

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 54, No 2 (2003)



Congenital malformations and environment

I. N. MAGRAS (Ι.Ν. ΜΑΓΡΑΣ), Th. C. TSILIGIANNI (Θ. ΤΣΙΛΙΓΙΑΝΝΗ)

doi: [10.12681/jhvms.15845](https://doi.org/10.12681/jhvms.15845)

Copyright © 2018, I. N. MAGRAS (Ι.Ν. ΜΑΓΡΑΣ), Th. C. TSILIGIANNI (Θ. ΤΣΙΛΙΓΙΑΝΝΗ)



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

To cite this article:

MAGRAS (Ι.Ν. ΜΑΓΡΑΣ) I. N., & TSILIGIANNI (Θ. ΤΣΙΛΙΓΙΑΝΝΗ) T. C. (2018). Congenital malformations and environment. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 54(2), 154–164. <https://doi.org/10.12681/jhvms.15845>

Διαμαρτίες διάπλασης και περιβάλλον

I. N. Μάγρας, Θ. Χ. Τσιλιγιάννη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Σκοπός της παρούσας βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η προσέγγιση των σημαντικότερων αιτίων μιας μεγάλης κατηγορίας παθολογικών καταστάσεων των ζώικών οργανισμών, οι οποίες είναι γνωστές από την εποχή ακόμη του Αριστοτέλη ως «διαμαρτίες κατά την διάπλαση», σε συσχέτισμό με τη σημερινή αχαλίνωτη ρύπανση αναρίθμητων περιοχών του πλανήτη μας. Οι διαμαρτίες διάπλασης δημιουργούνται κατά τη διάρκεια της προγεννητικής ανάπτυξης, μπορούν να προκαλέσουν εμβρυϊκό θάνατο, γίνονται ορατές μετά από αποβολή ή μετά τη γέννηση και είναι δυνατό να είναι από ελαφρές δυσπλασίες έως και βαριές δυσμορφίες (τερατογένεσεις). Ανέκαθεν προκαλούσαν το ενδιαφέρον και αποτελούσαν πηγές προλήψεων και δεισδαιμονιών αλλά και αντικείμενο επιστημονικής έρευνας. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα καταγραφών μεμονωμένων ή και ομαδικών τέτοιων περιστατικών, ορισμένες από τις οποίες αναφέρονται ενδεικτικά. Ιδιαίτερη σημασία παρουσιάζει η αναζήτηση των αιτίων, που προκαλούν τις διαμαρτίες διάπλασης, ώστε όταν είναι δυνατό να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης. Οι παράγοντες, οι οποίοι ευθύνονται για την πρόκληση των διαμαρτιών διάπλασης στα έμβρυα, χαρακτηρίζονται ως «τερατογόνοι» ή σε ορισμένες περιπτώσεις ως «εμβρυοτοξικοί» και συνήθως προσβάλλουν τα γεννητικά κύτταρα των γονέων ή τον οργανισμό της κυοφορούσας μητέρας. Στα θηλαστικά, στην πρόκληση των διαμαρτιών διάπλασης μαζί με τους τερατογόνους παράγοντες παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες όπως είναι το είδος του ζώου, το είδος του πλακούντα, το συνολικό ιστοχημικό υπόβαθρο της μητέρας και του εμβρύου και το στάδιο της προγεννητικής ανάπτυξης κατά την έκθεση στον τερατογόνο παράγοντα. Οι τερατογόνοι παράγοντες μπορούν να είναι γενετικοί ή περιβαλλοντικοί. Σε όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο γονιδίωμα, που εξασφαλίζει τα γενοτυπικά χαρακτηριστικά του είδους και σε διάφορες επιγενετικές διεργασίες, που δημιουργούν τις φαινοτυπικές διαφορές. Η αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με το μικροπερίβάλλον, στο οποίο αναπτύσσεται το έμβρυο, αποτελεί συχνά την κλείδα της δημιουργίας τερατογένεσεων. Οποιαδήποτε γενετική διαταραχή οδηγεί σε εκτροπή από τη φυσιολογική ανάπτυξη, επειδή η εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαρτάται άμεσα από το γονιδίωμα. Γενετικές διαταραχές είναι δυνατό να προκύψουν από χρωματοσωματικές ατυπίες, από μη φυσιολογικά γονίδια και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, είτε αυτοί είναι ενδογενείς είτε εξωγενείς. Γενετικές διαταραχές δημιουργούνται με την επίδραση ενδογενών ή εξωγενών περιβαλλοντικών παραγόντων. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πολυάριθ-

Congenital malformations and environment

Magras I.N., Tsiligianni Th. C.

ABSTRACT. The aim of the present bibliographical review was to approach the most considerable causes, in relation to the unbridled pollution of innumerable areas of our planet. Congenital malformations are created during the prenatal development and could possible cause embryonic death. They become visible after an abortion or after the birth and they could be mild or extensive malformations. Monsters always stimulate the people's interest and they were source of superstitions and topic of scientific research as well. In the international bibliography, there are plenty of such cases, and some of them are indicatively referred in the present review. The investigation of the causes of the congenital malformations is of a particular importance, in order to take the necessary preventive measures, when it is possible. The factors, which are responsible for the congenital malformations, are characterized as teratogenic or, in some cases, as embryo- or fetotoxic factors, and usually affect the genital cells of the parents or the organs of the pregnant female. A very important role in the mammalian congenital malformation play, except of the teratogenic factors, the animal species, the placenta type, the histochemical background of the mother and the embryo as well as the stage of the prenatal development during the exposition to the teratogenic factor. The teratogenic factors can be genetic or environmental. During the prenatal development, there is an interaction between the genome, which insure the genotypic feature of the species and the different epigenetic process, which create the phenotypic varieties. The interaction of the genome with the microenvironment, where the embryo is developed, is usually the key of the congenital malformation. Every genetic disturbance leads to the deviation from the normal development, because the embryonic development is depended on the genome. Genetical disturbance is possible to arise because of some chromosomal atypical or abnormal genes or (endo – or – exogenous) environmental factors. The environmental factors are numerous and according to their nature they can be classified to the following categories: physical factors, chemical agents and biological agents. Physical factors are the ionizing and the non – ionizing radiations. A new type of environmental pollution has been raised, after the artificial production of the radiations. A very important role in the increase of the cases of congenital malformation play the ionizing radiation, as a free nuclear energy after the bombing, the nuclear accidents and the nuclear litter. The ionizing radiation, as well as the radiowaves and the microwaves, known as radiofrequency or radiomagnetic radiation, include low energy. Their radio-embryo-

Εργαστήριο Ανατομικής, Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Τμήμα Κτηνιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Ημερομηνία υποβολής: 14.01.2002
Ημερομηνία εγκρίσεως: 19.06.2002

Department of Anatomy, Histology and Embryology, School of Veterinary Medicine, Aristotle University of Thessaloniki

Submission date: 14.01.2002
Approval date: 19.06.2002

μοι, και ανάλογα με τη φύση τους, διατάσσονται κατά κατηγορίες, σε φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς παράγοντες. Στους φυσικούς παράγοντες ανήκουν κατά κύριο λόγο οι ιονίζουσες και οι μη ιονίζουσες ακτινοβολίες. Μετά την τεχνητή παραγωγή ακτινοβολιών δημιουργήθηκε μία νέα μορφή περιβαλλοντικής ρύπανσης. Μεγάλο ρόλο στην αύξηση των περιστατικών συγγενών διαμαρτιών έχουν οι ιονίζουσες ακτινοβολίες, με τη μορφή της ελεύθερης πυρηνικής ενέργειας από βομβαρδισμούς, πυρηνικά ατυχήματα και ραδιενεργά απόβλητα. Οι μη ιονίζουσες ακτινοβολίες, όπως είναι τα ραδιοκύματα και τα μικροκύματα, που είναι γνωστές ως ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες ραδιοσυχνότητας, είναι χαμηλής ενέργειας. Ωστόσο, η ακτινο-εμβryo-τοξικότητά τους δεν είναι ευκαταφρόνητη. Εξαρτάται από την περιοχή του φάσματος, την πυκνότητα ισχύος, το "ρυθμό ειδικής απορρόφησης", τη διάρκεια έκθεσης, την ευαισθησία του εμβρύου και των οργάνων του. Πολλές χημικές ουσίες παρεμβαίνουν δυσμενώς στη φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη, με αποτέλεσμα να προκαλούν διαμαρτίες διάπλασης. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι είτε φυσικές και να προέρχονται από το εξωτερικό φυσικό περιβάλλον ή να παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό, είτε τεχνητές. Τα περισσότερα φάρμακα θεωρούνται ως ύποπτα τερατογόνα. Ορισμένα φυτά περιέχουν επικίνδυνες εμβρυοτοξικές ουσίες και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να καταναλώνονται από έγκυα ζώα. Διαταραχές στην προγεννητική ανάπτυξη είναι δυνατό να προκληθούν εξαιτίας της έλλειψης ορισμένων θρεπτικών ουσιών (τροφопενίες). Επίσης, διαμαρτίες διάπλασης παρατηρούνται και σε περιπτώσεις έλλειψης ιχθυοστοιχείων. Λοιμογόνοι παράγοντες, όπως ιοί, βακτήρια, πρωτόζωα, μύκητες και παράσιτα, είναι δυνατό να διαπεράσουν τον πλακούντιο φραγμό και να προκαλέσουν διαταραχές στο έμβρυο. Ακόμη, ο εμβολιασμός έγκυων ζώων πρέπει να αποφεύγεται ή να γίνεται σε χρόνο που δεν θα είναι κρίσιμος για το έμβρυο. Τέλος, πρέπει να ληφθούν πολύ σοβαρά υπόψη διάφοροι άγνωστοι τερατογόνοι παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να προκαλέσουν μεγάλο ποσοστό συγγενών διαμαρτιών. Κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη, υπάρχει μία «κρίσιμη περίοδος», στην οποία το έμβρυο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στους τερατογόνους παράγοντες. Είναι ευνόμοτο ότι, αν κάποιος τερατογόνος παράγοντας επιδράσει στη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου, θα αποδιοργανώσει τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου με αποτέλεσμα τη δημιουργία συγγενών διαμαρτιών. Στο πλήρες κείμενο αυτής της ανασκόπησης γίνεται ανάλυση του τι μπορεί να συμβεί στην περίοδο αυτή. Κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών διάπλασης έχει αυξηθεί αισθητά τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Η αναφορά αυτή ενισχύεται από μία σειρά πραγματικών γεγονότων και καταστάσεων, όπως είναι η ανεξέλεγκτη χρησιμοποίηση της ατομικής ενέργειας και τα πυρηνικά ατυχήματα, η ρύπανση από μεγάλες και μικρές πολεμικές συρράξεις, η ακατάσχετη βιομηχανική ανάπτυξη, η παραγωγή τεράστιου αριθμού χημικών ουσιών, η αύξηση των καυσαερίων και η ανεξέλεγκτη διάδοση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, η υπερκατανάλωση βιομηχανικά επεξεργασμένων τροφίμων, ο υποσιτισμός, η υπερεκμετάλλευση των αγρών με την κατάχρηση χημικών λιπασμάτων, φυτοφαρμάκων και φυτοορμονών, καθώς και των παραγωγικών ζώων, με την κατάχρηση φαρμάκων, ορμονών και ασυνήθιστων ζωοτροφών. Η χαλιναγωγή της συνεχιζόμενης ρύπανσης και παράλληλα η αποκατάσταση του περιβάλλοντος, πρέπει να είναι στόχοι της ανθρωπότητας. Η προστασία του περιβάλλοντος, εκτός από τη γενικότερη βελτίωση της υγείας και της ευζωίας των ζωικών οργανισμών και των ανθρώπων θα συμβάλει στη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης διαμαρτιών διάπλασης σε νεογνικά ζώα και ανθρώπους.

Λέξεις ευρετηρίασης: Διαμαρτίες διάπλασης, αίτια, περιβάλλον, ζώα, άνθρωπος

toxicity is not negligible, however, and depends on the area of the spectrum, the power density, the "special absorption rate", the duration of the exposure, the sensitivity of the embryo fetus and its organs. A lot of chemical substances adversely intervene in the normal embryonic and fetal development, causing congenital malformations. These substances could be natural having their origin from the external environment or from the organism itself or they could be artificial. Most of the drugs are considered as suspicious teratogens. Some plants contain dangerous embryotoxic substances and pregnant animals must not consume them. The deficiency of some nutrients is possible to cause disturbances in the prenatal development. Moreover, congenital malformations are observed after the deficiency of some elements. Infection agents, such as viruses, bacteria, protozoa, fungus and parasites, when they pass through the placental barrier are possible to cause congenital malformations. Also, the vaccination of the pregnant animals has to be avoided or to be applied on a period that is not critical for teratogenesis. Furthermore, there are a lot of unknown teratogenic agents that usually cause a considerable rate of congenital malformations. During the early embryonic development, there is a "critical period" where the embryo is particularly sensitive in the teratogenic agents. It is obvious that, if any teratogenic agent affects the embryonic development during the "critical period", the normal development of the embryo will be disorganized resulting in the embryonic deformities. In the full text of this review a detailed analysis of what can happen during this period is discussed. In the second half of the former century, the frequency of the congenital malformations has been considerably increased in human being and in animals, as well. This phenomenon is supported by a series of real events and situations, such as: the uncontrolled use of the nuclear energy and the nuclear accidents, the pollution by the major as well as the minor polemic conflicts, the unrestrained industrial development, the production of an enormous number of chemical substances, the increase of the fumes, the uncontrolled spreading of the electromagnetic radiation, the over consumption of industrial elaborated aliments, the malnutrition, the overexploitation of the land, with an excess of chemical fertilizing, pesticides and plant hormones, as well as the irresponsible use of hormones, drugs and unusual feed for livestock. The restriction of the continuing pollution and the simultaneous recovery of the environment must be the target of the humanity. The protection of the environment, beyond the improvement of health generally and the welfare of the animals and human will contribute in the diminution of the congenital malformation cases in newborn animals and in human, as well.

Key words: Congenital malformations, causes, environment, animals, human

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως «διαμαρτίες διάπλασης» ή «συγγενείς ανωμαλίες» -κατά τον Αριστοτέλη «διαμαρτρία κατά την διάπλασιν»- χαρακτηρίζονται οι δυσπλασίες, οι οποίες δημιουργούνται κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη ενός ζωικού οργανισμού. Ο όρος «τέρας», με τον οποίο χαρακτηριζόταν ένα νεογέννητο, που εμφάνιζε κάποια δυσπλασία, καθώς και ο όρος «τερατογένεση», με τον οποίο χαρακτηριζόταν η δημιουργία μίας τέτοιας δυσπλασίας, σήμερα αποφεύγονται για λόγους κοινωνικής ευαισθησίας και γλωσσικής αισθητικής. Ορισμένες διαμαρτίες διάπλασης αφορούν εξωτερικά χαρακτηριστικά και είναι ορατές μετά τη γέννηση ή την αποβολή, ενώ άλλες εντοπίζονται στο εσωτερικό του σώματος και πιστοποιούνται μετά από ανατομή. Από αυτές τις δυσμορφίες κάποιες είναι βαριές και εκτεταμένες και κατά κανόνα δεν επιτρέπουν την επιβίωση του νεογεννήτου, ενώ άλλες είναι ελαφρότερες χωρίς ιδιαίτερα λειτουργικά συμπτώματα.

Οι διαμαρτίες διάπλασης προκαλούσαν ανέκαθεν την περιέργεια του κοινού και αποτελούσαν πηγές προλήψεων και δεισιδαιμονιών. Η συστηματική μελέτη τους από τους ιατρούς και τους κτηνιάτρους άρχισε ουσιαστικά στις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Έκτοτε, μεγάλος αριθμός διαμαρτιών διάπλασης περιγράφηκε λεπτομερώς και ταξινομήθηκε κατά κατηγορίες, ενώ σε πολλές περιπτώσεις εντοπίστηκε και το γενεσιουργό αίτιο. Για ορισμένες διαμαρτίες διάπλασης από χρόνια εφαρμόζονται διορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις, ενώ σχετικά πρόσφατα άρχισαν να εφαρμόζονται, πειραματικά στα ζώα και θεραπευτικά στον άνθρωπο, τέτοιες επεμβάσεις *in utero*.

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχει καταγραφεί ποικιλία διαμαρτιών διάπλασης, οι οποίες δεν υποστηρίζονται πάντοτε στατιστικά. Ωστόσο, οι καταγραφές αυτές είναι σκόπιμο να λαμβάνονται υπόψη. Στο παρόν κείμενο παρατίθενται, κατ' οικονομία, μερικές τέτοιες καταγραφές, οι οποίες δίνουν μία ενδεικτική εικόνα της συχνότητας εμφάνισης διαμαρτιών διάπλασης σε ορισμένες χώρες και σε διάφορα είδη. Στη Γαλλία έχουν δημοσιευθεί ποσοστά εμφάνισης διαμαρτιών διάπλασης σε διάφορα κατοικίδια ζώα (Barone and Pavaux 1963). Στη Βόρεια Αμερική, οι Noden and LaHunta (1985) αναφέρονται σε μία μελέτη, που έκαναν οι Priester και συν. (1970) σε κτηνιατρικές κλινικές, όπου καταγράφηκαν διαμαρτίες διάπλασης σε ποσοστά 1,22 %, 3,17 %, 4,36 % και 5,93 %, στη γάτα, στην αγελάδα, στο άλογο και στο σκύλο αντίστοιχα. Ο Warkany (1971) αναφέρει ότι ένα ποσοστό 1,5% των νεογνών στον άνθρωπο παρουσιάζουν εκτεταμένες διαμαρτίες διάπλασης. Κατά τους Moore και Persaud (1993) περισσότεροι από 20% των θανάτων νεογέννητων παιδιών στη Βόρεια Αμερική αποδίδονται σε συγγενείς ανωμαλίες. Για τη χώρα μας δεν υπάρχουν στατιστικά στοιχεία αναφορικά με τη συχνότητα των διαμαρτιών διάπλασης σε σχέση με το συνολικό αριθμό των γεννήσεων. Επίσης, δεν υπάρχουν στοιχεία για τη συχνότητα της κάθε είδους διαμαρτίας σε σχέση με το σύνολο των διαμαρτιών. Αυτό οφείλεται σε διάφορους λόγους, όπως είναι η μη

κοινοποίηση ελαφρών διαμαρτιών, η μη καταγραφή εμβρυϊκών θανάτων, η μη αναζήτηση διαμαρτιών σε νεκρά έμβρυα ή νεογέννητα, η εμφάνιση διαμαρτιών μεταγεννητικώς και η απόκρυψη διαμαρτιών για λόγους προλήψεων και δεισιδαιμονιών.

Ιδιαίτερα μεγάλη σημασία έχει η αναζήτηση των αιτιών, που προκαλούν τις διαμαρτίες διάπλασης, ώστε να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα πρόληψης. Η προσέγγιση των σημαντικότερων αιτιών των διαμαρτιών διάπλασης, ιδιαίτερα αυτών που έχουν σχέση με το σημεινικό επιβαρημένο περιβάλλον, αποτελεί το σκοπό της παρούσας ανασκόπησης.

Αιτιολογία

Οι παράγοντες, οι οποίοι ευθύνονται για την πρόκληση των διαμαρτιών διάπλασης, είτε αυτές είναι εκτεταμένες είτε περιορισμένες, χαρακτηρίζονται ως «τερατογόνοι» και σε ορισμένες περιπτώσεις ως «εμβryo-τοξικοί». Ορισμένοι από αυτούς προσβάλλουν τα γεννητικά κύτταρα (ωάρια, σπερματοζωάρια) των γονέων με αποτέλεσμα την άμεση επίπτωση στην ανάπτυξη του εμβρύου, ενώ άλλοι προσβάλλουν όργανα της εγκύου μητέρας με έμμεση επίπτωση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι παράγοντες εκείνοι, οι οποίοι ενώ δε δημιουργούν εμφανές πρόβλημα στην υγεία της μητέρας προκαλούν συγγενείς διαμαρτίες στο έμβryo (Snyder 1971, Pierce et al 1972, Bryce-Smith et al 1981). Ένας τερατογόνος παράγοντας μπορεί να προκαλέσει στο έμβryo καθυστέρηση της ανάπτυξης ή διάφορου βαθμού δυσμορφίες ή και θάνατο. Στα θηλαστικά, στα οποία το έμβryo αναπτύσσεται στο μικροπεριβάλλον της μήτρας, στο τελικό εμβρυοτοξικό αποτέλεσμα παίζουν ρόλο και άλλοι παράγοντες. Οι κυριότεροι από αυτούς είναι το είδος του ζώου, το είδος του πλακούντα και συνεπώς η διαπερατότητα του πλακούντιου φραγμού και το συνολικό ιστοχημικό υπόβαθρο της μητέρας και του εμβρύου. Σε όλα τα είδη των ζώων αποφασιστικό ρόλο παίζει το εμβρυϊκό στάδιο, κατά το οποίο ο τερατογόνος παράγοντας θα ασκήσει τη δράση του.

Οι τερατογόνοι παράγοντες, οι οποίοι αποτελούν και τις αιτίες των διαμαρτιών διάπλασης, διακρίνονται συμβατικά σε γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι μεταβιβάζονται από γενεά σε γενεά, και σε περιβαλλοντικούς παράγοντες (ενδογενείς ή εξωγενείς), οι οποίοι μπορεί να είναι φυσικοί, χημικοί ή βιολογικοί. Πολλοί τερατογόνοι παράγοντες μπορεί να ανήκουν και στις δύο κατηγορίες, ενώ άλλοι παραμένουν ακόμη άγνωστοι όσον αφορά τον τρόπο δράσης τους.

Γενετικοί παράγοντες

Σε όλη τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης υπάρχει αλληλεπίδραση ανάμεσα στο γονιδίωμα, που εξασφαλίζει τα γενοτυπικά χαρακτηριστικά του είδους, και σε διάφορες επιγενετικές διεργασίες, που δημιουργούν τις φαινοτυπικές διαφορές. Επιπλέον, κάποιες επιγενετικές διεργ-

γασίες είναι δυνατό να επηρεάσουν το γενετικό προγραμματισμό των κυττάρων. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης χαρακτηρίζονται από ιδιαίτερη πολυπλοκότητα και συνεπάγονται σύνθετους συνδυασμούς γονιδιακής δράσης. Μηχανισμοί, όπως εκείνοι της ανάπτυξης των άκρων, του εγκεφάλου, του ωτιαίου μυελού και άλλων οργάνων, ελέγχονται πολυγονιδιακά. Ωστόσο, υπάρχουν ορισμένα χαρακτηριστικά, τα οποία εξαρτώνται από ένα μόνο γονίδιο, όπως είναι το χρώμα του δέρματος, η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, ορισμένων ανοσοσφαιρινών και ενζύμων, του κολлагόνου κ.ά.. Απλά γονίδια, υπερέχοντα ή υποτελή, συχνά ταυτοποιούνται, εφόσον είναι διαθέσιμα τα γενεαλογικά αρχεία, ενώ κάποιες φορές είναι απαραίτητο να γίνουν δοκιμαστικές διασταυρώσεις, για να διαπιστωθεί ο τρόπος μεταβίβασης των χαρακτηριστικών. Τα επικίνδυνα υποτελή γονίδια γίνονται αντιληπτά κατά τη συγγενή αναπαραγωγή, όταν αυτά βρεθούν σε ομοζυγωτία (Noden and DeLahunda 1985).

Η αλληλεπίδραση του γονιδιώματος με το μικροπεριβάλλον, στο οποίο αναπτύσσεται το έμβρυο, αποτελεί συχνά την κλειδα της δημιουργίας τερατογενέσεων. Αυτό αποδεικνύεται από το ότι ορισμένοι παράγοντες είναι τερατογόνοι για ορισμένα είδη ή και γένη ζώων, ενώ δεν προκαλούν διαμαρτίες διάπλασης σε άλλα. Το γεγονός αυτό έχει μεγάλη σημασία στην «πειραματική τερατολογία», κυρίως όταν θέλουμε να μεταφέρουμε πειραματικά αποτελέσματα εμβρυοτοξικότητας ενός υπό μελέτη υποππου παράγοντα από ένα είδος πειραματοζώου σε κάποιο άλλο ζωικό είδος ή στον άνθρωπο. Στις περιπτώσεις αυτές καταφεύγουμε στη χρησιμοποίηση περισσότερων του ενός ειδών πειραματοζώων και διασταυρώνουμε τα αποτελέσματα.

Οποιαδήποτε γενετική διαταραχή οδηγεί σε εκτροπή από τη φυσιολογική ανάπτυξη, επειδή η εμβρυϊκή ανάπτυξη εξαρτάται άμεσα από το γονιδίωμα. Γενετικές διαταραχές είναι δυνατό να προκύψουν από χρωματοσωματικές ατυπίες, από μη φυσιολογικά γονίδια και από περιβαλλοντικούς παράγοντες, είτε αυτοί είναι ενδογενείς είτε εξωγενείς (Latshaw 1987).

Οι χρωματοσωματικές ατυπίες παρατηρούνται τόσο στα αυτοσωματικά όσο και στα φυλετικά χρωματοσώματα και διακρίνονται σε αριθμητικές, όπως είναι η ανευπλοειδία και η πολυπλοειδία και σε δομικές, όπως είναι οι μεταθέσεις, οι αναστροφές, οι ελλείψεις, τα ισοχρωματοσώματα, τα δακτυλοειδή χρωματοσώματα. Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να προστεθούν οι μωσαϊσμοί, οι χεϊμαιρες και τα freemartins των βοοειδών. Τα μη φυσιολογικά γονίδια προκύπτουν από μεταλλάξεις, είναι κατά κανόνα υποτελή και γι' αυτό εκδηλώνονται όταν βρεθούν σε ομοζυγωτία. Γενετικές διαταραχές δημιουργούνται με την επίδραση ενδογενών περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως είναι μεταβολικές και οργανικές παθήσεις, ή εξωγενών περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως είναι ορισμένες χημικές ουσίες, φάρμακα, ακτινοβολίες και λοιμογόνοι παράγοντες (Emery 1975, Connor and Ferguson-Smith 1993).

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι πολυάριθμοι και, ανάλογα με τη φύση τους, διατάσσονται κατά κατηγορίες, σε φυσικούς, χημικούς και βιολογικούς παράγοντες.

Φυσικοί παράγοντες. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν κατά κύριο λόγο οι ιονίζουσες και οι μη ιονίζουσες ακτινοβολίες. Όλοι οι ζωντανοί οργανισμοί εκτίθενται στην κοσμική ακτινοβολία, στα επίπεδα της οποίας όμως είναι προσαρμοσμένοι. Μετά την τεχνητή παραγωγή ακτινοβολιών άρχισε να δημιουργείται προοδευτικά μία νέα μορφή περιβαλλοντικής ρύπανσης. Η ευαισθησία των ζωικών οργανισμών στην ακτινορρύπανση για πρώτη φορά περιγράφηκε από τους Goldstein και Musrphy (1929). Στη συνέχεια μελετήθηκε σε μεγάλη έκταση στους επιζώντες από τα πυρηνικά ολοκαυτώματα όσο και σε πειραματόζωα (Ασημακόπουλος και συν 1987α,β, Ξυλούρη – Φραγκιαδάκη και Παπαδοπούλου 1988, Magras and Xenos 1996, Xenos et al 1996, Magras and Xenos 1997, Μάγρας και συν 1998, Μάγρας και Ξένος 1998, 2000, Xenos et al 2000a,b, Xenos and Magras 2000, 2001). Η ελεγχόμενη έκθεση ζώων οργανισμών σε διάφορες ακτινοβολίες είναι δυνατό να επιφέρει ορισμένες ευνοϊκές επιδράσεις εκμεταλλεύσιμες από την ιατρική επιστήμη. Όταν η έκθεση είναι ανεξέλεγκτη, τότε κατά κανόνα παρατηρούνται δυσμενείς επιδράσεις (Yamazaki 1966, Uchida et al 1968, Ornoy and Yanai 1980, Klingberg et al 1984).

Οι δυσμενείς επιδράσεις των ιονιζουσών αλλά και των μη ιονιζουσών ακτινοβολιών στην ανάπτυξη του εμβρύου παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Εμβρυοτοξικές επιδράσεις παρατηρούνται μετά από έκθεση σε ιονίζουσες ακτινοβολίες εξαιρετικά υψηλής ενέργειας, μέχρι και σε μη ιονίζουσες ακτινοβολίες από ολόκληρο το φάσμα των ραδιοσυχνότητων. Οι δυσμενείς επιδράσεις από ιονίζουσες ακτινοβολίες είναι πολύ σοβαρές και προσδιορίζονται εύκολα, ενώ από μη ιονίζουσες ακτινοβολίες είναι ηπιότερες, προσδιορίζονται δύσκολα και η παθογένειά τους δεν έχει πλήρως διευκρινιστεί (Thuery 1992). Οι επιδράσεις των ακτινοβολιών σε αναπτυσσόμενα έμβρυα, είτε αφορούν αυτά τα ίδια τα έμβρυα και δεν κληρονομούνται, είτε προκαλούν μεταβολές (μεταλλάξεις) στο γενετικό υλικό των βλαστικών κυττάρων και κληρονομούνται.

Εξέχοντα ρόλο στην αύξηση των περιστατικών συγγενών διαμαρτιών έχουν οι ιονίζουσες ακτινοβολίες, με τη μορφή της ελεύθερης πυρηνικής ενέργειας από βομβαρδισμούς, πυρηνικά ατυχήματα και ραδιενεργά απόβλητα. Στις περιπτώσεις αυτές συμβαίνει διάχυση μεγάλης ποσότητας υψηλής ενέργειας, η οποία προκαλεί σοβαρότατες βλάβες στο σώμα ζώων και ανθρώπων. Τα έμβρυα προσβάλλονται από την ελεύθερη πυρηνική ενέργεια σε τέτοιο βαθμό, ώστε αυτή αβίαστα θεωρείται ως ένας πολύ επικίνδυνος τερατογόνος παράγοντας. Οι περισσότερες βιβλιογραφικές πληροφορίες, για τις επιπτώσεις που έχει στο έμβρυο η έκθεσή του ή η πριν από τη σύλληψη του έκθεση των γονέων του σε ιονίζουσες ακτινοβολίες, προέρ-

χονται από τους βομβαρδισμούς στο Ναγκασάκι και στη Χιροσίμα (Yamazaki 1966, Sternberg 1970, Miller and Mulvihill 1976, Klingberg et al 1984). Υπάρχουν, επίσης, πληροφορίες για τις επιπτώσεις των ακτινοβολιών Χ στα έμβρυα γυναικών, που εργάζονται ως ακτινολόγοι ή βοηθοί ακτινολόγων. Το πυρηνικό ατύχημα του Τσερνομπίλ ήρθε να στηρίξει ακόμη μία φορά την άποψη περί ακτινο-εμβρυο-τοξικότητας των ιονίζουσών ακτινοβολιών και να βάλει σε σκέψεις τους λαούς για τα σοβαρά προληπτικά μέτρα, τα οποία πρέπει να ληφθούν. Οι ραδιενεργοί ακτινοβολίες επιδρούν στο γενετικό υλικό και προκαλούν ιονισμό στα βιομόρια, όπως είναι το DNA του γονιδιώματος. Αυτές οι ακτινοβολίες είναι δυνατό να προκαλέσουν μεταλλάξεις με ολέθρια αποτελέσματα (εμβρυϊκοί θάνατοι, διαμαρτίες διάπλασης, καρκινογενέσεις). Το γεγονός αυτό έχει επιβεβαιωθεί και από μελέτες σε πειραματόζωα, κυρίως όμως από επιδημιολογικές έρευνες σε έγκυες γυναίκες, που βρέθηκαν κοντά σε περιοχές όπου χρησιμοποιήθηκαν ατομικά όπλα (Beir 1989).

Οι μη ιονίζουσες ακτινοβολίες, όπως είναι τα ραδιοκύματα και τα μικροκύματα, που είναι γνωστές ως ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες ή ακτινοβολίες ραδιοσυχνότητας, δε θεωρούνται τόσο επικίνδυνες για το έμβρυο όσο οι ιονίζουσες ακτινοβολίες. Αυτές είναι χαμηλής ενέργειας ακτινοβολίες και δεν προκαλούν ιονισμό των βιομορίων. Ωστόσο, η περιορισμένη έκταση ακτινο-εμβρυο-τοξικότητά τους δεν είναι ευκαταφρόνητη. Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις για το βαθμό των επιπτώσεων των ακτινοβολιών αυτών στα ζώα και στον άνθρωπο, δεν υπάρχουν αμφιβολίες για τη δυσμενή επίδρασή τους στα έμβρυά τους. Έχει αποδειχθεί πειραματικά ότι η εμβρυοτοξικότητα των ακτινοβολιών αυτών είναι πολύ υψηλή κατά τα πρώτα στάδια της εμβρυϊκής ανάπτυξης (Μάγρας και Ξένος 2000). Οι ηλεκτρομαγνητικές ακτινοβολίες προκαλούν υπερθέρμανση σε ορισμένα όργανα του εμβρύου (ή της εγκυμονούσας μητέρας) με δυσμενή πολλές φορές επίδραση στη φυσιολογική προγεννητική του ανάπτυξη. Τελευταία, υπάρχουν υπόνοιες για την πρόκληση μη θερμικών φαινομένων, μεγάλης επικινδυνότητας, από ορισμένες συχνότητες μη ιονίζουσών ακτινοβολιών (ηλεκτρική και μαγνητική ακτινοβολία από μεταφορά ηλεκτρικής ενέργειας υψηλής τάσης και εξαιρετικά χαμηλές τηλεπικοινωνιακές ραδιοσυχνότητες) (Saito and Suzuki 1995). Οι υπόνοιες αυτές προέρχονται από ενδείξεις για την πρόκληση καρκίνων, λευχαιμιών και άλλων σοβαρών παθήσεων σε νεαρά άτομα, από τέτοιου είδους ακτινοβολίες (Frei et al 1998).

Οι βιολογικές επιδράσεις από μη ιονίζουσες ακτινοβολίες εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες, όπως :

- Η περιοχή του φάσματος των ραδιοκυμάτων ή των μικροκυμάτων. Οι επιδράσεις από τις χαμηλές και τις μεσαίες ζώνες είναι δυσμενέστερες, ενώ από τις πολύ υψηλές και τις εξαιρετικά υψηλές ζώνες είναι ηπιότερες. Σημαντικό, επίσης, ρόλο φαίνεται να παίζει και το αν τα ραδιοκύματα είναι διαμορφωμένα και ιδιαίτερα παλμικά ή όχι.

- Η πυκνότητα ισχύος των ραδιοκυμάτων στη θέση έκθεσης.

- Ο "ρυθμός ειδικής απορρόφησης" (Specific Absorption Rate, SAR), ο οποίος προσδιορίζει την ανά μονάδα μάζας απορροφούμενη ισχύ.

- Η διάρκεια έκθεσης ενός οργανισμού.

- Ο βαθμός ευαισθησίας κατά την εμβρυϊκή ηλικία και ιδιαίτερα στα πρώιμα εμβρυϊκά στάδια, καθώς επίσης και η ιδιαίτερη ευαισθησία κάποιων οργάνων. Όσο νωρίτερα κατά την προγεννητική ανάπτυξη εκτίθενται οι ιστοί του εμβρύου τόσο δυσμενέστερα είναι τα αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει επειδή κατά την προγεννητική ανάπτυξη παρατηρείται ακατάσχετος πολλαπλασιασμός των εμβρυϊκών κυττάρων και η διαφοροποίηση των εμβρυϊκών ιστών βρίσκεται σε συνεχή και προοδευτικά αυξανόμενη εξέλιξη. Όταν ένα έμβρυο εκτεθεί σε κάποια μορφή και ποσότητας ακτινοβολία, κατά την εμβρυογένεση ή την οργανογένεση, τότε οι ενδεχόμενες δυσμενείς επιδράσεις της μεγιστοποιούνται με την πρόοδο της ανάπτυξής του. Όταν πειραματόζωα εκτίθενται σε ακτινοβολίες ραδιοσυχνότητας κατά το στάδιο της εμβρυογένεσης, οι δυσμενείς επιδράσεις συνήθως είναι έντονες, μη αναστρέψιμες και απειλητικές για τη ζωή, ενώ όταν εκτίθενται στο τέλος της προγεννητικής ανάπτυξης οι επιδράσεις είναι ασήμαντες.

- Η συνέργεια των ραδιοκυμάτων με ορισμένες χημικές ουσίες (Keplinger et al 1959, Nelson et al 1991). Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι οι δυσμενείς επιδράσεις στα έμβρυα από έκθεση σε μη ιονίζουσες ακτινοβολίες επιτείνονται πολλαπλασιαστικά με την παρουσία ορισμένων χημικών ουσιών, όπως είναι οι χημικοί διαλύτες και άλλες τερατογόνες ουσίες. Ωστόσο, το πολύ ενδιαφέρον αυτό φαινόμενο βρίσκεται ακόμη στο στάδιο της έρευνας (Nelson et al 1994).

Χημικοί παράγοντες. Υπάρχει τεράστιος αριθμός χημικών ουσιών, οι οποίες παρεμβαίνουν δυσμενώς στη φυσιολογική εμβρυϊκή ανάπτυξη, με αποτέλεσμα να προκαλούν είτε εμβρυϊκούς θανάτους είτε δυσμορφίες και λειτουργικές διαταραχές στο έμβρυο. Οι ουσίες αυτές μπορεί να είναι είτε **φυσικές** και να προέρχονται από το εξωτερικό φυσικό περιβάλλον (βαρέα μέταλλα, φυσικά ραδιοϊσότοπα, τοξικά αέρια, φυτικές τοξικές ουσίες) ή να παράγονται από τον ίδιο τον οργανισμό (τοξίνες, ορμόνες, ένζυμα κ.ά., βιοχημικές ουσίες σε μη φυσιολογικά επίπεδα) είτε **τεχνητές** (φάρμακα, βιοχημικά σκευάσματα, εντομοκτόνα, φυτοφάρμακα, προσθετικά τροφών, ναρκωτικές ουσίες, ραδιοϊσότοπα, βιομηχανικοί και άλλοι ρύποι).

Χημικές ουσίες, οι οποίες αποδείχθηκαν επικίνδυνες τερατογόνοι παράγοντες, είναι οι ανταγωνιστές του φολικού οξέος, οι αλκυλικοί παράγοντες, τα ανάλογα των βάσεων, τα ρητινοειδή, τα καροτενοειδή, τα αντισπασμωδικά, οι αντιθυρεοειδικοί παράγοντες, οι αμινογλυκοσίδες, οι τετρακυκλίνες και άλλοι αντιμικροβιακοί παράγοντες, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια, τα βαρέα μέταλλα, οι ναρκωτικές ουσίες, η αλκοόλη, η καφεΐνη, οι στεροειδείς και οι μη στεροειδείς ορμόνες, τα παράγωγα της κουμαρόλης,

τα άλατα του λιθίου, ορισμένες χημικές ουσίες (βενζόλιο, βενζένιο, φορμαλδεϋδη, παραφορμαλδεϋδη κλπ.), μολυσματικοί παράγοντες και προσθετικά τροφίμων, εντομοκτόνα και ζιζανιοκτόνα (Earl et al 1974, Saxen 1975, Bibbo et al 1977, Pytkowicz Streissguth et al 1980, Helgason and Jonasson 1981, Burgess and Monachello 1983, Edwards 1983, Shaw and Farquhar 1984, Zagon and McLaughlin 1984, Σμοκοβίτης 1985, Nash and Persaud 1988, Woo and Persaud 1988, Clarren and Astley 1992, Gladstone et al 1996, Karobi 1999). Επίσης, ορισμένοι από τους βιομηχανικούς ρύπους, όπως είναι ο μόλυβδος, ο υδράργυρος, το αρσενικό και το κάδμιο δημιούργησαν στο παρελθόν ιδιαίτερη κοινωνική αναστάτωση (Bakir et al 1973, Amin-Zaki et al 1974, Koos and Longo 1976, Tsuchiya 1977, Nordström et al 1978, Καμπαμανώλη-Δήμου 1982, Chang and Annau 1984).

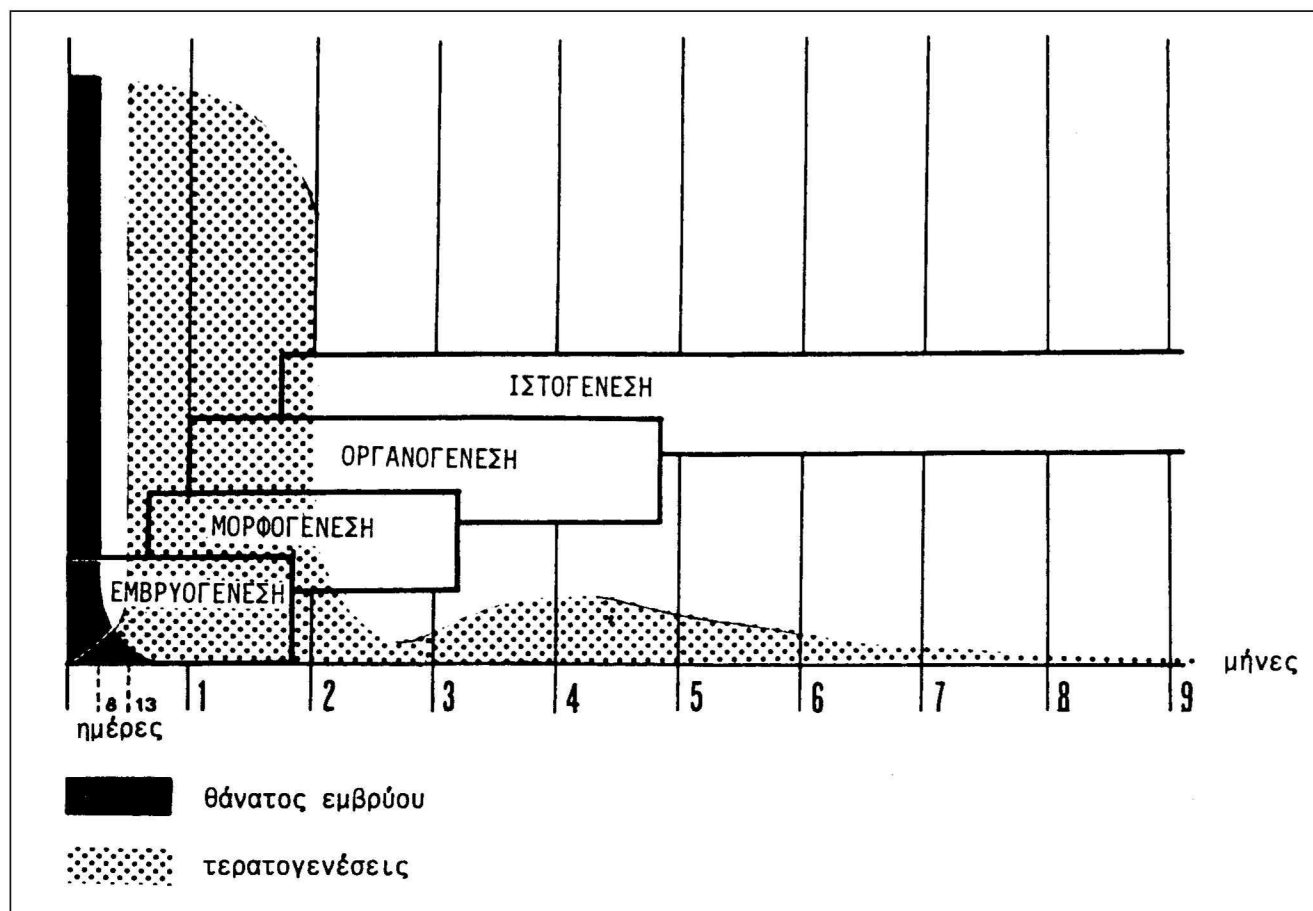
Τα περισσότερα φάρμακα, τα οποία αποτελούν μία μεγάλη κατηγορία χημικών ουσιών θεωρούνται ως ύποπτα τερατογόνα. Υπάρχει ένας πολύ μεγάλος κατάλογος φαρμάκων, τα οποία μετά από εμβρυοτοξικές μελέτες αποδείχθηκε ότι έχουν τερατογόνο δράση. Παραδείγματα φαρμάκων, τα οποία χαρακτηρίστηκαν ως επικίνδυνα τερατογόνα είναι το ηρεμιστικό θαλιδομίδη για την αντιμετώπιση της ναυτίας κατά την εγκυμοσύνη, η συνθετική ορμόνη διαιθυλο-στίλβεστρολ για την πρόληψη των αποβολών, το ρητινοϊκό οξύ για τη θεραπεία της ακμής, το βαλπροϊκό οξύ για τη θεραπεία τη επιληψίας (Woolman 1962, Bibbo et al 1977). Χαρακτηριστικό, επίσης, παράδειγμα είναι το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, το οποίο χορηγούνταν σε έγκυες, ως αβλαβές, για έναν περίπου αιώνα, μέχρις ότου αποδείχθηκε ότι και αυτό παρουσιάζει κάποια τερατογόνο δράση.

Η συνέργεια δύο ή και περισσότερων τερατογόνων παραγόντων σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να δημιουργήσει στο έμβρυο δυσμενή πολλαπλασιαστική και όχι απλά αθροιστική δράση. Παράδειγμα αποτελούν οι περιπτώσεις έκθεσης σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία με παράλληλη χορήγηση οργανικών χημικών διαλυτών.

Φυτικοί παράγοντες. Μεγάλος αριθμός φυτών, πολλά από τα οποία χρησιμοποιούνται στο σιτηρέσιο των ζώων και του ανθρώπου, όπως είναι η πατάτα, το δενδρολίβανο, το ηλιοτρόπιο κ.α., θεωρείται ότι έχουν κάποια εμβρυοτοξική δράση, όταν καταναλώνονται σε μεγάλες ποσότητες από τη μητέρα κατά την εγκυμοσύνη. Ωστόσο, κατά κανόνα, όταν τα φυτά αυτά καταναλώνονται σε λογικές ποσότητες σίγουρα δε δημιουργούν προβλήματα εμβρυοτοξικότητας. Αντίθετα, υπάρχουν κάποια φυτά, τα οποία περιέχουν επικίνδυνες εμβρυοτοξικές ουσίες και σε καμία περίπτωση δεν πρέπει να καταναλώνονται από έγκυα ζώα. Μερικά από τα φυτά αυτά, όπως τα *Veratrum californicum*, *Astragalus lentiginosus*, *Conium maculatum*, *Datura stramonium*, *Lathyrus species*, *Leucaena leucocephala*, *Lupinus sericeus*, *Nicotiana tabacca*, δημιουργούν σοβαρότατες διαμαρτίες διάπλασης, οι οποίες έχουν ήδη καταγραφεί (Noden and De Lahunta 1985).

Διατροφικοί παράγοντες. Διαταραχές στην προγεννητική ανάπτυξη είναι δυνατό να προκληθούν εξαιτίας της έλλειψης ορισμένων θρεπτικών ουσιών (τροφοπενίες). Η έλλειψη κάποιων βιταμινών, που προσλαμβάνει ο οργανισμός με το σιτηρέσιο ή έστω με τα συμπληρώματα αυτού, μπορεί να οδηγήσει σε συγγενείς δυσμορφίες. Όταν οι ελλείψεις αυτές παρατείνονται, είναι δυνατό να επηρεάσουν το έμβρυο σε αρκετά διαφορετικά κρίσιμα στάδια, και να οδηγήσουν στην πρόκληση συγγενών δυσμορφιών σε περισσότερα από ένα συστήματα του σώματος (Latshaw 1987). Οι βιταμίνες των οποίων η έλλειψη προκαλεί διαμαρτίες διάπλασης είναι η Α, η Ε, η D, η Β2, η Β6, η Β12, το φολικό οξύ και το παντοθενικό οξύ. Στην περίπτωση των βιταμινών Α και D, διαμαρτίες διάπλασης προκαλούνται τόσο σε περίπτωση ανεπάρκειας, όσο και σε περίπτωση υπερβιταμίνωσης. Επίσης, διαμαρτίες διάπλασης παρατηρούνται και σε περιπτώσεις έλλειψης ιχνοστοιχείων, όπως είναι ο χαλκός, ο ψευδάργυρος, το σελήνιο, το μαγγάνιο (Marin-Padilla and Ferm 1965, Noden and De Lahunta 1985, Σμοκοβίτης 1985).

Λοιμογόνοι παράγοντες. Στους λοιμογόνους, τερατογόνους παράγοντες περιλαμβάνονται ιοί, βακτήρια, πρωτόζωα, μύκητες και παράσιτα. Οι περισσότεροι λοιμογόνοι παράγοντες είναι δυνατό να διαπεράσουν τον πλακούντιο φραγμό και να προκαλέσουν διάφορου βαθμού διαταραχές στο έμβρυο. Επιπλέον, ο εμβολιασμός έγκυων ζώων, ιδιαίτερα όταν χρησιμοποιούνται ζωντανά στελέχη, πρέπει να αποφεύγεται ή να γίνεται σε χρόνο που δεν θα είναι κρίσιμος για το έμβρυο (Latshaw 1987). Γνωστοί λοιμογόνοι τερατογόνοι παράγοντες είναι ο πολύ επικίνδυνος ιός των κυτταρικών εγκλείσεων, και ο έρπης (simplex Ι και ΙΙ). Ο ιός της ερυθράς του ανθρώπου είναι τερατογόνος για τον πίθηκο, το κουνέλι και τον άνθρωπο, αλλά με τα προγράμματα ανοσοποίησης έχει σχεδόν εξαφανισθεί, τουλάχιστον στις αναπτυγμένες χώρες. Επίσης, επικίνδυνα για τα έμβρυα των ζώων είναι και άλλα ιογενή νοσήματα, όπως είναι η χολέρα του χοίρου, η νόσος της κυανής γλώσσας των μηρυκαστικών, η νόσος Akabane των μηρυκαστικών και άλλων θηλαστικών, η πανλευκοπενία της γάτας, η ρινοτραχειϊτιδα των βοοειδών, η ιογενής διάρροια των βοοειδών, ο ερπητοϊός 2 του σκύλου, η ιογενής εγκεφαλίτιδα των ιπποειδών και η ιογενής εγκεφαλίτιδα των χοίρων (Archbald and Zemzanis 1974, Archbald et al 1979, McClurkin et al 1979, Grahn et al 1984, Van Der Maaten and Milller 1984-1985, Milller and Van Der Maaten 1984, 1985, 1986, 1987, Bowen et al 1985, Hanshaw et al 1985, Noden and De Lahunta 1985, Σμοκοβίτης 1985, Donis 1988). Άλλοι τερατογόνοι λοιμογόνοι παράγοντες είναι το τοξόπλασμα, η ωχρά σπειροχάιτη, η λιστέρια, καθώς και πολλοί άλλοι λοιμογόνοι παράγοντες που προκαλούν αποβολές, όπως είναι η βρουκέλλα, η λεπτόσπειρα, το καμπυλοβακτηρίδιο, ορισμένοι ασπεργίλλοι κλπ (Adler 1959, Osbold 1977, Ellis 1983, Noden and De Lahunta 1985, Σμοκοβίτης 1985, Gaines 1989). Τέλος, πρόσφατα αποδόθηκε τερατογόνος δράση στο τρηματώδες παράσιτο Ribeiroia (Johnson et al 1999).



Σχήμα 1. Η ευαισθησία του εμβρύου στους τερατογόνους παράγοντες κατά την προγεννητική ανάπτυξη (Tuchmann-Duplessis 1971)

Figure 1. The embryo's teratogenic sensitivity during the embryonic development (Tuchmann-Duplessis 1971)

Άλλοι παράγοντες. Παθήσεις της μητέρας στον άνθρωπο, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, ο υπερθυρεοειδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, η αναιμία, η φαινυλκετονουρία, η υπερθερμία, η υποθερμία κλπ., είναι δυνατό να έχουν δυσμενείς επιπτώσεις στο αναπτυσσόμενο στη μήτρα έμβρυο (Σμοκοβίτης 1985, Seaver and Hoyme 1992). Για παράδειγμα, η ανεπάρκεια της ινσουλίνης είναι δυνατό να οδηγήσει σε μη φυσιολογικό μεταβολισμό της γλυκόζης, μεταβάλλοντας έτσι τις πηγές ενέργειας που είναι διαθέσιμες για την ανάπτυξη του εμβρύου (Latshaw 1987).

Τέλος, πρέπει να ληφθούν πολύ σοβαρά υπόψη διάφοροι άγνωστοι τερατογόνοι παράγοντες, οι οποίοι κατά τους Moore και Persaud (1993) μπορεί να προκαλέσουν ακόμη και το 50-60 % των συγγενών διαμαρτιών στον άνθρωπο.

Κρίσιμη περίοδος

Κατά την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη, υπάρχει μία «κρίσιμη περίοδος», στην οποία το έμβρυο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στους τερατογόνους παράγοντες. Μέσα σε αυτό το χρονικό διάστημα, που η εμβρυογένεση βρίσκεται στο μέσο της πορείας της, η μορφογένεση έχει διανύσει

την αρχική της φάση και ξεκινάει η οργανογένεση, κάθε όργανο έχει τη δική του επιμέρους κρίσιμη περίοδο ευαισθησίας (Σχήμα 1) (Tuchmann-Duplessis 1971). Τούτο οφείλεται στο ότι ο σχηματισμός κάθε οργάνου ξεκινάει σε διαφορετική χρονική στιγμή στη διάρκεια της οργανογένεσης. Είναι ευνόητο ότι, αν κάποιος τερατογόνος παράγοντας επιδράσει στη διάρκεια της κρίσιμης περιόδου, θα αποδιοργανώσει τη φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου με αποτέλεσμα τη δημιουργία συγγενών διαμαρτιών. Αν ο τερατογόνος παράγοντας επιδράσει σε προγενέστερο στάδιο της κρίσιμης περιόδου, όπως είναι το στάδιο του μοριδίου, του βλαστιδίου ή του γαστριδίου, τότε κατά κανόνα συμβαίνει πρώιμος εμβρυϊκός θάνατος και απορρόφηση του εμβρύου. Ειδικά κατά το στάδιο του μοριδίου, όταν τα βλαστομερίδια είναι αδιαφοροποίητα, τότε είτε ο επικίνδυνος παράγοντας θα προκαλέσει πρώιμο εμβρυϊκό θάνατο είτε δε θα επηρεάσει το μορίδιο. Στη δεύτερη περίπτωση αν ο βλαπτικός παράγοντας σταματήσει να ενεργεί, τότε η μετέπειτα εμβρυϊκή ανάπτυξη θα συνεχιστεί κανονικά. Όταν ο παράγοντας επιδράσει ή συνεχίσει να επιδρά κατά το στάδιο του βλαστιδίου, δηλαδή κατά τη διάρκεια της διαφοροποίησης των μορφογενετικών ζω-

νών του εμβρύου, τότε δημιουργούνται ανωμαλίες σε ομάδες οργάνων ή σε ολόκληρα συστήματα. Το αποτέλεσμα αυτό είναι ακόμη πιο έντονο, όταν ο επικίνδυνος αυτός παράγοντας συνεχίζει να δρα και μετά την κρίσιμη περίοδο. Στις περιπτώσεις αυτές, όσο προχωρεί η ανάπτυξη του πρωίμου και στη συνέχεια του όψιμου εμβρύου, η δυσμορφία εξελίσσεται, κατά κάποιο τρόπο με γεωμετρική πρόοδο, ώστε στο τέλος είναι δυνατό να δημιουργηθεί ιδιαίτερα βαριά τερατογένεση. Το αποτέλεσμα κατά κανόνα είναι είτε όψιμος εμβρυϊκός θάνατος και αποβολή, είτε γέννηση θνησιγενούς τέρατος κατά ή λίγο μετά τη γέννηση. Αντίθετα, αν ο τερατογόνος παράγοντας επιδράσει σε μεταγενέστερο στάδιο της κρίσιμης περιόδου η αποδιοργάνωση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου θα είναι ηπιότερη. Όσο πιο αργά επιδράσει ο παράγοντας αυτός, τόσο πιο ήπιο είναι το δυσμενές αποτέλεσμα. Με την πρόοδο της εμβρυϊκής ανάπτυξης, εξελίσσεται η οργανογένεση και ιδιαίτερα η ιστογένεση των οργάνων, οπότε η διαφοροποίηση των κυττάρων τους βρίσκεται σε υψηλό επίπεδο. Αυτό σημαίνει ότι, η προοδευτική διαφοροποίηση των εμβρυϊκών κυττάρων είναι ευθέως ανάλογη με το βαθμό αντοχής τους στους τερατογόνους παράγοντες (Noden and DeLahunta 1985, Latshaw 1987).

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά καιρούς εμφανίζονται στη χώρα μας περιστατικά εμβρύων ή νεογεννήτων με διαμαρτίες διάπλασης, βαριάς ή ήπιας μορφής, τα οποία μελετώνται συστηματικά (ενδεικτικά αναφέρονται: Μάγρας και Τσακάλωφ 1981, Σαουλίδης και συν. 1982, Μάγρας και Κανελλάκη 1982, Δεσίρης και Μάγρας 1983, Μάγρας 1984, Μενεγάτος και συν. 1984α,β,γ, Μάγρας 1985, Saratsis et Magras 1987, Saoulidis et al 1987, Asteriadis et al 1987, Asteriadis and Magras 1989, Αστεριάδης και συν. 1991). Συχνά, όμως, τέτοια περιστατικά κοινοποιούνται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, ως περίεργα φυσικά φαινόμενα, με ανακριβείς περιγραφές και αυθαίρετους σχολιασμούς, με αποτέλεσμα την παραπληροφόρηση του κοινού και την αβάσιμη κινδυνολογία. Οι συγγενείς αυτές διαμαρτίες πρέπει να μελετώνται και να καταγράφονται από ειδικούς κτηνιάτρους, ώστε να διαπιστώνονται οι πραγματικές τους διαστάσεις και να παρέχεται σωστή πληροφόρηση τόσο στις σχετικές κρατικές υπηρεσίες όσο και στο κοινό.

Στη φύση οτιδήποτε γίνεται είτε προς τη φυσιολογική είτε προς μη φυσιολογική κατεύθυνση οφείλεται σε κάποιο αίτιο (Aristotelis 1870). Τούτο συμβαίνει και με τις διαμαρτίες διάπλασης, στη μελέτη των οποίων ουσιώδη σημασία έχουν τα αίτια που τις έχουν προκαλέσει, δηλαδή οι τερατογόνοι παράγοντες που αναφέρθηκαν παραπάνω. Είναι γνωστό από πληροφορίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO) ότι, κατά το δεύτερο μισό του προηγούμενου αιώνα η συχνότητα εμφάνισης διαμαρτιών διάπλασης έχει αυξηθεί αισθητά τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Υπάρχουν, επίσης, προφορικές μαρτυρίες κτηνιάτρων ότι, τα περιστατικά διαμαρτιών διάπλασης έχουν αυξηθεί τα τελευταία χρόνια και στη χώρα μας. Δυσ-

τυχώς, οι μαρτυρίες αυτές δεν αποτελούν επίσημα επιβεβαιωμένες πληροφορίες. Εάν οι πληροφορίες αυτές είναι πραγματικές, οδηγούν στη λογική άποψη ότι στο διάστημα αυτό έχουν αυξηθεί οι τερατογόνοι παράγοντες. Η άποψη αυτή ενισχύεται από μία σειρά πραγματικών γεγονότων και καταστάσεων, όπως είναι:

1. η ανεξέλεγκτη χρησιμοποίηση της ατομικής ενέργειας για πολεμικούς ή έστω και για ειρηνικούς σκοπούς, καθώς επίσης και τα πυρηνικά ατυχήματα,

2. η ρύπανση από μεγάλες και μικρές πολεμικές συρράξεις, όπως ήταν πρόσφατα εκείνες του Περσικού Κόλπου και των Βαλκανίων,

3. η ακατάσχετη βιομηχανική ανάπτυξη, η παραγωγή τεράστιου αριθμού χημικών ουσιών, η αύξηση των καυσαερίων και η ανεξέλεγκτη διάδοση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας,

4. η υπερκατανάλωση βιομηχανικά επεξεργασμένων τροφίμων από πληθυσμούς ευημερουσών χωρών, αλλά και ο υποσιτισμός μεγάλων πληθυσμιακών ομάδων υποανάπτυκτων χωρών,

5. η υπερεκμετάλλευση των αγρών, με την κατάχρηση χημικών λιπασμάτων, φυτοφαρμάκων και φυτοορμονών, καθώς και των παραγωγικών ζώων, με την κατάχρηση φαρμάκων, ορμονών και ασυνήθιστων ζωοτροφών.

Η προσπάθεια υπερπαραγωγής ενέργειας, κατά τον προηγούμενο αιώνα, από πηγές όπως είναι ο άνθρακας, το πετρέλαιο, το φυσικό αέριο και το ουράνιο είχε ως αποτέλεσμα περιβαλλοντικές παρενέργειες, όπως είναι η νέκρωση δασών, λιμνών και ποταμών, καθώς επίσης και η ρύπανση της ατμόσφαιρας των πόλεων (Μοδινός και Ευθυμίουπουλος 1999). Υπάρχουν μακρινές σε μας χώρες της γης, με ιδιαίτερα μεγάλη ατμοσφαιρική ρύπανση, εξαιτίας της εντατικής παραγωγής ενέργειας, όπως είναι η Τσετσενία, η Αγκόλα, η Νιγηρία, το Μεξικό και πολλές άλλες. Υπάρχουν όμως και στη χώρα μας πολύ επιβαρημένες περιοχές, όπως είναι, για παράδειγμα, το Λαύριο, η Πτολεμαΐδα και το Αλιβέρι. Την περιβαλλοντική αυτή ρύπανση την επιδείνωσαν γεγονότα με οικουμενικές πολλές φορές προεκτάσεις, όπως ήταν οι ατομικές βόμβες που έπεσαν στη Χιροσίμα και στο Ναγκασάκι, το ατύχημα του Σεβέζο, το πυρηνικό ατύχημα του Τσερνομπίλ, η μόλυνση τροφίμων από διοξίνες, οι σύνθετες «πολεμικές ρυπάνσεις» του Βιετνάμ, του Περσικού Κόλπου και πρόσφατα οι πολεμικές επιχειρήσεις στα Βαλκάνια, το φαινόμενο του θερμοκηπίου, η σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια, η κυκλοφορία ανεξέλεγκτων τροφών από γενετικά τροποποιημένες πρώτες ύλες. Τα ραδιονουκλίδια εξαπλώθηκαν στον αέρα, το νερό και το έδαφος, διεισέδυσαν στους οργανισμούς των φυτών, των ζώων και του ίδιου του ανθρώπου. Αποδείχτηκε έτσι, ότι η ρύπανση δε γνωρίζει σύνορα και ότι η σημερινή επιστήμη και η τεχνολογία είναι ικανές να δημιουργούν τέτοιες δυσάρεστες καταστάσεις, αλλά ανίκανες να προστατεύσουν ζώα και ανθρώπους από τις καταστάσεις αυτές.

Εδώ και 2.500 χρόνια έχει αρχίσει μία φιλοσοφική συ-

ζήτηση για την έννοια της ηθικής. Η συζήτηση αυτή συνεχίζεται σήμερα με επίκεντρο έναν εξειδικευμένο και πολύπλοκο χώρο της ηθικής, τη βιοηθική. Οι νέοι άνθρωποι και ιδιαίτερα οι νέοι επιστήμονες οφείλουν να εμπλακούν στη συζήτηση αυτή, γιατί με τον τρόπο αυτό θα προκύψει και η γραμμή, την οποία πρέπει να ακολουθήσει η κοινωνία των ανθρώπων για να προστατεύσει το καταπονημένο μας περιβάλλον, στο οποίο έμμεσα ή άμεσα οφείλεται η αύξηση των περιστατικών διαμαρτιών διάπλωσης. Επίσης, πρέπει να τεθούν στόχοι βασισμένοι στις αρχές της βιωσιμότητας, της βιοποικιλότητας και της διατήρησης των φυσικών κύκλων, έτσι ώστε να μη διαταράσσεται ο παγκόσμιος ρυθμός.

Συμπερασματικά, η χαλιναγωγή της συνεχιζόμενης ρύπανσης και παράλληλα η αποκατάσταση του περιβάλλοντος, πρέπει να είναι στόχοι ολόκληρης της ανθρωπότητας. Σημαντικοί παράγοντες προς την κατεύθυνση αυτή είναι, η συνεχής ενημέρωση του κοινού για τους κινδύνους από τη ρύπανση του περιβάλλοντος και η προώθηση των νέων ιδιαίτερα ανθρώπων προς το φυσικό τρόπο ζωής. Η προστασία του περιβάλλοντος, εκτός από τη γενικότερη βελτίωση της υγείας και της ευζωίας των ζωικών οργανισμών και των ανθρώπων θα συμβάλει στη μείωση των πιθανοτήτων εμφάνισης διαμαρτιών διάπλωσης σε νεογνίδια ζώα και ανθρώπους. □

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

- Adler HC (1959) Genital vibriosis in the bovine. An experimental study of early embryonic mortality. *Acta Vet Scand*, 1:1-11
- Amin-Zaki L, Elhassani S, Majeed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood M (1974) Intra-uterine methylmercury poisoning in Iraq. *Pediatrics*, 54:587-595
- Archbald LF and Zemjanis R (1974) Isolation of bovine viral diarrhoea virus from the uterocervical secretions of a repeat breeder cow. *Vet Med Small Anim Clin*, 69:1540-1541
- Archbald LF, Fulton RW, Seager CL, Al-Bagdadi F and Godke RA (1979) Effects of the bovine viral diarrhoea (BVD) virus on preimplantation bovine embryos: a preliminary study. *Theriogenology*, 11:81-89
- Aristotelis (1870) *Opéra Vol. V. Περί ζώων γενέσεως*. Edidit Hermanus Bonitz. Typis et impensis Georgii Reimeri, Berolini
- Assimakopoulos P., K. Ioannides. A. Pakou, E. Xylouri - Frangiadaki C. Papadopoulou and E. Stoforos (1987). A comparison of Radiocesium concentration levels in the meat of sheep from different sites in Greece. *Proceedings of the 4rd Greek Veterinary Congress*.
- Assimakopoulos P., K. Ioannides. A. Pakou, E. Xylouri – Frangiadaki (1987). A study on the contamination of sheep by nuclear fallout radionuclides from the accident at Chernobyl. *P. Proceedings of the 4rd Greek Veterinary Congress*.
- Asteriadis G Magras I et Saratsis Ph (1987) Un cas de pseudo-hermaphrodisme tubulaire masculine chez un chevreau nouveau-né *Bulletin de l' Association des Anatomists* 71/213:25
- Asteriadis G and Magras I (1989) Some cases of grave malformations in farm animals. 10h Jubilee National Congress of Anatomy, Histology and Embryology with International Participation p.5
- Αστεριάδης Γ Μάγρας Ι και Βαϊνάς Ε (1991) Περιπτώση μερικού διπλασιασμού οπίσθιου άκρου σε σκύλο. *Γεωτεχνικά Επιστημονικά Θέματα* 2:78-80
- Bakir F, Damluji SF, Amin-Zaki L, Murtadha M, Khalidi A, Al-Rawi NY, Tikriti S, Dhahir HI, Clarkson TW, Smith JC, Doherty RA (1973) Methylmercury poisoning in Iraq. *Science*, 181:230-241
- Barone R, Pavaux CL (1963) La teratogenese spontanee chez les animaux domestiques. *Extrait du VIIIe Congres de l'Union Therapeutique Internationale*. Bruxelles, Acta Medica Belgica Pub, 71-98
- Beir, V (1989) Health effects of exposure to Low Levels of ionizing Radiation. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. National Research Council, Washington D.C. National Academy Press
- Bibbo M, Gill WB, Azizi F, Blough R, Fang VS, Rosenfield RL, Schumacher GFB, Sleeper K, Sonek MG, Wied GL (1977) Follow-up study of the male and female offspring of DES-exposed mothers. *Obstet Gynecol*, 49:1-8
- Bowen RA, Elsdon RP and Seidel GEJ (1985) Infection of early bovine embryos with bovine herpesvirus-1. *Am J Vet Res*, 46:1095-1097
- Bryce-Smith D, Ward NI, Zaaijman JT (1981) Environmental influence on prenatal development. *Proc Intern Conf on Environm Pollution, Thessaloniki*, :100-121
- Burgess JW and Monachello MP (1983) Chronic exposure to caffeine during early development increases dendritic spine and branch formation in midbrain optic tectum. *Develop Brain Res*, 123-129
- Chang LW, Annau Z (1984) Developmental neuropathology and behavioral teratology of methylmercury. In: *Neurobehavioral teratology*, Elsevier Science Publ BV, :405-432
- Clarren SK and Astley SJ (1992) Pregnancy outcomes after weekly oral administration of ethanol during gestation in pig-tailed macaque: comparing early gestational exposure to full gestational exposure. *Teratology*, 45:1-9
- Connor JM & Ferguson-Smith MA (1993) In: *Essential medical genetics*. 4th ed, Blackwell Scientific Publications
- Δεσίου Α και Μάγρας Ι (1983) Ακτινολογική μελέτη τερατοπαγών τεράτων. *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων* 17:369-372
- Donis RO (1988) Bovine viral diarrhoea: the unraveling of a complex of clinical presentations. *Bovine Proceed*, 20:16-22.
- Earl FL, Couvillion JL, Van Loon EJ (1974) The reproductive effects of PCBs in beagle dogs and miniature swine. *Toxicol Appl Pharmacol*, 104
- Edwards G (1983) Alcohol and advice to the pregnant woman. *Br Med J*, 286:247-248
- Ellis WA (1983) Recent developments in bovine leptospirosis. In: *The Veterinary Annual*, 23rd issue, Scientechica, Bristol, : 91-95
- Emery AEH (1975) In: *Elements of medical genetics*. 4th ed, Edimburg Churchill Livingstone
- Frei MR, Berger RE, Dusch SI, Guel V, Jauchem JR, Merritt JH, Stedham MA (1998) Chronic exposure of cancer-prone mice to low-level 2450 MHz radiofrequency radiation. *Bioelectromagnetics*, 19:20-31
- Gaines JD (1989) Investigating the role of infectious diseases and toxins in the subfertile dairy herd. *Vet Med*, 84:1195-1199
- Gladstone J, Nulman I and Koren G (1996) Reproductive risks of binge drinking during pregnancy. *Reprod Toxicol*, 10:3-13
- Goldstein L and Murphy PP (1929) Etiology of ill health in children born after pelvic irradiation II. Defective children born after postconceptional maternal irradiation. *Am J Roentgenol*, 21:322-331
- Grahn TC, Fahning ML and Zemjanis R (1984) Nature of early reproductive failure caused by bovine viral diarrhoea virus. *Am J Vet Med Assoc*, 185:429-432
- Hanshaw JB, Dudgeon JA & Marshall WC (1985) In: *Viral diseases of the fetus and newborn*, WB Saunders, Philadelphia
- Helgason T, Jonasson MR (1981) Evidence for a food additive as cause of ketosis-prone diabetes. *Lancet*, 2:716-720

- Jonhson PTJ, Lunde KB, Ritchie EG and Launer AE (1999) The effect of Trematode infection on Amphibian limb development and survivorship. *Science*, 284:802-804
- Καμπτανόλη-Δήμου Α (1982) Έρευνα που αφορά τη ρύπανση των αυγών και του κρέατος ορνίθων με μεθυλικό υδράργυρο. Διδακτορική διατριβή. Θεσσαλονίκη
- Karobi P (1999) Effects of arecoline on developing chick embryos. Thesis. Burdwan, India
- Keplinger ML, Lanier GE, Deichmann WB (1959) Effects of environmental temperature on the acute toxicity of a number of compounds in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1:156-161
- Klingberg MA, Guckle HS, Papier CM, Chemke J (1984) The etiology of central nervous system defects. In: *Neurobehavioral teratology*, Elsevier Science Publ BV, :73-92
- Koos BJ, Longo LD (1976) Mercury toxicity in the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol*, 390-409
- Latshaw WK (1987) Principles of Teratology. In: *Veterinary developmental anatomy*. 1st ed, BC Decker Inc, Toronto, 17-22
- Μάγρας Ι και Τσακάλωφ Π (1981) Δύο περιπτώσεις κρανιο-εγκεφαλικών διαμορφωτικών διαπλάσεως. *Ελληνική Κτηνιατρική*, 4:200-209
- Μάγρας Ι και Κανελλάκη Μ (1982) Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων 16/6:539-544
- Μάγρας Ι (1984) Περίπτωση ανεγκεφαλίας, μικροκεφαλίας και οισοφαγικής ατροφίας σε νεογνήτο αμνό. *Ελληνική Κτηνιατρική* 1:43-52
- Μάγρας Ι (1985) Περίπτωση μικρογναθίας, υπερηλεορισμού και φωκομέλειας σε νεογνήτο μοσχάρι. *Ελληνική Κτηνιατρική* 28/1 (43-52)
- Magras IN and Xenos TD (1996) Assessments on the effects of RF Radiation on the prenatal development. *Trans black Sea Region Symposium on Applied Electromagnetism*, Μέτσοβο, Απρίλιος, 1996
- Magras IN and Xenos TD (1997) RF radiation-induced changes in the prenatal development of mice. *Bioelectromagnetics*, 18:455-461
- Μάγρας ΙΝ και Ξένος ΘΔ (1998) Επίδραση ισχύος και ενέργειας ραδιοκυμάτων «πολύ υψηλής συχνότητας» στο έμβρυο. Πειραματική μελέτη σε εμβρυοφόρα αγνά όρνιθας. *Ελληνική Ιατρική*, 64:122-127
- Μάγρας ΙΝ, Ξένος ΘΔ και Κουρής ΣΣ (1998) Πειραματική έκθεση εμβρύων σε ακτινοβολία ραδιοκυμάτων. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής*, 15:560-564
- Μάγρας ΙΝ, Ξένος ΘΔ (2000) Επίδραση των ραδιοκυμάτων στην ανάπτυξη του εμβρύου. Αλήθεια ή μύθος; *Ιατρική Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων* 34:3-12
- Marin-Padilla M and Ferm V (1965) Somite necrosis and developmental malformations induced by vitamin A in the golden hamster. *J Embryol exp Morph*, 13:1-8
- McClurkin AW, Coria MF and Cutlip RC (1979) Reproductive performance of apparently healthy cattle persistently infected with bovine viral diarrhoea virus. *J Am Vet Med Assoc*, 174:116-119
- Menegatos J., E. Stoforos, S. Deligiorgis, E. Xylouri- Frangiadaki (1984). A rare case of multiple congenital malformations in a piglet. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 35, (1), 12 - 18.
- Menegatos J., A. Zolos, E. Xylouri - Frangiadaki, E. Panopoulou, K. Papantonakis, E. Stoforos (1984). A case of diprosopus in a Friesian calf. *Bulletin of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 35, (2), 83 - 95.
- Menegatos J., M. Loukas, S. Pitoulis, E. Xylouri - Frangiadaki, St. Hadio, E. Diamantopoulou, E. Stoforos (1984). A case of intersex (sex - reverse) in Zaanen goats. Their heredity, cytogenetics, anatomy and endocrinology. *Proceedings of the 3rd Greek Veterinary Congress*, Abstr. pp 70.
- Miller RW, Mulvihill JJ (1976) Small head size after atomic irradiation. *Teratology*, 14:355-358
- Miller JM and Van Der Maaten MJ (1984) Reproductive tract lesions in heifers after intrauterine inoculation with infectious bovine rhinotracheitis virus. *Am J Vet Res*, 45:790-794
- Miller JM and Van Der Maaten MJ (1985) Effect of primary and recurrent infectious bovine rhinotracheitis virus infection on the bovine ovary. *Am J Vet Res*, 46:1434-1437
- Miller JM and Van Der Maaten MJ (1986) Experimentally induced infectious bovine rhinotracheitis virus infection during early pregnancy: effect on the bovine corpus luteum and conceptus. *Am J Vet Res*, 47:223-228
- Miller JM and Van Der Maaten MJ (1987) Early embryonic death in heifers after inoculation with bovine herpesvirus-1 and reactivation of latent virus in reproductive tissues. *Am J Vet Res*, 48:1555-1558
- Μοδινός Μ & Ευθυμίου Η (1999) Οικολογία και επιστήμες του περιβάλλοντος. Εκδόσεις Στοχαστής / Διεπιστημονικό Ινστιτούτο Περιβαλλοντικών Ερευνών, Αθήνα
- Moore KL, Persaud TVN (1993) In: *Before we are born. Essentials of embryology and birth defects*. 4th ed, WB Saunders Company Philadelphia
- Nash J and Persaud TVN (1988) Reproductive and teratological risks of caffeine. *Anat Anz*, 167:265-270
- Nelson BK, Conover DL, Brightwell WS, Shaw P, Werren D, Edwards RM, Lary JM (1991) Marked increased in the teratogenicity of the combined administration of the industrial solvent 2-methoxyethanol and radiofrequency radiation. *Teratology*, 43:621-634
- Nelson BK, Conover DL, Shaw PB, Werren DM, Edwards RM, Hoberman AM (1994) Interactive developmental toxicity of radiofrequency radiation and 2-Methoxyethanol in rats. *Teratology*, 50:275-293
- Noden DM & DeLahunta A (1985) Causes of congenital malformations. In: *The embryology of domestic animals*. 1st ed, Williams & Wilkins, Baltimore, 81-91
- Nordström S, Beckman L, Nordenson I (1978) Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. I. Variations in birth weight. *Hereditas*, 88:43-46
- Xylouri – Frangiadaki E. and C. Papadopoulos: (1988) Radionuclides and radiocontamination. *Journal Greek Veterinary Medical Association*, 39:68-75.
- Ornoy A, Yanai J (1980) Central nervous system teratogenicity: experimental models for human problems. In: *Neural and behavioural teratology*, MTP Press Limited, International Medical Publishers, England, :1-21
- Osbold JW (1977) Infectious diseases influencing reproduction. In: *Reproduction in domestic animals*, Academic Press, New York, :605-629
- Pierce PE, Thompson JF, Likosky WH, Nickey LN, Barthel WF, Hinman AR (1972) Alkyl mercury poisoning in humans. Report of an outbreak. *JAMA*, 220:1439-1442
- Priester WA, Glass GG, Waggoner NS (1970) Congenital defects in domesticated animals. General considerations. *Am Vet Res*, 31:1871-1879
- Pytkowicz Streissguth A, Landesman-Dwyer S, Martin JC, Smith DW (1980) Teratogenic effects of alcohol in human and laboratory animals. *Science*, 209:353-361
- Saito K and Suzuki K (1995) Maldevelopment of early chick embryos induced by non-thermogenic dose radiofrequency radiation at 428 MHz for the first 48 hours. *Cong Anom*, 35:275-283
- Saoulidis K, Magras I et Spais AB (1987) Une serie de malformations chez le porc. *Bulletin de l' Association des Anatomistes* 71/213 :88
- Saratsis Ph et Magras (1987) Trois cas de monstres chez les bovins. *Bulletin de l' Association des Anatomistes* 71/213 :88
- Saxen I (1975) Associations between oral clefts and drugs taken

- during pregnancy. *Intern J Epid*, 4:37-44
- Seaver L & Hoyme E (1992) Teratology in pediatric practice. *Pediatric Clinics of North America*, 39: 111-134
- Shaw RW, Farquhar JW (1984) Female pseudohermaphroditism associated with danazol exposure in utero. Case report. *Br J Obstet Gynecol*, 91:386-389
- Σμοκοβίτης Α (1985) Η επίδραση της ρύπανσης και της μόλυνσης του περιβάλλοντος στο έμβρυο. 1η Έκδοση, Θεσσαλονίκη
- Snyder RD (1971) Congenital mercury poisoning. *N Engl J Med*, 284:1014-1016
- Sternberg J (1970) Irradiation and radiocontamination during pregnancy. *Am J Obst Gynecol*, 108:490-513
- Thuery J (1992) Microwaves: Industrial, scientific and medical applications. EH Grant King's College London, Arch House, INC, :465-485
- Tsuchiya K (1977) Various effects of arsenic in Japan depending on type of exposure. *Environ Hlth Perspect*, 35-42
- Tuchmann-Duplessis H (1971) Animal species and drug induced teratogenicity. *Excerpta Med Int Congress Ser*, 198:33. (Από J Schowing. Les malformations dans le domaine otoneuro-ophtalmologique due a l'ingestion par la mere de substances tératogènes *Rev Med Suiss Romande* 1980, 100:257-261)
- Uchida IA, Holunga R, Lawler C (1968) Maternal radiation and chromosomal aberrations. *Lancet*, 2:1045-1047
- Van Der Maaten MJ and Miller JM (1984-1985) Ovarian lesions in heifers exposed to infectious bovine rhinotracheitis virus by non-genital routes on the day after breeding. *Vet Microbiol*, 10:155-163
- Warkany J (1971) In: Congenital malformations. Year Book Medical Publishes, Chicago
- Woo ND and Persaud TVN (1988) Rat embryogenesis following exposure to alcohol and nicotine. *Acta Anat*, 131:122-126
- Woolman DHM (1962) Thalidomide disaster considered as an experiment in mammalian teratology. *Br Med J*, 2:236-237
- Xenos TD, Magras IN, Kouris SS, Pourlis AF (1996) Exposure of quail embryos to 95 MHz radiation. *Proceedings Third International Conference on Environmental Pollution*, Thessaloniki, :119-123
- Xenos TD and Magras IN (2000) A pulsed microwave power density distribution study on chicken embryos during the prehatching period. *Proceedings Millennium International Workshop On Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Heraklion, :260-262
- Xenos TD, Magras IN, Pourlis AF (2000) Very low power density pulsed microwave effects on quail embryos. *Proceedings Millenium International Workshop On Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Heraklion, :302-305
- Xenos TD, Tsiligianni T, Gioultsis T, Magras IN, Tsiboukis T (2000) Pulsed microwave effects on rat embryos. *Proceedings Millenium International Workshop On Biological Effects of Electromagnetic Fields*, Heraklion, :299-301
- Xenos TD and Magras IN (2001) Very low power density microwave effects on chicken embryos during organogenesis. *Προς δημοσίευση*
- Yamazaki JN (1966) A review of the literature on the radiation dosage required to cause manifest cranial nervous system disturbances from in utero and postnatal exposure. *Pediatrics*, 37:877-903
- Zagon IS, McLaughlin PJ (1984) An overview of the neurobehavioral sequelae of perinatal opioid exposure. In: *Neurobehavioral teratology*, Elsevier Science, Publ BV, :197-234.