

## Isolierte Gaumenspalte und Chondrocranium

Die isolierte Gaumenspalte ist eine Missbildung im Bereich des sekundären Gaumens. Während bei ihren leichteren Formen die Spaltbildung auf den weichen Gaumen und die Uvula beschränkt sein kann, stehen bei einem schweren Defekt Mund- und Nasenhöhle durch einen Spalt zwischen den Maxillaria und den Palatina beider Kopfseiten miteinander in Verbindung.

Die isolierte Gaumenspalte lässt sich im Experiment z.B. durch Verabfolgung von Cortison an gravide Tiere erzeugen<sup>1,2</sup>. FRASER et al.<sup>3</sup> konnten für das von ihnen verwendete Tiermaterial – Mäuse eines bestimmten Inzuchtstammes – und eine derartige Cortisonbehandlung als teratogenetische Determinationsperiode die Zeit zwischen dem 9. und dem 14. Tag post conceptionem (p.c.)

ermitteln. Die bisher angenommene Beschränkung der Missbildung auf den sekundären Gaumen (s. dazu KRIENS<sup>4</sup>) und die Tatsache, dass die isolierte Gaumenspalte noch relativ spät in der Ontogenese zu erzielen ist, legen die Vermutung nahe, dass es sich bei ihr tatsächlich um etwas morphologisch Engbegrenztes und um eine entwicklungsphysiologisch isolierte Erscheinung handelt. Bereits am 9. Tag der Embryonalentwicklung der Maus ist eine grössere Anzahl von Somiten ausgebildet, und am 15. Tag sind die wesentlichen Strukturen des Chondrocraniums als vor-knorpelige Blasteme oder Knorpel-elemente angelegt. Dagegen lassen sich Kopfmissbildungen im Wirkungsbereich des Vorderkopfforganisations, deren Entstehung aufgrund experimenteller Befunde einer Schädigung dieses Organisations zugeschrieben werden muss, nur vor oder bei der Anlage der ersten Somiten im Experiment erzeugen<sup>5-7</sup>. Die isolierte Gaumenspalte ist solchen Missbildungen gegenüber, die unbeschadet ihres Ausbildungsgrades in die Missbildungsgruppe der Arhinencephalie bzw. der Cyclopie gerechnet werden, sowohl aufgrund der bislang bekannten morphologischen Eigenheiten dieses Defektes als auch wegen ihrer späten Induzierbarkeit deutlich unterschieden.

Die im folgenden dargelegten Befunde, die neben den bislang ausschliesslich studierten knöchernen Strukturen und ihren Defekten sowie den Gaumenfortsätzen das Chondrocranium mit einbeziehen, werden zeigen, dass die isolierte Gaumenspalte in einem grösseren, morphologischen und möglicherweise auch in einem weiteren entwicklungsphysiologischen Zusammenhang als bisher gesehen werden kann.

Für diese Untersuchung wurden Gaumenspalten bei Mäusen des Inzuchtstammes A/Jax (Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine, USA) experimentell erzeugt. Dazu wurde graviden Tieren zwischen dem 11. und dem 15. Tag der Gravidität täglich Urbason (Hoechst) injiziert<sup>4</sup>. Für die genaue Formanalyse der sich entwickelnden Cranien war die Erstellung von plastischen Rekonstruktionen notwendig, da nur so und nicht aufgrund von Schnittserien allein komplizierte dreidimensionale Gebilde in bezug auf ihre Form sicher beurteilt werden können. Zu diesem Zweck wurden aus den zur Verfügung stehenden 28 Schnittserien 6 mit möglichst exakt transversaler Schnitt-richtung für die Rekonstruktion der Regio ethmoidalis und der Regio orbitotemporalis ausgewählt; und zwar wurden Rekonstruktionen von je einem Tier mit und ohne Gaumenspalte vom 15. und 17. Tag sowie vom 21. Tag p.c. (Wurfstag) hergestellt.

Bei den Embryonen vom 15. Tag p.c. sind keine im Zusammenhang mit den Gaumenspalten stehenden Besonderheiten zu erwähnen. Das Chondrocranium ist histologisch und in bezug auf seine morphologische Ausgestaltung noch sehr wenig weit differenziert. Maxillare, Palatinum und Pterygoid sind noch nicht angelegt bzw. ihre Anlage ist nach Azanfärbung gerade erkennbar.

In auffälliger Weise ist dagegen die Orbitotemporalregion des Tieres mit Gaumenspalte vom 17. Tag p.c. gegen-

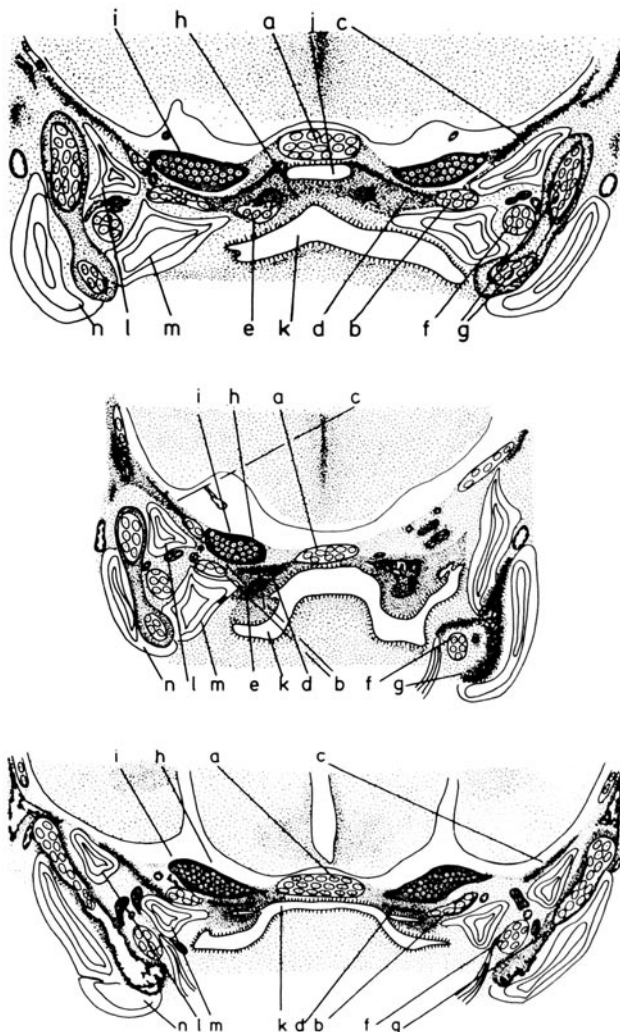


Fig. 1–3. Die Abbildungen geben schematische Zeichnungen nach Querschnitten durch die Regio orbitotemporalis (rostrales Ende der Ala temporalis) des Kopfes von embryonalen Mäusen wieder (Vergr. etwa 16fach). Fig. 1. 17. Tag post conceptionem ohne Gaumenspalte; Fig. 2. 17. Tag p.c. mit Gaumenspalte; Fig. 3. 21. Tag p.c. mit Gaumenspalte. Es bedeuten: a) Lamina trabecularis (Schädelbasis); b) Ala temporalis; c) Alisphenoid; d) Palatinum; e) Pterygoid (bei Fig. 1 mit Sekundärknorpel); f) Meckelscher Knorpel; g) Dentale mit Sekundärknorpel; h) Gaumenfortsätze; i) Ganglion semilunare; j) Ductus nasopharyngeus; k) Mundhöhle bzw. primäre Mundhöhle; l) Musc. pterygoideus lat.; m) Musc. pterygoideus med.; n) Musc. masseter.

<sup>1</sup> H. BAXTER und F. C. FRASER, McGill Med. J. 79, 245 (1950).

<sup>2</sup> F. C. FRASER, Pediatrics 8, 527 (1951).

<sup>3</sup> F. C. FRASER, H. KALTER, B. E. WALKER und T. D. FAINSTAT, J. cell. comp. physiol. 43 (Suppl. 1), 237 (1954).

<sup>4</sup> O. KRIENS, Habilitationsschrift (Hamburg, 1970).

<sup>5</sup> O. MANGOLD, Erg. Biol. 7, 193 (1931).

<sup>6</sup> F. E. LEHMANN, Rev. Suisse Zool. 43, 535 (1936).

<sup>7</sup> H. E. EVANS, Th. H. INGALLS und W. BINNS, Archs envir. Hlth 13, 706 (1966).

über dem gesunden Vergleichstier verändert, während bemerkenswerterweise die Regio ethmoidalis des Chondrocraniums keine erkennbaren Abweichungen aufweist. Die Ala orbitalis dieses Tieres mit Gaumenspalte liegt mit ihrer Radix praeoptica und der Radix postoptica auf ein und derselben Höhe, dem Niveau der Schädelbasis. Das Foramen opticum öffnet sich daher lediglich nach ventral und nicht nach ventrorostral wie beim gesunden Tier. Der Vorderrand der gesamten Ala temporalis ist nicht so weit wie beim Vergleichsfetus nach ventral unter das Niveau der Trabekelplatte gezogen (Figuren 1 und 2). Das Palatinum, das den Raum zwischen Orbital- und Temporalflügel bis auf die Fissura orbitalis superior ausfüllt, liegt viel weiter dorsal als normalerweise. Der Schädelboden ist dementsprechend in der Regio orbitotemporalis der Spaltentiere sehr flach, das Skelettmaterial ist nicht in der Masse in dorsoventraler Richtung gestaffelt angeordnet wie beim spaltenlosen, gesunden Tier.

Die Veränderungen am Osteocranium sind als erwartungsgemäss zu bezeichnen. Sie bestehen darin, dass der Processus palatinus des Maxillare weniger breit ausgebildet ist als normalerweise, aber noch annähernd so weit nach medial reicht wie beim gesunden Tier. Das Palatinum erreicht nicht die Medianlinie, sein ventromedialer, horizontaler Teil, der den caudalen Gaumen bilden sollte, ist nur andeutungsweise vorhanden. Das Pterygoid ist deutlich schwächer ausgebildet und legt sich von medial nach lateral um den nur eben gerade erkennbaren Processus pterygoideus herum. Es besitzt dadurch von seinem Gegenüber einen relativ grossen Abstand. Die weichteiligen Gaumenfortsätze sind deutlich hypoplastisch. Sie sind auch bei horizontaler Lage weit von der Medianlinie entfernt.

Neugeborene Mäuse (21. Tag p.c.) zeigen nach Induktion von Gaumenspalten dieselben, schon bei den Embryonen vom 17. Tag sichtbaren Veränderungen der Orbitotemporalregion, während auch in diesem Stadium die Nasenkapsel nicht in Mitleidenschaft gezogen ist. Der mediale Teil der Ala orbitalis liegt flach auf dem Niveau der Schädelbasis, der Vorderrand der Ala temporalis sehr viel weiter dorsal als beim Vergleichstier (Figur 3). Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Veränderungen am Chondrocranium der Spaltentiere nach dem 17. Tag nicht progressiver Natur sind.

Anders verhalten sich die in diesem Zusammenhang interessanten Elemente des Osteocraniums. Die relative Verschmälerung des Processus palatinus des Maxillare ist sehr auffällig. Der Medialrand dieses Knochens reicht nur so weit nach medial, dass von ventral ein grosser Teil der Cupula nasi posterior sichtbar bleibt. Vom Gaumenbein ist im wesentlichen nur noch eine auf der Höhe der Schädelbasis liegende Knochenplatte erhalten geblieben. Von der vertikalen, normalerweise neben dem Ductus nasopharyngeus liegenden sowie der horizontalen, den Gaumen mitbildenden Knochenplatte ist nur noch eine gratartige Erhebung auf der Ventralseite des Palatinums sichtbar. Das Pterygoid liegt medial und ventral dem ventromedialen Teil der Ala temporalis an. Die relative Grösse dieses Knochens hat deutlich abgenommen. Das Praemaxillare zeigt auf diesem wie auf den anderen Stadien keine sehr auffälligen Veränderungen. Die Gaumenfortsätze sind weiter im Wachstum zurückgeblieben und besitzen kaum noch einen freien Rand. Sie liegen als nach ventral sich vorwölbende Wülste in sagittaler Richtung beiderseits neben dem Zungenrücken.

Über das ursächliche Geschehen, das der Bildung von Gaumenspalten zugrundeliegt, ist nicht viel bekannt. Es ist allerdings allgemein akzeptiert, dass die Genese der Gaumenspalte eine enge Verbindung mit dem Unvermögen der Gaumenfortsätze besitzt, sich in normaler Weise

unter Berührung der medialen Epithelien aufzurichten bzw. rechtzeitig eine horizontale Lage dorsal der Zunge einzunehmen. Über die Ursachen der Aufrichtung der Gaumenfortsätze gibt es keine einhellige Meinung. So findet man z.B. bei TÖNDURY<sup>8</sup> und FRASER<sup>9</sup>, dass eine nicht näher bezeichnete, den Gaumenfortsätzen innewohnende Kraft den Widerstand, den die zwischen den Gaumenfortsätzen liegende Zunge ihrer Aufrichtung entgegensetzt, zu überwinden hat. Die Tatsache, dass experimentelles Herausziehen der Zunge aus dem Raum zwischen den Gaumenfortsätzen deren Aufrichtung innerhalb von Sekunden zur Folge hat, spricht für die zumindest teilweise Richtigkeit dieser Ansicht. Das Geschehen dürfte allerdings wohl komplexerer Natur sein. FRASER schliesst für die tatsächliche Lageveränderung Wachstumsprozesse aus. STARCK<sup>9</sup> macht für das Einnehmen der horizontalen Lage Wachstumsvorgänge in den basalen Teilen der Gaumenfortsätze verantwortlich und sieht die Lageveränderung im Zusammenhang mit den Entwicklungsvorgängen der benachbarten Kopfgorgane.

Die veränderte Anordnung der Strukturen der Orbitotemporalregion des Chondrocraniums bei unserem Material muss im Zusammenhang mit jenen Vorgängen im Bereich der Gaumenfortsätze und des umgebenden Gewebes gesehen werden, die für das Zustandekommen der Gaumenspalten in Betracht kommen. Eine mechanische Beeinflussung des Chondrocraniums durch die Zunge bei nicht geschlossenem Gaumen kann die beobachteten Veränderungen nicht erklären. Diese Veränderungen zeigen vielmehr, dass das Wachstum des Primordialcraniums dieser Region, besonders seiner neben der Schädelbasis liegenden Teile, in dorsoventraler Richtung gestört ist. Es ist weniger daran gedacht, die Deformation im Bereich des Chondrocraniums als primär anzusehen und die Veränderung im Gaumen als durch diese Deformation bedingt zu erklären, obwohl die Lage des Pterygoids eine solche Deutungsmöglichkeit in bezug auf dieses Element nicht ausschliesst. Es erscheint vielmehr plausibler anzunehmen, dass die Veränderungen des Chondrocraniums, die Deformation und Hypoplasie des Pterygoids gleichermassen durch fehlerhaftes entwicklungsphysiologisches Verhalten des Mesenchyms ventrolateral der Schädelbasis der Orbitotemporalregion – evtl. sogar z.T. aufgrund der besonderen räumlichen Verhältnisse – verursacht werden und dass dieselbe Störung die Wachstumsvorgänge in den Basalteilen der Gaumenfortsätze so beeinflusst, dass ihre rechtzeitige Aufrichtung nicht möglich ist. Es ist vorstellbar, dass diese Beeinflussung des Wachstums der Gaumenfortsätze nur im caudalen Bereich des Gaumens stattfindet. Bei zu spätem Aufrichten vermögen die in ihrem Wachstum zurückbleibenden Gaumenfortsätze nicht mehr, den «Vorsprung» im Wachstum der umgebenden Strukturen des Kopfes aufzuholen und den Verschluss des Gaumens herbeizuführen. Die Knochendefekte sind sicherlich ganz wesentlich eine Folge der reduzierten Grösse und Deformation der Gaumenfortsätze, vielleicht auch ihres zu langen Verweilens neben der Zunge. Ob die nicht ordnungsgemässe Ausbildung palatinalen Knochengewebes direkter als in dieser Weise mit der genannten Störung zusammenhängt, sollte – zumindest für den caudalen Gaumen – in Betracht gezogen werden.

Bemerkenswert erscheint, dass beim Vorliegen isolierter Gaumenspalten Veränderungen im Chondrocranium des Vorderkopfbereiches bei unserem Material zu erkennen sind. Gaumenspalten sind noch zu erzeugen, wenn man

<sup>8</sup> G. TÖNDURY, in *Early Treatment of Cleft Lip and Palate* (Thieme, Stuttgart 1964), p. 17.

<sup>9</sup> D. STARCK, *Embryologie* (Thieme, Stuttgart 1965).

Missbildungen aus der Reihe der Arhinencephalie-Cyclopie nicht mehr erhalten kann. Es sollte dennoch (siehe auch BADTKE et al.<sup>10</sup>) in Erwägung gezogen werden, ob nicht auch für die isolierte Gaumenspalte eine Schädigung in einem entsprechenden Aktions-Reaktionssystem im Bereich des Vorderkopfinduktors, vielleicht sogar eine Schädigung dieses Induktors selbst anzunehmen ist.

**Summary.** In the chondrocranium of mice with induced cleft palates, the ethmoid region is not affected by this malformation. The paramedian cartilagenous structures of the orbito-temporal region of 17-day-old and new-born mice, however, show a distinct reduction in dorso-ventral height. These deformities prove that the cleft palate malformation is not topographically restricted to the palate.

It is assumed that both the cleft palate and accompanying alterations are due to defective induction in the pre-chordal area of the embryonic head.

H. SCHLIEMANN und O. KRIENS

*Zoologisches Institut und Zoologisches Museum, Von-Melle-Park 10, D-2 Hamburg 13, und Klinik und Poliklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten, Glücksstrasse 11, D-8520 Erlangen (Deutschland), 22. Februar 1971.*

<sup>10</sup> G. BADTKE, K. H. DEGENHARDT und O.-E. LUND, *Z. Anat. Entw. Gesch.* 121, 71 (1959).

### The Branching Property of Morphactin on *Prunus avium* Seedlings

Since 1966 MANN et al.<sup>1</sup> demonstrated the branching properties of morphactin on Citrus seedlings which break lateral bud dormancy. Working on pea seedlings, TOGNONI and ALPI<sup>2</sup> showed an increase in the number of lateral buds which broke dormancy when treated with higher concentration of IT 3456, mainly in the presence of GA<sub>3</sub> and in absence of IAA which induces a reduction in the number of side shoots. Recently, CRABBE<sup>3</sup> reports promising results with regard to the possibility of obtaining dwarf and bushy young apple trees by morphactin applications.

We hereby discuss the effects of morphactin sprays on 40-day-old sweet-cherry seedlings. The Table shows treatments applied to 8 lots, each of 20 seedlings grown in pots under greenhouse. Morphactin IT 3456 (CFI)<sup>4</sup> was sprayed in hydro-alcoholic solution (25% ethylic alcohol) at 50, 250 and 500 ppm while GA<sub>3</sub>, at 200 ppm, was dissolved in distilled water and sprayed a week after the previous morphactin treatment.

The results show a strong growth depression in response to the IT 3456 concentration increase. This depression is partially counteracted by a spray of GA<sub>3</sub>, but these twice-treated seedlings never reach the normal growth of morphactin-untreated seedlings (test).

A second effect of morphactin, when sprayed alone, is a break of apical dominance; in fact the treated seedlings showed an increased number of sprouting lateral buds. The average shoot number per seedling increases too, with higher concentration of morphactin. No such response was observed in test seedlings or when GA<sub>3</sub> was applied alone. GA<sub>3</sub> application on the morphactin-induced seedlings causes a very perceptible rise in the percentage of seedlings which sprouted lateral buds, without changes in the average number of shoots per seedling. Furthermore, five weeks after morphactin sprays followed by GA<sub>3</sub> sprays have been applied, it was noted that the break of apical dominance was so accentuated as to cause the apex death of several seedlings, especially when the morphactin had been used at higher concentration. Nevertheless, these seedlings did not die.

<sup>1</sup> J. D. MANN, H. HIELD, K.-H. YUNG and D. JOHNSON, *Plant Physiol.* 47, 1751 (1966).

<sup>2</sup> F. TOGNONI and A. ALPI, *Dt. Bot. Ges., Neue Folge* 3, 53 (1969).

<sup>3</sup> J. CRABBE, *Fruit Belge* 38, 375 (1970).

<sup>4</sup> Kindly supplied by E. Merk AG., Darmstadt (Germany).

Effects of various morphactin and gibberellin treatments on sweet-cherry seedlings

Treatments		Height increase in 80 days (%)		Seedlings which sprouted lateral buds (%)		Average shoots/seedling		Seedlings which showed apex death (%)	
		Morphactin Alone	+ GA <sub>3</sub>	Morphactin Alone	+ GA <sub>3</sub>	Morphactin Alone	+ GA <sub>3</sub>	Morphactin Alone	+ GA <sub>3</sub>
IT 3456	50 ppm	36.8	46.2	5.0	25.0	0.5	2.2	0	15.0
IT 3456	250 ppm	26.3	45.7	10.0	30.0	3.5	2.5	0	30.0
IT 3456	500 ppm	20.5	40.0	15.0	50.0	4.0	2.2	0	40.0
GA <sub>3</sub>	200 ppm	—	170.7	—	0	—	0	—	0
Test		66.9		0		—		0	