations- und Adduktionsstellung dem humanen Klumpfuß. Sie traten aber stets in Zusammenhang mit hochgradigen Fehlbildungen der Unterschenkelknochen auf, so dass hier ursächlich vor allem das Talokruralgelenk betroffen war, während beim idiopathischen Klumpfuß des Menschen primär eine Fehlrotation des subtalaren Gelenkkomplexes (Talokalkaneal-, Talonavikular- sowie Kalkaneokuboidgelenk) vorliegt (LEHNER und GRILL, 1999; WEIMANN-STAHLSCHMIDT et al., 2010). Auch der Vergleich mit einem Mausmodell für den Klumpfuß, der *Pma*-Maus (*Peroneal muscle atrophy*),

zeigt, dass die Fehlbildungen der Shoe:WIST-Ratten nicht mit diesem Erkrankungsbild übereinstimmen. Diese Mäuse weisen die typische Fußrotation mit Positionsänderungen der Tarsalknochen jedoch ohne Veränderungen an Tibia und Fibula auf. Assoziierte Fehlbildungen z. B. der Zehen fehlen bei der *Pma*-Maus (DUCE et al., 2010).

Der Talus verticalis, eine weitere, wenn auch seltene, schwere Fußmissbildung des Menschen, weist ebenfalls eine Fehlstellung des Talus auf. Die typische vertikal ausgerichtete Talusstellung mit daraus resultierender dorsaler Dislokation des Os naviculare zeigt keine eindeutigen Übereinstimmungen mit den Veränderungen der Shoe:WIST-Ratten. Zwar tritt auch bei den untersuchten Ratten eine Achsenfehlstellung des Talus mit Bildung eines dorsalen Winkels zum Os tarsi centrale auf, es konnte bei ihnen jedoch keine Luxation des Os tarsi centrale beobachtet werden. Verformungen des Taluskörpers, wie sie bei den Shoe:WIST-Ratten auftraten, werden hingegen beim Talus verticalis des Menschen nicht beschrieben (EXNER, 1999; LEHNER und GRILL, 1999; LEVINSOHN et al., 2004).

Laut LEHNER und GRILL (1999) fungiert der Talus beim Menschen als Schaltknochen zwischen Unterschenkel und subtalarer Fußplatte, so dass jegliche Deformierung in diesem Bereich auch zu einer Talusdeformierung führt. Man kann davon ausgehen, dass dies auch für die Ratte zutrifft, obwohl hier andere Stellungs- und Belastungsverhältnisse als beim Menschen vorliegen. So kann vermutet werden, dass bei den Shoe:WIST-Ratten vor allem die Fehlbildungen von Tibia und Fibula sekundär zu Formveränderungen des Talus geführt haben. Durch den verkleinerten dorsalen Winkel im Tarsus, hervorgerufen durch die Krümmung des Talus, bleibt bei einer vorhandenen kranialen Krümmung der distalen Tibia die Fußstellung weitgehend erhalten. Dies dürfte vor allem für die milderen Veränderungen von Tibia und Fibula (Klasse 2) zutreffen und könnte anhand von perinatalen Entwicklungsstudien sowie Stellungs- und Ganganalysen weiter untersucht werden. Ebenso logisch erscheint die Verformung der Trochlea tali im Rahmen von Subluxationen und Luxationen bei hochgradigen Unterschenkeldeformationen. So treten hochgradige Talusveränderungen der Klasse 3 ausschließlich gemeinsam mit den schwerwiegenderen Fehlbildungen von Tibia und Fibula der Klassen 3 bis 5 auf.

Dies ist vergleichbar mit der Beschreibung von abnorm geformten Tali beim THPTTS des Menschen, das durch zum Teil hochgradige Tibiahemimelien charakterisiert ist (KANTAPUTRA und CHALIPADONG, 2000).

Bei den bekannten, mit Polydaktylien einhergehenden Rattenmodellen werden für die Mutationen „*polydactyly-luxate syndrome*“ (*lx*) und „*Dominant polydactyly-luxate syndrome*“ (*Dpl*) Luxationen des Talokruralgelenkes beschrieben, die bei den *lx/lx*-Ratten ebenfalls auf die Fehlbildungen des Zeugopodiums zurückgeführt werden (BILA und KREN, 1978; KREN, 1975). Auf die Morphologie des Talus wird nicht eingegangen, Abbildungen von Röntgenbildern zeigen jedoch die gleichen Abweichungen der Talusstellung, wie sie auch bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten vorkamen. Die von KANEDA et al. (1989) untersuchten *pd/pd*-Ratten unterscheiden sich im Bereich des Sprunggelenkes von den Shoe:WIST-Ratten. Sie weisen zwar ebenfalls Verdickungen des Talus auf der tibialen Seite auf, schwerere Talusveränderungen im Rahmen von Subluxationen und Luxationen des Talokruralgelenkes werden jedoch nicht beschrieben, da hier keine Tibiaaplasien oder -defekte sondern im Gegenteil Verdickungen und Bi- bzw. Trifurkationen der distalen Tibia vorlagen. In einigen Fällen trat eine Fusion der Tibia mit dem Talus auf. Die Veränderungen sowohl der Tibia als auch des Talus wurden bei den *pd/pd*-Ratten als inkomplette Duplikationen angesehen.

5.1.2.4.e Calcaneus

Veränderungen des Calcaneus traten mit 18 % der ausgewerteten Hinterbeine relativ selten auf und umfassten Deformationen des Knochens und in einigen Fällen einen verbreiterten Gelenkspalt zum Os tarsale quartum. Die Fehlbildungen erschienen deutlich weniger schwerwiegend als die des Talus und wurden deshalb in nur einer Klasse erfasst. Deformationen lagen vor allem in Form von geringgradigen Hypoplasien des Proximalteils und geringgradig verformten Tubera calcanei vor.

Beim Menschen treten Veränderungen des Calcaneus in der Regel sekundär im Zusammenhang mit Fehlbildungen wie dem Klumpfuß oder Hemimelien des Zeugopodiums, z. B. im Rahmen des THPTTS, auf. Dabei werden vorrangig Fehlstellungen wie der Fersenbeinhochstand beim idiopathischen Klumpfuß und die

posterolaterale Rotation beim Talus verticalis beschrieben (EXNER, 1999; KANTAPUTRA und CHALIPADONG, 2000; LEHNER und GRILL, 1999; LEVINSOHN et al., 2004). Durch die Fehlstellungen kann es aber auch zu Deformationen kommen; so ist das Sustentaculum tali beim kongenitalen Klumpfuß reduziert und der Processus anterior vergrößert (WEIMANN-STAHLSCHMIDT et al., 2010). Auch bei den hier untersuchten Ratten kann davon ausgegangen werden, dass die Veränderungen sekundär durch veränderte Stellungs- und Zugbelastungsverhältnisse auftraten, was vor allem für die hochgradigen Anomalien des Zeugopodiums der Klassen 3 - 5 gelten dürfte. Ein verbreiteter Gelenkspalt zum Os tarsale quartum lässt sich durch die dorsale Winkelbildung des Tarsus im Zusammenhang mit den Talusdeformationen erklären.

Da morphologische Veränderungen des Fersenbeins in den Beschreibungen der bekannten Polydaktylie-Rattenmodelle nicht erwähnt werden, kann davon ausgegangen werden, dass diese dort höchstens selten und wenn, dann ebenfalls nur geringgradig ausgeprägt auftreten. KANEDA et al. (1989) weisen explizit darauf hin, dass bei den *pd/pd*-Ratten keine Veränderungen des Calcaneus nachgewiesen werden konnten, bei dieser Mutation treten allerdings auch keine Hemimelien des Zeugopodiums auf.

5.1.2.5 Metatarsus

5.1.2.5.a Distale Epiphysenfuge

Bei allen untersuchten Ratten bis zu einem Alter von 77 Tagen ($n = 52$) war eine distale Epiphysenfuge an sämtlichen Metatarsalknochen, einschließlich des ersten, nachweisbar. In der nächst höheren Altersstufe, die bei 165 Lebenstagen lag, waren die Wachstumsfugen der Metatarsalia geschlossen. Zusätzlich war bei allen untersuchten Gliedmaßen bis auf eine der Metatarsalknochen des ersten Strahls gleich lang und stark ausgebildet wie jene des zweiten bis vierten Strahls. Physiologischerweise weist das Os metatarsale primum der Ratte homolog zum Menschen keine distale Epiphysenfuge auf und ist im Vergleich zu den restlichen Metatarsalia kürzer und dünner ausgebildet (KREN, 1975; LAMB et al., 1983; STRONG, 1925). Die Zeitspanne, in dem das Längenwachstum der einzelnen

Röhrenknochen bei der Laborratte abgeschlossen ist, liegt bei einem Alter von vier bis sechs Monaten. Altersangaben über den Schluss der verschiedenen Epiphysenfugen variieren in unterschiedlichen Untersuchungen stark und reichen zum Beispiel für die Tibia von 170 Tagen bis zu 197 Tagen, während für den Metatarsus keine Angaben gefunden werden konnten (HUGHES und TANNER, 1970; POTT und JANTZEN, 1972). Der Zeitraum für den Epiphysenfugenschluss der Shoe:WIST-Ratten lag zwischen 77 und 165 Tagen. Gemeinsam mit den Befunden der Phalangen, insbesondere der Triphalangie, sowie der Knochenausprägung kann durch das Vorhandensein einer distalen Epiphysenfuge beim ersten Metatarsale auf das Vorliegen einer tibialen Polydaktylie geschlossen werden, die nach TEMTAMY und MCKUSICK (1978) als präaxiale Polydaktylie Typ II oder Typ III eingeordnet wird (siehe 5.1.3.6.a).

5.1.2.5.b Metatarsale Knochenverkürzungen

Bei etwa einem Viertel (26 %) der ausgewerteten Gliedmaßen wurden Verkürzungen der Metatarsalknochen festgestellt. Es fand keine quantitative Auswertung statt, da aufgrund der unterschiedlichen Altersgruppen, der zu erwartenden Geschlechtsunterschiede sowie der erkennbaren individuellen Wachstumsdifferenzen kein adäquater Vergleich möglich war bzw. ausreichende Gruppengrößen und Kontrollgruppen fehlten. Die qualitativen Daten können hier aber als Hinweis auf ein weiteres Merkmal des Fehlbildungskomplexes gelten.

Brachymetatarsien können beim Menschen an jedem Strahl des Fußes auftreten. Sie können als Folge einer abortiven Polydaktylie mit Brückenbildung der Wachstumsfuge, dann zumeist am ersten Strahl, als isolierte Form, von der in der Regel der vierte Strahl betroffen ist, oder im Rahmen von Syndromen auftreten (EXNER, 1999). So ist beim Klumpfuß häufig eine Verlängerung und Hypertrophie des Metatarsale V vorhanden, während der erste Metatarsalknochen hypotroph ist (WEIMANN-STAHLSCHMIDT et al., 2010). Der Hallux varus, der zu den Polydaktylien gezählt wird, ist durch Verdickungen und Deformationen des ersten Metatarsalknochens und der zugehörigen Grundphalanx gekennzeichnet, begleitend sind jedoch auch Verkürzungen und Verformungen der restlichen Mittelfußknochen

möglich (BADER et al., 1999). Auch bei anderen Formen der Polydaktylie treten vielfältige Veränderungen der betroffenen Metatarsalia, unter anderem als Verkürzungen, auf. Das beim Menschen vorkommende so genannte Blockmetatarsale konnte bei den Shoe:WIST-Ratten nicht beobachtet werden (VENN-WATSON, 1976; WATANABE et al., 1992). Bei den von Verkürzungen betroffenen Shoe:WIST-Ratten waren neben dem zur Auswertung herangezogenen zweiten Metatarsale regelmäßig auch die anderen Metatarsalia eines betroffenen Fußes verkürzt, während Knochenverkürzungen einzelner Metatarsalknochen nur bei zusätzlichen Fehlbildungen wie Verschmelzungen oder Anomalien der Phalangen zu beobachten waren. Die gleichmäßige Verkürzung aller Metatarsalia eines Fußes kann sowohl eine weitere Ausprägung des Polydaktylie-Syndroms darstellen, als auch sekundär durch Fehlbildungen von Tarsus und Zeugopodium entstanden sein. Die Fußfehlstellungen könnten hier ursächlich sowohl für Verkürzungen als auch für Verformungen der Mittelfußknochen verantwortlich sein.

Bei den Beschreibungen anderer Polydaktylie-Rattenmodelle wird auf Verkürzungen der Metatarsalknochen nicht eingegangen (AOYAMA et al., 1991; BILA und KREN, 1978; KANEDA et al., 1989; KREN 1975).

Bei Mäusen weist die rezessiv vererbte *spdh*-Mutation, ein Modell für Synpolydaktylie, verkürzte Metatarsal- und -karpalknochen auf. Im Gegensatz zu den Shoe:WIST-Ratten liegen bei diesen Mäusen aber zusätzlich verkürzte Phalangen und Verschmelzungen an allen vier Gliedmaßen vor (JOHNSON, 1998).

5.1.2.5.c Metatarsale Knochenverformungen

Formabweichungen der Metatarsalknochen traten mit 61 % der untersuchten Gliedmaßen mehr als doppelt so häufig auf wie Verkürzungen, wobei gering- bis mittelgradige Veränderungen in Form von Krümmungen der proximalen Knochenanteile nach lateral und Winkelbildung im Tarsometatarsalgelenk mit Varusstellung überwogen. Ebenso wie bei den Verkürzungen waren hiervon in der Regel alle Metatarsalia einer Extremität betroffen. Wie für die Knochenverkürzungen ist zu vermuten, dass diese Verformungen durch Fußfehlstellungen im Rahmen der Tarsus- und Zeugopodiumsanomalien bedingt sind. Daneben traten nur fünf Fälle mit

hochgradigen Deformationen der Metatarsalia I und II in Form von proximalen Verschmelzungen und Ausbildung einer Y-Form auf. Dieses Erscheinungsbild würde im Rahmen einer Polydaktylie dem Metatarsaltyp nach BLAUTH und OLASON (1988) bzw. der Y-Form nach VENN-WATSON (1976) entsprechen. Da vier der betroffenen Gliedmaßen keine Zehenduplikation aufwiesen, kann hier zunächst nur von einer Y-förmigen Deformation gesprochen werden. Da jedoch stets eine Triphalangie der betroffenen Zehen vorlag, kann es sich dennoch um eine Form der Polydaktylie handeln (BLAUTH und OLASON, 1988; LAMB et al., 1983). Ein Hinterfuß wies eine zusätzliche triphalangeale Zehe medial der Y-förmigen Deformation auf, so dass hier eindeutig eine Duplikation vorlag.

Auch AOYAMA et al. (1991) beschreiben für die präaxiale Polydaktylieform der *pl/pl*-Ratten Verdickungen und/oder Bifurkationen des ersten Metatarsalknochens. Abbildungen von Röntgenaufnahmen von *lx/lx*-Ratten zeigen ebenfalls proximale Verschmelzungen der ersten beiden Metatarsalknochen, häufig in Zusammenhang mit unvollständigen Zehenduplikationen (KREN, 1975).

5.1.2.6 Digiti

5.1.2.6.a Triphalangie

Alle ausgewerteten Gliedmaßen bis auf eine, bei der eine Reduktion der ersten Zehe vorlag, wiesen eine Triphalangie der medial gelegenen Zehe auf. In Länge, Durchmesser und Niveau der Gelenke entsprachen Metatarsalknochen und Phalangen dieses Strahls denen des zweiten bis vierten Strahls, so dass hier eine deutliche Abweichung von der physiologischen Morphologie der Ratte vorlag. Normalerweise befindet sich bei Ratten das Tarsometatarsalgelenk des ersten Strahls weiter distal als das der anderen Strahlen, während das Os metatarsale primum kürzer und dünner als die übrigen Metatarsalia ist. Homolog zum Menschen fehlt die mittlere Phalanx, so dass die erste Zehe kürzer als die zweite bis vierte Zehe ist (CHIASSON, 1988; KREN, 1975).

Gemeinsam mit dem Vorhandensein der distalen Epiphysenfuge bei den Jungtieren spricht die Triphalangie des ersten Metatarsalknochens bei den hier untersuchten Ratten für das Vorliegen einer Polydaktylie, die beim Menschen als präaxiale

Polydaktylie Typ II oder Typ III eingeordnet wird. Die Unterteilung in zwei Klassen beruht auf der Klassifizierung von TEMTAMY und MCKUSICK (1978), die sich ursprünglich auf die Hand bezieht und die Fähigkeit zur Opponierbarkeit des triphalangealen Daumens berücksichtigt. Die Autoren gingen davon aus, dass es sich bei Typ II mit opponierbarem triphalangealen Daumen um eine Polydaktylie des Daumens handelt, bei Typ III mit nicht opponierbarem triphalangealen ersten Finger hingegen um eine Polydaktylie des Zeigefingers. Untersuchungen zu den molekularen Mechanismen von präaxialen Polydaktylien haben ergeben, dass es sich bei der Triphalalie des Daumens um eine Transformation in einen Finger handelt, die durch die Ausbildung einer ektopen Zone polarisierender Aktivität (ZPA) aufgrund von Mutationen des *Shh*-Gens bedingt ist (HILL, 2007; SUN et al., 2010). Die Möglichkeit der Unterscheidung in Typ-II- und Typ-III-Polydaktylien ist für den Fuß und auch für die Hintergliedmaßen der Ratte nicht gegeben, die Klassifizierung von TEMTAMY und MCKUSICK (1978) wird jedoch nach wie vor für Polydaktylien auch der unteren Extremität verwendet. Dies dürfte dadurch bedingt sein, dass präaxiale Polydaktylien des Fußes beim Menschen eine sehr geringe Prävalenz aufweisen und zudem erheblich seltener als an der Hand mit einer Triphalalie der großen Zehe einhergehen (ORIOLO und CASTILLA, 1999; ROBERT et al., 1997). Beschrieben wird das Vorkommen von triphalangealen ersten Zehen und deren Duplikationen beim Menschen unter anderem im Rahmen des TPTPS/THPTTS, das in verschiedenen betroffenen Familien genetisch und morphologisch untersucht wurde. Bedingt durch die hohe Variabilität der Expression, mit der dieser Fehlbildungskomplex auftritt, sind die Füße nicht immer beteiligt, während triphalangeale Daumen regelmäßig auftreten. In einigen Familien liegen jedoch im Falle tibialer Polydaktylien auch triphalangeale erste Zehen und deren Duplikationen vor (KANTAPUTRA und CHALIDAPONG, 2000; LAMB et al., 1983; RADHAKRISHNA et al., 1996; SUN et al., 2008).

Die Befunde der hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten entsprechen denen von *lx/lx*-Ratten, deren erste Zehen und gegebenenfalls deren Duplikation(en) ebenfalls stets eine Triphalalie und einen verlängerten Metatarsalknochen aufweisen (KREN, 1975). Bei den von KANEDA et al. (1989) untersuchten *pd/pd*-Ratten mit

hochgradigen Polydaktylien werden so genannte Spiegelbild-Duplikationen der zweiten bis fünften Zehe beschrieben, so dass auch hier Triphalangien der tibialen Zehen vorkommen. Abweichend von diesen Rattenmodellen weisen die von AOYAMA et al. (1991) beschriebenen *pl/pl*-Ratten Duplikationen einer biphalangealen ersten Zehe mit einem Os metatarsale primum in physiologischer Länge auf. Für die *po*- sowie die *Dpl*-Mutationen liegen keine Beschreibungen hinsichtlich Länge und Phalangenanzahl der tibialen Zehen vor (AOYAMA et al., 1991; BILA und KREN, 1978; BILA et al., 1980; KALTER, 1968).

Auch in den meisten auf Mutationen beruhenden Polydaktylie-Mausmodellen werden präaxiale Polydaktylien beschrieben, die sowohl Hinter- als auch Vordergliedmaßen betreffen können. Bei diesen Mäusen sind in der Regel sowohl die ersten Zehen als auch die präaxialen Duplikationen triphalangeal (CLARK et al., 2000; HAYES et al., 1998; LETTICE et al., 1999). Bei einigen Mutationen, z. B. „*strong's luxoid*“ (*Ist*) und „*Recombination induced mutant 4*“ (*Rim4*), können jedoch medial einer biphalangealen ersten Zehe ein bis zwei triphalangeale Zusatzzehen auftreten, was als Spiegelduplikation des zweiten bis dritten Strahls bewertet wird (CHAN et al., 1995; MASUYA et al., 1995).

5.1.2.6.b Zehenanzahl

Bei etwa einem Drittel der ausgewerteten Hinterpfoten lagen Zehenduplikationen in Form von einer oder zwei Zusatzzehen mit knöchernen Anteilen vor, während die übrigen zwei Drittel fünfzehig waren. Hier äußerte sich die Polydaktylie nur in Form der bereits beschriebenen Triphalangie. Nur in zwei Fällen (1 %) traten sieben Zehen auf, bei denen sich die jeweils tibial liegenden zwei Zusatzzehen unvollständig ausgeprägt und ohne Artikulation zur ersten Zehe darstellten. Kutane Duplikationen wurden an nur neun Gliedmaßen (4 %) vorgefunden. Somit liegt bei den hier untersuchten Ratten eine relativ milde Form der Polydaktylie vor.

Im Vergleich dazu tritt die Polydaktylie des menschlichen Fußes am häufigsten in Form einer Hexadaktylie auf, höhergradige Formen sind auch hier eher selten (BADER et al., 1999; WATANABE et al., 1992). Es können jedoch, z. B. beim

TTPS/THPTTS, bis zu sieben Zehen vorkommen (KANTAPUTRA und CHALIDAPONG, 2000; LAMB et al., 1983; SUN et al., 2008).

In den beschriebenen Polydaktylie-Rattenmodellen variiert die Anzahl der Zehen von fünf bis acht Zehen. Die von KREN (1975) untersuchten *lx/lx*-Ratten unterscheiden sich von den Shoe:WIST-Ratten in der Hinsicht, dass Hintergliedmaßen mit sechs Zehen am häufigsten auftreten, während Pfoten mit fünf triphalangealen Zehen eine deutlich niedrigere Prävalenz aufweisen. Abhängig vom genetischen Hintergrund können jedoch auch sieben Zehen vorkommen. Bei den Mutationen *po* und *pl* handelt es sich ebenfalls um eher milde Polydaktylien mit überwiegend sechs Zehen pro Fuß, während *pd/pd*-Ratten in der Mehrzahl sieben Zehen, seltener acht Zehen, an den Hintergliedmaßen aufweisen und auch die Vordergliedmaßen mit milderer Polydaktylien beteiligt sind. Ratten mit der *Dpl*-Mutation tragen bis zu sieben Zehen an Vorder- und Hintergliedmaßen (AOYAMA et al., 1991; BILA und KREN, 1978; KALTER, 1968; KANEDA et al., 1989). Somit liegt bei den hier untersuchten Ratten eine geringere Ausprägung der Polydaktylie im Vergleich zu den anderen Modellen vor. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass bei der Zucht nicht auf eines der vorliegenden Merkmale selektiert wurde, was zu einer Änderung der Häufigkeit sechs- und mehrzehiger Gliedmaßen hätte führen können. So fand bei KREN (1975) durch Selektion auf das Merkmal Luxation innerhalb weniger Generationen eine negative Verschiebung hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung der Zehenanzahl in Richtung Fünfzehigkeit mit Triphalangie statt.

Im Gegensatz zu den überwiegend gering- bis mittelgradigen Polydaktylien bei Ratten weisen viele Mausmodelle hochgradige Polydaktylien mit mehr als einer oder zwei Zusatzzehen auf. So werden bei homozygoten *Xt/Xt*-Feten bis zu acht Zehen pro Pfote beschrieben, die Mutante „*Doublefoot*“ (*Dbf*) weist sogar bis zu neun Zehen auf (BÜSCHER et al., 1997; HAYES et al., 1998; LYON et al., 1996).

Polydaktylie-Typen

Zur weiteren Klassifizierung wurden die hier festgestellten Duplikationen auf ihre transversalen und longitudinalen Formen untersucht, was weitgehend den beim Menschen am häufigsten verwendeten Einteilungen der Polydaktylien entspricht. Bei diesen werden zum Teil noch weitere Differenzierungen vorgenommen, welche

jedoch vor allem auf die chirurgische Therapie abzielen (BLAUTH und OLASON, 1988; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978; WATANABE et al., 1992). Ziel der eigenen Untersuchungen war es, die betroffenen Strahlen und beteiligten Knochenabschnitte zu identifizieren.

5.1.2.6.c Transversale Ausprägung der Polydaktylie

Die hier vorgenommene axiale Klassifikation weicht insofern von den humanen Einteilungen ab, als Duplikationen der ersten und zweiten Zehe in einer Gruppe zusammengefasst wurden, während beim Menschen Duplikationen des zweiten Fingers bzw. der zweiten Zehe nicht mehr zu den präaxialen sondern bereits zu den zentralen Polydaktylien gezählt werden. Als Polydaktylien der zweiten Zehe wurden bei den untersuchten Ratten neben eindeutig zuzuordnenden Verdopplungen auch unvollständig vorliegende und nicht knöchern oder artikulär verbundene Duplikationen zwischen der ersten und zweiten Zehe bezeichnet, bei denen, auch bedingt durch die einheitliche Morphologie der ersten bis vierten Zehe, eine genaue Strahlzuordnung nicht möglich war. Da in diesen Fällen nicht eindeutig zu bestimmen war, ob es sich jeweils um laterale bzw. mediale Duplikationen der ersten oder zweiten Zehe handelte, wurden diese Fälle der Klasse 1 zugeordnet. Duplikationen, die zwischen zweiter und dritter Zehe lagen, wurden in Klasse 2 eingeordnet, was der zentralen Polydaktylie beim Menschen entspricht. Trotz dieser abweichenden Klassifikation lässt sich ein Vergleich zum Vorkommen der verschiedenen Polydaktylieformen beim Menschen treffen. Über die Hälfte der Duplikationen (58 %) der ausgewerteten Gliedmaßen betraf die erste oder zweite Zehe, während es sich bei den restlichen 42 % um Verdopplungen der dritten Zehe handelte. Somit traten bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten sowohl tibiale als auch zentrale Polydaktylien der Hinterextremitäten auf. Fibulare Polydaktylien, beim Menschen die häufigste Form der Polydaktylie des Fußes, wurden hingegen nicht nachgewiesen (CHIANG und HUANG 1997; NOGAMI, 1986).

Auch wenn die mutmaßlichen Duplikationen der zweiten Zehe nicht zur zweiten Klasse gerechnet wurden, lag bei den untersuchten Tieren somit ein relativ hoher Anteil an zentralen Polydaktylien vor. Diese treten beim Menschen mit der geringsten

Häufigkeit an Polydaktylieformen des Fußes auf, was sich auch in den Klassifikationen widerspiegelt, deren weitere Unterteilungen sich häufig nur auf prä- und postaxiale Formen beziehen (BADER et al., 1999; VENN-WATSON, 1976; WATANABE, 1992). Die seltenen Fälle zentraler Polydaktylien können zwar in isolierter Form, hier überwiegend als phalangeale Duplikation der zweiten Zehe, vorkommen, werden aber häufiger in Zusammenhang mit anderen Fehlbildungen wie der Spalthand/dem Spaltfuß, bei denen es sich eigentlich um eine Defektmissbildung handelt, der Synpolydaktylie oder bei Syndromen wie dem Pallister-Hall-Syndrom beschrieben (BÖSE et al., 2002; ELLIOT et al., 2005; HEFTI, 2008; KANG et al., 1997; WATANABE, 1992). Bei den hier untersuchten Ratten wurden keine weiteren Veränderungen im Sinne eines Spaltfußes oder eines Syndroms gefunden, so dass der Phänotyp dem der isolierten zentralen Polydaktylie des Menschen zu entsprechen scheint.

Bei den übrigen Polydaktylie-Rattenmodellen werden keine zentralen Polydaktylien beschrieben, so dass dieses Merkmal ausschließlich bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten aufzutreten scheint. Mit Ausnahme der *Dpl*-Mutation werden alle anderen Polydaktylien als präaxial bezeichnet, für die *Dpl*-Mutation fehlt allerdings eine genauere morphologische Beschreibung der Polydaktylieform (AOYAMA et al., 1991; BILA und KREN, 1978; KANEDA et al., 1989; KREN, 1975). Durch das Zytostatikum Busulfan lassen sich bei Ratten Fehlbildungen induzieren, die vor allem durch zentrale Polydaktylien und Synostosen der Metakarpalknochen der Vordergliedmaßen gekennzeichnet sind. Hier sind jedoch im Gegensatz zu den Shoe:WIST-Ratten der dritte und der vierte Strahl betroffen, und die Fehlbildungen werden, auch aufgrund ihrer teratogenen Mechanismen, als mit der Spalthand des Menschen vergleichbar angesehen (OGINO und OHSHIO, 1987; OGINO, 1990). Bei den Shoe:WIST-Ratten traten ebenfalls in einigen Fällen Synostosen von duplizierten Metatarsalknochen auf. Allerdings war hier in der Regel die zweite Zehe betroffen.

Die Mutation „*synpolydactyly homolog*“ (*spdh*) der Maus ist ebenfalls durch zentrale Polydaktylien sowohl an den Vorder- als auch Hintergliedmaßen gekennzeichnet, jedoch begleitet von Syn- und Brachydaktylien. Homozygote Mäuse bilden einen

Phänotyp aus, der der Synpolydaktylie des Menschen entspricht. Somit sind vor allem der dritte und vierte Strahl betroffen, Verkürzungen und eine Reduktion der Metakarpal-, Metatarsal-, Karpal- und Tarsalknochen unterscheiden diesen Phänotyp hinzukommend deutlich von dem der Shoe:WIST-Ratten (ALBRECHT, 2002; JOHNSON et al., 1998). Andere Mausmodelle mit zentralen Polydaktylien, wie die homozygote *raz/raz*-Maus und Mäuse mit einer induzierten *Gli3*-Mutation weisen zusätzliche Anomalien im Sinne eines Syndroms, wie z. B. dem Pallister-Hall-Syndrom, auf (BOESE et al., 2002; KREBS et al., 2003). Somit scheint auch im Vergleich zu den bekannten Mausmodellen das Vorkommen zentraler Polydaktylien bei den hier untersuchten Ratten eine Besonderheit darzustellen.

5.1.2.6.d Longitudinale Ausprägung der Polydaktylie

Bei den zusätzlichen Zehenstrahlen der untersuchten Ratten handelte es sich häufig nicht um vollständige Duplikationen, sondern es lagen verschiedene Kombinationen von Skelettelementen vor, zum Teil auch nur rudimentäre Anteile. Dadurch konnten nur 43 (59 %) der insgesamt 73 Zusatzzehen longitudinal eingeordnet werden. Mit etwa einem Drittel der Fälle (33 %) traten Duplikationen, bei denen drei Phalangen vorlagen (phalangealer Typ), am häufigsten auf, bei weiteren 16 % der Duplikationen war außerdem ein Os metatarsale vorhanden (Metatarsaltyp). Bei der Mehrzahl der beurteilbaren Zusatzzehen handelte es sich demnach zwar um scheinbar vollständige Verdopplungen einer Zehe bzw. eines Strahls, betrachtet an der Gesamtzahl der Duplikationen machten diese vollständigen Duplikationen jedoch nur einen Anteil von 19 bzw. 10 % aus, so dass die unvollständigen Verdopplungen bei weitem überwogen.

Betrachtet man die einzelnen Knochenabschnitte der beurteilbaren Zusatzzehen, lagen Duplikationen der distalen Phalanx am häufigsten vor, dicht gefolgt von denen der proximalen Phalanx. Dies spiegelt sich auch in den Kombinationen der Zehenglieder wider, da in den Klassen 1 bis 5 stets die distale Phalanx enthalten war, wohingegen nur in einem Fall die Klasse 6 mit einer mittleren und einer proximalen Phalanx auftrat.

Bei der statistischen Auswertung wurden die vorhandenen Knochenanteile zwar auf ihr Vorhandensein, nicht jedoch auf ihre Ausprägung erfasst. Es konnte aber festgestellt werden, dass sowohl voll ausgebildete (Typ A nach TEMTAMY und MCKUSICK (1978)) als auch hypoplastische Knochenduplikationen (Typ B) in unterschiedlichen Ausprägungen vorkamen. Statistisch ebenfalls nicht ausgewertet wurde die Anzahl der Duplikationen, die eine gelenkige oder knöcherne Verbindung zu dem jeweiligen duplizierten Strahl aufwiesen. In Zusammenhang mit dem Niveau der Duplikationen, den vorhandenen Knochenanteilen und der mehr oder weniger vollständigen Ausbildung der Knochenanteile traten hier viele Variationen auf. So lag beim Fehlen oder der unvollständigen Ausbildung der proximalen Phalanx entsprechend keine knöcherne oder artikuläre Verbindung zum Nachbarstrahl vor. Tibiale Duplikationen, die nur ein Knochenrudiment enthielten, erschienen häufig als Zehenanhängsel. Bei vollständig ausgebildeten Zusatzzehen konnte hingegen ein gemeinsames Gelenk mit dem Os metatarsale der Nachbarzehe vorliegen, dessen Köpfchen zudem in einigen Fällen verbreitert war. Diese hohe Variabilität bei der Ausprägung der Polydaktylie der hier untersuchten Ratten entspricht dem Bild beim Menschen und ist in der Humanmedizin Anlass für die vielen verschiedenen Ansätze zur Klassifikation.

Die bei den übrigen Polydaktylie-Rattenmodellen beschriebenen Ausprägungen entsprechen denen der Shoe:WIST-Ratten, unterscheiden sich jedoch zum Teil hinsichtlich ihrer Häufigkeitsverteilung. So können die tibialen Duplikationen der von KREN (1975) untersuchten *lx/lx*-Ratten ebenfalls in Form von rudimentären bis hin zu voll entwickelten und triphalangealen Zehen vorliegen, wobei jedoch bei der am häufigsten auftretenden Hexadaktylie überwiegend vollständig ausgeprägte Zusatzzehen auftreten. Für die von AOYAMA et al. (1991) untersuchten *pl/pl*-Ratten hingegen wird eine unvollständige präaxiale Polydaktylie beschrieben. An den Hinterextremitäten kommen Verdickungen und in einigen Fällen Bifurkationen des ersten Metatarsalknochens sowie Duplikationen der distalen und proximalen Phalangen der ersten Zehe vor. Sind die Vorderpfoten ebenfalls betroffen, weisen sie eine Bifurkation der physiologischerweise nur rudimentär ausgebildeten ersten Zehe mit einer Verdickung des Metakarpalknochens auf. Die Polydaktylie wird hier als

präaxialer karpometakarpaler/tarsometatarsaler Typ eingeteilt. KANEDA et al. (1989) beschreiben bei den *pd/pd*-Ratten das Vorkommen von zwei bis drei tibialen Zusatzzehen mit vorhandenen Metatarsalknochen und in der Regel drei Phalangen. In einigen Fällen treten jedoch auch nur zwei Phalangen oder die distale Phalanx auf. Für die Mutation *Dpl* konnte keine genaue morphologische Beschreibung der Polydaktylieformen gefunden werden.

Bei der Vielzahl unterschiedlicher Mäusemodelle mit Polydaktylien ist davon auszugehen, dass dort ebenfalls verschiedene longitudinale Ausprägungsformen vorkommen. Diese werden jedoch meistens nicht näher beschrieben und auch nicht hinsichtlich der Häufigkeit ihres Vorkommens analysiert. Soweit aus der Literatur zu entnehmen oder anhand der darin vorkommenden Bilder zu beurteilen, treten im Fall der bei Mäusen häufig hochgradig ausgeprägten Polydaktylien mit einer relativ hohen Zehenanzahl überwiegend voll ausgeprägte bi- oder triphalangeale Zusatzzehen auf (CHAN et al., 1995; SHARPE et al., 1999; UETA et al., 2004; YADA et al., 2002). Zum Beispiel wird als typischer Phänotyp der Mutation *Rim4* eine Hinterpfote mit sechs vollständigen Strahlen (Tarsometatarsaltyp) beschrieben (MASUYA et al., 1995).

5.1.2.6.e Ossäre Aplasien und Hypoplasien

Hypo- und Aplasien von Zehenknochen, die nicht Duplikationen betrafen, kamen bei den untersuchten Extremitäten mit acht Fällen und somit unter 4 % äußerst selten vor. Sie traten in Form von deltaförmigen Veränderungen der proximalen Phalanx der ersten oder zweiten Zehe sowie als Aplasien des Os metatarsale primum in Zusammenhang mit hypoplastischen Phalangen auf. Obwohl diese Veränderungen bei der Auswertung in einer Klasse zusammengefasst und zunächst als Defektmissbildung betrachtet wurden, handelt es sich hier um zwei verschiedene Anomalien, die einerseits der Polydaktylie und andererseits der Oligodaktylie zugeordnet werden müssen. Die so genannte Delta-Phalanx gehört laut Klassifizierung von VENN-WATSON (1976) beim Menschen zu den tibialen Polydaktylien und wird auch von anderen Autoren in diesem Zusammenhang beschrieben. OLASON und DÖHLER (1988) vermuten, dass es sich bei der Delta-

Phalanx des Fußes um das Vorstadium einer Bifurkation im Rahmen einer Polydaktylie handelt. Kennzeichnend sind eine Delta- oder Trapezform des Knochens sowie eine von proximal nach distal durchgehende, an der verkürzten Seite verlaufende Epiphyse, die ein normales Längenwachstum unmöglich macht. Die Delta-Phalanx betrifft beim Menschen am häufigsten die mittlere Phalanx sowohl von Fingern als auch von Zehen und ist in der Regel mit Fehlbildungen wie dem triphalangealen Daumen, der Klinodaktylie, dem Hallux varus sowie einigen kongenitalen Syndromen assoziiert. Die Knochenform bedingt zumeist ein Abspreizen der betroffenen Zehe oder des Fingers, und es können zusätzlich Syndaktylien auftreten (JONES, 1964; OLASON und DÖHLER, 1988; WATSON und BOYES, 1967). Bei den vier Shoe:WIST-Ratten mit deltaförmigen Knochen lagen vergleichbare Veränderungen vor. Betroffen war stets die proximale Phalanx der ersten oder zweiten Zehe, in drei Fällen lag eine Zehenduplikation vor und in zwei Fällen trat eine Syndaktylie mit der Nachbarzehe auf. Die betroffenen Zehen waren nach medial abgespreizt. Die vorliegenden Veränderungen lassen daher vermuten, dass es sich wie beim Menschen um Fehlbildungen im Sinne einer Polydaktylie handelt, auch wenn im Unterschied zu den meisten Fällen beim Menschen bei den Ratten die proximale Phalanx betroffen war. Dies schließt jedoch eine übereinstimmende Pathogenese nicht aus, da laut WATSON und BOYES (1967) alle tubulären Knochen von Hand oder Fuß betroffen sein können, die eine proximale Epiphyse aufweisen. In der vorliegenden Literatur wurden keinerlei Hinweise zum Vorliegen deltaförmiger Phalangen bei anderen Ratten- oder Mäusemodellen mit Polydaktylien gefunden, wobei die Möglichkeit in Betracht zu ziehen ist, dass diese Ausprägungsform bei der großen Variabilität des Phänotyps einfach nicht erfasst wurde.

Die Aplasie von Metatarsalknochen in Zusammenhang mit hypoplastischen Phalangen ist hingegen den Oligodaktylien zuzuordnen, zu denen definitionsgemäß sowohl Hypo- als auch Aplasien von Finger- oder Zehenstrahlen zählen. Der hier nachgewiesene Phänotyp entspricht der longitudinalen Reduktionstendenz des Daumens bzw. der ersten Zehe von proximal nach distal (BLAUTH, 1967; HENKEL et al., 1978; HENKEL und WILLERT, 1969; 1969a; MARTINI, 2003). Eine komplette

Zehenaplasie und somit Reduzierung der Zehenzahl trat in keinem Fall auf, die Phalangen des ersten Strahls stellten sich jedoch hypoplastisch dar. Von den drei betroffenen Tieren wiesen alle eine distale Tibiaaplasie auf, das beidseitig von Zehenhypoplasie betroffene Tier jedoch nur auf der rechten Seite. Somit waren nur drei von vier Fällen mit einer Tibiaaplasie assoziiert, jedoch alle drei Ratten betroffen.

Beim Menschen treten Oligodaktylien des Fußes insgesamt weniger häufig als Polydaktylien und selten isoliert, sondern vor allem assoziiert mit anderen Fehlbildungen wie Tibia- und Fibulaaplasien oder im Rahmen von Syndromen wie z. B. dem Cornelia-de-Lange-Syndrom auf. Dabei ist das Vorkommen fibularer Oligodaktylien sehr viel häufiger als das tibialer Formen. Die Ausprägung kann von proximalen Verschmelzungen der Metatarsalia mit hypoplastischen Phalangen bis hin zur vollständigen Adaktylie einer oder zweier Zehen reichen. Zentrale Oligodaktylien liegen vor allem bei der Spalthand/dem Spaltfuß vor. (HASSENPFUG und HIPPE, 2002; KRANTZ et al., 2004; MARTINI, 2003). Eine detaillierte Beschreibung und Klassifizierung der Daumenhypoplasie liegt von BLAETH (1967) vor. Hier reichen die Formen von einem insgesamt verschmälerten und verkürzten Strahl über proximale Metatarsalaplasien bei vorhandenen Phalangen, Metatarsalaplasien mit rudimentären Phalangen bis hin zur kompletten Aplasie des Daumens. Die bei den Shoe:WIST-Ratten vorliegende Hypoplasie der ersten Zehe lässt sich der dritten Gruppe von BLAETH (1967) mit partieller Metatarsalaplasie und verkleinerten Phalangen zuordnen. Für die Hand wird außerdem das seltene Vorkommen eines parallelen Auftretens von Poly- und Oligodaktylien beschrieben (MARTINI, 2003).

Auch bei anderen Tiermodellen können Poly- und Oligodaktylieformen nebeneinander auftreten, wobei sowohl der Genotyp als auch der genetische Hintergrund einen Einfluss auf die jeweilige Ausprägung haben. Im Rahmen der Entwicklung von kongenen und rekombinanten *lx*-Rattenstämmen für Teratogenitätsstudien beschreiben BILA und KREN (1997) und BILA et al. (2000) eine Abhängigkeit des Phänotyps vom genetischen Hintergrund. Neben Polydaktylien treten bei bestimmtem genetischen Hintergrund auch Oligodaktylien auf.

Neben reinen Oligo- bzw. Hypodaktylie-Modellen wie der *Hd*-Maus („*Hypodactyly*“) kommen auch bei Mäusen Mutationen vor, die phänotypisch sowohl Poly- als auch Oligodaktylien aufweisen können. Heterozygote *Hd*-Mäuse zeigen eine verkürzte erste Zehe an den Hintergliedmaßen, während homozygote Individuen, die häufig bereits *in utero* versterben, nur jeweils eine Zehe pro Extremität aufweisen (MORTLOCK et al., 1996). Bei der Mausmutation „*Dominant hemimelia*“ (*Dh*) hingegen variiert das Erscheinungsbild heterozygoter Mäuse von Oligodaktylien bis hin zu tibialen Polydaktylien mit bis zu zwei Zusatzzehen. Der letale homozygote Phänotyp ist jedoch immer durch das komplette Fehlen einer oder zwei tibialer Zehen gekennzeichnet. Hier ist die Oligodaktylie zudem stets mit dem Vorhandensein von Tibiahemi- und -amelien assoziiert, wie dies auch bei drei von vier der betroffenen Shoe:WIST-Ratten der Fall war (LETTICE et al., 1999). Homozygote *spdh/spdh*-Mäuse, ein Modell für die humane Synpolydaktylie, weisen regelmäßig in Anzahl und Größe reduzierte Metakarpal- und Metatarsalknochen auf. Im Gegensatz zu den untersuchten Ratten geht dieses Merkmal aber mit deutlichen Verkürzungen und Verschmelzungen der restlichen, auch der duplizierten, Zehen einher, während das Zeugopodium unverändert erscheint (JOHNSON et al., 1998).

5.1.2.6.f Ossäre Syndaktylien

Als ossäre Syndaktylien wurden Synostosen sowohl im Bereich der Metatarsalia als auch der Phalangen erfasst, bei denen die Konturen beider Knochenanteile noch sichtbar waren. Bifurkationen, wie sie bei den Metatarsalknochen beschrieben werden, wurden nicht dazu gezählt. Kutane Syndaktylien, die bei den humanen Klassifikationen der Syndaktylie eine wichtige Rolle spielen, kamen bei den untersuchten Ratten ebenfalls vor, wurden jedoch nicht ausgewertet, da der Schwerpunkt der morphologischen Untersuchung auf Skelettveränderungen gelegt wurde. Nur 7 % der beurteilbaren Hintergliedmaßen wiesen entsprechende Synostosen auf, wobei Verschmelzungen sowohl bei triphalangealen fünfzehigen Füßen als auch bei duplizierten Zehen vorlagen. Am häufigsten waren die Metatarsalknochen betroffen (47 % der Fälle), aber auch Fusionen der Zehenglieder kamen an allen drei Phalangen in vollständiger oder inkompletter Form vor. Der erste Strahl wies mit zwei Drittel der Fälle die häufigsten Synostosen jeweils mit dem

zweiten Strahl auf, während in vier von 15 Fällen der zweite Strahl und in einem Fall der dritte Strahl betroffen waren. Bei letzteren lagen jeweils Fusionen unterschiedlicher Ausprägung mit einer Zehenduplikation vor. Bei den Metatarsalia konnten proximale Synostosen, meist unter y-förmiger Abspreizung, Fusionen über die gesamte Länge der Knochen oder aber auf die distalen Epiphysen beschränkt nachgewiesen werden.

Beim Menschen werden Syndaktylien vor allem für die Hand beschrieben und gehören dort zu den häufigsten Fehlbildungen. Sie werden in isolierte und kombinierte Formen sowie in kutane Syndaktylien und deutlich seltener auftretende ossäre Syndaktylien eingeteilt (MARTINI, 2003). An der Hand sind bei knöchernen Syndaktylien häufig die Fingerspitzen betroffen. So stellt die isolierte ossäre Syndaktylie eine Verschmelzung aller distalen Phalangen mit Ausbildung einer so genannten Löffelhand dar und ist somit nicht mit den morphologischen Befunden der Shoe:WIST-Ratten vergleichbar, bei denen Synostosen der Phalangen stets auf zwei Zehen beschränkt waren (MALIK et al., 2005; MARTINI, 2003; WILKIE et al., 1995). Die autosomal dominant vererbare Typ-I-Syndaktylie des Menschen, auch Zygodaktylie genannt, kann in verschiedene Subtypen eingeteilt werden. Von ihr können je nach Subtyp nicht nur die Hände sondern auch die Füße betroffen sein, und es können sowohl häutige als auch knöcherne Strukturen miteinander verbunden sein. Beim Fuß sind im Gegensatz zu den hier untersuchten Ratten jedoch in der Regel die zweite und dritte Zehe in Form einer Syndaktylie verbunden, während an der Hand vorrangig der dritte und vierte Finger betroffen sind (MALIK et al., 2005; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978). Die Synpolydaktylie (Typ-II-Syndaktylie) des Menschen gehört zu den zentralen Polydaktylien der Hand und betrifft in der Regel den dritten oder vierten Strahl (TEMTAMY und MCKUSICK, 1978). Bei den hier untersuchten Ratten waren jedoch bis auf einen Fall stets der erste und zweite Strahl betroffen.

Zu den kombinierten Syndaktylien zählen neben dem Auftreten bei Syndromen wie dem Greig-Syndrom auch solche im Rahmen von Poly- und Oligodaktylien. Die Polysyndaktylie des Menschen wird zu den präaxialen Polydaktylien (Typ IV) der Hand gezählt, da die Syndaktylie nicht ohne eine Polydaktylie auftritt (TEMTAMY und

MCKUSICK, 1978). Sie ist gekennzeichnet durch einen milden Ausprägungsgrad einer Daumen-Polydaktylie sowie die Syndaktylie des dritten und vierten Fingers. Gleichzeitig treten stärker ausgeprägte Fehlbildungen der Füße in Form von zumeist vollständigen Duplikationen der ersten und in einigen Fällen auch der zweiten Zehe in Zusammenhang mit Syndaktylien auf. Die Syndaktylien werden allerdings in der Regel als kutan beschrieben (GAWLIKOWSKA-SROKA et al., 2009; RADHAKRISHNA et al., 1999; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978). Polysyndaktylien treten auch bei den Syndromen TPTPS und THPTTS auf. Die höchst variable Symptomatik kann neben häutigen auch knöcherne Verbindungen von Fingern und Zehen aufweisen, während bei einfacheren Fällen von kombinierten Syn- und Polydaktylien des Menschen zumeist rein häutige Syndaktylien beschrieben werden (KANTAPUTRA et al., 2000; MALIK et al., 2005; MARTINI, 2003; WILD et al., 1997). Wie bereits beschrieben, treten knöcherne Syndaktylien beim Menschen außerdem bei der Spalthand/dem Spaltfuß auf, welche jedoch zu den Oligodaktylien zählen und mit den bei den Shoe:WIST-Ratten vorgefundenen Fehlbildungen nicht übereinstimmen. Für einen sinnvollen Vergleich mit den erwähnten Syndaktylieformen des Menschen, insbesondere der Polysyndaktylie, müssten weitere Auswertungen der kutanen Syndaktylien in Zusammenhang mit den vorhandenen Duplikationen stattfinden.

KANEDA et al. (1983) beschreiben für ihre *pd/pd*-Ratten sowohl an den Vorder- als auch an den Hintergliedmaßen häufig vorkommende und relativ stark ausgeprägte Syndaktylien. So treten verschiedene Typen von Fusionen zwischen den Zusatzzehen bis hin zu häutigen Verschmelzungen von drei oder vier Strahlen auf. Aber auch knöcherne Fusionen von Metakarpalia, Metatarsalia und Phalangen liegen bei dieser phänotypisch stärker ausgeprägten Polydaktylieform vor, wobei die Vorderpfoten häufiger betroffen zu sein scheinen. Während Bifurkationen der Metatarsalknochen auch bei anderen Rattenmodellen beschrieben werden, fehlen Angaben zu Syndaktylien im Sinne der hier untersuchten Ratten (AOYAMA et al., 1991). Abbildungen von Röntgenaufnahmen von *lx/lx*-Ratten zeigen jedoch in Zusammenhang mit Zehenduplikationen sowohl proximale Verschmelzungen der

ersten beiden Metatarsalknochen als auch verschiedener Phalangen, was dem Bild der Shoe:WIST-Ratten entspricht (KREN, 1975).

Neben kombinierten Syndaktylien im Rahmen klassischer Polydaktylien gibt es bei Mäusen weitere Fehlbildungsmodelle, die mit Syndaktylien einhergehen. So werden Phänotypen beschrieben, die mit der Polysyndaktylie des Menschen verglichen werden. Die „*Doublefoot*“-Maus (*Dbf*) weist präaxiale Poly- und Syndaktylien sowie Tibiadefekte auf, die morphologisch den Shoe:WIST-Ratten ähneln, jedoch mit bis zu acht Zehen und Beteiligung der Vordergliedmaßen stärker ausgeprägt sind, außerdem treten zusätzlich kraniofaziale Fehlbildungen auf (HAYES et al., 1998). Die „*Hammertoe*“-Maus (*Hm*) weist zwar eine physiologische Zehenzahl auf, ist aber durch hochgradige Syndaktylien gekennzeichnet und wird mit komplexen bilateralen Polysyndaktylien bzw. dem TPTPS des Menschen verglichen (CLARK, 2000; TSUKUROV et al., 1994). Die Modelle „*Polydactyly Nagoya*“ (*Pdn*) und „*Extra toes*“ (*Xt*) weisen neben Polysyndaktylien Fehlbildungen des Schädels und des Gehirns auf, die dem Greig-Syndrom („Zephalopolysyndaktylie“) des Menschen entsprechen (BÜSCHER et al., 1997; UETA et al., 2004). Die Syndaktylien dieser Mausmodelle sind allerdings, soweit der Literatur zu entnehmen, meistens kutan oder auf Bifurkationen beschränkt.

Die Syndaktylien der hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten, bei denen stets entweder triphalangeale oder duplizierte Zehen betroffen waren, sind den kombinierten Syndaktylien in Zusammenhang mit der vorliegenden Polydaktylie zuzuordnen. Das Auftreten an präaxialen Strahlen der Hintergliedmaße bzw. die Beteiligung von duplizierten Elementen, wenn der zweite oder dritte Strahl betroffen war, schließen eine isolierte Syndaktylie aus. Da nur eine relativ geringe Anzahl an Synostosen nachgewiesen wurde, häutige Syndaktylien jedoch ebenfalls vorkamen, kann hier durchaus eine Vergleichbarkeit mit dem Menschen gegeben sein. Der Umstand, dass bei den untersuchten Ratten nur die Hintergliedmaßen betroffen waren, schließt eine komplette Übereinstimmung mit der Synpolydaktylie oder Polysyndaktylie des Menschen jedoch aus.

5.1.3 Seitendisposition

Bei allen hier untersuchten Ratten lagen beidseitig Fehlbildungen der Hintergliedmaßen vor, die einzelnen untersuchten Merkmale konnten jedoch einseitig oder beidseitig auftreten und wiesen dabei zum Teil eine Seitenpräferenz auf.

5.1.3.1 Seitendisposition: Tibia und Fibula

Veränderungen an Tibia und Fibula traten mit insgesamt 77 % überwiegend beidseitig und nur zu knapp 10 % einseitig auf. Zusammen betrachtet gab es keine signifikant häufiger betroffene Seite, milde Fehlbildungen in Form einer Diastase kamen jedoch häufiger an der linken Hintergliedmaße vor, während die schwerwiegenderen Formen Tibiaaplasie, Tibiadefekt und Tibiaknick tendenziell bzw. signifikant häufiger die rechte Seite betrafen. Zudem traten diese Klassen ausschließlich einseitig auf, während mit 33 von 75 Tieren (44 %) eine relativ hohe Anzahl beidseitig von Diastasen betroffen war. Beim Menschen wurde für die Tibiahemimelie ebenfalls ein Trend zur Rechtsseitigkeit nachgewiesen (WEBER, 2008). GURNETT et al. (2008) weisen darauf hin, dass bei familiärem Auftreten sowohl der Klumpfuß als auch die Tibiahemimelie, soweit sie einseitig vorliegen, bevorzugt die rechte Seite betreffen. Neben der Vermutung einer allgemeinen Entwicklungsresistenz, die das linke Bein vor dem Effekt der entsprechenden Mutation schützen soll, werden Differenzen in der vaskulären Versorgung beider Gliedmaßen sowie die unterschiedliche Expression von Signalmolekülen für dieses Phänomen verantwortlich gemacht (GURNETT et al., 2008). Auch bei der „luxate“-Maus (*lx*) kommt die Tibiahemimelie fast ausschließlich rechtsseitig und nur in wenigen Fällen beidseitig vor (YADA et al., 2002), während in der Literatur zu den Rattenmodellen nicht auf eine Seitendisposition eingegangen wird. In verschiedenen Human-Studien waren stets auch Patienten beidseitig von der Tibiahemimelie betroffen, wobei deren Anteil mit 14 bis 51 % stark schwankt (JONES et al., 1978; KALAMCHI und DAWE, 1985; SCHÖNECKER et al., 1989; WEBER, 2008). KREN (1975) beschreibt für die *lx/lx*-Ratten, dass durch Selektion auf Luxationen nicht nur die Häufigkeit des Vorkommens dieses Merkmals anstieg, sondern auch die Inzidenz des bilateralen Auftretens. Diese stieg von der siebten bis zur 16. Generation der

Selektion von 31 % auf 70 % an. Die bei den Shoe:WIST-Ratten mit acht betroffenen Gliedmaßen nur sehr geringe Fallzahl lässt eine Aussage hinsichtlich Bilateralität kaum zu, es kann jedoch angemerkt werden, dass im Verlauf der Weiterzucht vereinzelt Ratten mit beidseitigen hochgradigen Tibiaanomalien gefunden wurden.

5.1.3.2 Seitendisposition: Tarsus und Metatarsus

Merkmale mit einer hohen Prävalenz wie die Aplasie der medialen Tarsalknochen und das zusätzliche Os tarsale traten häufiger beidseitig als einseitig auf und wiesen keine Seitenpräferenz auf. Für hochgradige Talusdeformationen der Klasse 3, die nur einmal beidseitig vorkamen, konnte jedoch analog zu den Tibiaveränderungen ein signifikant häufigeres Vorkommen an der rechten Hintergliedmaße nachgewiesen werden. Das gleiche galt für Veränderungen des Calcaneus und tendenziell für die Verkürzungen der Metatarsalknochen. Da zu vermuten ist, dass die Fehlbildungen von Talus und Calcaneus sowie der Metatarsalia in direktem Zusammenhang mit den Fußfehlstellungen durch die Veränderungen des Zeugopodiums stehen, sind hier ursächlich die gleichen Mechanismen anzunehmen.

5.1.3.3 Seitendisposition: Digiti

Die Polydaktylie unterschied sich von Zeugopodium, Tarsus und Metatarsus in der Form, dass höhergradige Formen, also Sechs- und Siebenzehigkeit mit Knochenbeteiligung, signifikant häufiger an der linken Hinterpfote auftraten. Zusammengenommen war von 71 Fällen mit mehr als fünf Zehen zu 63 % die linke Seite betroffen. Dabei wiesen nur 22 % der betroffenen Tiere bilateral mehr als fünf Zehen auf. Betrachtet man die axialen Polydaktylieformen, war bei der 1. Klasse (Duplikation der 1. oder 2. Zehe) wiederum die linke Seite signifikant häufiger als die rechte Seite betroffen, während für die 2. Klasse (Duplikation der dritten Zehe) kein Unterschied bestand. Bei der longitudinalen Einteilung trat ein signifikanter Unterschied bezüglich der Seitenpräferenz für Kombination 5 (distale und proximale Phalanx sowie Os metatarsale vorhanden) auf. Hier war ebenfalls die linke Seite signifikant häufiger betroffen. Kombination 4 (distale und proximale Phalanx vorhanden) trat nur dreimal und Kombination 6 (mittlere und proximale Phalanx vorhanden) einmal auf, so dass eine sinnvolle statistische Aussage nicht möglich

war, beide kamen jedoch auch ausschließlich linksseitig vor. Für die anderen Kombinationen, die Hypo- und Aplasien im Zehenbereich sowie Synostosen konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der betroffenen Seiten gemacht werden.

Diese Befunde stimmen nicht mit den Beobachtungen an *Ix/Ix*-Ratten von KREN (1975) überein, was auch dadurch bedingt ist, dass bei dem ursprünglichen *Ix/Ix*-Stamm am häufigsten bilaterale Hexadaktylien vorkommen. Fünfzehigkeit mit Triphalangie sowie Siebenzehigkeit sind insgesamt seltener und treten signifikant häufiger (fünf Zehen) bzw. ausschließlich (sieben Zehen) einseitig in Kombination mit einer sechszehigen Gliedmaße auf. Dieses Verhältnis ist ähnlich wie bei den Shoe:WIST-Ratten zu sehen, bei denen die seltener vorkommenden sechs- und siebenzehigen Pfoten überwiegend in Kombination mit einer fünfzehigen Gliedmaße auftraten. Im Rahmen der Erzeugung kongener Stämme konnte KREN (1975) allerdings für den BN-Hintergrund nachweisen, dass bei einseitigem Auftreten von Polydaktylien die rechte Seite signifikant häufiger betroffen war. Das gleiche gilt für das Auftreten von mehr als sechs Zehen bei beidseitiger Polydaktylie, so dass die Befunde hinsichtlich der Seitendisposition mit den eigenen nicht übereinstimmen.

Der Vergleich mit der Polydaktylie des Menschen ist etwas schwieriger, da zum einen der Fuß häufiger von fibularen Polydaktylien betroffen ist und zudem zwischen biphalangealen Duplikationen von Daumen bzw. erster Zehe und triphalangealen Polydaktylien differenziert wird. Außerdem wird zum Teil auch der kongenitale Hallux varus den Polydaktylien zugeordnet (BADER, 1999). In einer groß angelegten Studie von ORIOLI und CASTILLA (1999) zu präaxialen Polydaktylien in Lateinamerika war die rechte Seite häufiger von Daumen- und, statistisch signifikant, von Großzehenduplikationen betroffen. Allerdings traten diese Duplikationen überwiegend unilateral auf, während die Triphalangie wie bei den Shoe:WIST-Ratten zumeist bilateral vorkam. ROBERT et al. (1997) berichten in einer epidemiologischen Auswertung präaxialer Gliedmaßenfehlbildungen in Frankreich, Schweden und Kalifornien, dass die Daumen-Polydaktylie zu weniger als 10 % bilateral vorkommt, während die Triphalangie des Daumens und die Polydaktylie der ersten Zehe mit Werten zwischen 43 und 79 % relativ häufig bilateral auftreten. Hier wurde jedoch nicht auf Seitenpräferenz untersucht. Während in diesen Studien nur das

Vorkommen präaxialer Polydaktylien und Fehlbildungen erfasst wurde, richteten WATANABE et al. (1992) ihr Augenmerk auf alle Polydaktylieformen des Fußes. Insgesamt waren die Patienten aus einer Untersuchung in Japan zu zwei Drittel unilateral betroffen, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen rechtem und linkem Fuß nachgewiesen werden konnte. Tibiale Polydaktylien traten hingegen häufiger bilateral auf. Auch CASTILLA et al. (1997) geben für fibuläre Polydaktylien ein meist unilaterales Auftreten an (81 %). Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Polydaktylieformen scheint ein Vergleich mit den Shoe:WIST-Ratten hier nicht möglich zu sein. Auffällig ist bei den untersuchten Ratten jedoch das bevorzugt linksseitige Auftreten höhergradiger Polydaktylien, was weder mit den Daten der *lx/lx*-Ratten noch mit denen der Menschen übereinstimmt.

5.1.4 Geschlechtsdisposition

5.1.4.1 Geschlechtsdisposition: Tibia und Fibula

Weibliche Ratten waren insgesamt signifikant weniger häufig von Fehlbildungen an Tibia und Fibula betroffen als männliche. Während sowohl die 1. Klasse (Diastase von Tibia und Fibula) als auch die hochgradigen Veränderungen der 3. bis 5. Klasse keine Unterschiede für die Geschlechter aufwiesen, waren Männchen von Fehlbildungen der 2. Klasse, die mittelgradige Veränderungen in Form von Krümmungen und Verkürzungen der Unterschenkelknochen umfasste, signifikant häufiger betroffen.

Diese Ergebnisse weichen von den *lx/lx*-Ratten insofern ab, als dass bei KREN (1975) die Männchen bei einseitigem Auftreten signifikant häufiger von so genannten Luxationen betroffen sind. Allerdings wird hier nicht zwischen den verschiedenen Ausprägungsgraden der Unterschenkelfehlbildungen, zu denen auch Krümmungen von Tibia und Fibula zählen, differenziert, wodurch nicht eindeutig klar ist, ob Veränderungen, wie sie bei den Shoe:WIST-Ratten die Klasse 2 darstellten, bei KREN (1975) als Luxation mit erfasst wurden. Zudem traten bei den *lx/lx*-Ratten im Gegensatz zu dem geringen Anteil bei den Shoe:WIST-Ratten bereits in den ersten sieben Generationen zu 55 % Luxationen auf. Ab der achten Generation wurde gezielt auf beidseitige Luxation selektiert, so dass sich das Auftreten der Luxationen

auf 87 % der Tiere steigerte. Männchen waren auch hier insgesamt häufiger, wenn auch nicht signifikant, betroffen. Beidseitige Luxationen lagen allerdings signifikant häufiger bei männlichen Ratten vor. Auch bei anderem genetischen Hintergrund (LEW) waren Männchen signifikant häufiger als Weibchen von Luxationen betroffen, so dass hier eindeutig eine Geschlechtsdisposition für Fehlbildungen des Zeugopodiums vorliegt. Beim Menschen sind die Angaben zur geschlechtsbedingten Verteilung von Tibiahemimelien unterschiedlich, sie lassen jedoch bei Häufigkeiten von 43 bis 56 % für das Auftreten bei Jungen nicht auf eindeutige Geschlechtsdisposition schließen (KALAMCHI und DAWE, 1985; SCHÖNECKER et al., 1989; WEBER, 2008). Das Vorkommen von höhergradigen Tibia- und Fibula-Veränderungen bei den Shoe:WIST-Ratten scheint somit eher den Verhältnissen der Tibiahemimelie beim Menschen zu entsprechen, allerdings lässt das geringe Zahlenmaterial eine gesicherte Aussage nicht zu. Hier könnte die Weiterzucht und gegebenenfalls Selektion weitere Aufschlüsse über eine mögliche Geschlechtsdisposition liefern, zumal KREN (1975) besonders für Populationen mit niedriger Frequenz für Luxationen eine signifikant höhere Beteiligung von Männchen nachweisen konnte. Für die anderen Rattenmodelle, die mit Tibia- und Fibula-anomalien einhergehen, konnten keine Angaben zu einer Geschlechtsabhängigkeit gefunden werden.

5.1.4.2 Geschlechtsdisposition: Tarsus und Metatarsus

Für Fehlbildungen der Tarsalknochen sowie Verkürzungen der Metatarsalia konnte keine Geschlechtsabhängigkeit nachgewiesen werden.

Es waren jedoch signifikant weniger Weibchen von Verformungen der Metatarsalknochen betroffen. Eine Geschlechtsdisposition für männliche Ratten betraf sowohl geringgradige Veränderungen der Klasse 1 als auch hochgradige Deformationen der Klasse 2, von der bei allerdings geringer Fallzahl nur Männchen betroffen waren. Beim Menschen sind Geschlechtsdispositionen für die Brachymetatarsie, die vor allem bei Frauen vorkommt, sowie den Spaltfuß, der bei Männern häufiger auftritt, bekannt, während bei den bekannten Tiermodellen keine Angaben zu geschlechtsabhängigen Metatarsalanomalien vorliegen. Ein Zusammen-

hang der männlichen Disposition der hier untersuchten Ratten mit derjenigen für bestimmte Fehlbildungen des Zeugopodiums müsste überprüft werden.

5.1.4.3 Geschlechtsdisposition: Digiti

Für Zehenanzahl, Triphalangie der ersten Zehe, sowie die transversalen und longitudinalen Polydaktylie-Klassen konnte keine Geschlechtsabhängigkeit nachgewiesen werden. Angaben zur Geschlechtsdisposition für die Polydaktylie beim Menschen sind widersprüchlich. Laut BADER (1999) besteht für die Polydaktylie des Fußes keine Geschlechtsprädisposition. In der Studie von ORIOLI und CASTILLA (1999) sollen hingegen Männer von Duplikationen des Daumens und der ersten Zehe häufiger betroffen sein als Frauen, während triphalangeale Daumen häufiger bei Frauen aufzutreten scheinen. Die Literatur zur Polydaktylie bei Ratten gibt keine Hinweise zu einer Geschlechtsdisposition.

Männliche Shoe:WIST-Ratten waren häufiger von Zehenhypo- und -aplasien betroffen als Weibchen, die Anzahl war mit 8 Fällen insgesamt aber sehr gering und der statistische Test erwies keine signifikante Geschlechtsabhängigkeit.

Das Vorkommen ossärer Syndaktylien war auf beide Geschlechter gleich verteilt.

5.2 Vererbung

Die in dieser Arbeit untersuchten Gliedmaßenfehlbildungen traten erstmals spontan und wiederholt in Würfen von Shoe:WIST-Ratten in einem Institut in Magdeburg auf, in dem diese als Auszuchtstamm gezüchtet wurden. Da die Tiere nach Angaben des Vorbesitzers unter Standardbedingungen gehalten wurden und bei der Literaturrecherche zu diesem Stamm keine Hinweise auf entsprechende Fehlbildungen gefunden wurden, kann davon ausgegangen werden, dass es sich bei den Veränderungen um eine Spontanmutation handelt. Mutationen von Genen können entweder spontan entstehen oder, z. B. durch die Behandlung mit mutagenen Substanzen oder ionisierende Strahlung, induziert werden (ABRAHAMSON und WOLFF, 1976; RUSSELL et al., 1979; RUSSELL und MAJOR, 1957). Die genaue Mutationsrate einzelner Rattengene ist größtenteils unbekannt. Die Häufigkeit des Auftretens von Mutationen im Genpool ingezüchteter

Rattenstämme kann jedoch abgeschätzt werden. Die durchschnittliche Mutationsrate eines eukaryoten Organismus wird auf etwa 10^{-5} pro Gamete und pro Locus (OHNO, 1972) bzw. 0,1 - 100 pro Genom und Generation (DRAKE et al., 1998) geschätzt. Dabei ist die Mutationsrate aber vom jeweiligen genetischen Locus, vom Geschlecht und vom Alter abhängig (CROW, 1997).

Da Tiere beiderlei Geschlechts betroffen waren, wurden Merkmalsträger bereits in Magdeburg in Form von Bruder-Schwester-Verpaarungen weitergezüchtet. Nach dem Transfer in das Zentrale Tierlaboratorium in Essen (ZTL) wurde die Inzucht weitergeführt. Dabei wiesen ab der ersten im ZTL gezüchteten Generation sämtliche Tiere Fehlbildungen auf. Auf die unterschiedliche Ausprägung der Merkmale wurde bei der Wahl der Zuchtpaare keine Rücksicht genommen, das heißt, es wurde nicht selektiert, zumal es mehrfach zu Zuchtproblemen in Form von Infertilität und Jungensterblichkeit kam, so dass mit den am besten reproduzierenden Tieren weitergezüchtet werden musste. Es kann angenommen werden, dass es sich bei diesen Reproduktionsstörungen um eine Inzuchtdepression handelte, die mit ansteigendem Homozygotiegrad bei Inzüchtung vorwiegend während der ersten vier bis zehn Generationen durch eine reduzierte Fitness auftreten kann (CRNOKRAK und BARRETT, 2002; VAN ZUTPHEN et al., 1995). Im ZTL wurde ab der vierten Generation der Bruder-Schwester-Verpaarungen mit den Kreuzungsexperimenten begonnen. Hierfür werden zunächst F_1 -Hybriden durch das Kreuzen zweier Inzuchtstämme erzeugt (ZIMMERMANN et al., 2000). In diesem Fall wurde zwar ein ursprünglicher Auszucht- (Shoe:WIST) mit einem Inzuchtstamm (LEW/Crl) gekreuzt, es kann jedoch für die Shoe:WIST-Ratten davon ausgegangen werden, dass die Mutation für das PLS bereits homozygot vorlag. Sowohl die Kreuzungen zur Erlangung der F_1 -Hybriden als auch die darauf folgenden Rückkreuzungen wurden reziprok durchgeführt, um eine mögliche geschlechtsgebundene Vererbung und parentale Effekte zu überprüfen.

5.2.1 F₁-Generation

Da sämtliche in dieser Studie erzeugten F₁-Nachkommen frei von äußerlich sichtbaren Veränderungen waren, weist dies deutlich auf einen autosomal rezessiven Erbgang hin.

Alle anderen Erbgänge können aus folgenden Gründen ausgeschlossen werden:

Im Falle einer X-chromosomal gebundenen, rezessiven Vererbung wären in der F₁-Generation bei der Verpaarung Shoe (weiblich) x LEW (männlich) zu 100 % normale weibliche (+/p), jedoch zu 100 % von PLS betroffene männliche Nachkommen (p/y) zu erwarten gewesen. In der reziproken Verpaarung hätten alle F₁-Nachkommen frei von PLS sein müssen (+/y bzw. +/p).

Hätte das Merkmal PLS bei den hier verwendeten Shoe:WIST-Ratten in heterozygoter Form vorgelegen, wäre eine dominante Vererbung zu vermuten gewesen, da alle im ZTL gezüchteten Ratten Merkmalsträger waren. In der F₁-Generation hätten dann bei autosomaler Vererbung aus beiden Verpaarungen zu 50 % Merkmalsträger hervorgehen müssen. Bei einem dominanten X-chromosomalen Erbgang wären in der F₁-Generation der Verpaarung LEW (weiblich) x Shoe (männlich) alle Weibchen PLS-positiv und alle Männchen PLS-negativ gewesen. Aus der Verpaarung Shoe (weiblich) x LEW (männlich) hingegen hätten sowohl die weiblichen als auch die männlichen Nachkommen zu 50 % PLS aufweisen müssen.

Bei homozygot vorliegendem Merkmal wären bei einem autosomal dominanten Erbgang alle F₁-Nachkommen Merkmalsträger für PLS gewesen. Bei X-chromosomal dominantem Erbgang hätten in der F₁-Generation aus LEW (weiblich) x Shoe (männlich) alle Männchen negativ (+/y) und alle Weibchen PLS-positiv (+/P) sein müssen. Aus der reziproken Verpaarung Shoe (weiblich) x LEW (männlich) hätten zu 100 % PLS-Nachkommen hervorgehen müssen.

Alternativ zum autosomal rezessiven Erbgang könnte es sich um einen dominanten Erbgang mit sehr geringer Penetranz handeln, der in den relativ kleinen Gruppen das Merkmal nicht hervortreten ließ. Die Rate der Penetranz für ein Merkmal wird vor allem durch modifizierende Gene oder Umwelteinflüsse beeinflusst und trifft eine

Aussage darüber, wie häufig bei einem bestimmten Genotyp der Phänotyp ausgebildet wird. Wird der Phänotyp zu 100 % ausgebildet, handelt es sich um eine vollständige Penetranz. Autosomal dominant vererbte Gliedmaßenfehlbildungen beim Menschen treten relativ häufig mit unvollständiger Penetranz sowie unterschiedlicher Expressivität (Merkmalsausprägung) auf. Dies trifft sowohl für den triphalangealen Daumen (präaxiale Polydaktylie Typ II; DOBBS et al., 2000; FURNISS et al., 2008), die Duplikation des Daumens und der ersten Zehe (90 % Penetranz; ORIOLI und CASTILLA, 1999) und die Synpolydaktylie (GOODMAN, 2002) zu, als auch für die isolierten postaxialen Polydaktylien Typ A und B, für die GALJAARD et al. (2003) eine Penetranz zwischen 43 und 90 % angeben. Bei den hier untersuchten Fehlbildungen lässt sich das Vorliegen einer unvollständigen Penetranz aber trotz der relativ geringen Nachkommenzahl in der F₁-Generation ausschließen, da im Rahmen der Inzuchtung sämtliche Nachkommen mit dem Phänotyp PLS zur Welt kamen.

5.2.2 N₂-Generation

Die Aufspaltung in den Gruppen der N₂-Generation sollte die Ergebnisse der F₁-Generation auch hinsichtlich der Penetranz bestätigen und maternale Einflüsse auf die Vererbung ausschließen. Zur Darstellung maternaler Effekte werden in der klassischen Genetik reziproke Kreuzungen durchgeführt. Ergeben sich zwischen diesen Kreuzungen Unterschiede in den Nachkommen, so sind hierfür maternale Einflüsse in Betracht zu ziehen (MORITZ, 1982).

Auf Grund der Ergebnisse aus der F₁-Generation wurde für die in der N₂-Generation durchgeführten Chi-Quadrat-Tests für die zu erwartenden Häufigkeiten von einem autosomal rezessiven Erbgang ausgegangen. Die Aufspaltungen in der N₂-Generation bestätigen die Hypothese des autosomal rezessiven Erbgangs (Abb. 31), da bei den Rückkreuzungen der homozygoten Merkmalsträger (p/p) mit heterozygoten Partnern ($+/p$) der F₁-Generation Nachkommen der Genotypen p/p und $+/p$ in einem Verhältnis von 1 : 1 zu erwarten waren, was sich in der 1 : 1 Aufspaltung des Phänotyps bestätigte. Bei den Rückkreuzungen der homozygoten Wildtypen ($+/+$) mit heterozygoten Partnern ($+/p$) der F₁-Generation waren in der

N₂-Generation die Genotypen $+/+$ und $+/p$ zu erwarten, was sich anhand des Phänotyps (100 % merkmalsfrei) ebenfalls bestätigen ließ.

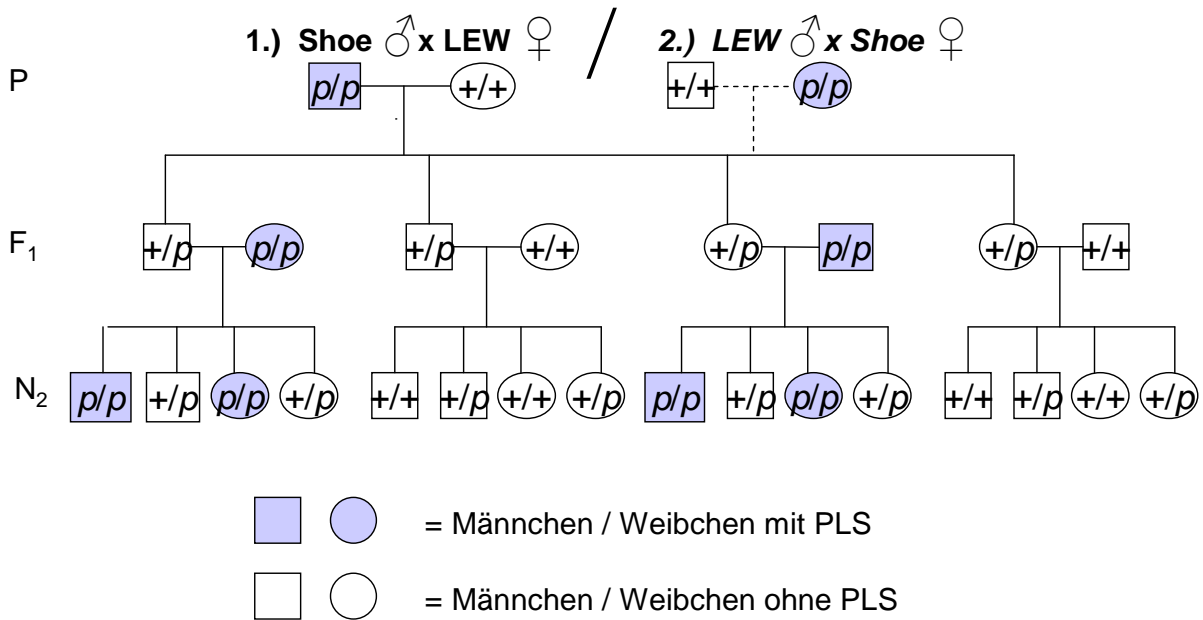


Abb. 31: Schema für einen autosomal rezessiven Erbgang mit Darstellung des Phänotyps. p = Allel für PLS, $+$ = Wildtyp

Zusätzlich zu den deutlichen Ergebnissen in der F₁-Generation ließ sich also auch im Rahmen der Rückkreuzungen ein dominanter Erbgang ausschließen. Bei einem rein dominanten autosomalen Erbgang wären bei den Rückkreuzungen auf den Lewis-Stamm 50 % Merkmalsträger zu erwarten gewesen, während die Verpaarung von F₁-Hybriden mit Shoe:WIST-Ratten zu 100 % PLS-positive Nachkommen hervorgerufen hätte. Da es keine signifikante Abweichung der beobachteten Daten von den für einen autosomal rezessiven Erbgang erwarteten Häufigkeiten gab, wobei in keiner der Gruppen Ausnahmen auftraten, lässt sich außerdem ein dominanter Erbgang mit unvollständiger Penetranz ausschließen. Die Tatsache, dass alle Inzucht-Tiere mit dem vermuteten Genotyp p/p den entsprechenden Phänotyp ausbilden, bestätigt ebenfalls die vollständige Penetranz.

Bei den hier durchgeführten Kreuzungsexperimenten wurden keine Untersuchungen auf die unterschiedliche Merkmalsausprägung durchgeführt, so dass keine Aussage

zum elterlichen Einfluss auf die Expressivität des Merkmals getroffen werden kann. Hinsichtlich der Penetranz konnte jedoch ein parentaler Effekt ausgeschlossen werden, da es in den reziproken Gruppen keine Ausnahmen hinsichtlich der Ausbildung eines PLS gab.

5.2.3 Vergleich mit der Vererbung beim Menschen und anderen Tierarten

Beim Menschen werden die meisten mit Gliedmaßenfehlbildungen einhergehenden Syndrome sowie isoliert auftretenden Polydaktylien autosomal dominant vererbt (GURRIERI et al., 2002; TALAMILLO et al., 2005; TEMTAMY und MCKUSICK, 1978), was für die Fehlbildungen der Shoe:WIST-Ratten mit autosomal rezessivem Erbgang nicht zutrifft. Die Erkrankungen beim Menschen treten häufig mit unvollständiger Penetranz und unterschiedlicher Expressivität auf, so dass nicht alle betroffenen Genotypen den entsprechenden Phänotyp ausbilden bzw. die Merkmale des Phänotyps in sehr unterschiedlicher Ausprägung vorkommen. Im Gegensatz dazu wird das PLS bei den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten mit vollständiger Penetranz vererbt. Für humane postaxiale Polydaktylien werden aber auch vereinzelt autosomal rezessive Stammbäume beschrieben (CANTU et al., 1974; MOLLICA et al., 1978). Außerdem werden Polydaktylien im Rahmen von Syndromen wie z. B. dem Ellis-van-Creveld-Syndrom oder dem Bardet-Biedl-Syndrom häufiger als bei isolierten Formen autosomal rezessiv vererbt, obwohl auch hier die autosomal dominante Vererbung überwiegt (BAUJAT und LE MERRER, 2007; GURRIERI et al., 2002; HOSALKAR, 1999). Auch beim PLS handelt es sich nicht um eine isolierte Fehlbildung, sondern um einen Komplex verschiedener Fehlbildungen. Für die beim Menschen äußerst selten auftretende Tibiahemimelie wird ebenfalls ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet (DEVITT et al., 2000; MCKAY et al., 1984). Geschlechtsdispositionen scheint es für Polydaktylien bis auf wenige Ausnahmen, bei denen Männer häufiger betroffen zu sein scheinen, nicht zu geben (ORIOLI und CASTILLA, 1999; WOOLF und WOOLF, 1970), was dem autosomalen Erbgang des PLS entspricht.

Übereinstimmend mit den hier untersuchten Shoe:WIST-Ratten unterliegen die Mutationen von vier der fünf bekannten Polydaktylie-Rattenmodellen - mit Einschränkungen - einem autosomal rezessiven Erbgang. Diese vier Mutationen (*po*, *lx*, *pd*, *pl*) traten alle zuerst bei Wistarratten bzw. einem wistarbasierten Rattenstamm auf (AOYAMA et al., 1991; KALTER, 1968; KANEDA et al., 1989; KREN 1975), während das dominant vererbte „*Dominant polydactyly-luxate syndrome*“ (*Dpl*) bei dem Inzuchtstamm BDV/Cub entdeckt wurde (BILA und KREN, 1978). Bei einer rezessiven Mutation wäre es denkbar, dass es sich bei allen rezessiven Modellen um den gleichen Gendefekt handelt, der aufgrund des Heterozygotiegrades in einer Auszucht über lange Zeit unentdeckt blieb und nur sporadisch zu verschiedenen Zeitpunkten und an verschiedenen Orten zum Vorschein kam. Hier kann der Vergleich der Phänotypen nur Hinweise geben. Zur Absicherung wären weitere vergleichende genetische Untersuchungen notwendig. AOYAMA et al. (1991) verglichen bereits anhand von Kreuzungstests *pl*-Ratten mit *pd*-Ratten und konnten dabei ausschließen, dass es sich um das gleiche Gen handelt. Für die dominant vererbte Mutation *Dpl* wurde die Unabhängigkeit des Genortes von der *lx*-Mutation nachgewiesen (BILA und KREN, 1978; BILA et al., 1980). Im Fall des „*polydactyly-luxate syndrome*“ (*lx*) zeigte sich bei Kreuzungsanalysen und der Erzeugung kongener Stämme eine starke Abhängigkeit des Vererbungsmodus vom genetischen Hintergrund (KREN, 1975; PRINTZ et al., 2003). Bei Transfer des *lx*-Gens auf verschiedene Rattenstämme stellte sich der Erbgang bis auf eine Ausnahme rezessiv dar. Nur auf BN-Hintergrund entwickelten sowohl homozygote als auch heterozygote Individuen einen PLS-Phänotyp mit unterschiedlicher Ausprägung, so dass auf einen semidominanten Erbgang geschlossen wurde. Während bei allen anderen verwendeten Rattenstämmen und heterozygoten BN-Ratten der Phänotyp auf die Hintergliedmaßen beschränkt ist, treten bei homozygoten *lx*-kongenen BN-Ratten vermehrt Luxationen sowie Polydaktylien an den Vorderpfoten auf. Die Bedeutung des genetischen Hintergrundes für das PLS der Shoe:WIST-Ratten könnte somit ebenfalls durch Verpaarungen mit weiteren Rattenstämmen überprüft werden. KREN (1975) untersuchte bei reziproken Rückkreuzungen mit BN-Ratten außerdem den maternalen Einfluss auf die Inzidenz des Merkmals Polydaktylie und

konnte hierbei keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Die Mutation „*polydactyly*“ (*po*) wies im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen eine unvollständige Penetranz auf (AOYAMA et al., 1991; KALTER, 1968). Allerdings existiert diese Mutation aufgrund eines Letalitätseffektes nicht mehr, so dass keine weiteren Vergleiche möglich sind.

Im Gegensatz zu den Rattenmodellen unterliegen die meisten mit Polydaktylien einhergehenden natürlichen Mausmodelle einem dominanten, zumeist autosomalen Vererbungsmodus. Lediglich eine X-chromosomal gebundene Mutation, die dominant vererbte „*X-linked polydactyly*“, wird beschrieben (MASUYA et al., 1997; SWEET und LANE, 1980). Bei einigen Mausmodellen unterscheiden sich die Ausprägungen hinsichtlich heterozygot und homozygot betroffener Individuen ähnlich wie bei der *lx*-Mutation der Ratte auf BN-Hintergrund, und es existieren auch Mutationen, die sich im homozygoten Zustand prä- oder perinatal letal auswirken (KALTER, 1980). Hier wird ebenfalls von Semidominanz gesprochen. So wird der Erbgang bei den beiden Mausmodellen „*luxate*“ (*lx*) und „*strong's luxoid*“ (*lst*) als autosomal und semidominant beschrieben, was bedeutet, dass heterozygote Mäuse eine nur milde Ausprägung beschränkt auf eine präaxiale Polydaktylie aufweisen, während homozygote Individuen zusätzliche Skelettanomalien aufweisen. Zudem beziehen sich diese Fehlbildungen bei *lst*-Mäusen im heterozygoten Genotyp nur auf die Hinterextremitäten, während bei homozygoten *lst*-Mäusen sowohl Hinter- als auch Vordergliedmaßen betroffen sind (CHAN et al., 1995; MASUYA et al., 1997; TAKAHASHI et al., 1998; YADA et al., 2002). Im Gegensatz zu den beschriebenen Mausmutanten unterliegt das PLS der untersuchten Shoe:WIST-Ratten eindeutig einem rezessiven Erbgang mit vollständiger Penetranz. Heterozygote Individuen wiesen keinerlei Veränderungen auf, während bei homozygot betroffenen Tieren das ganze morphologische Phänotypenspektrum auftrat.

Bei den Heimtieren Hund und Katze werden Polydaktylien ebenfalls überwiegend autosomal dominant vererbt, es sind allerdings rezessive Erbgänge bei einigen Hunderassen in Zusammenhang mit weiteren Fehlbildungen bekannt (KEELER und TRIMBLE, 1938; LETTICE et al., 2008; PARK et al., 2004).

6 ZUSAMMENFASSUNG

Zur Morphologie und Vererbung des Polydaktylie-Luxations-Syndroms bei dem Wistar-Rattenstamm Shoe:WIST(Shoe)

Christine Krüger

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, spontan durch Mutation bei dem Laborrattenstamm Shoe:WIST(Shoe) aufgetretene Fehlbildungen der Hintergliedmaßen hinsichtlich Morphologie und Vererbung zu charakterisieren und in Bezug auf ihre Eignung als Tiermodell mit entsprechenden kongenitalen Fehlbildungen des Menschen und bereits vorhandenen Tiermodellen zu vergleichen.

Für die morphologischen Untersuchungen wurden die zur Verfügung stehenden Ratten nach Inzuchtregeln weitergezüchtet und insgesamt 107 Tiere verschiedenen Alters nach Euthanasie makroskopisch und röntgenologisch untersucht. Unter Verwendung eines Mammografiesystems wurden konventionelle Röntgenaufnahmen in verschiedenen Ebenen angefertigt, durch die sowohl ein Überblick über das gesamte Skelett als auch Details der Hinterextremitäten dargestellt werden konnten. Für die Auswertung wurden die morphologischen Befunde von Patella, Crus, Tarsus, Metatarsus und Digiti in an humane Klassifikationen angelehnte Beurteilungsklassen eingeteilt und hinsichtlich Häufigkeit, Seiten- und Geschlechtsdisposition analysiert. Zur Klärung des Erbganges wurden reziproke Kreuzungen mit Lewis-Ratten und mit den so erhaltenen Tieren der F₁-Generationen reziproke Rückkreuzungen auf die Parentalstämme durchgeführt. Die daraus hervorgegangenen Nachkommen wurden auf das Vorliegen eines rezessiven Erbganges und eine mögliche Geschlechtsgebundenheit getestet.

Die Fehlbildungen der untersuchten Ratten beschränkten sich ausschließlich auf Zeugo- und Autopodium der Hintergliedmaßen. Die Patella war als am weitesten proximal liegende Struktur nur vereinzelt von Hypoplasien oder Dislokationen betroffen, wohingegen bei über Dreiviertel der untersuchten Unterschenkelknochen Fehlbildungen festgestellt wurden. Dabei wies die Hälfte der untersuchten Gliedmaßen lediglich eine Diastase von Tibia und Fibula auf. Die relativ seltener vorkommenden höhergradigen Veränderungen wurden in Form von Krümmungen

und Verkürzungen beider Unterschenkelknochen sowie als Abknickungen, Knochendefekte und Aplasien im Bereich der distalen Tibia nachgewiesen. Diese Veränderungen gingen in der Regel mit Subluxationen oder Luxationen des Talokruralgelenkes und Fußfehlstellungen der betroffenen Tiere einher. Tibiofibuläre Diastase und distale Tibiaaplasie entsprachen morphologisch der kongenitalen Tibiahemimelie des Menschen, während die übrigen Fehlbildungen sich der humanen kongenitalen Tibiakrümmung und -pseudarthrose zuordnen ließen.

Im Bereich des Tarsus konnten Veränderungen der proximalen Reihe sowie der distalen und mittleren Reihe unterschieden werden. Sowohl die bei fast allen Gliedmaßen auftretenden Deformationen und Veränderungen im Stellungswinkel des Talus als auch die seltener vorkommenden Verformungen des Calcaneus wurden auf die durch die Anomalien des Zeugopodiums verursachten Fußfehlstellungen zurückgeführt. Die regelmäßig vorhandenen Fehlbildungen der distalen und mittleren Reihe des Tarsus waren durch Aplasien der medial liegenden Knochen Os tarsi tibiale und Os tarsale primum, das Vorkommen eines zusätzlichen medialen Os tarsale sowie Deformationen und Synostosen der übrigen Knochen charakterisiert. Diese Veränderungen sind mit entsprechenden Tarsusanomalien des Menschen und der Maus vergleichbar und treten dort im Rahmen von Polydaktylien auf.

Die bei einem Viertel bzw. über der Hälfte der ausgewerteten Gliedmaßen nachgewiesenen Verkürzungen und Verformungen der Metatarsalia wurden auf die Fehlbildungen des Zeugopodiums zurückgeführt. Das Vorliegen einer distalen Epiphysenfuge am juvenilen Metatarsale primum wurde gemeinsam mit der bei fast allen ausgewerteten Gliedmaßen vorliegenden Triphalantie der ersten Zehe dem Typ II bzw. III der humanen präaxialen Polydaktylie zugeordnet. Neben dieser Form der präaxialen Polydaktylie konnten bei den untersuchten Ratten zudem verschiedene Typen präaxialer und zentraler Zehenduplikationen mit einer Gesamtzahl von bis zu sieben Zehen nachgewiesen werden. Deren Ausprägung variierte von rudimentär bis hin zu einer vollständigen Zehenverdopplung. Der Anteil der fünfzehigen Gliedmaßen sowie der unvollständig ausgeprägten Duplikationen überwog jedoch, so dass hier im Vergleich mit anderen Ratten- und Mausmodellen eine gering ausgeprägte Form der Polydaktylie vorlag. Die beteiligten

Skelettelemente traten in sieben verschiedenen Kombinationen auf, und in einigen Fällen lagen Synostosen der Duplikationen mit benachbarten Zehen vor. An einigen wenigen Gliedmaßen konnte eine tibiale Oligodaktylie nachgewiesen werden.

Insgesamt betrachtet lagen die Fehlbildungen stets beidseitig, jedoch in unterschiedlicher Ausprägung vor, wobei für einzelne Merkmale eine Seitendisposition bestand. So traten die höhergradigen Anomalien im Bereich des Tarsalgelenkes tendenziell und signifikant häufiger rechtsseitig auf, was mit der Tibiahemimelie des Menschen und entsprechenden Modellen bei der Maus übereinstimmt. Hingegen war die linke Hintergliedmaße signifikant häufiger von Sechs- und Siebenzehigkeit betroffen. Eine männliche Geschlechtsdisposition ließ sich für Fehlbildungen des Zeugopodiums insgesamt und im Besonderen für mittelgradige Veränderungen in Form von Krümmungen und Verkürzungen nachweisen. Zudem waren Männchen signifikant häufiger von Verformungen der Metatarsalia betroffen. Weitere Untersuchungen an einer höheren Anzahl luxierter Gliedmaßen könnten Aufschlüsse über eine mögliche Übereinstimmung mit einem anderen, von einem ähnlichen Krankheitsbild betroffenen Rattenstamm liefern, bei dem männliche Tiere häufiger von Luxationen betroffen sind.

Die reziproken Kreuzungen ergaben ausschließlich Nachkommen ohne Fehlbildungen. Dies und die Aufspaltung der N₂-Generation der reziproken Rückkreuzungen bestätigen die Hypothese eines autosomal rezessiven Erbganges. Die Fehlbildungen wurden mit vollständiger Penetranz vererbt, ein parentaler Einfluss ließ sich nicht nachweisen.

Verglichen mit aus der Literatur bekannten Rattenstämmen, die Polydaktylien und Unterschenkelfehlbildungen aufweisen, wurde der Phänotyp der hier untersuchten Shoe:WIST(Shoe)-Ratten in dieser Form und Ausprägung noch nicht beschrieben. Es konnten morphologisch und genetisch vor allem Übereinstimmungen mit dem „polydactyly-luxate syndrome“ (lx) der Ratte festgestellt werden, so dass weitere Untersuchungen für eine Abgrenzung zu dieser Mutation notwendig wären. Mit dem hier untersuchten Polydaktylie-Luxations-Syndrom steht ein weiteres Tiermodell für verschiedene humane Gliedmaßenfehlbildungen zur Verfügung.

7 SUMMARY

Morphology and inheritance of the Polydactyly luxate syndrome in the Wistar rat strain Shoe:WIST(Shoe)

Christine Krüger

The aim of this study is to characterize malformations of the hind limbs that occurred spontaneously due to mutation in the laboratory rat strain Shoe:WIST(Shoe) with regard to morphology and inheritance. Additionally, it will be analyzed whether these malformations can be used as an animal model by comparison to corresponding congenital human malformations and existing animal models.

For morphological examinations, the available rats were first propagated according to inbreeding rules. From the resulting offspring, 107 animals of different age were examined macroscopically and radiographically after euthanasia. Mammography cassettes and films were used to create conventional radiographs in various projections. These provided an overview of the entire skeleton as well as a detailed view of the hind limbs. For evaluation, the morphological findings of patella, crus, tarsus, metatarsus and digits were categorized in evaluation classes similar to human classifications. The results were analyzed according to frequency and disposition for body side and sex. The inheritance was determined by reciprocal crosses with Lewis rats and reciprocal backcrosses of the resulting F₁ animals with the parental strains. The resulting offspring was tested for recessive inheritance and possible sex-linkage.

The deformities of the examined rats were limited to zeugopodium and autopodium of the hind limbs only. Being the affected structure with the furthest proximal location, the patella was altered only sporadically by hypoplasia or dislocation whereas more than three quarters of the examined lower leg bones were malformed. Half of the examined limbs showed a diastasis of tibia and fibula only. Deformities of a higher degree were found more rarely in form of bowings and shortenings of both tibia and fibula and in form of angulations, bone defects and aplasias at the distal part of the tibia. In general, these deformities occurred together with subluxations or luxations of the talocrural joint and foot malposition of the affected animals. Morphologically, the

tibiofibular diastasis and distal aplasia of the tibia corresponded to human congenital tibial hemimelia whereas the remaining malformations could be categorized as human congenital tibial bowing and pseudarthrosis.

In the tarsus, alterations of the proximal row as well as of the distal and the middle row could be differentiated. Both the deformations and changes of the posture angle of the talus existing in most of the limbs as well as the more rarely occurring deformations of the calcaneus could be traced to the malposition of the feet caused by the anomalies of the zeugopod. Regularly occurring malformations of the distal and middle row of the tarsus were characterized by aplasias of the medial bones *os tarsi tibiale* and *os tarsale primum*, by the existence of an additional medial *os tarsale*, and by deformations and synostoses of the remaining bones. These changes can be compared to corresponding tarsus anomalies of man and mouse which in both cases occur with polydactylies.

The detected shortenings and deformations of the metatarsals that occurred in one quarter and in more than half of the evaluated limbs, respectively, were traced to zeugopod malformations. Together with the triphalangia found in almost all of the evaluated limbs the distal epiphyseal growth plate on the juvenile *os metatarsale primum* of the first digit was assigned to type II or III of human preaxial polydactyly. In addition to this form of preaxial duplication, various types of preaxial and central polydactyly with a total amount of up to seven toes were detected for the examined rats. Their expression varied from rudimentary to complete digit duplication. However, the share of five-toed limbs and of incompletely developed duplications predominated. Thus, this was a rather mild form of the polydactyly compared to other rat and mouse models. There were seven different combinations of the affected skeleton elements. In some cases, synostoses of the duplications with adjacent toes occurred. On only a few limbs, a tibial oligodactyly was detected.

Overall, malformations always occurred on both sides, however, with different characteristics. For some traits, a side disposition was detected. The higher-level anomalies of the tarsal joint appeared tendentially and significantly more often on the right-hand side, corresponding to human tibial hemimelia and respective mouse

models. On the left hind limb, however, six or seven digits appeared more often. A male sex disposition was detected for zeugopod anomalies in general and for moderate changes in form of bowings and shortenings in particular. In addition, males were affected more frequently by metatarsal deformations. Further examinations on a higher number of luxated limbs could give some information about a possible accordance with a different rat strain showing similar symptoms in the lower leg. In this strain, males are more often affected by luxations than females.

The reciprocal crossing exclusively resulted in offspring without any malformations. This and the splitting of the N₂ generation of the reciprocal backcrosses confirm the hypothesis of autosomal recessive inheritance. The malformations were inherited with complete penetrance; a parental influence was not detected.

Compared to rat strains that are known to show polydactyly and lower leg deformities, the phenotype of the Shoe:WIST(Shoe) rats has not yet been described in this form. Morphologically and genetically, most similarities were detected with the „polydactyly-luxate syndrome“ (*lx*) of the rat. Hence, for a distinction of this mutation, further examinations would be required. The Polydactyly luxate syndrome of the Shoe:WIST(Shoe) rats which was examined here provides another animal model for various human limb malformations.

8 LITERATURVERZEICHNIS

- ABEL, D. E., B. S. HERTZBERG, A. H. JAMES (2002):
Antenatal sonographic diagnosis of isolated bilateral fibular hemimelia.
J. Ultrasound Med. 21, 811 - 815
- ABRAHAMSON, S. u. S. WOLFF (1976):
Re-analysis of radiation-induced specific locus mutations in the mouse.
Nature 264, 715 - 719
- ACHTERMAN, C. u. A. KALAMCHI (1979):
Congenital deficiency of the fibula.
J. Bone Joint Surg. Br. 61, 133 - 137
- AGARWAL, R. P., D. JAIN, C. S. RAMESH BABU, R. K. GARG (1996):
A hereditary combination of congenital anomalies.
J. Bone Joint Surg. Br. 78, 492 - 494
- ALBRECHT, A. N., G. C. SCHWABE, S. STRICKER, A. BODDRICH, E. E. WANKER, S. MUNDLOS (2002):
The synpolydactyly homolog (spdh) mutation in the mouse - a defect in patterning and growth of limb cartilage elements.
Mech. Dev. 112, 53 - 67
- ALONSO, R. A., A. HERNANDEZ, P. DIAZ, J. M. CANTU (1982):
An autosomal recessive form of hemimelia in dogs.
Vet. Rec. 110, 128 - 129
- ANDERSEN, K. S. (1973):
Radiological classification of congenital pseudarthrosis of the tibia.
Acta Orthop. Scand. 44, 719 - 727
- ANDERSEN, K. S. (1976):
Congenital pseudarthrosis of the tibia and neurofibromatosis.
Acta Orthop. Scand. 47, 108 - 111
- ANDERSEN, K. S. (1976a):
Congenital pseudarthrosis of the leg. Late results.
J. Bone Joint Surg. Am. 58, 657 - 662
- ANGUS, K. (1992):
Congenital malformations in sheep.
In Pract. 14, 33 - 38
- AOYAMA, H., S. FUJII, S. TERAMOTO, Y. SHIRASU (1991):
Polydactyly lethal: a new mutant spontaneously occurring in the FPL strain of rats.
J. Hered. 82, 397 - 401

ARNBJERG, J. (1979):

Congenital partial hemimelia tibia in a kitten.

Zentralbl. Veterinarmed. A. 26, 73 - 77

ARO, T., O. P. HEINONEN, L. SAXEN (1982):

Incidence and secular trends of congenital limb defects in Finland.

Int. J. Epidemiol. 11, 239 - 244

BADER, B., F. GRILL, E. LAMPRECHT (1999):

Die Polydaktylie des Fußes.

Orthopäde 28, 125 - 132

BAEK, G. H. u. M. S. CHUNG (1998):

The treatment of congenital brachymetatarsia by one-stage lengthening.

J. Bone Joint Surg. Br. 80, 1040 - 1044

BAI, C. B., W. AUERBACH, J. S. LEE, D. STEPHEN, A. L. JOYNER (2002):

Gli2, but not Gli1, is required for initial Shh signaling and ectopic activation of the Shh pathway.

Development 129, 4753 - 4761

BAMSHAD, M., R. C. LIN, D. J. LAW, W. C. WATKINS, P. A. KRAKOWIAK, M. E. MOORE, P. FRANCESCHINI, R. LALA, L. B. HOLMES, T. C. GEBUHR, B. G. BRUNEAU, A. SCHINZEL, J. G. SEIDMAN, C. E. SEIDMAN, L. B. JORDE (1997):
Mutations in human TBX3 alter limb, apocrine and genital development in ulnar-mammary syndrome.

Nat. Genet. 16, 311 - 315

BAMSHAD, M., T. LE, W. S. WATKINS, M. E. DIXON, B. E. KRAMER, A. D. ROEDER, J. C. CAREY, S. ROOT, A. SCHINZEL, L. VAN MALDERGEM, R. J. GARDNER, R. C. LIN, C. E. SEIDMAN, J. G. SEIDMAN, R. WALLERSTEIN, E. MORAN, R. SUTPHEN, C. E. CAMPBELL, L. B. JORDE (1999):

The spectrum of mutations in TBX3: Genotype/Phenotype relationship in ulnar-mammary syndrome.

Am. J. Hum. Genet. 64, 1550-1562

BANISTER, P. (1970):

Congenital malformations: preliminary report of an investigation of reduction deformities of the limbs, triggered by a pilot surveillance system.

Can. Med. Assoc. J. 103, 466 - 472

BARSKY, A. J. (1967):

Macroductyly.

J. Bone Joint Surg. Am. 49, 1255 - 1266

BASSON, C. T., D. R. BACHINSKY, R. C. LIN, T. LEVI, J. A. ELKINS, J. SOULTS, D. GRAYZEL, E. KROUMPOUZOU, T. A. TRAILL, J. LEBLANC-STRACESKI, B. RENAULT, R. KUCHERLAPATI, J. G. SEIDMAN, C. E. SEIDMAN (1997):
Mutations in human TBX5 cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome.

Nat. Genet. 15, 30 - 35

BAUJAT, G. u. M. LE MERRER (2007):

Ellis-van Creveld syndrome.

Orphanet J. Rare Dis. 2, 27

BAYRAM, H., M. HERDEM, A. K. TEMOCIN (1996):

Fibular dimelia and mirror foot without associated anomalies.

Clin. Genet. 49, 311 - 313

BECKER, K. D. BROCK, M. LUDWIG, F. BIDLINGMAIER, N. ALBERS, M. J. LENTZE, B. UTSCH (2003):

Dominant vererbtes Hand-Fuß-Genital-Syndrom: Malformationen der distalen Extremitäten mit Fehlbildungen des Urogenitaltrakts.

Monatsschrift Kinderheilkunde 151, 57 - 60

BECKER, A. u. G. GRECKSCH (1996):

Illumination has no effect on rats' behavior in the elevated plus-maze.

Physiol. Behav. 59, 1175 - 1177

BELLUS, G. A., M. J. BAMSHAD, K. A. PRZYLEPA, J. DORST, R. R. LEE, O.

HURKO, E. W. JABS, C. J. CURRY, W. R. WILCOX, R. S. LACHMAN, D. L.

RIMOIN, C. A. FRANCOMANO (1999):

Severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN): phenotypic analysis of a new skeletal dysplasia caused by a Lys650Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3.

Am. J. Med. Genet. 85, 53 - 65

BETZ, E., K. REUTTER, D. MECKE, H. RITTER (2001):

Bewegungsapparat der unteren Gliedmaßen

in: K. D. MÖRIKE, E. BETZ, W. MERGENTHALER (Hrsg.): Biologie des Menschen.

15. Aufl., Verlag Quelle & Meyer, Wiebelsheim, S. 237 - 250

BIESECKER, L. G. (1997):

Strike three for GLI3.

Nat. Genet. 17, 259 - 260

BIESECKER, L. G. (2002):

Polydactyly: how many disorders and how many genes?

Am. J. Med. Genet. 112, 279 - 283

BIESECKER, L. G. (2006):

What you can learn from one gene: GLI3.

J. Med. Genet. 43, 465 - 469

BILA, V. u. V. KREN (1978):

Dominant polydactyly-luxate syndrome (DPLS) - a new mutant of the Norway rat.

Folia Biol. (Praha) 24, 369 - 370

BILA, V., V. KREN, A. JIRASEK, R. KASPAREK, P. HNEVKOVSKY (1980):

The morphology of the dominant polydactyly-luxate syndrome (DPLS) and the interaction of DPLS and PLS.

Folia Morphol. (Praha) 28, 39 - 44

BILLETT, D. M. u. J. N. BEAR (1978):

Partial duplication of the lower limb. A case report.

J. Bone Joint Surg. Am. 60, 1143 - 1145

BINGEL, S. A. u. W. H. RISER (1977):

Congenital elbow luxation in the dog.

J. Small Anim. Pract. 18, 445 - 456

BLAUTH, W. (1967):

Der hypoplastische Daumen.

Arch. Orthop. Unfallchir. 62, 225 - 246

BLAUTH, W. u. N. C. BORISCH (1990):

Cleft feet. Proposals for a new classification based on roentgenographic morphology.

Clin. Orthop. Relat. Res. 1990, 41 - 48

BLAUTH, W. u. A. T. OLASON (1988):

Classification of polydactyly of the hands and feet.

Arch. Orthop. Trauma Surg. 107, 334 - 344

BLEYL, D. W. (1983):

Microtia in a Wistar rat.

Z. Versuchstierkd. 25, 285 - 286

BÖSE, J., L. GROTEWOLD, U. RUTHER (2002):

Pallister-Hall syndrome phenotype in mice mutant for Gli3.

Hum. Mol. Genet. 11, 1129 - 1135

BOHNE, W. H. (2001):

Tarsal coalition.

Curr. Opin. Pediatr. 13, 29 - 35

BOSSE, K., R. C. BETZ, Y. A. LEE, T. F. WIENKER, A. REIS, H. KLEEN, P.

PROPPING, S. CICHON, M. M. NOTHEN (2000):

Localization of a gene for syndactyly type 1 to chromosome 2q34-q36.

Am. J. Hum. Genet. 67, 492 - 497

BOYD, H. B. (1982):
Pathology and natural history of congenital pseudarthrosis of the tibia.
Clin. Orthop. Relat. Res. 166, 5 - 13

BRESSERS, M. M. u. R. M. CASTELEIN (2001):
Anterolateral tibial bowing and duplication of the hallux: a rare but distinct entity with good prognosis.
J. Pediatr. Orthop. B 10, 153 - 157

BÜSCHER, D., B. BOSSE, J. HEYMER, U. RÜTHER (1997):
Evidence for genetic control of Sonic hedgehog by Gli3 in mouse limb development.
Mech. Dev. 62, 175 - 182

BÜSCHER, D. u. U. RÜTHER (1998):
Expression profile of Gli family members and Shh in normal and mutant mouse limb development.
Dev. Dyn. 211, 88 - 96

CANUN, S., R. M. LOMELI, R. MARTINEZ, A. CARNEVALE (1984):
Absent tibiae, triphalangeal thumbs and polydactyly: description of a family and prenatal diagnosis.
Clin. Genet. 25, 182 - 186

CANTU, J. M.; V. DEL CASTILLO, R. CORTES, J. URRUSTI (1974):
Autosomal recessive postaxial polydactyly: report of a family.
Birth Defects Orig. Artic. Ser. 10, 19 - 22

CAPDEVILA, J. u. J. C. IZPISÚA BELMONTE (2001):
Patterning mechanisms controlling vertebrate limb development.
Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 87 - 132

CARRIG, C. B., J. A. WORTMAN, E. L. MORRIS, W. E. BLEVINS, C. R. ROOT, G. F. HANLON, P. F. SUTER (1981):
Ectrodactyly (split-hand deformity) in the dog.
Vet. Radiol. 22, 123

CASTILLA, E. E., R. LUGARINHO DA FONSECA, M. DA GRACA DUTRA, E. BERMEJO, L. CUEVAS, M. L. MARTÍNEZ-FRÍAS (1996):
Epidemiological analysis of rare polydactylies.
Am. J. Med. Genet. 65, 295 - 303

CASTILLA, E. E., M. DA GRACA DUTRA, R. LUGARINHO DA FONSECA, J. E. PAZ (1997):
Hand and foot postaxial polydactyly: two different traits.
Am. J. Med. Genet. 73, 48 - 54

CASTILLA, E. E., R. LUGARINHO, M. DA GRACA DUTRA, L. J. SALGADO (1998):
Associated anomalies in individuals with polydactyly.
Am. J. Med. Genet. 80, 459 - 465

CATALA, M. (2000):
Control of the positioning of the vertebrate limb axes during development.
Morphologie 84, 17 - 23

CHAN, D. C., E. LAUFER, C. TABIN, P. LEDER (1995):
Polydactylous limbs in Strong's Luxoid mice result from ectopic polarizing activity.
Development 121, 1971 - 1978

CHAPMAN, D. L., N. GARVEY, S. HANCOCK, M. ALEXIOU, S. I. AGULNIK, J. J. GIBSON-BROWN, J. CEBRA-THOMAS, R. J. BOLLAG, L. M. SILVER, V. E. PAPAIOANNOU (1996):
Expression of the T-box family genes, Tbx1-Tbx5, during early mouse development.
Dev. Dyn. 206, 379 - 390

CHAPMAN, V. A. u. F. N. ZEINER (1961):
The anatomy of polydactylism in cats with observations on genetic control.
Anat. Rec. 141, 205 - 217

CHEN, H. u. R. L. JOHNSON (1999):
Dorsoventral patterning of the vertebrate limb: a process governed by multiple events.
Cell Tissue Res. 296, 67 - 73

CHEN, Y. u. X. ZHAO (1998):
Shaping limbs by apoptosis.
J. Exp. Zool. 282, 691 - 702

CHIANG, C., Y. LITINGTUNG, M. P. HARRIS, B. K. SIMANDL, Y. LI, P. A. BEACHY, J. F. FALLON (2001):
Manifestation of the limb prepatterning: limb development in the absence of sonic hedgehog function.
Dev. Biol. 236, 421 - 435

CHIANG, H. u. S. C. HUANG (1997):
Polydactyly of the foot: manifestations and treatment.
J. Formos. Med. Assoc. 96, 194 - 198

CHIASSON, R. B. (1988):
The skeleton
in: R. B. CHIASSON (Hrsg.): Laboratory anatomy of the white rat.
5. Aufl. Verlag Wm. C. Brown Publishers, Dubuque (Iowa), S. 2 - 17

CHINEGWUNDOH, J. O., M. GUPTA, W. A. SCOTT (1997):
Ulnar dimelia. Is it a true duplication of the ulna?
J. Hand Surg. [Br.] 22, 77 - 79

CLARK, R. M., P. C. MARKER, C. M. KINGSLEY (2000):
A novel candidate gene for mouse and human preaxial polydactyly with altered
expression in limbs of Hemimelic extra-toes mutant mice.
Genomics 67, 19 - 27

CLAUSE, B. T. (1993):
The Wistar Rat as a right choice: establishing mammalian standards and the ideal of
a standardized mammal.
J. Hist. Biol. 26, 329 - 349

CLAUSING, P. u. M. GOTTSCHALK (1989):
Effects of drinking water acidification, restriction of water supply and individual caging
on parameters of toxicological studies in rats.
Z. Versuchstierkd. 32, 129 - 134

COCKIN, J. (1968):
Butler's operation for an over-riding fifth toe.
J. Bone Joint Surg. Br. 50, 78 - 81

COOPER, L. N. u. S. D. DAWSON (2009):
The trouble with flippers: a report on the prevalence of digital anomalies in Cetacea.
Zool. J. Linn. Soc. 155, 722 - 735

CRAWFORD, A. H. (1986):
Neurofibromatosis in children.
Acta Orthop. Scand. Suppl. 218, 1 - 60

CRAWFORD, A. H. u. E. K. SCHORRY (2006):
Neurofibromatosis update.
J. Pediatr. Orthop. 26, 413 - 423

CRNOKRAK, P., S. C. BARRETT (2002):
Perspective: purging the genetic load: a review of the experimental evidence.
Evolution 56, 2347 - 2358

CROW, J. F. (1997):
The high spontaneous mutation rate: is it a health risk?
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 94, 8380 - 8386

CZEIZEL, A. E., M. VITEZ, I. KODAJ, W. LENZ (1993):
An epidemiological study of isolated split hand/foot in Hungary, 1975-1984.
J. Med. Genet. 30, 593 - 596

DANFORTH, C. H. (1947):

Morphology of the feet in polydactyl cats.

Am. J. Anat. 80, 143 - 171

DAO, K. D., A. Y. SHIN, A. BILLINGS, K. C. OBERG, V. E. WOOD (2004):

Surgical treatment of congenital syndactyly of the hand.

J. Am. Acad. Orthop. Surg. 12, 39 - 48

DAVENPORT, T. G., L. A. JEROME-MAJEWSKA, V. E. PAPAIOANNOU (2003):

Mammary gland, limb and yolk sac defects in mice lacking Tbx3, the gene mutated in human ulnar mammary syndrome.

Development 130, 2263 - 2273

DELGADO LUENGO, W. N., M. LUISA HERNANDEZ RODRIGUEZ, I. VALBUENA PIRELA, S. GONZALEZ FERRER, P. ESTRADA CORONA, I. CHACON FONSECA, J. DELGADO LUENGO, A. MORALES-MACHIN, L. BORJAS FUENTES, M. CARIDAD MARTINEZ BASALO, J. CHACIN (2004):

Human disorganization complex, as a polytopic blastogenesis defect: a new case.

Am. J. Med. Genet. A 125A, 181 - 185

DE MAIO, F., A. CORSI, M. ROGGINI, M. RIMINUCCI, P. BIANCO, E. IPPOLITO (2005):

Congenital unilateral posteromedial bowing of the tibia and fibula: insights regarding pathogenesis from prenatal pathology. A case report.

J. Bone Joint Surg. Am. 87, 1601 - 1605

DE SMET, L. (2002):

Classification for congenital anomalies of the hand: The IFSSH classification and the JSSH modification.

Genet. Couns. 13, 331 - 338

DEVITT, A. T., T. O'DONNELL, E. E. FOGARTY, F. E. DOWLING, D. P. MOORE (2000):

Tibial hemimelia of a different class.

J. Pediatr. Orthop. 20, 616 - 622

DOBBS, M. B., F. R. DIETZ, C. A. GURNETT, J. A. MORCUENDE, C. M. STEYERS, J. C. MURRAY (2000):

Localization of dominantly inherited isolated triphalangeal thumb to chromosomal region 7q36.

J. Orthop. Res. 18, 340 - 344

DOBBS, M. B., C. A. GURNETT, B. PIERCE, G. U. EXNER, J. ROBARGE, J. A. MORCUENDE, W. G. COLE, P. A. TEMPLETON, B. FOSTER, A. M. BOWCOCK (2006):

HOXD10 M319K mutation in a family with isolated congenital vertical talus.

J. Orthop. Res. 24, 448 - 453

DOBROVOISKAIA-ZAVADSKAIA, N. (1927):

Sur la mortification spontanee de la queue chez la souris nouveau-nee et sur l'existence d'un caractere (facteur) hereditaire non viable.

CR Seanc. Soc. Biol. 97, 114 - 116

DONGOWSKI, G. u. A. LORENZ (2004):

Intestinal steroids in rats are influenced by the structural parameters of pectin.

J. Nutr. Biochem. 15, 196 - 205

DRAKE, J. W., B. CHARLESWORTH, D. CHARLESWORTH, J. F. CROW (1998):

Rates of spontaneous mutation.

Genetics 148, 1667 - 1686

DUCE, S., L. MADRIGAL, K. SCHMIDT, C. CUNNINGHAM, G. LIU, S. BARKER, G. TENNANT, C. TICKLE, S. CHUDEK, Z. MIEDZYBRODZKA (2010):

Micro-magnetic resonance imaging and embryological analysis of wild-type and pma mutant mice with clubfoot.

J. Anat. 216, 108 - 120

ELLIOTT, A. M., J. A. EVANS, A. E. CHUDLEY (2005):

Split hand foot malformation (SHFM).

Clin. Genet. 68, 501 - 505

EXNER, G. U. (1999):

Fehlbildungen des Fußes.

Orthopäde 28, 133 - 142

FUJIOKA, H., T. ARIGA, K. HORIUCHI, M. OTSU, H. IGAWA, K. KAWASHIMA, Y. YAMAMOTO, T. SUGIHARA, Y. SAKIYAMA (2005):

Molecular analysis of non-syndromic preaxial polydactyly: preaxial polydactyly type-IV and preaxial polydactyly type-I.

Clin. Genet. 67, 429 - 433

FRAZIER, T. M. (1960):

A note on race-specific congenital malformation rates.

Am. J. Obstet. Gynecol. 80, 184 - 185

FROSTER-ISKENIUS, U. G. u. P. A. BAIRD (1989):

Limb reduction defects in over one million consecutive livebirths.

Teratology 39, 127 - 135

GALJAARD, R. J., A. P. SMITS, J. H. TUERLINGS, A. G. BAIS, A. M. BERTOLI AVELLA, G. BREEDVELD, E. DE GRAAFF, B. A. OOSTRA, P. HEUTINK (2003):

A new locus for postaxial polydactyly type A/B on chromosome 7q21-q34.

Eur. J. Hum. Genet. 11, 409 - 415

- GANEY, T. M., T. P. CAREY, M. L. O'NEAL, J. A. OGDEN (2000):
Morphologic and radiographic characterization of fibular dimelia.
J. Pediatr. Orthop. B. 9, 293 - 305
- GAWLIKOWSKA-SROKA, A., W. TUDAJ, F. CZERWINSKI (2009):
A and B preaxial polydactyly with syndactyly of feet and hands in the same person -
a case report.
Adv. Med. Sci. 54, 305 - 307
- GOLTZSCH, W., R. BITTNER, L. DIDT, G. SPARMANN, H. J. BÖHME, E. HOFMANN (1980):
Bestimmung des Gestationsalters bei Ratten.
Z. Versuchstierkd. 22, 1 - 7
- GOLTZSCH, W., R. BITTNER, E. HOFMANN (1983):
Ernährung des Muttertieres, der Feten und der Jungtiere im Verlauf der perinatalen
Entwicklung der Ratte.
Z. Versuchstierkd. 25, 256 - 276
- GOLTZSCH, W., H. J. BÖHME, E. HOFMANN (1981):
Nachweis der Fortpflanzungsfähigkeit von weiblichen und männlichen Wistarratten.
Z. Versuchstierkd. 23, 4 - 7
- GOODMAN, F. R. (2002):
Limb malformations and the human HOX genes.
Am. J. Med. Genet. 112, 256 - 265
- GRILL, F., R. GANGER, G. PETJE, R. SCHMID (2000):
Die kongenitale Tibiapseudarthrose.
Orthopäde 29, 821 - 831
- GURNETT, C. A., F. ALAEE, L. M. KRUSE, D. M. DESRUISSEAU, J. T. HECHT, C. A. WISE, A. M. BOWCOCK, M. B. DOBBS (2008):
Asymmetric lower-limb malformations in individuals with homeobox PITX1 gene
mutation.
Am. J. Hum. Genet. 83, 616 - 622
- GURRIERI, F., K. W. KJAER, E. SANGIORGI, G. NERI (2002):
Limb anomalies: Developmental and evolutionary aspects.
Am. J. Med. Gene. 115, 231 - 244
- HANTMAN, H. W. (1941):
An anomaly of the foot in the dog: Congenital absence of two digits.
Vet. Med. 36, 478
- HARDER, T., A. RAKE, W. ROHDE, G. DOERNER, A. PLAGEMANN (1999):

Overweight and increased diabetes susceptibility in neonatally insulin-treated adult rats.

Endocr. Regul. 33, 25 - 31

HAYASAKA, I., T. NAKATSUKA, T. FUJII, I. NARUSE, S. ODA (1980):

Polydactyly Nagoya, Pdn: A new mutant gene in the mouse.

Jikken Dobutsu 29, 391 - 395

HAYES, C., M. F. LYON, G. M. MORRISS-KAY (1998):

Morphogenesis of Doublefoot (Dbf), a mouse mutant with polydactyly and craniofacial defects.

J. Anat. 193 (Pt 1), 81 - 91

HASSENPFUG, J. u. P. HIPPE (2002):

Fehlbildungen an Unterschenkel und Fuß

in: C. J. WIRTH (Hrsg.): Orthopädie und orthopädische Chirurgie: Fuß.

Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 215 - 232

HEBEL, R. u. M. W. STROMBERG (1986):

Osteology: Bones of pelvic limb

in: R. HEBEL. u. M. W. STROMBERG: Anatomy and embryology of the laboratory rat.

Verlag BioMed, Wörthsee, S. 20 - 21

HEFTI, F. (1999):

Fußschmerzen.

Orthopäde 28, 173 - 179

HEFTI, F. (2008):

Defektmissbildungen an den unteren Extremitäten.

Orthopäde 37, 381 - 402

HEFTI, F., G. BOLLINI, P. DUNGL, J. FIXSEN, F. GRILL, E. IPPOLITO, B.

ROMANUS, C. TUDISCO, S. WIENTROUB (2000):

Congenital pseudarthrosis of the tibia: History, etiology, classification, and epidemiologic data.

J. Pediatr. Orthop. B 9, 11 - 15

HEINZE, R., B. KERN, W. SEFFNER (1984):

WELS/Fohn - Ein neuer Ratteninzuchtstamm. I. Biochemische und hämatologische Parameter - Vergleich mit einer Koloniezucht von Shoe:WIST-Ratten.

Z. Versuchstierkd. 26, 1 - 4

HENKEL, L. u. H.-G. WILLERT (1969):

A classification and a pattern of malformation in a group of congenital defects of the limbs.

J. Bone Joint Surg. Br. 51, 399 - 414

HENKEL, L. u. H.-G. WILLERT (1969a):
Das Fehlbildungsmuster der Dysmelie.
Beitr. Orthop. 16, 369 - 376

HERSH, J. H., T. V. DELA CRUZ, M. PIETRANTONI, G. VON DRASEK-ASCHER,
M. A. TURNQUEST, O. A. YACOUB, M. R. JOYCE (1995):
Mirror image duplication of the hands and feet: report of a sporadic case with multiple
congenital anomalies.
Am. J. Med. Genet. 59, 341 - 345

HEYMAN, C. H. u. C. H. HERNDON (1949):
Congenital posterior angulation of the tibia.
J. Bone Joint Surg. Am. 31A, 571 - 580

HIETANIEMI, K., J. PELTONEN, P. PAAVOLAINEN (1995):
An experimental model for non-union in rats.
Injury 26, 681 - 686

HILDEBRAND, M. u. G. E. GOSLOW (2004):
Körperskelett
in: M. HILDEBRAND u. G. E. GOSLOW: Vergleichende und funktionelle Anatomie
der Wirbeltiere.
Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, S. 163 - 192

HILL, R. E., S. J. HEANEY, L. A. LETTICE (2003):
Sonic hedgehog: restricted expression and limb dysmorphologies.
J. Anat. 202, 13 - 20

HILL, R. E. (2007):
How to make a zone of polarizing activity: insights into limb development via the
abnormality preaxial polydactyly.
Dev. Growth Differ. 49, 439 - 448

HOJO, H., M. KANEDA, S. TERAMOTO (1997):
Appearance of morphologically abnormal Sertoli cells in infertile PD male rats during
postnatal development.
Lab. Anim. Sci. 47, 524 - 527

HOLMES, L. B. (2002):
Teratogen-induced limb defects.
Am. J. Med. Genet. 112, 297 - 303

HOSALKAR, H. S., H. SHAH, P. GUJAR, A. D. KULKARNI (1999):
Crossed polydactyly.
J. Postgrad. Med. 45, 90 - 92

- HUGHES, P. C. u. J. M. TANNER (1970):
The assessment of skeletal maturity in the growing rat.
J. Anat. 106, 371 - 402
- IHME, N., A. H. MAHNKEN, B. SCHMIDT-ROHLFING, H. ROHRIG, M. WEBER (2004):
Posteromediale Unterschenkelverbiegung und Neuroblastom bei Verdacht auf Neurofibromatose Typ I: Kasuistik und Literaturübersicht.
Z. Orthop. Ihre Grenzgeb. 142, 97 - 102
- INGHAM, P. W. u. A. P. MCMAHON (2001):
Hedgehog signaling in animal development: paradigms and principles.
Genes Dev. 15, 3059 - 3087
- IPPOLITO, E., A. CORSI, F. GRILL, S. WIENTROUB, P. BIANCO (2000):
Pathology of bone lesions associated with congenital pseudarthrosis of the leg.
J. Pediatr. Orthop. B. 9, 3 - 10
- JOHNSON, J. L., H. W. LEIPOLD, R. R. SCHALLES, M. M. GUFFY, J. G. PEEPLES, R. S. CASTLEBERRY, H. J. SCHNEIDER (1981):
Hereditary polydactyly in Simmental cattle.
J. Hered. 72, 205 - 208
- JOHNSON, K. R., H. O. SWEET, L. R. DONAHUE, P. WARD-BAILEY, R. T. BRONSON, M. T. DAVISSON (1998):
A new spontaneous mouse mutation of Hoxd13 with a polyalanine expansion and phenotype similar to human synpolydactyly.
Hum. Mol. Genet. 7, 1033 - 1038
- JOHNSON, R. L. u. C. J. TABIN, (1997):
Molecular models for vertebrate limb development.
Cell 90, 979 - 990
- JONES, D., J. BARNES, G. C. LLOYD-ROBERTS (1978):
Congenital aplasia and dysplasia of the tibia with intact fibula.
J. Bone Joint Surg. Br. 60, 31 - 39
- JONES, G. B. (1964) :
Delta Phalanx.
J. Bone Joint Surg. Br. 46, 226 - 228
- KÄLLÉN, B., T. M. RAHMANI, J. WINBERG (1984):
Infants with congenital limb reduction registered in the Swedish Register of Congenital Malformations.
Teratology 29, 73 - 85
- KALAMCHI, A. u. R. V. DAWE (1985):

Congenital deficiency of the tibia.

J. Bone Joint Surg. Br. 67, 581 - 584

KALTER, H. (1968):

Spontaneous malformations: Rat

in: H. KALTER: Teratology of the central nervous system.

Verlag The University of Chicago Press, Chicago, London, S. 235 - 238

KALTER, H. (1980):

A compendium of the genetically induced congenital malformations of the house mouse.

Teratology 21, 397 - 429

KANEDA, M., S. TERAMOTO, Y. SHIRASU (1989):

Anatomical features associated with preaxial duplication (pd): a recessive mutation in the rat.

Teratology 40, 77 - 84

KANEDA, M., H. HOJO, H. AOYAMA, S. TERAMOTO, Y. SHIRASU (1990):

Male infertility in the hereditary polydactyly (PD) rat.

Lab. Anim. Sci. 40, 379 - 383

KANG, S., J. M. GRAHAM JR., A. H. OLNEY, L. G. BIESECKER (1997):

GLI3 frameshift mutations cause autosomal dominant Pallister-Hall syndrome.

Nat. Genet. 15, 266 - 268

KANTAPUTRA, P. N. u. P. CHALIDAPONG (2000):

Are triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome (TTPS) and tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal thumb syndrome (THPTTS) identical?: A father with TTPS and his daughter with THPTTS in a Thai family.

Am. J. Med. Genet. 93, 126 - 131

KEELER, C. E. u. H. C. TRIMBLE (1938):

The inheritance of dew claws in the dog.

J. Hered. 29, 145 - 148

KELLEY, R. L., E. ROESSLER, R. C. HENNEKAM, G. L. FELDMAN, K. KOSAKI, M. C. JONES, J. C. PALUMBOS, M. MUENKE (1996):

Holoprosencephaly in RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: does abnormal cholesterol metabolism affect the function of Sonic Hedgehog?

Am. J. Med. Genet. 66, 478 - 484

KERR, J. K. (1984):

Mutant allele frequencies in rural Wisconsin cats.

J. Hered. 75, 203 - 206

KIM, C., S. YEO, G. CHO, J. LEE, M. CHOI, C. WON, J. KIM, S. LEE (2001):

Polymelia with two extra forelimbs at the right scapular region in a male Korean native calf.

J. Vet. Med. Sci. 63, 1161 - 1164

KIM, H. T., S. H. LEE, C. I. YOO, J. H. KANG, J. T. SUH (2003):

The management of brachymetatarsia.

J. Bone Joint Surg. Br. 85, 683 - 690

KING, M., J. S. ARNOLD, A. SHANSKE, B. E. MORROW (2006):

T-genes and limb bud development.

Am. J. Med. Genet. A 140, 1407 - 1413

KITOH, H., H. NOGAMI, T. HATTORI (1997):

Congenital anterolateral bowing of the tibia with ipsilateral polydactyly of the great toe.

Am. J. Med. Genet. 73, 404 - 407

KLEANTHOUS, J. K., E. M. KLEANTHOUS, P. J. HAHN JR. (1998):

Polydactyly of the foot. Overview with case presentations.

J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 88, 493 - 499

KLINGER, G. u. P. MERLOB (1998):

Adams-Oliver syndrome: autosomal recessive inheritance and new phenotypic-anthropometric findings.

Am. J. Med. Genet. 79, 197-199

KNOPP, D., P. NUHN, H. J. DOBBERKAU (1985):

Radioimmunoassay for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid.

Arch. Toxicol. 58, 27 - 32

KOHLHASE, J., M. HEINRICH, L. SCHUBERT, M. LIEBERS, A. KISPERT, F.

LACCONE, P. TURNPENNY, R. M. WINTER, W. REARDON (2002):

Okhiro syndrome is caused by SALL4 mutations.

Hum. Mol. Genet. 11, 2979 - 2987

KOLANCZYK, M., N. KOSSLER, J. KUHNISCH, L. LAVITAS, S. STRICKER, U.

WILKENING, I. MANJUBALA, P. FRATZL, R. SPORLE, B. G. HERRMANN, L. F.

PARADA, U. KORNAK, S. MUNDLOS (2007):

Multiple roles for neurofibromin in skeletal development and growth.

Hum. Mol. Genet. 16, 874 - 886

KOLANCZYK, M., J. KUHNISCH, N. KOSSLER, M. OSSWALD, S. STUMPP, B.

THURISCH, U. KORNAK, S. MUNDLOS (2008):

Modelling neurofibromatosis type 1 tibial dysplasia and its treatment with lovastatin.

BMC Med. 6, 1 - 11

KÖPF-MAIER, P. (2000):

Untere Extremität

in: P. KÖPF-MAIER (Hrsg.): Wolf-Heideggers Atlas der Anatomie des Menschen
Bd. 1 Allgemeine Anatomie, Rumpfwand, obere und untere Extremität.
5. Aufl., Verlag Karger, Basel, Freiburg, S. 169 - 282

KRANTZ, I. D., J. MCCALLUM, C. DESCIPPIO, M. KAUR, L. A. GILLIS, D. YAEGER,
L. JUKOFSKY, N. WASSERMAN, A. BOTTANI, C. A. MORRIS, M. J. NOWACZYK,
H. TORIELLO, M. J. BAMSHAD, J. C. CAREY, E. RAPPAPORT, S. KAWAUCHI, A.
D. LANDER, A. L. CALOF, H. H. LI, M. DEVOTO, L. G. JACKSON (2004):
Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog
of drosophila melanogaster Nipped-B.
Nat. Genet. 36, 631 - 635

KREBS, O., C. M. SCHREINER, W. J. SCOTT JR., S. M. BELL, D. J. ROBBINS, J.
A. GOETZ, H. ALT, N. HAWES, E. WOLF, J. FAVOR (2003):
Replicated anterior zeugopod (raz): a polydactylous mouse mutant with lowered Shh
signaling in the limb bud.
Development 130, 6037 - 6047

KREN, V. (1975):
Genetics of the polydactyly-luxate syndrome in the Norway rat, *Rattus norvegicus*.
Acta Univ. Carol. Med. Monogr. 68, 1 - 103

KREN, V. u. V. BILA (1978):
Genetic study of the polydactyly-luxate syndrome (PLS) based on the production of
PLS-congenic strains.
Folia Biol. (Praha) 24, 361 - 362

KREN, V., V. BILA, R. KASPAREK, D. KRENOVA, M. PRAVENEK, K. RAPP (1996):
Recombinant inbred and congenic strains of the rat for genetic analysis of limb
morphogenesis.
Folia Biol. (Praha) 42, 159 - 166

KRENOVA, D., T. W. KURTZ, J. M. WANG, M. PRAVENEK, V. KREN (1997):
Map of the differential segment of rat chromosome 8 in the SHR-Lx congenic strain.
Transplant. Proc. 29, 1769

KRUSE, L. M., M. B. DOBBS, C. A. GURNETT (2008):
Polygenic threshold model with sex dimorphism in clubfoot inheritance: the Carter
effect.
J. Bone Joint Surg. Am. 90, 2688 - 2694

KÜSSWETTER, W. u. J. ZACHER (1992):
Unterschenkel und Fuß
in: M. JÄGER u. C. J. WIRTH (Hrsg.): Praxis der Orthopädie.
2. Aufl., Verlag Georg Thieme, Stuttgart, New York, S. 970 - 1040

- KÜSTER, W., W. LENZ, H. KÄÄRIÄINEN, F. MAJEWSKI (1988):
Congenital scalp defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome): report of ten cases and review of the literature.
Am. J. Med. Genet. 31, 99 - 115
- KULLMANN, L. u. H. W. WOUTERS (1972):
Modellexperiment der kongenitalen Unterschenkel-pseudarthrose.
Arch. Orthop. Unfallchir. 73, 55 - 65
- KULLMANN, L. u. H. W. WOUTERS (1975):
Längenwachstum der Tibia anlässlich eines Modellexperimentes der kongenitalen Unterschenkel-pseudarthrose.
Arch. Orthop. Unfallchir. 83, 109 - 114
- KUORILEHTO, T., E. EKHOLM, M. NISSINEN, K. HIETANIEMI, A. HILTUNEN, P. PAAVOLAINEN, R. PENTTINEN, J. PELTONEN (2006):
NF1 gene expression in mouse fracture healing and in experimental rat pseudarthrosis.
J. Histochem. Cytochem. 54, 363 - 370
- KURU, I., G. MARALCAN, A. YUCEL, F. AKTEPE, S. TURKMEN, M. SOLAK (2006):
Synpolydactyly of the foot in homozygotes.
J. Am. Podiatr. Med. Assoc. 96, 297 - 304
- LAMB, D. W., R. WYNNE-DAVIES, J. M. WHITMORE (1983):
Five-fingered hand associated with partial or complete tibial absence and pre-axial polydactyly.
J. Bone Joint Surg. Br. 65, 60 - 63
- LAWRENCE, P. A. u. G. MORATA (1992):
Developmental biology. Lighting up Drosophila.
Nature 356, 107 - 108
- LECHAT, M. F. u. H. DOLK (1993):
Registries of congenital anomalies: EUROCAT.
Environ. Health Perspect. 101, Suppl. 2, 153 - 157
- LEHNER, A. u. F. GRILL (1999):
Das kindliche Sprunggelenk - Deformitäten, Mißbildungen und klinische Normvarianten.
Radiologe 39, 68 - 73
- LEIPOLD, H. W. u. M. M. GUFFY (1973):
Syndactyly in a German shepherd dog.
Acta Chir. Scand. Suppl. 433, 910 - 911
- LEIPOLD, H. W., S. M. DENNIS, K. HUSTON (1972):

Polydactyly in cattle.

Cornell Vet. 62, 337 - 345

LENZ, W. u. K. KNAPP (1962):

Thalidomide embryopathy.

Arch. Environ. Health 5, 100 - 105

LEONARD, M. A. (1974):

The inheritance of tarsal coalition and its relationship to spastic flat foot.

J. Bone Joint Surg. Br. 56B, 520 - 526

LETTICE, L., J. HECKSHER-SORENSEN, R. E. HILL (1999):

The dominant hemimelia mutation uncouples epithelial-mesenchymal interactions and disrupts anterior mesenchyme formation in mouse hindlimbs.

Development 126, 4729 - 4736

LETTICE, L. A., A. E. HILL, P. S. DEVENNEY, R. E. HILL (2008):

Point mutations in a distant sonic hedgehog cis-regulator generate a variable regulatory output responsible for preaxial polydactyly.

Hum. Mol. Genet. 17, 978 - 985

LEVAN, G., H. J. HEDRICH, E. F. REMMERS, T. SERIKAWA, M. C. YOSHIDA (1995):

Standardized rat genetic nomenclature.

Mamm. Genome 6, 447 - 448

LEVINSOHN, E. M., A. E. SHRIMPTON, R. B. CADY, D. S. PACKARD, D. R. HOOTNICK (2004):

Congenital vertical talus in four generations of the same family.

Skeletal Radiol. 33, 649 - 654

LEWERENZ, H. J., R. PLASS, D. W. BLEYL, R. MACHOLZ, S. ZEISE, L. KROH (1990):

Untersuchung der subakuten Toxizität von Glucosylthiazolidin-4-carbonsäure an Ratten.

Nahrung 34, 623 - 628

LEWIS, O. J. (1964):

The homologies of the mammalian tarsal bones.

J. Anat. 98, 195 - 208

LEWIS, R. E. u. D. C. VAN SICKLE (1970):

Congenital hemimelia (agenesis) of the radius in a dog and a cat.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 156, 1892 - 1897

LIEBICH, H.-G., H. E. König, J. MAIERL (2009):

Hinter- oder Beckengliedmaßen (Ossa membri pelvini)

in: H. E. KÖNIG u. H.-G. LIEBICH (Hrsg.): Anatomie der Haussäugetiere.
4. Aufl., Verlag Schattauer, Stuttgart, S. 211 - 274

LOCHMILLER, C., D. JOHNSTON, A. SCOTT, M. RISMAN, J. T. HECHT (1998):
Genetic epidemiology study of idiopathic talipes equinovarus.
Am. J. Med. Genet. 79, 90 - 96

LIU, C., E. NAKAMURA, V. KNEZEVIC, S. HUNTER, K. THOMPSON, S. MACKEM
(2003):
A role for the mesenchymal T-box gene brachyury in AER formation during limb
development.
Development 130, 1327 - 1337

LYON, M. F., R. QUINNEY, P. H. GLENISTER, S. KERSCHER, P. GUILLOT, Y.
BOYD (1996):
Doublefoot: a new mouse mutant affecting development of limbs and head.
Genet. Res. 68, 221 - 231

MACCABE, J. A., J. ERRICK, J. W. SAUNDERS JR. (1974):
Ectodermal control of the dorsoventral axis in the leg bud of the chick embryo.
Dev. Biol. 39, 69 - 82

MALIK, S., W. AHMAD, K. H. GRZESCHIK, M. C. KOCH (2005):
A simple method for characterising syndactyly in clinical practice.
Genet. Couns. 16, 229 - 238

MALIK, S. u. K. H. GRZESCHIK (2008):
Synpolydactyly: clinical and molecular advances.
Clin. Genet. 73, 113 - 120

MALIK, S., J. SCHOTT, S. W. ALI, F. OEFFNER, M. AMIN-UD-DIN, W. AHMAD, K.
H. GRZESCHIK, M. C. KOCH (2005a):
Evidence for clinical and genetic heterogeneity of syndactyly type I: the phenotype of
second and third toe syndactyly maps to chromosome 3p21.31.
Eur. J. Hum. Genet. 13, 1268 - 1274

MALIZOS, K. N. (2005):
Syndaktylie
in: J. DUPARC (Hrsg.): Chirurgische Techniken in Orthopädie und Traumatologie -
Handgelenk und Hand.
1. Aufl., Verlag Urban & Fischer, München, S. 369 - 374

MANNER, H. M., C. RADLER, R. GANGER, G. GROSSBÖTZL, G. PETHE, F.
GRILL (2005):
Pathomorphology and treatment of congenital anterolateral bowing of the tibia
associated with duplication of the hallux.
J. Bone Joint Surg. Br. 87, 226 - 230

- MARTINI, A.-K. (2003):
Angeborene Fehlbildungen
in: C. J. WIRTH, L. ZICHNER, A.-K. MARTINI (Hrsg.): Orthopädie und Orthopädische Chirurgie - Ellenbogen, Unterarm und Hand.
1. Auflage, Verlag Georg Thieme, Stuttgart, S. 122 - 233
- MASUYA, H., T. SAGAI, K. MORIWAKI, T. SHIROISHI (1997):
Multigenic control of the localization of the zone of polarizing activity in limb morphogenesis in the mouse.
Dev. Biol. 182, 42 - 51
- MASUYA, H., T. SAGAI, S. WAKANA, K. MORIWAKI, T. SHIROISHI (1995):
A duplicated zone of polarizing activity in polydactylous mouse mutants.
Genes Dev. 9, 1645 - 53
- MCGUIRK, C. K., M. N. WESTGATE, L. B. HOLMES (2001):
Limb deficiencies in newborn infants.
Pediatrics 108, E64
- MCKAY, M., S. K. CLARREN, R. ZORN (1984):
Isolated tibial hemimelia in sibs: an autosomal-recessive disorder?
Am. J. Med. Genet. 17, 603 - 607
- MCCMAHON, A. P., P. W. INGHAM, C. J. TABIN (2003):
Developmental roles and clinical significance of hedgehog signalling.
Curr. Top. Dev. Biol. 53, 1 - 114
- MELTZER, R. M. (1987):
Polydactyly.
Clin. Podiatr. Med. Surg. 4, 57 - 62
- METEYER, C. U., I. K. LOEFFLER, J. F. FALLON, K. A. CONVERSE, E. GREEN, J. C. HELGEN, S. KERSTEN, R. LEVEY, L. EATON-POOLE, J. G. BURKHART (2000):
Hind limb malformations in free-living northern leopard frogs (*Rana pipiens*) from Maine, Minnesota, and Vermont suggest multiple etiologies.
Teratology 3, 151 - 171
- MIN, H., D. M. DANILENKO, S. A. SCULLY, B. BOLON, B. D. RING, J. E. TARPLEY, M. DEROSE, W. S. SIMONET (1998):
Fgf-10 is required for both limb and lung development and exhibits striking functional similarity to *Drosophila* branchless.
Genes Dev. 12, 3156 - 3161
- MO, R., A. M. FREER, D. L. ZINYK, M. A. CRACKOWER, J. MICHAUD, H. H. HENG, K. W. CHIK, X. M. SHI, L. C. TSUI, S. H. CHENG, A. L. JOYNER, C. HUI (1997):

Specific and redundant functions of Gli2 and Gli3 zinc finger genes in skeletal patterning and development.
Development 124, 113 - 123

MOLLICA, F., S. L. VOLTI, G. SORGE (1978):
Autosomal recessive postaxial polydactyly type A in a Sicilian family.
J. Med. Genet. 15, 212 - 216

MOON, A. M. u. M. R. CAPECCHI (2000):
Fgf8 is required for outgrowth and patterning of the limbs.
Nat. Genet. 26, 455 - 459

MORTLOCK, D. P., L. C. POST, J. W. INNIS (1996):
The molecular basis of hypodactyly (Hd): a deletion in Hoxa 13 leads to arrest of digital arch formation.
Nat. Genet. 13, 284 - 289

MURAGAKI, Y., S. MUNDLOS, J. UPTON, B. R. OLSEN (1996):
Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in HOXD13.
Science 272, 548 - 551

NANNI, L., J. E. MING, M. BOCIAN, K. STEINHAUS, D. W. BIANCHI, C. DIE-SMULDERS, A. GIANNOTTI, K. IMAIZUMI, K. L. JONES, M. D. CAMPO, R. A. MARTIN, P. MEINECKE, M. E. PIERPONT, N. H. ROBIN, I. D. YOUNG, E. ROESSLER, M. MUENKE (1999):
The mutational spectrum of the sonic hedgehog gene in holoprosencephaly: SHH mutations cause a significant proportion of autosomal dominant holoprosencephaly.
Hum. Mol. Genet. 8, 2479 - 2488

NICKEL, R., A. SCHUMMER, K.-H. WILLE, H. WILKENS (1992):
Passiver Bewegungsapparat, Skelettsystem
in: R. NICKEL, A. SCHUMMER, E. SEIFERLE (Hrsg.): *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*.
6. Aufl., Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, S. 15 - 272

NIEUWENHUIS, E. u. C. C. HUI (2005):
Hedgehog signaling and congenital malformations.
Clin. Genet. 67, 193 - 208

NISWANDER, L. (1997):
Limb mutants: what can they tell us about normal limb development?
Curr. Opin. Genet. Dev. 7, 530 - 536

NOGAMI, H. (1986):
Polydactyly and polysyndactyly of the fifth toe.
Clin. Orthop. Relat. Res., 261 - 265

NOWICKI, M. (1974):

Anatomy of rat skeleton of the extremities in the radiographic picture.

Pol. Arch. Weter 17, 525 -531

NÜSSLEIN-VOLHARD, C. u. E. WIESCHAUS (1980):

Mutations affecting segment number and polarity in Drosophila.

Nature 287, 795 - 801

OGINO, T. (1990):

Teratogenic relationship between polydactyly, syndactyly and cleft hand.

J. Hand Surg. Br. 15, 201 - 209

OGINO, T. (1996):

Congenital anomalies of the hand. The Asian perspective.

Clin. Orthop. Relat. Res., 12 - 21

OGINO, T. u. I. OHSHIO (1987):

Congenital metacarpal fusion associated with polydactyly.

Handchir. Mikrochir. Plast. Chir. 19, 237 - 240

OHNO, S. (1972):

Simplicity of mammalian regulatory systems.

Dev. Biol. 27, 131 - 136

OLASON, A. T. u. J. R. DÖHLER (1988):

Delta formation in foot polydactyly.

Arch. Orthop. Trauma Surg. 107, 348 - 353

O'RAHILLY, R. u. E. GARDNER (1975):

The timing and sequence of events in the development of the limbs in the human embryo.

Anat. Embryol. (Berl.) 148, 1 - 23

ORIOLI, I. M. u. E. E. CASTILLA (1999):

Thumb/hallux duplication and preaxial polydactyly type I.

Am. J. Med. Genet. 82, 219 - 224

ORTMANN, S., J. KAMPE, M. GOSSEL, M. BICKEL, K. GEISEN, G. JAHNE, H. J. LANG, S. KLAUS (2004):

The novel antiobesic HMR1426 reduces food intake without affecting energy expenditure in rats.

Obes. Res. 12, 1290 - 1297

PAPENBROCK, T., R. P. VISCONTI, A. AWGULEWITSCH (2000):

Loss of fibula in mice overexpressing Hoxc11.

Mech. Dev. 92, 113 - 123

PAPPAS, A. M. (1984):

Congenital posteromedial bowing of the tibia and fibula.

J. Pediatr. Orthop. 4, 525 - 531

PARK, K., J. KANG, S. PARK, J. HA, C. PARK (2004):

Linkage of the locus for canine dewclaw to chromosome 16.

Genomics 83, 216 - 224

PARK, K., J. KANG, K. P. SUBEDI, J. H. HA, C. PARK (2008):

Canine polydactyl mutations with heterogeneous origin in the conserved intronic sequence of LMBR1.

Genetics 179, 2163 - 2172

POPESKO, P., V. RAJTOVA, J. HORAK (1992):

Rat

in: P. POPESKO, V., RAJTOVA, J. HORAK (Hrsg.): A colour atlas of the anatomy of small laboratory animals. Vol. 2: Rat, mouse and golden hamster.

1. Aufl., Verlag Wolfe Publishing Ltd, London, S. 11 - 104

POTT, F. u. W. JANTZEN (1972):

Röntgenologische Untersuchungen zur Knochenentwicklung der Ratte.

Z. Versuchstierk. 14, 35 - 47

PRINTZ, M. P., M. JIROUT, R. JAWORSKI, A. ALEMAYEHU, V. KREN (2003):

Genetic Models in Applied Physiology. HXB/BXH rat recombinant inbred strain platform: a newly enhanced tool for cardiovascular, behavioral, and developmental genetics and genomics.

J. Appl. Physiol. 94, 2510 - 2522

RADHAKRISHNA, U., J. L. BLOUIN, J. V. SOLANKI, G. M. DHORIANI, S. E.

ANTONARAKIS (1996):

An autosomal dominant triphalangeal thumb: polysyndactyly syndrome with variable expression in a large Indian family maps to 7q36.

Am. J. Med. Genet. 66, 209 - 215

RADHAKRISHNA, U., D. BORNHOLDT, H. S. SCOTT, U. C. PATEL, C. ROSSIER,

H. ENGEL, A. BOTTANI, D. CHANDAL, J. L. BLOUIN, J. V. SOLANKI, K. H.

GRZESCHIK, S. E. ANTONARAKIS (1999):

The phenotypic spectrum of GLI3 morphopathies includes autosomal dominant preaxial polydactyly type-IV and postaxial polydactyly type-A/B; No phenotype prediction from the position of GLI3 mutations.

Am. J. Hum. Genet. 65, 645 - 655

RIJNDERS, L. J., A. M. BOONSTRA, J. W. GROOTHOFF, M. C. CORNEL, W. H.

EISMA (2000):

Lower limb deficient children in The Netherlands: epidemiological aspects.

Prosthet. Orthot. Int. 24, 13 - 18

RIVERA, R. E., D. R. HOOTNICK, A. R. GINGOLD, E. M. LEVINSOHN, L. M. KRUGER, D. S. PACKARD, JR. (1999):
Anatomy of a duplicated human foot from a limb with fibular dimelia.
Teratology 60, 272 - 282

ROBERT, B. (2007):
Bone morphogenetic protein signaling in limb outgrowth and patterning.
Dev. Growth Differ. 49, 455 - 468

ROBERT, E., J. HARRIS, B. A. KALLEN (1997):
The epidemiology of preaxial limb malformations.
Reprod. Toxicol. 11, 653 - 662

ROESSLER, E., E. BELLONI, K. GAUDENZ, P. JAY, P. BERTA, S. W. SCHERER, L. C. TSUI, M. MUENKE (1996):
Mutations in the human Sonic Hedgehog gene cause holoprosencephaly.
Nat. Genet. 14, 357 - 360

ROGALA, E. J., R. WYNNE-DAVIES, A. LITTLEJOHN, J. GORMLEY (1974):
Congenital limb anomalies: frequency and aetiological factors. Data from the Edinburgh Register of the Newborn (1964-68).
J. Med. Genet. 11, 221-233

ROMER, A. S. u. T. S. PARSONS (1983):
Skelet der Körperanhänge - Extremitätenskelet
in: Vergleichende Anatomie der Wirbeltiere.
5. Auflage, Verlag Paul Parey, Hamburg, Berlin, S. 196 - 218

ROS, M. A., R. D. DAHN, M. FERNANDEZ-TERAN, K. RASHKA, N. C. CARUCCIO, S. M. HASSO, J. J. BITGOOD, J. J. LANCMAN, J. F. FALLON (2003):
The chick oligozeugodactyly (ozd) mutant lacks sonic hedgehog function in the limb.
Development 130, 527 - 537

ROSANO, A., L. D. BOTTO, R. S. OLNEY, M. J. KHOURY, A. RITVANEN, J. GOUJARD, C. STOLL, G. COCCHI, P. MERLOB, O. MUTCHINICK, M. C. CORNEL, E. E. CASTILLA, M. L. MARTINEZ-FRIAS, G. ZAMPINO, J. D. ERICKSON, P. MASTROIACOVO (2000):
Limb defects associated with major congenital anomalies: clinical and epidemiological study from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems.
Am. J. Med. Genet. 93, 110 - 116

RÜTHRICH, H. L. u. M. KRUG (2001):

Early effects on restoration of evoked field potentials in the hippocampal CA(1) region after reversible hypoxia/hypoglycemia by the radical scavenger N-tert.-butyl-alpha-phenylnitron.

Brain Res. 922, 153 - 157

RUSSELL, W. L., E. M. KELLY, P. R. HUNSICKER, J. W. BANGHAM, S. C. MADDUX, E. L. PHIPPS (1979):

Specific-locus test shows ethylnitrosourea to be the most potent mutagen in the mouse.

Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 76, 5818 - 5819

RUSSELL, L. B. u. M. H. MAJOR (1957):

Radiation-Induced Presumed Somatic Mutations in the House Mouse.

Genetics 42, 161 - 175

SANDROW, R. E., P. D. SULLIVAN, H. H. STEEL (1970):

Hereditary ulnar and fibular dimelia with peculiar facies. A case report.

J. Bone Joint Surg. Am. 52, 367 - 370

SCHAEFER, C. (2005):

Störungen der Organogenese durch Arzneimittel mit teratogenem Potenzial.

Gynäkologe 38, 16 - 24

SCHELL, U., A. HEHR, G. J. FELDMAN, N. H. ROBIN, E. H. ZACKAI, C. DE DIE-SMULDERS, D. H. VISKOCHIL, J. M. STEWART, G. WOLFF, H. OHASHI, R. A. PRICE, M. M. COHEN JR., M. MUENKE (1995):

Mutations in FGFR1 and FGFR2 cause familial and sporadic Pfeiffer syndrome.

Hum. Mol. Genet. 4, 323 - 328

SCHIMMANG, T., M. LEMAISTRE, A. VORTKAMP, U. RÜTHER (1992):

Expression of the zinc finger gene Gli3 is affected in the morphogenetic mouse mutant extra-toes (Xt).

Development 116, 799 - 804

SCHINDELER, A., A. MORSE, L. HARRY, C. GODFREY, K. MIKULEC, M.

MCDONALD, J. GASSER, D. G. LITTLE (2008):

Models of tibial fracture healing in normal and Nf1-deficient mice.

J. Orthop. Res. 26, 1053 - 1060

SCHNECK, G. W. (1974):

Two cases of congenital malformation (peromelus ascelus and ectrodactyly) in cats.

Vet. Med. Small Anim. Clin. 69, 1025 - 1026

SCHOENECKER, P. L., A. M. CAPELLI, E. A. MILLAR, M. R. SHEEN, T. HAHER, M. D. AIONA, L. C. MEYER (1989):

Congenital longitudinal deficiency of the tibia.

J. Bone Joint Surg. Am. 71, 278 - 287

- SCHÖNFELDER, A., T. WITTEK, A. SOBIRAJ (2003):
Die Polymelie beim Kalb - Übersicht mit Fallbeschreibungen zur operativen Behebung.
Tierärztliche Praxis (G) 31, 314 - 318
- SEARLE, A. G. (1953):
Hereditary split-hand in the domestic cat.
Ann. Eugen. 17, 279 - 282
- SEKINE, K., H. OHUCHI, M. FUJIWARA, M. YAMASAKI, T. YOSHIZAWA, T. SATO, N. YAGISHITA, D. MATSUI, Y. KOGA, N. ITOH, S. KATO (1999):
Fgf10 is essential for limb and lung formation.
Nat. Genet. 21, 138 - 141
- SHAH, H. H., S. N. DODDABASAPPA, B. JOSEPH (2009):
Congenital posteromedial bowing of the tibia: a retrospective analysis of growth abnormalities in the leg.
J. Pediatr. Orthop. B 18, 120 - 128
- SHARPE, J., L. LETTICE, J. HECKSHER-SORENSEN, M. FOX, R. HILL, R. KRUMLAUF (1999):
Identification of sonic hedgehog as a candidate gene responsible for the polydactylous mouse mutant Sasquatch.
Curr. Biol. 9, 97 - 100
- SHRIMPTON, A. E., E. M. LEVINSOHN, J. M. YOZAWITZ, D. S. PACKARD, JR., R. B. CADY, F. A. MIDDLETON, A. M. PERSICO, D. R. HOOTNICK (2004):
A HOX gene mutation in a family with isolated congenital vertical talus and Charcot-Marie-Tooth disease.
Am. J. Hum. Genet. 75, 92 - 96
- SINCLAIR, M. F. (2003):
Kongenitale Fehlbildungen der unteren Extremität.
Pädiatrie hautnah, 218 - 221
- SINGH, M. K., M. PETRY, B. HAENIG, B. LESCHER, M. LEITGES, A. KISPERT (2005):
The T-box transcription factor Tbx15 is required for skeletal development.
Mech. Dev. 122, 131 - 144
- SIS, R. F. u. R. GETTY (1968):
Polydactylism in cats.
Vet. Med. Small Anim. Clin. 63, 948 - 951
- SPRANGER, J., K. BENIRSCHKE, J. G. HALL, W. LENZ, R. B. LOWRY, J. M. OPITZ, L. PINSKY, H. G. SCHWARZACHER, D. W. SMITH (1982):

Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group.

J. Pediatr. 100, 160 - 165

SRIVASTAVA, K. K. u. L. D. GARG (1971):

Reduplication of bones of lower extremity.

J. Bone Joint Surg. Am. 53, 1445 - 1447

STARK, C., B. KAHRMANN, E. WALZEL (1996):

Epi- and metaphyseal morphology in the long bones of BDIX/Han rats.

Lab. Anim. 30, 35 - 41

STEPHENS, T. D. u. B. J. FILLMORE (2000):

Hypothesis: thalidomide embryopathy-proposed mechanism of action.

Teratology 61, 189 - 195

STOLL, C., Y. ALEMBIK, B. DOTT, M. P. ROTH (1992):

Risk factors in limb reduction defects.

Paediatr. Perinat. Epidemiol. 6, 323 - 338

STRONG, R. M. (1925):

The order, time, and rate of ossification of the albino rat (*mus norvegicus albinos*) skeleton.

Am. J. Anat. 36, 313 - 355

SUN, M., F. MA, F., X. ZENG, Q. LIU, X. L. ZHAO, F. X. WU, G. P. WU, Z. F. ZHANG, B. GU, Y. ZHAO, S. H. TIAN, B. LIN, X. Y. KONG, X. L. ZHANG, W. YANG, W. H. LO, X. ZHANG (2008):

Triphalangeal thumb-polysyndactyly syndrome and syndactyly type IV are caused by genomic duplications involving the long range, limb-specific SHH enhancer.

J. Med. Genet. 45, 589 - 595

SUZUKI, T., J. TAKEUCHI, K. KOSHIBA-TAKEUCHI, T. OGURA (2004):

Tbx genes specify posterior digit identity through Shh and BMP signaling.

Dev. Cell. 6, 43 - 53

SWANSON, A. B. (1976):

A classification for congenital limb malformations.

J. Hand Surg. (Am) 1, 8 - 22

SWEET, H. O. und P. W. LANE (1980):

X-linked polydactyly (Xpl), a new mutation in the mouse.

J. Hered. 71, 207 - 209

TALAMILLO, A., M. F. BASTIDA, M. FERNANDEZ-TERAN, M. A. ROS (2005):

The developing limb and the control of the number of digits.

Clin. Genet. 67, 143 - 153

TEMTAMY, S. A. u. V. A. MCKUSICK (1978):

The genetics of hand malformations.

Verlag Alan R. Liss, New York

TOWLE, H. A., W. E. BLEVINS, L. R. TUER, G. J. BREUR (2007):

Syndactyly in a litter of cats.

J. Small Anim. Pract. 48, 292 - 296

TOWLE, H. A. u. G. J. BREUR (2004):

Dysostoses of the canine and feline appendicular skeleton.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 225, 1685 - 1692

THEIL, T., S. KAESLER, L. GROTEWOLD, J. BÖSE, U. RÜTHER (1999):

Gli genes and limb development.

Cell Tissue Res. 296, 75 - 83

TSUKUROV, O., A. BOEHMER, J. FLYNN, J. P. NICOLAI, B. C. HAMEL, S. TRAILL, D. ZALESKE, H. J. MANKIN, H. YEON, C. HO (1994):

A complex bilateral polysyndactyly disease locus maps to chromosome 7q36.

Nat. Genet. 6, 282 - 286

UETA, E., M. MAEKAWA, I. MORIMOTO, E. NANBA, I. NARUSE (2004):

Sonic hedgehog expression in Gli3 depressed mouse embryo, Pdn/Pdn.

Congenit. Anom. (Kyoto) 44, 27 - 32

VAN ZUTPHEN, L. F. M., H. J. HEDRICH, G. A. VAN OORTMERSSEN, J. B. PRINS (1995):

Genetische Standardisierung

in: L. F. M. VAN ZUTPHEN, V. BAUMANS, A. C. BEYNEN (Hrsg.): Grundlagen der Versuchstierkunde.

Verlag Gustav Fischer, Stuttgart, S. 117 - 130

VENN-WATSON, E. A. (1976):

Problems in polydactyly of the foot.

Orthop. Clin. North Am. 7, 909 - 927

VOLLMERHAUS, B., H. ROOS, U. MATIS, U. BLÜML, H. FISCHER (2002):

Zur klinisch-angewandten und funktionellen Anatomie des Sprunggelenks der Hauskatze. Teil 1: Tarsalskelett.

Tierärztl. Prax. 30 (K), 131 -137

WANG, L. L., W. N. FU, J. LI-LING, Z. G. LI, L. Y. LI, K. L. SUN (2008):

HOXD13 may play a role in idiopathic congenital clubfoot by regulating the expression of FHL1.

Cytogenet. Genome Res. 121, 189 - 195

WASSEL, H. D. (1969):

The results of surgery for polydactyly of the thumb.

Clin. Orthop. 64, 175 - 193

WATANABE, H., S. FUJITA, I. OKA (1992):

Polydactyly of the foot: an analysis of 265 cases and a morphological classification.

Plast. Reconstr. Surg. 89, 856 - 877

WATSON, H. K. u. J. H. BOYES (1967):

Congenital angular deformity of the digits. Delta phalanx.

J. Bone Joint Surg. Am. 49, 333 - 338

WEBER, M. (2008):

New classification and score for tibial hemimelia.

J. Child. Orthop. 2, 169 - 175

WEBER, M., S. SCHRODER, P. BERDEL, F. U. NIETHARD (2005):

Register zur bundesweiten Erfassung angeborener Gliedmaßenfehlbildungen.

Z. Orthop. 143, 534 - 538

WEIMANN-STAHLSCHMIDT, K., R. KRAUSPE, B. WESTHOFF (2010):

Kongenitaler Klumpfuß.

Orthopäde 39, 1071 - 1084

WENTHE, M. u. B. LAZARZ (1995):

Ein Fall von atavistischer Polydaktylie an der Hinterextremität der Hauskatze.

Kleintierpraxis 40, 617 - 619

WILCOX, B. u. C. WALCOWICZ (1995):

Lundehund

in: The atlas of the dog breeds of the world.

5. Aufl., Verlag TFH Publications, Neptune city, N.J., S. 587 - 589

WILD, A., M. KALFF-SUSKE, A. VORTKAMP, D. BORNHOLDT, R. KONIG, K. H.

GRZESCHIK (1997):

Point mutations in human GLI3 cause Greig syndrome.

Hum. Mol. Genet. 6, 1979 - 1984

WILKIE, A. O., S. J. PATEY, S. H. KAN, A. M. VAN DEN OUWELAND, B. C. HAMEL (2002):

FGFs, their receptors, and human limb malformations: clinical and molecular correlations.

Am. J. Med. Genet. 112, 266 - 278

WILKIE, A. O., S. F. SLANEY, M. OLDRIDGE, M. D. POOLE, G. J. ASHWORTH, A.

D. HOCKLEY, R. D. HAYWARD, D. J. DAVID, L. J. PULLEYN, P. RUTLAND, S.

MALCOLM, R. M. WINTER, W. REARDON (1995):

Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome.

Nat. Genet. 9, 165 -172

WOOLF, C. M. u. R. M. WOOLF (1970):

A genetic study of polydactyly in Utah.

Am. J. Hum. Genet. 22, 75 - 88

WRIGHT, S. (1934):

An analysis of variability in number of digits in an inbred strain of guinea pigs.

Genetics 19, 506 - 536

WRIGHT, S. (1934a):

The results of crosses between inbred strains of guinea pigs, differing in number of digits.

Genetics 19, 537 - 551

YADA, Y., S. MAKINO, S. CHIGUSA-ISHIWA, T. SHIROISHI (2002):

The mouse polydactylous mutation, luxate (lx), causes anterior shift of the anteroposterior border in the developing hindlimb bud.

Int. J. Dev. Biol. 46, 975 - 982

ZAKANY, J., M. KMITA, D. DUBOULE (2004):

A dual role for Hox genes in limb anterior-posterior asymmetry.

Science 304, 1669 - 1672

ZHAO, H., Y. TIAN, G. BREEDVELD, S. HUANG, Y. ZOU, J. Y., J. CHAI, H. LI, M. LI, B. A. OOSTRA, W. H. LO, P. HEUTINK (2002):

Postaxial polydactyly type A/B (PAP-A/B) is linked to chromosome 19p13.1-13.2 in a Chinese kindred.

Eur. J. Hum. Genet. 10, 162 - 166

ZELLER, R. u. D. DUBOULE (1997):

Dorso-ventral limb polarity and origin of the ridge: on the fringe of independence?

Bioessays 19, 541 - 546

ZIMMERMANN F., J. WEISS, K. REIFENBERG (2000):

Breeding and assisted reproduction techniques

in: G. J. Krinke (Hrsg.): The laboratory rat.

Verlag Academic Press, London, S. 177-198

(Handbook of experimental animals)

9 ANHANG

9.1 Tabellen

Tab. 32: Anzahl der röntgenologisch untersuchten Tiere, aufgeführt nach Alter und Geschlecht.

Alter (Tage)	Anzahl Tiere	Männchen	Weibchen
20	4	2	2
23	2	2	0
24	4	1	3
25	2	2	0
26	6	2	4
28	1	1	0
32	6	5	1
33	2	2	0
38	4	1	3
40	3	1	2
43	3	2	1
63	6	2	4
64	5	4	1
65	2	2	0
77	2	2	0
165	2	0	2
182	8	4	4
183	1	0	1
184	1	1	0
185	2	1	1
211	4	2	2
212	7	3	4
322	1	1	0
347	1	1	0
365	4	2	2
369	3	1	2
374	2	2	0
375	1	0	1
377	1	0	1
378	2	0	2
379	2	1	1
380	1	0	1
381	2	1	1
382	1	1	0
383	2	2	0
459	2	0	2
468	2	0	2
603	1	1	0
608	1	0	1
610	1	0	1
Summe:	107	55	52

Anhang

Tab. 33: Ergebnisse der Untersuchungen auf die einzelnen Merkmale aller untersuchten Rattengliedmaßen (Beurteilungsklassen siehe Tab. 10).

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:					Metatarsus:			Digiti:							
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epiphysenfuge	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzzehen	Triphalangie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aplasien	Syndaktylien
1	re	w	20	nb	1	2	1	1	1	0	1	nb	0	6	1	1	2	1+2	1	0	0
	li			nb	1	2	1	1	1	0	1	nb	0	5	1	1	0	0	0	0	0
2	re	w	20	1	3	2	1	1	1	0	1	nb	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			1	1	2	1	0	1	0	1	nb	0	6	0	1	2	1+2	1	0	0
3	re	m	20	nb	1	2	1	1	1	0	1	nb	0	6	0	1	1	1+2+3	2	0	0
	li			nb	1	2	1	1	1	0	1	nb	0	5	0	1	0	0	0	0	0
4	re	m	20	1	3	2	1	1	1	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	5	1	1	0	0	0	0	0
5	re	m	23	1	1	2	1	1	1	0	1	1	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			1	1	2	1	1	1	0	1	1	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
6	re	m	23	0	1	2	1	2	2	0	1	1	0	6	0	1	1	1+2+3+4	3	0	1
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	1	2	6	0	1	1	nb	nb	0	0
7	re	w	24	0	1	2	1	0	2	0	1	1	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	1	1	1	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
8	re	w	24	0	2	2	1	1	2	1	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	1	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
9	re	w	24	0	1	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	1	1	0	2	0	1	0	0	6	0	1	1	1+2+3	2	0	1
10	re	m	24	0	2	2	1	2	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
11	re	m	25	0	1	2	1	1	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	1	1	6	0	1	1	1+2+3	2	0	0
12	re	m	25	0	1	2	1	2	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	1
	li			0	5	2	1	1	3	1	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
13	re	w	26	0	1	2	1	0	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
14	re	w	26	1	1	2	1	2	1	1	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	3	2	1	2	2	1	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	1
15	re	w	26	nb	3	2	0	2	nb	nb	1	1	0	5	0	0	0	0	0	1	0
	li			0	1	2	1	2	nb	nb	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	1
16	re	w	26	nb	5	2	1	2	nb	nb	1	1	2	5	0	1	0	0	0	0	1
	li			nb	1	2	1	0	nb	nb	1	1	0	5	0	1	0	0	0	0	0
17	re	m	26	1	3	2	0	2	3	nb	1	1	0	5	0	1	0	0	0	1	0
	li			1	1	2	0	2	2	0	1	1	0	5	0	1	0	0	0	1	0
18	re	m	26	0	1	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	0	1	0	0	6	0	1	1	1+3	4	0	0
19	re	m	28	0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	0	0	0	1	0	0	6	0	1	1	1+3	4	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Fortsetzung Tab. 33

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:					Metatarsus:			Digiti:								
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epiphysenfuge	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzzehen	Triphalangie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aplasien	Syndaktylien	
20	re	w	32	0	1	2	1	2	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	0	0	6	0	1	2	1+2	1	0	0	0
21	re	m	32	0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
	li			0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
22	re	m	32	0	2	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
23	re	m	32	0	1	2	1	1	2	1	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
24	re	m	32	nb	3	2	1	1	nb	nb	1	1	1	5	0	1	0	0	0	1	0	0
	li			0	5	2	1	0	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
25	re	m	32	0	1	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
26	re	m	33	0	1	2	1	2	2	0	1	0	1	6	0	1	1	1+2+3	2	0	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
27	re	m	33	0	3	2	1	1	nb	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	6	1	1	1	1+2+3	2	0	0	0
28	re	w	38	0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
29	re	w	38	0	1	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	1	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
30	re	w	38	0	1	2	1	0	0	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
31	re	m	38	0	1	2	1	2	2	0	1	0	1	5	1	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	0	1	1	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	0	0
32	re	w	40	0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	5	1	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	6	0	1	2	nb	nb	0	0	0
33	re	w	40	0	0	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
34	re	m	40	0	2	2	1	0	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	0	1	0	1	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
35	re	w	43	0	2	2	1	0	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
36	re	m	43	0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
	li			0	0	2	1	0	1	0	1	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0	0
37	re	m	43	0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
38	re	w	63	0	1	2	1	0	2	0	1	0	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	0	0
	li			0	0	1	1	1	2	0	1	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
39	re	w	63	0	1	2	1	2	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Fortsetzung Tab. 33

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:				Metatarsus:			Digiti:									
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epiphysenfuge	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzzehen	Triphalantie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aplasien	Syndaktylien	
40	li			0	1	2	1	2	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	re	w	63	0	5	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	6	0	1	1	1+2+3+4	3	1	0	0
41	re	w	63	0	0	2	1	1	2	0	1	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	1	0	0	6	0	1	1	1+2+3+4	3	0	0	0
42	re	m	63	0	2	2	1	2	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
43	re	m	63	0	2	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
44	re	w	64	0	1	2	1	0	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	0	2	0	1	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
45	re	m	64	0	5	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	2	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
46	re	m	64	0	5	2	1	1	2	0	1	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	1	0	1	6	0	1	2	nb	nb	1	nb	0
47	re	m	64	0	3	2	1	1	3	1	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	4	2	1	1	3	1	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
48	re	m	64	0	4	2	1	2	3	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	2	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
49	re	m	65	0	2	2	1	1	2	0	1	1	2	5	0	1	0	0	0	0	0	1
	li			0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	6	0	1	2	1+2	1	0	0	0
50	re	m	65	0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	6	1	1	1	nb	nb	0	0	0
51	re	m	77	0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
52	re	m	77	0	1	2	1	1	2	0	1	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	1	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
53	re	w	165	0	4	2	1	1	3	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
54	re	w	165	0	0	2	1	2	0	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	3	1	2	1	0	0	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0	0
55	re	w	182	0	5	2	1	1	2	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	2	2	0	0	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0	0
56	re	w	182	0	0	2	1	1	2	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	3	1	2	1	0	0	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0	0
57	re	w	182	0	1	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			1	4	2	1	1	3	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0
58	re	w	182	0	4	2	1	1	3	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Fortsetzung Tab. 33

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:				Metatarsus:			Digiti:								
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epiphysenfuge	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzzehen	Triphalantie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aplasien	Syndaktylien
59	li	m	182	0	0	2	1	2	2	0	0	0	6	0	1	1	1+3	4	0	0	
	re			0	5	2	1	2	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	1
60	li	m	182	0	2	3	1	2	2	0	0	1	5	1	1	0	0	0	0	0	
	re			0	4	2	1	2	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
61	li	m	182	0	2	2	1	2	2	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0	
	re			0	0	3	1	2	1	0	0	0	0	6	0	1	1	1+2+3+4	3	0	0
	li			0	0	3	1	1	0	0	0	7	0	1	1	1+3+4	5	0	0		
2. Zusatzzehe li.															1	1+2+3	2				
62	re	m	182	0	1	2	1	2	2	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	2	2	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
63	re	w	183	0	5	2	1	2	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
64	re	m	184	0	5	2	1	1	3	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
65	re	w	185	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	1	7	0	0
66	re	m	185	0	1	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
67	re	w	211	2	2	2	1	2	2	1	0	1	1	6	0	1	2	1	7	0	
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
68	re	w	211	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
69	re	m	211	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
70	re	m	211	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	1	1+2+3+4	3	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	1	0	0	1	6	0	1	1	nb	nb	0	0
71	re	w	212	0	0	2	1	2	2	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	0	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
72	re	w	212	0	0	2	1	2	2	0	0	1	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	1
	li			0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
73	re	w	212	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
74	re	w	212	0	1	2	1	1	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	0	2	1	2	1	0	0	0	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	1
75	re	m	212	0	2	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	1	7	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
76	re	m	212	0	4	2	1	2	3	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Fortsetzung Tab. 33

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:					Metatarsus:			Digiti:							
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epi-physenfuge	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzehen	Triphalangie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aptasien	Syndaktylien
77	re	m	212	0	1	2	1	1	2	1	0	1	2	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	1	0	1	1	6	0	1	1	1+2+3+4	3	0	1
78	re	m	322	0	2	2	1	2	2	1	0	0	1	6	0	1	2	1+2	1	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	1	1	7	0	1	2	1+2+3	2	0	1
2. Zusatzzehe li.																2	2+3	6			
79	re	m	347	0	5	2	1	2	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
80	re	w	365	0	1	2	1	2	2	0	0	1	1	6	0	1	1	1+2+3	2	0	1
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
81	re	w	365	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
	li			0	0	1	1	2	2	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
82	re	m	365	0	1	2	1	2	2	1	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
83	re	m	365	0	2	2	1	2	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
84	re	w	369	0	5	2	1	2	3	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
85	re	w	369	0	4	2	1	2	3	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
86	re	m	369	0	4	2	1	2	3	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
87	re	m	374	0	1	2	1	2	2	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	1	0
88	re	m	374	0	2	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
89	re	w	375	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	1+2+3	2	0	0
	li			0	0	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0
90	re	w	377	0	1	2	1	1	2	0	0	1	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	1	nb	nb	0	0
91	re	w	378	0	2	2	1	2	1	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	2	1	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
92	re	w	378	0	1	2	1	1	2	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
93	re	w	379	0	0	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
94	re	m	379	0	1	2	1	2	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	1	0	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0
95	re	w	380	0	2	2	1	2	2	0	0	1	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
	li			0	2	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Fortsetzung Tab. 33

Ratte Nr.	Körperseite	Geschlecht	Alter (Tage)	Crus:		Tarsus:					Metatarsus:			Digiti:							
				Patella	Tibia + Fibula	Fehlende Ossa tarsalia	Zusätzliches Os tarsale	Verform. + Verschmelz.	Talus	Calcaneus	Distale Epiphyse	Länge	Form	Anzahl	Weichteil-Zusatzzehen	Triphalangie	Axiale Polyd.	longitudinale Polyd. (1)	Longitudinale Polyd. (2)	Hypo-/Aplasien	Syndaktylien
96	re	w	381	0	1	2	1	2	1	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
97	re	m	381	0	1	2	1	2	1	0	0	0	1	6	0	1	2	1	7	0	0
	li			0	1	1	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	1+2+3+4	3	0	0
98	re	m	382	0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
99	re	m	383	0	2	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	2	1	1	2	2	0	0	1	2	5	0	1	0	0	0	0	1
100	re	m	383	0	2	2	1	1	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	1	1
101	re	w	459	0	0	2	1	0	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0
102	re	w	459	0	4	2	1	1	3	1	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	6	0	1	2	nb	nb	0	0
103	re	w	468	0	1	2	1	2	2	0	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0	0
	li			0	0	2	1	1	1	0	0	0	0	6	0	1	1	1+3+4	5	0	0
104	re	w	468	0	4	2	1	1	3	1	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	2	2	1	1	2	0	0	1	1	5	0	1	0	0	0	0	0
105	re	m	603	0	2	2	1	2	2	0	0	1	1	6	1	1	2	nb	nb	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	1	0	0	1	6	0	1	2	1+3+4	5	0	0
106	re	w	608	0	2	2	1	1	2	1	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
	li			0	1	2	1	2	2	0	0	0	1	5	0	1	0	0	0	0	0
107	re	w	610	0	0	1	1	2	2	0	0	0	6	0	1	1	nb	nb	0	0	0
	li			0	0	2	1	2	2	1	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0

li = links; m = männlich; nb = nicht beurteilbar; Polyd. = Polydaktylie; re = rechts; Verform. = Verformungen; Verschmelz. = Verschmelzungen; w = weiblich

Anhang

Tab. 34: Reziproke Rückkreuzungen: Verpaarungen, Anzahl der Nachkommen und Geschlechteraufteilung der einzelnen Würfe. Auf der linken Seite sind die Ergebnisse aus der Kreuzung LEW (w) x Shoe (m) sowie die Rückkreuzungen mit deren F₁-Nachkommen zu sehen, auf der rechten Seite die Ergebnisse aus der Kreuzung Shoe (w) x LEW (m) und die Rückkreuzungen mit deren F₁-Nachkommen.

Reziproke Kreuzungen:

Eltern	Wurf	n (F ₁)	m/w
LEW x Shoe	1.	11	2/9
Summe:		11	2/9

Eltern	Wurf	n (F ₁)	m/w
Shoe x LEW	1.	9	5/4
	2.	3	2/1
	3.	2	2/0
Summe:		14	9/5

Reziproke Rückkreuzungen auf LEW:

Eltern	Wurf	n (N ₂)	m/w
F ₁ x LEW	1.	8	3/5
	2.	13	5/8
	3.	10	6/4
LEW x F ₁	1.	14	7/7
	2.	11	7/4
Summe:		56	28/28

Eltern	Wurf	n (N ₂)	m/w
F ₁ x LEW	1./2.	17	7/10
	3./4.	15	5/10
	5./6.	17	11/6
LEW x F ₁	1.	9	4/5
	2.	12	7/5
	3.	13	7/6
	4.	3	2/1
	5.	2	2/0
	6.	3	1/2
Summe:		91	46/45

Reziproke Rückkreuzungen auf Shoe:

Eltern	Wurf	n (N ₂)	m/w
F ₁ x Shoe	1./2.	13	5/8
	3./4.	15	7/8
	5./6.	14	6/8
	7.	6	3/3
Shoe x F ₁	1.	13	3/10
Shoe x F ₁	1.	2	1/1
	2.	9	5/4
	3.	6	4/2
	4.	6	4/2
	5.	8	4/4
Summe:		92	42/50

Eltern	Wurf	n (N ₂)	m/w
F ₁ x Shoe	1./2.	13	6/7
	3.	15	7/8
	4./5.	20	7/13
Shoe x F ₁	1./2.	21	11/10
	3.	8	5/3
	4.	11	5/6
Shoe x F ₁	1.	12	2/10
	2.	8	5/3
	3.	9	3/6
	4.	10	6/4
Summe:		127	57/70

m = männlich; n = Anzahl der Nachkommen; w = weiblich

9.2 Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADHR	Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis
AER	„Apical ectodermal ridge“
<i>Alx</i>	„ <i>Aristaless-like homeobox</i> “
Bmp	„Bone morphogenetic proteins“
BN	„Brown Norway“
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcaneus
° C	Grad Celsius
CrI	Charles River Laboratories
Cub	Charles University, Department of Biology
<i>Dbf</i>	„ <i>Doublefoot</i> “
<i>Dh</i>	„ <i>Dominant hemimelia</i> “
dist.	distal
DNA	Desoxyribonukleinsäure
<i>Dpl</i>	„ <i>Dominant polydactyly-luxate syndrome</i> “
<i>En</i>	„ <i>Engrailed</i> “
<i>EVC</i>	„ <i>Ellis van Crefeld</i> “
F	Filialgeneration
Fa.	Firma
<i>Fbln</i>	„ <i>Fibulin</i> “
Fgf	„Fibroblast growth factor“
<i>fpl</i>	„ <i>fused pulmonary lobes</i> “

GCPS	„Greig cephalopolysyndactyly syndrome“
<i>Gli</i>	„ <i>Glioma-associated oncogene</i> “
<i>Hd</i>	„ <i>Hypodactyly</i> “
<i>Hm</i>	„ <i>Hammertoe</i> “
<i>Hox</i>	„ <i>Homeobox</i> “
HPE	Holoprosencephalie
<i>Hx</i>	„ <i>Hemimelic extra-toes</i> “
IfN	Leibniz-Institut für Neurobiologie
kV	Kilovolt
LEW	„Lewis“
LIM	„Lens intrinsic membrane protein“
<i>Lmbr</i>	„ <i>Limb region</i> “
Lmx	„LIM homeobox transcription factor“
<i>Ist</i>	„ <i>strong's luxoid</i> “
LW	Lebenswoche
<i>lx</i>	„ <i>luxate</i> “
m	männlich
mAs	Milliampèresekunde
Metat.	Metatarsalknochen
mittl.	mittlere
MT	Os metatarsale
N	Rückkreuzungsgeneration („nuclear generation“)
<i>Nf</i>	„ <i>Neurofibromin</i> “
<i>Nipbl</i>	„ <i>Nipped-B homolog</i> “

o. B.	ohne Befund
P	Parentalgeneration
<i>pd</i>	„ <i>preaxial duplication</i> “
<i>Pdn</i>	„ <i>Polydactyly Nagoya</i> “
Phal.	Phalanx
PHS	Pallister-Hall-Syndrom
<i>pl</i>	„ <i>polydactyly lethal</i> “
PLS	Polydaktylie-Luxations-Syndrom („polydactyly-luxate syndrome“)
<i>Pma</i>	„ <i>Peroneal muscle atrophy</i> “
<i>po</i>	„ <i>polydactyly</i> “
<i>Ppd</i>	„ <i>Polypodia</i> “
prox.	proximal
<i>raz</i>	„ <i>replicated anterior zeugopod</i> “
<i>Rim</i>	„ <i>Recombinant induced mutant</i> “
<i>Sall</i>	„ <i>Sal-like</i> “
<i>SDTY</i>	„ <i>Syndactyly type</i> “
Shh	„Sonic hedgehog“
Shoe	Schönwalde
<i>spdh</i>	„ <i>synpolydactyly homolog</i> “
<i>Ssq</i>	„ <i>Sasquatch</i> “
T	Os tarsale
Ta	Talus
Tab.	Tabelle
<i>Tbx</i>	„ <i>T-box</i> “

Tc	Os tarsi centrale
Tf	Transkriptionsfaktor
Tgf	„Transforming growth factor“
THPTTS	„Tibial hemimelia-polysyndactyly-triphalangeal-thumb-syndrome“
TPTPS	„Triphalangeal-thumb-polysyndactyly-syndrome“
Tt	Os tarsi tibiale
w	weiblich
WIS	Wistar
<i>Wnt</i>	<i>„Wingless-type MMTV integration site family“</i>
<i>Xpl</i>	<i>„X-linked polydactyly“</i>
<i>Xt</i>	<i>„Extra toes“</i>
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZPA	„Zone of polarizing activity“
ZTL	Zentrales Tierlaboratorium

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. Baumgärtner danke ich herzlich für die Unterstützung und die Übernahme der Betreuung meiner Dissertation an der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Miltzer für das Überlassen des Themas, die langjährige, geduldige Betreuung am Zentralen Tierlaboratorium (ZTL) des Universitätsklinikum Essen auch über seine Pensionierung hinaus, die zügige Bearbeitung des Manuskripts sowie die stets fördernde und kollegiale Unterstützung bei meinem beruflichen Werdegang.

Herrn H. Böhme aus dem Leibniz-Institut für Neurobiologie in Magdeburg danke ich dafür, dass er dem ZTL die Ratten für Untersuchungen zur Verfügung gestellt hat, was zu dem Thema meiner Arbeit geführt hat.

Herrn Dr. Dietmar Büttner (ZTL) gebührt mein herzlicher Dank für die kompetente Beratung bei der Bearbeitung der Fragestellung zur Vererbung des PLS.

Dem heutigen Leiter des ZTL, Prof. Dr. Gero Hilken, danke ich für seine fortwährende freundschaftliche, geduldige und ermutigende Unterstützung bei der Erstellung der Dissertation und in allen anderen Lebenslagen.

All meinen Kolleginnen und Kollegen am ZTL danke ich für ihre Rücksichtnahme und Unterstützung, insbesondere gilt dies für Dr. Philip Dammann, der mich in allen Fragen zur Statistik kompetent beraten hat.

Ein spezieller Dank gilt Dr. Rüdiger Schlepper, der mich bei der Ausarbeitung des Manuskripts äußerst hilfreich und konstruktiv unterstützt hat.

Den Mitarbeiter/innen des ZTL danke ich vor allem für die Hilfestellung bei allen praktischen Arbeiten, insbesondere Jessica Driever für ihre stetige und engagierte Mithilfe unter anderem beim Röntgen, Elvi Moog für ihre Beratung und Hilfe im Labor und am PC sowie - stellvertretend für die Tierpfleger/innen des ZTL - Tanja Brüggmann für die fachkundige Betreuung der Rattenzucht.

Wolfgang Götde bin ich besonders dankbar für die langjährige fachkundige Unterstützung in allen Dingen, die die Arbeit am PC angeht, er hat mir aus mancher Notlage geholfen.

All meinen Freunden danke ich für ihre Rücksichtnahme und moralische Unterstützung. Dies gilt insbesondere für Dr. Maik Glien und Elisabeth Gehrke, die mir zudem mit ihren Fachkenntnissen eine große Hilfe waren.

Der größte Dank geht an meine Eltern, die stets alle meine Entscheidungen befürwortet und mich unterstützend begleitet haben, und ohne die mein beruflicher Werdegang nicht möglich gewesen wäre.