

Assoziation zephalometrischer Parameter
mit dem Auftreten der Syringomyelie
beim Cavalier King Charles Spaniel mit
Chiari-ähnlicher Malformation

Annabell Johanna Grübmeyer



INAUGURAL-DISSERTATION zur Erlangung des Grades eines **Dr. med. vet.**
beim Fachbereich Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2014

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2014

© 2014 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



édition linguistique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin
Klinik für Kleintiere, Chirurgie
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Betreuer: Dr. Martin J. Schmidt

**Assoziation zephalometrischer Parameter mit dem Auftreten
der Syringomyelie beim Cavalier King Charles Spaniel mit
Chiari-ähnlicher Malformation**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Dr. med. vet.
beim Fachbereich Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

eingereicht von

Annabell Johanna Grübmeier
(geb. Müller)
Tierärztin aus Frankfurt am Main

Gießen 2014

Mit Genehmigung des Fachbereichs Veterinärmedizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Dekan: Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer

Gutachter: Dr. Martin J. Schmidt
Prof. Dr. Carsten Staszyk

Tag der Disputation: 22.01.2014

Verzeichnis der Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
B/L	Basi/SBL
Basi	Os basisphenoidale
BI	Basisphenoidaler Index (B/L)
BMDP	Biomedical Package
BOI	Basiocciopitaler Index (Occ/L)
bzw.	beziehungsweise
C	Zervikalwirbel
CAMs	cell-adhesion molecules
CI	cranial index
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CL	cranial length
CM	Chiari Malformation, Chiari-ähnliche Malformation
CSF	cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie, Computertomograph
et al.	et alia (und andere)
For.	Foramen
FGFR 1-3	Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors Typ 1-3
FI	facial index
FOV	field of view
ggr.	geringgradig
HE	Hounsfield Einheit
hgr.	hochgradig
inc.	incorporated
JLU	Justus-Liebig-Universität
KFW	kraniofazialer Winkel
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
kV	Kilovolt
L	Länge

LB3	Längen-Breiten-Index 3
mAs	Milliamperesekunde
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
O/L	Occ/SBL
Occ	Os occipitale, basiokzipitale Länge
P/L	Prä/SBL
p-Wert	probability Wert
PI	Präspenoidaler Index (P/L)
Prä	Os präspenoidale
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
S.	Seite
SB	Schädelbasis
SB/CL	Schädelindex
SBI	Schädelbasisindex
SBL	Schädelbasislänge
SI	skull index
SM	Syringomyelie
T1	longitudinale Relaxationszeit
T2	transversale Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
TE	time of echo
TR	time of repetition
USA	United States of America
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen:.....	1
1. Einleitung.....	1
2. Literaturübersicht.....	3
2.1 Anatomie.....	3
2.1.1 Der Hundeschädel.....	3
2.1.2. Das Neurokranium.....	5
2.1.3 Die Schädelbasis (Basis cranii).....	8
2.2 Die Schädelentwicklung.....	12
2.2.1 Schädelentwicklung in der Fetalphase.....	12
2.2.2 Entwicklung der Schädelbasis im Speziellen.....	13
2.2.3 Entwicklungsstörungen.....	15
2.3. Schädelformen des Hundes und Kranimetrie.....	17
2.3.1 Schädelformen.....	17
2.3.2 Kranimetrie.....	20
2.4. Chiari-Malformation.....	36
2.4.1 Chiari-Malformation beim Menschen.....	36
2.4.2 Chiari-ähnliche Malformation beim Hund.....	38
2.5 Syringomyelie.....	44
2.5.1 Definition.....	44
2.5.2 Pathophysiologie der Entstehung der Syringomyelie.....	45
2.5.3 Symptome.....	50
2.5.4 Züchterische Aspekte beim Cavalier King Charles Spaniel.....	51
(CKCS).....	51
2.6. Computertomographie.....	53
2.6.1 Computertomograph.....	53
2.6.2 Computertomographie-Geräte.....	56
2.6.3 Bilderrekonstruktion.....	57
2.6.4 Multislice-Comutertomographie.....	59
3. Eigene Untersuchungen.....	60
3.1 Material und Methoden.....	60
3.1.1 Patientengut.....	60
3.1.2 Vorbereitung.....	60
3.1.3 Bildgebende Verfahren.....	62
3.1.4 Auswertung der Bilder und Vermessung der Schädelbasis.....	65
3.1.5 Statistische Auswertung.....	69
4. Ergebnisse.....	70

4.1. Morphologische Veränderungen in der Magnetresonanztomographie	70
4.2. Kraniofazialer Winkel	71
4.3. Längen-Breiten-Indizes nach STOCKARD und EVANS	72
4.4. Schädelbasis-Index	72
4.5. Statistische Auswertung	73
4.5.1 Zusammenhang von Syringomyelie und dem Alter der Cavalier King Charles Spaniel	74
4.5.2 Zusammenhang von Syringomyelie und dem Körpergewicht	75
4.5.3 Zusammenhang zwischen Syringomyelie und den Dimensionen der Schädelbasis	76
5. Diskussion	77
5.1. Auswahl der Patienten	79
5.2. Bildgebende Verfahren	81
5.3. Schädelindizes	82
5.4. Assoziation der knöchernen Veränderungen im Zusammenhang mit der Chiari Malformation und Syringomyelie	84
5.4.1. Diskussion der Ergebnisse auf der Basis bisheriger Theorien zur Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS)	85
5.4.2 Pathogenese einer Schädelbasisverkürzung	89
5.5. Züchterische Überlegungen	91
5.6. Schlussfolgerung	95
6. Zusammenfassung	96
7. Summary	98
Literatur	100
Danksagung	118
Erklärung	119
Anhang	120

1. Einleitung

Infolge der Weiterentwicklung bildgebender Diagnostikmöglichkeiten in der Tiermedizin in den letzten zwei Jahrzehnten konnte gezeigt werden, dass die Erkrankung der Chiari-ähnlichen Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) sehr weit verbreitet ist. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, welches in der Humanmedizin bereits Ende des 19. Jahrhunderts durch den Pathologen Hans Chiari beschrieben wurde.

In der Tiermedizin wurde man erst durch die Einführung der Magnetresonanztomographie auf die Erkrankung aufmerksam, da diese die Darstellung der morphologischen Veränderungen der Chiari-ähnlichen Malformation und der Syringomyelie deutlich ermöglicht.

Trotz der inzwischen ausführlichen Beschreibung des Krankheitsbildes beim Hund ist die Ätiologie der Erkrankung, wie auch beim Menschen, noch weitestgehend ungeklärt.

In Anlehnung an die Humanmedizin wurde auch beim Cavalier King Charles Spaniel zunächst eine zu kleine hintere Schädelgrube vermutet. Dieser Hypoplasie wurde eine Entwicklungsstörung des Os okzipitale zugrunde gelegt (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1981, RUSBRIDGE und KNOWLER 2006).

Volumetrische Vermessungen der hinteren Schädelgrube zeigten jedoch, dass das Volumen beim Cavalier King Charles Spaniel im Vergleich zu anderen brachyzephalen Hunderassen nicht signifikant kleiner ist (DEUTSCHLAND 2006, RUSBRIDGE et al. 2007, BIEL 2009, CARRUTHERS et al. 2009, DRIVER et al. 2010a).

Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation wurden bisher ausschließlich bei brachyzephalen Hunderassen gefunden (DEWEY 2005). Die Untersuchungen der Studie von SCHMIDT und Mitarbeitern 2011 haben gezeigt, dass der Cavalier King Charles Spaniel nicht nur zu den brachyzephalen Hunderassen gezählt werden kann, sondern sich sogar durch ein extremes Längen-Breiten-Verhältnis des Schädels auszeichnet. Die Ursache für eine Verkürzung des Neurokraniums ist in einem retardierten Längenwachstum der Schädelbasis infolge einer Störung des Fugenschlusses der Schädelbasissynchondrosen zu suchen (MORRIS-KAY und WILKIE 2005, CROSS et al. 2009, SGOUROS et al. 2006 und 2007).

Auch die Tatsache, dass vorangegangene Studien Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation und ein sogenanntes „overcrowding“ der hinteren Schädelgrube bei allen untersuchten Cavalier King Charles Spaniern darstellen können, legt die Wahrscheinlichkeit nahe, dass die Ursache in einer Störung der Entwicklung der Schädelknochen, insbesondere des Längenwachstums, zu suchen ist (BIEL 2009).

Aus der Humanmedizin ist ein reduziertes Längenwachstum der Schädelbasis infolge eines verfrühten Wachstumsfugenschlusses im Zusammenhang mit der Achondroplasie bekannt, welches auch hier mit einer Kompression neuronaler Strukturen einhergeht (HUBER und LÜPS 1968, DiMARIO et al. 1995, GORDON 2000).

Ziel der vorliegenden Studie ist es, anatomische Charakteristika des Schädels des Cavalier King Charles Spaniers anhand computertomographischer Bilder zu dokumentieren, die mit dem Auftreten einer Syringomyelie assoziiert sind, um so anhand dieser Merkmale eine Voraussage hinsichtlich der Entstehung einer Syringomyelie zu treffen, was insbesondere für die Zucht dieser Hunderasse von Bedeutung ist.

2. Literaturübersicht

2.1 Anatomie

2.1.1 Der Hundeschädel

Der Schädel ist der komplexeste und am meisten spezialisierte Teil des Skeletts der Säugetiere. Er beherbergt das Gehirn und die Sinnesorgane für das Hören, Sehen, Riechen, Schmecken, sowie das Gleichgewicht und stellt eine Ansatzfläche für die Kau- und Gesichtsmuskulatur dar (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008). Entsprechend seiner Funktionen kann eine Unterteilung des Schädels in Gesichtsschädel (Viszerokranium) und Hirnschädel (Neurokranium) erfolgen. Das Cavum nasii zählt zu den oberen Atemwegen, wogegen das Cavum cranii von selbigem durch das Siebbein (Os ethmoidale) getrennt ist und die neuronalen Strukturen beherbergt (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004). Viszero- und Neurokranium bilden den Schädel an sich, welcher mit dem Unterkiefer und dem Zungenbeinapparat beweglich verbunden ist (Abb.1) (KÖNIG und LIEBICH 2008).



Abb.1: Seitliche Ansicht eines Hundeschädels. Viszerokranium und Neurokranium sind über das Kiefergelenk mit dem Unterkiefer verbunden (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Die Schädelbasis des Neurokranium entsteht als Ersatzknochen über ein Chondrokranium, wogegen das Schädeldach als Deckknochen direkt durch desmale Ossifikation gebildet wird (SCHNORR und KRESSIN 2001). Der Schädel setzt sich aus einer Vielzahl einzelner Knochen zusammen, welche durch verknöcherte Nähte fest miteinander verbunden sind und beim Säugetier zum Synkranium verschmelzen (CHRISTL DINGLER 1974, NICKEL et al. 2004).

Das Viszerokranium (Splanchnokranium) bildet eine Kapsel um die Nasenhöhle und stellt das Dach der Mundhöhle dar. Zusammen mit dem Neurokranium bildet es zudem die knöcherne Begrenzung der Augenhöhle (Orbita). Auch die dorsale Fläche der Nasenkapsel wird gemeinsam von Stirn- (Os frontale) und Nasenbein (Os nasale) gebildet.

Die Seitenwände des Gesichtsschädels setzen sich aus Tränenbein (Os lacrimale), Jochbein (Os zygomaticum) und dem Oberkieferknochen (Maxilla) zusammen. Die Spitze des Gesichtsschädels bildet das Zwischenkieferbein (Os incisivum), dessen freier Rand die Zahnfächerfortsätze formt, welche je drei Schneidezähne (Inzisivi) beherbergen (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008).

Das Schädeldach bilden Zwischenscheitelbein (Os interparietale), Scheitelbein (Os parietale) und Stirnbein (Os frontale). Die vom Stirnbein umschlossenen Stirnhöhlen können bei einigen Hunderrassen fehlen, dies trifft insbesondere auf die laterale Stirnhöhle zu (MAIER 1928, NICKEL et al. 2004). Seitlich begrenzt das Schläfenbein (Os temporale) die Schädelkapsel. Den Boden des Neurokraniums bildet die Schädelbasis, welche sich aus drei einzelnen knöchernen Anteilen zusammensetzt. Sie besteht aus dem Keilbein (Os sphenoidale), welches aus zwei Verknöcherungskernen gebildet wird (Os praesphenoidale, Os basisphenoidale) und dem basalen Anteil des Hinterhauptsbeines (Pars basilaris). Der kaudale Anteil der Schädelkapsel wird gebildet aus der der Schuppe und den seitlichen Anteilen des Hinterhauptsbeines (Os occipitale) (NICKEL et al. 2004).

2.1.2. Das Neurokranium

Als Neurokranium (Hirnschädel, Cavum cranii) wird der Anteil des Schädels bezeichnet, welcher den Teil der Schädelhöhle umschließt, der das Gehirn enthält (Abb.2). Das Dach der Schädelhöhle setzt sich zusammen aus Zwischenscheitelbein (Os interparietale), Scheitelbein (Os parietale) und Stirnbein (Os frontale) (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004).

Das Zwischenscheitelbein (Os interparietale) entsteht paarig und verknöchert früh zu einem unpaaren Knochen. Sein äußerer Anteil trägt zur Bildung der Crista sagittalis externa bei. Mit seinem Sichelfortsatz (Processus tentoricus) an der Innenfläche bildet er beim Hund, zusammen mit Hinterhaupts- und Scheitelbein, das Tentorium cerebelli osseum (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008).

Das Scheitelbein (Os parietale) ist ebenfalls paarig angelegt und verschmilzt dorsal im rostralen Anteil in der Sutura sagittalis, des Weiteren verbindet es sich mit dem Processus interparietalis des Os occipitale. Das Scheitelbein stellt den dorsolateralen Anteil der Schädelwand (EVANS 2003). Die Außenfläche des Scheitelbeines bildet den kaudalen Anteil der Crista sagittalis externa, welche auf dem Stirnbein in die Lineae temporales ausläuft. Seine Innenfläche ist mit einem Processus tentoricus ebenfalls an der Bildung des knöchernen Tentorium cerebelli beteiligt (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008).

Auch das Stirnbein (Os frontale) ist zwischen Nase und Scheitelbein gelegen und stellt einen paarigen Knochen dar, welcher in der Sutura interfrontalis verschmilzt. Es ist an der Bildung des Schädeldaches (Squama frontalis), der Schläfengrube (Facies temporalis) und der seitlich gelegenen Orbita (Pars orbitalis) beteiligt (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008). Der nasale Anteil (Pars nasalis) stellt die rostrale Verlängerung des Stirnbeines dar (EVANS 2003). Zudem umschließt das Stirnbein die Stirnhöhlen (Sinus frontales), welche durch ein Septum sinuum frontaliu getrennt sind. Insbesondere bei langköpfigen Hunderassen beteiligt sich auch das Stirnbein an der Bildung der Crista sagittalis externa, als Fortsetzung der Linea temporalis (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008). Der untere Rand der Pars orbitalis besitzt beim Hund eine Ausziehung, welche distal zwischen die Keilbeinflügel des Os praesphenoidale zieht.

Die ventrolaterale Begrenzung der Schädelhöhle bildet beidseitig das Schläfenbein (Os temporale). Das Schläfenbein entsteht aus der Verschmelzung drei knöcherner

Anteile nach der Geburt. Mit dem Felsenteil (Pars petrosa), Paukenteil (Pars tympanica) und der Paukenhöhle (Bulla tympanica) ist das Schläfenbein für die Bildung des Innen- und Mittelohres verantwortlich und steht dort über die Sutura occipitotympanica in enger Verbindung mit der Pars basilaris des Hinterhauptsbeines. Die Pars petrosa enthält Kanäle, welche den Nervus facialis sowie Äste des Nervus vestibulochochlearis führen (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008). Die Schläfenbeinschuppe (Pars squamosa) dagegen bildet den seitlichen Anteil der Schädelhöhle. Über den Processus zygomaticus ist sie zudem an der Bildung des Jochbogens (Arcus zygomaticus) beteiligt und ist dort an seiner Unterfläche Teil des Kiefergelenkes. Bei dem Hund stellt ein ausgeprägter Processus retroarticularis den Gelenksanteil dar, da ihm eine ausgeprägte Gelenkwalze fehlt (NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008). Der Jochbogen ist bei brachycephalen Hunden wesentlich prominenter ausgebildet als bei Hunden mit einer dolichocephalen Kopfform (NICKEL et al. 2004).



Abb.2: Sagittale Ansicht eines Hundeschädels. Abbildung des Neurokraniums, dessen knöcherne Anteile die Schädelhöhle bilden (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Kaudal wird die Schädelhöhle durch das Hinterhauptsbein (*Os occipitale*) begrenzt. Dieses besteht aus einer Schuppe (*Squama occipitalis*), den paarigen Seitenstücken (*Partes laterales*) und einem Körper (*Pars basilaris*), die zusammen einen Ring um den Austritt des Rückenmarks bilden, das Hinterhauptsloch (*Foramen magnum*) (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004). Die Schuppe liegt oberhalb des *Foramen magnum* und ist an ihrer Außenfläche durch den Genickkamm (*Crista nuchae*) gekennzeichnet, der die Grenze zwischen dorsaler und kaudaler Außenfläche des Schädels trennt. An ihrer Innenfläche weist sie grubige Vertiefungen (*Fossae cerebellares*) auf sowie den *Processus tentorius*, welcher zusammen mit dem Scheitelbein und Zwischenscheitelbein das *Tentorium cerebelli osseum* bildet (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004, KÖNIG und LIEBICH 2008).

Die Seitenstücke bilden mit den *Condyli occipitales* die seitliche Begrenzung des Hinterhauptsloches (*Foramen magnum*) und bilden zusammen mit dem Atlas das Atlanto-Okzipitalgelenk. Zusammen mit der Schuppe bilden die Seitenstücke auch die dorsale Begrenzung des Hinterhauptsloches (NICKEL et al. 2004). Das Hinterhauptsloch ist oval geformt, bei brachycephalen Hunderassen ist es jedoch häufig rund geformt und kann Asymmetrien aufweisen (EVANS 2003).

Seitlich der Kondylen liegen die paarigen *Processus paracondylares* als Ansatz für die muskulären Bewegungen des Kopfes. Zwischen dem Kondylus und den *Processus paracondylares* befindet sich der Austritt des *Nervus hypoglossus* durch den *Canalis nervi hypoglossi* (KÖNIG und LIEBICH 2008).

Der unpaare Körper des Hinterhauptsbeines (*Pars basilaris*, *Basiokziput*) stellt den kaudalen Abschnitt der Schädelbasis dar, welcher sich von der rostralen Begrenzung des Hinterhauptsloches bis zum Keilbein ausdehnt, mit welchem er sich in der *Synchondrosis sphenoccipitalis* verbindet. Die Innenfläche der *Pars basilaris* ist zur hinteren Schädelgrube (*Fossa cranii caudalis*) vertieft und gliedert sich entsprechend der anliegenden Gehirnstrukturen zentral in eine *Impressio pontina* und eine *Impressio medullaris*. Die Seitenränder der *Pars basilaris* begrenzen zudem das *Foramen jugulare*, durch welches die aus der *Vena jugularis* entspringende *Vena emissaria* verläuft (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004).

2.1.3 Die Schädelbasis (Basis cranii)

Die basale Fläche der Schädelkapsel bezeichnet man auch als Schädelbasis. Die Hauptfunktion der Schädelbasis besteht in der Tragefunktion des Gehirns. Des Weiteren stellt sie eine Ebene für das kraniofaziale Wachstum dar (NICKEL et al. 2004, NIE 2005).

Die Schädelbasis bildet die basale Fläche des Neurokraniums (Basis cranii). Es wird zwischen einer Außenfläche (Basis cranii externa) und einer Innenfläche (Basis cranii interna) der Schädelbasis des Neurokraniums unterschieden. Die Basis cranii externa erstreckt sich vom Foramen magnum bis zu den Alae vomeris, welche das kaudale Ende des Os vomer darstellen.

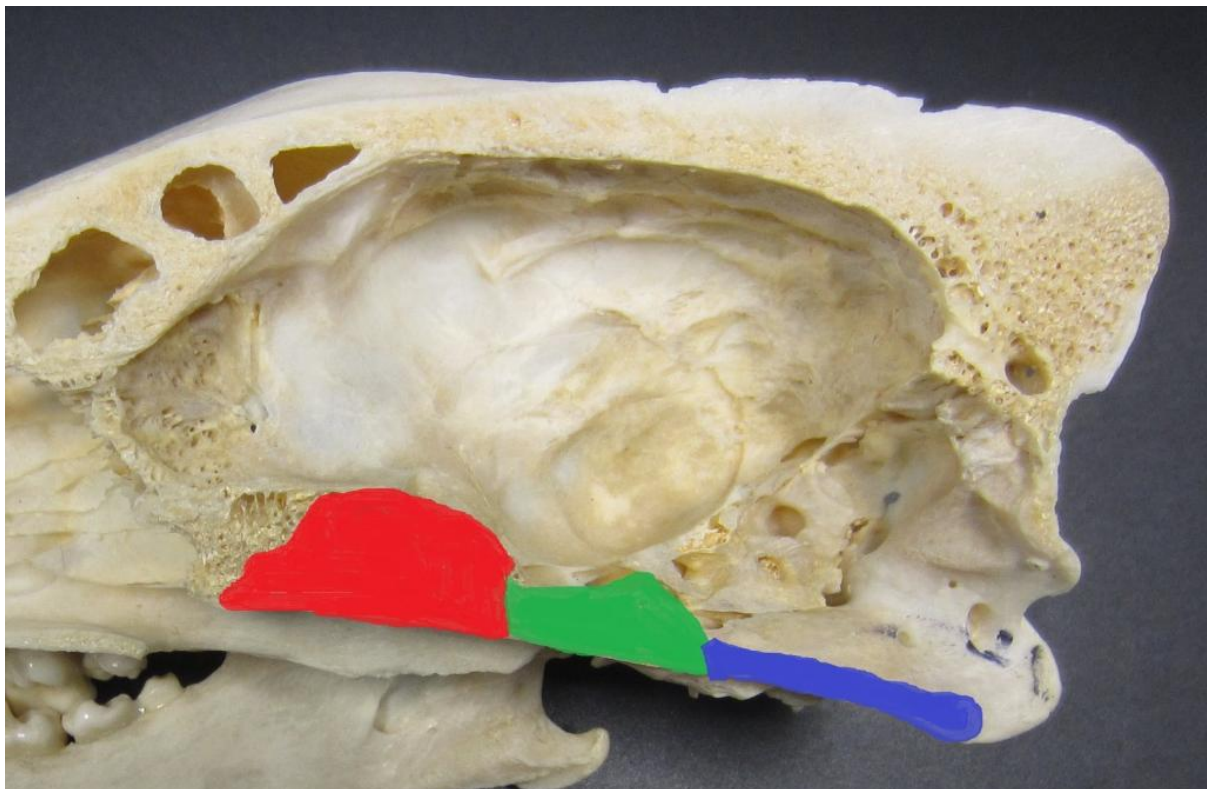


Abb.3: Darstellung eines Hundeschädels im Sagittalschnitt. Die 3 knöchernen Abschnitte der Schädelbasis im Bereich des Neurokraniums sind farbig markiert. rot = Präspheonoid, grün = Basisphenoid, blau = Os occipitale (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

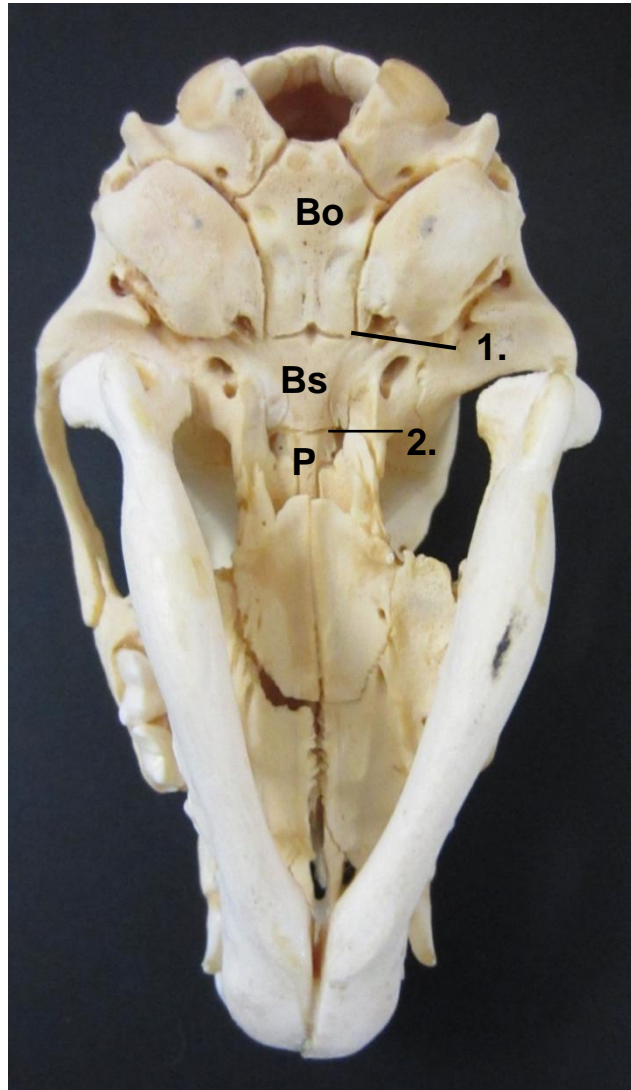


Abb.4: Ventrale Aufsicht auf den Schädel eines Hundewelpen, auf die Außenfläche der Schädelbasis. Erkennbar sind die einzelnen Knochen der Schädelbasis (Bo= Basiokziput, Bs=Basisphenoid, P=Präsphenoid), da die Synchondrosis sphenooccipitalis (1.) und Synchondrosis intersphenoidale (2.) noch nicht verknöchert sind (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Embryonal entsteht die Schädelbasis der Säugetiere aus drei isolierten Verknöcherungskernen, die sich im Laufe der Entwicklung über Knochennähte verbinden und nach dem gleichen Muster wie bei den niederen Wirbeltieren aufgebaut sind.

Abbildung 3 zeigt, dass diese knöchernen Anteile auch beim adulten Tier noch unterschieden werden können (CHRISTL DINGLER 1974, NICKEL et al. 2004). Den kaudalen Anteil der Schädelbasis bilden die Kondylen und die Pars basilaris des Hinterhauptbeines. Verbunden durch die Synchondrosis sphenooccipitalis schließt sich rostral das Keilbein (Os sphenoidale) an, welches sich aus Basi- und

Präsphenoid zusammensetzt und seinerseits eine Knochennaht (Synchondrosis intersphenoidalis) besitzt. Die Körper von Basis- und Präsphenoid (Abb.4), sowie die Keilbeinflügel und der Processus pterygoideus des Basisphenoids, stellen den rostralen Anteil der Schädelbasis dar und sind rostral über die Sutura vomerosphenoidalis mit dem Os vomer verbunden, sowie mit dem Ethmoid über die Sutura sphenoeethmoidalis (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004).

Ventral besteht eine Verbindung zum Os palatinum (Sutura sphenopalatina) sowie dorsal zum Os frontale (Sutura sphenofrontalis) (EVANS 2003).

Neben ihrer Funktion als ventrale Begrenzung der Schädelkapsel stellt die Schädelbasis eine wichtige Region für den Durchtritt von Nerven und Blutgefäßen dar und wird daher von zahlreichen Kanälen durchzogen.

Im kaudalen Anteil der Schädelbasis liegt im Bereich der Kondylen des Okziputs die Austrittsöffnung des Nervus hypoglossus (Canalis nervi hypoglossi). Rostral von dieser befindet sich das Foramen jugulare, welches in der petrookzipitalen Naht gelegen ist (RICCIARDELLI 1995, NICKEL et al. 2004).

Am Okzipitalrand des Basisphenoids bestehen drei Öffnungen für den Durchtritt von Blutgefäßen und Nerven: der Canalis caroticus, das Foramen ovale kaudal der temporomandibulären Verbindung und das Foramen spinosum (NICKEL et al. 2004).

Die drei zentralen Knochen der Schädelbasis stellen das Basisokziput, das Basisphenoid und das Präsphenoid dar, deren Innenfläche (Basis cranii interna) durch die Form der ihr anliegenden Gehirnabschnitte bestimmt wird. Dementsprechend enthält sie drei hintereinander gelegene Schädelgruben (Fossae cranii) welche stufenartig hinterhauptswärts abfallen (CHRISTL DINGLER 1974, NICKEL et al. 2004).

Die vordere Schädelgrube (Fossa cranii rostralis) befindet sich im Bereich des Präsphenoids und reicht von der Lamina cribosa bis zur Crista orbitosphenoidalis. Diese überdacht den Sulcus chiasmatis, in dessen Verlauf der Canalis opticus zur Orbita zieht (NICKEL et al. 2004).

Daran anschließend formt das Korpus des Basisphenoids die mittlere Schädelgrube (Fossa cranii media). Diese wird mittig durch die ovale Fossa hypophysialis dominiert, welche kranial am Übergang von Prä- zu Basisphenoid durch das Tuberculum sellae begrenzt ist und kaudal durch das Dorsum sellae. Tuberculum sellae, Fossa hypophysialis und Dorsum sellae bilden gemeinsam den sogenannten Türkensattel (Sella turcica), der die Hypophyse von kaudal überdacht (EVANS 2003).

Das kaudale Ende der mittleren Schädelgrube bildet die Crista sphenoccipitalis.

Im Bereich der mittleren Schädelgrube verlaufen die Fissura orbitalis sowie der Sulcus nervi maxillaris welcher in das Foramen rotundum mündet.

Lateral dieser Rinnen dient die Fossa piriformis der Aufnahme des Lobus piriformis des Gehirns (NICKEL et al. 2004).

Die hintere Schädelgrube (Fossa cranii caudalis) wird gebildet aus der Pars basilaris des Os occipitale und ist seitlich über die Sutura occipitotympanica mit dem Felsenteil des Os temporale verbunden. Sie erstreckt sich zwischen der mittleren Schädelgrube und dem Foramen magnum und ist im Vergleich mit den beiden rostral liegenden Schädelgruben am tiefsten gelegen.

Auf der Innenfläche der Fossa cranii caudalis sind die rostrale Impressio pontina und die kaudale Impressio medullaris darstellbar (NICKEL et al. 2004).

Im Bereich der Übergänge von Pars basilaris des Hinterhauptsbeins, des Schläfenbeins und den Ala ossis basisphenoidalis sind mehrere Öffnungen gelegen. Am weitesten kaudal gelegen ist das Foramen jugulare, durch welches die Nervi glossopharyngeus, vagus und accessorius die Schädelkapsel verlassen. Rostral davon finden sich der Canalis caroticus für den Durchtritt der Arteria carotis interna, das Foramen spinosum durch welches die Arteria meningea medialis verläuft und das Foramen ovale für den Durchtritt des Nervus mandibularis (NICKEL et al. 2004).

2.2. Die Schädelentwicklung

2.2.1 Schädelentwicklung in der Fetalphase

Während der Fetalentwicklung entsteht aus einer ersten Lage undifferenzierter mesenchymaler Zellen, welche um die Gehirnanlage herum proliferieren, ein knorpeliges Chondrokranium (Primordialkranium) (McBARTNEY-OWEN et al. 2008). Dieses ist während der Gehirnentwicklung durch interstitielles Wachstum dehnbar, sodass die fortschreitende Entwicklung des Gehirns entscheidenden Einfluss auf die spätere Ausprägung des Schädels hat (JEFFERY 2003). Der embryonale Schädel ist in seiner Entwicklung direkt abhängig von der Koordination zwischen neuronalen und knöchernen Gewebeerläufern. Diese Zusammenhänge sind nicht vollständig geklärt, sind jedoch mit großer Wahrscheinlichkeit auf Gewebeinteraktionen, biomechanische Einflüsse und pleiotrope Effekte zurückzuführen (RICHTSMEIER et al. 2006).

Die Formation des Neuro- und Basiskranium entsteht infolge der Migration von Neuralleistenzellen in die Region zwischen Gehirn und Darmrohr (RICCIARDELLI 1995). Voraussetzung für die Migration von Zellen ist die Auflösung der interzellulären Adhäsion, welche durch die verminderte Expression von Zelladhäsionsmolekülen (CAMs) auf der Zelloberfläche erreicht wird (THIERY et al. 1982, TUCKER et al. 1988). Zudem kommt es zu einer erhöhten Interaktion mit extrazellulären Substraten, insbesondere Fibronectin und Laminin, deren Auftreten zeitlich eng mit der Migration der Neuralleistenzellen verbunden ist (NEWGREEN und THIERY 1980, BRAUER und MARKWALD 1988, RICCIARDELLI 1995).

Die abgewanderten Neuralleistenzellen schließen sich zu Verdichtungen zusammen und bilden so das Desmokranium, welches als erstes Anzeichen der Schädelformation anzusehen ist. Dieser Entwicklung geht die Entwicklung des Gehirns voraus, da die Chondrogenese nur von statten gehen kann, wenn eine entsprechende Interaktion des Neuralleistemesenchyms mit dem Neuroepithel erfolgt. Aus diesen zellulären Verdichtungen entsteht im weiteren Verlauf das Chondrobasikranium (SPERBER 1992, RICCIARDELLI 1995). Wenn das Gehirn seine vollständige Größe erreicht hat (bei Säugetieren normalerweise mit dem Zeitpunkt der sexuellen Reife gleichzusetzen), kommt es zur Fusion einzelner Verknöcherungszentren im Chondrokranium und es entsteht der endgültige Schädel.

Grundlage der Entwicklung der Schädelbasis bilden vorknorpelige Blasteme die im hinteren Abschnitt seitlich der Chorda (Parachordalia) gelegen sind sowie im mittleren Abschnitt neben der Hypophyse und seitlich als Ohrkapsel. Die Fusion einzelner Knorpelzentren erfolgt zu unterschiedlichen Zeitpunkten (McBARTNEY-OWEN et al. 2008).

Am Ende der Embryonalperiode sind Os zygomaticum, Os palatinum, Squama temporalis und Frontalia, sowie Parietalia in ersten Anteilen knöchern (O'RAHILLY und GARDNER 1972).

Zu diesem Zeitpunkt beginnt auch die Ossifikation der Schädelbasis, ausgehend vom okzipitalen Anteil, von welchem aus die Knochenbildung durch appositionelles Wachstum fortschreitet. Diese Knochenbildung geht von mehreren getrennten Ossifikationszentren des Os occipitale und Os sphenoidale aus.

Im Bereich des Keilbeins erfolgt die Fusion der Knochenkerne bei den Säugetieren zügig, sodass nur eine mittlere Fuge für das Breitenwachstum bestehen bleibt, wogegen die Fugen im Bereich des Os occipitale länger bestehen bleiben. Die größte Bedeutung für das Längenwachstum des Schädels hat die Synchondrosis sphenoccipitalis, die eine große Fuge zwischen Keil- und Hinterhauptsbein darstellt (HINRICHSSEN 1990, RICCIARDELLI 1995). Durch ihre bindegewebige Verbindung ermöglichen die Fugen Verschiebungen der Knochen gegeneinander. Diese temporäre Verformung ist im Zuge der Geburt von Bedeutung.

2.2.2 Entwicklung der Schädelbasis im Speziellen

Der rostrale Anteil der Schädelbasis (Präspenoid, Os ethmoidale) und die Gesichtsschädelknochen leiten sich von der Neuralleiste ab, deren Zellen durch Migration den knorpeligen Vorläufer der Schädelbasis bilden. Dagegen entwickelt sich der durch den Sella turcica getrennte kaudale Abschnitt der Schädelbasis (Basisphenoid, supraokzipitaler Knochen) wie die Wirbelkörper aus dem paraxialen Mesoderm (COULY et al. 1993, LE DOUARIN et al. 1993, NIE 2005).

Im Gegensatz zu den anderen kraniofazialen Knochen, welche hauptsächlich durch intramembranöse Ossifikation gebildet werden, kommt es im Bereich der Schädelbasis zunächst zur Ausbildung eines Chondrokraniums, das im Laufe der Entwicklung durch enchondrale Ossifikation verknöchert. Die einzelnen Knochen, die

sich aus den knorpeligen Vorläufern bilden, werden durch knorpelige Synchronosen verbunden (NIE 2005).

Die Beobachtung, dass die Schädelbasisknochen unterschiedlichen Ursprungs sind, konnte durch die Untersuchungen von MORI-AKIYAMA und Mitarbeitern (2003) bestätigt werden. Sie konnten durch gezieltes Knock-out des für die Chondrogenese wichtigen Transkriptors SOX9 in der Neuralleiste von Mäusen zeigen, dass in Abwesenheit dieses Gens die Ausbildung des Os occipitale physiologisch verläuft, die des Prä- und Basisphenoids dagegen ausbleibt (COULY et al. 1993, MORI-AKIYAMA et al. 2003).

Vordere und hintere Schädelbasis wachsen in unterschiedlich raschem Tempo. Das Wachstum im Bereich der vorderen Schädelbasis schreitet schneller voran. Wie JEFFERY zeigen konnte sogar doppelt so schnell wie das der hinteren Schädelbasis, jedoch verknöchert sie auch später (FORD 1958, KVINNSLAND 1971, JEFFERY 2002).

Die Synchronosen stellen die Wachstumszentren der Schädelbasis dar und entsprechen morphologisch den Wachstumsplatten der langen Röhrenknochen (NIE 2005). Synchronosen bestehen aus gut organisierten Zellverbänden. Die Formation erfolgt durch Chondrozyten-Vorläufer, welche sich im Verlauf von der Ruhezone zur hypertrophen Zone differenzieren (ABAD et al. 2002, NIE 2005).

Die größte Bedeutung für das Schädelbasiswachstum hat die Synchronosis sphenoccipitalis, welche als letzte Fuge verknöchert und somit den größten Anteil am Wachstum der Schädelbasis leistet (FORD 1958). Dass das Gehirn das Wachstum des Schädels kontrolliert ist bekannt, der genaue Mechanismus dagegen nicht. Für den Schluss der Synchronosen vermutete man vaskuläre, genetische, mechanische oder lokale Faktoren (BRADLEY et al. 1996). Im Bereich der Synchronosen der Schädelkapsel konnte eine Beeinflussung durch die Dura mater gefunden werden, sodass man eine solche Beeinflussung auch im Bereich der Schädelbasissynchronosen vermutet (BRADLEY et al. 1996, KIM et al. 1998). Durch den zunehmenden Kontakt von Dura mater und Schädelknochen bei der Ausdehnung des Gehirns kommt es zur Signalübertragung zwischen diesen Strukturen beziehungsweise Expression von Wachstumsfaktoren. Zudem wird auch der mechanischen Kraft eine stimulierende Wirkung zugesprochen, deren Bedeutung auf die Chondrozytenproliferation im Bereich der Wachstumsfugen langer Röhrenknochen bereits bekannt ist (BRADLEY et al. 1996, KIM et al. 1998, WANG

und MAO 2002 a+b). OPPERMAN und Mitarbeiter konnten zeigen, dass die Dura mater nicht für die initiale Ausbildung einer Synchondrose von Bedeutung ist, wohl aber für den Zeitpunkt des Fugenschlusses (OPPERMAN et al. 1993).

2.2.3 Entwicklungsstörungen

Während der embryonalen Entwicklung des Schädels sind Fehlentwicklungen möglich, die schwerwiegende klinische Symptome nach sich ziehen können.

Eine Störung in der Entwicklung des paraxialen Mesoderms bedingt eine primäre Insuffizienz des Mesoderms und zieht ein gestörtes Wachstum der Schädelbasis, insbesondere des Basiokziputs, nach sich.

Eine solche Entwicklungsstörung kann zu einer Behinderung des Längenwachstums des Axialskelettes führen, welche eine Verkürzung der entsprechenden Region nach sich zieht (MARIN-PADILLA 1979). In Zusammenhang damit ist auch eine Störung der Entwicklung der Chorda dorsalis im entsprechenden Bereich möglich, die den Eindruck eines fokal übermäßigen Wachstums des Neuralrohres entstehen lassen kann (PATTEN 1953, MARIN-PADILLA 1979). Des Weiteren kann es zu einer Wachstumsstörung der Neuralfalten kommen und in Folge dessen zu dysraphischen Erkrankungen. Mit seinen Untersuchungen an Mäusen, Hamstern und Humanembryos konnte MARIN-PADILLA (1979) eine Verkürzung des Basichondrokraniums, insbesondere des Basiokziputs, als wesentliche Abnormalität infolge einer primären mesodermalen Insuffizienz feststellen (MARIN-PADILLA 1979). Die einmalige Gabe von Vitamin A an gravide Hamster induziert Veränderungen im Sinne einer Chiari Malformation Typ I und II sowie verschiedene Formen dysraphischer Erkrankungen des Axialskelettes (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1981).

Im Bereich der Knochennähte findet der Hauptanteil der Knochenbildung für das Schädelwachstum statt. Beeinflusst werden diese durch Gewebeinteraktionen mit der darunterliegenden Dura mater. Die Interaktion erfolgt über interzelluläre und mechanische Signale sowie Zellen, welche in die Knochennaht einwandern. Gesteuert wird dies über Fibroblasten Wachstumsfaktoren (OGLE et al. 2004). Ein vorzeitiger Schluss der Knochennähte (Kraniosynostose) bedingt ein vermindertes Längenwachstum der Schädelbasis und damit ein kompensatorisches

Mehrwachstum im Bereich anderer Wachstumszonen. Folge der Kraniosynostose ist die Ausbildung einer Brachyzephalie (MORRIS-KAY und WILKIE 2005).

Als Ursache einer solchen embryonalen Entwicklungsstörung liegt eine Mutation des Gens für den Rezeptor des Fibroblasten-Wachstumsfaktors Typ 1-3 (FGFR-1-3) zugrunde. Ferner konnten Mutationen sogenannter TWIST 1 Gene nachgewiesen werden. Liegt eine Mutation des FGFR-3 vor, so treten begleitend Wachstumsstörungen der langen Röhrenknochen auf (REARDON et al. 1994, MORRIS-KAY und WILKIE 2005). Eine solche Mutation der Transmembrandomäne des Fibroblasten-Wachstumsfaktorrezeptor-3 Gens ist die häufigste Ursache der Achondroplasie beim Menschen. Für den Hund konnte eine Mutation dieser Domäne nicht nachgewiesen werden, wird jedoch an einer anderen Stelle des FGFR-3 Gens vermutet. Auch andere in die Formation und Entwicklung enchondralen Knochens involvierte Gene kommen in Betracht (MARTÍNEZ et al. 2000).

Eine unvollständige Ossifikation des supraokzipitalen Knochens führt zu einer okzipitalen Dysplasie, welche bei kleinen, brachyzephalen Hunderassen nachgewiesen werden kann. Dieser Defekt ist bedeckt von einer aus Bindegewebe bestehenden Membran (PARKER und PARK 1974, WATSON et al. 1989, RUSBRIDGE und KNOWLER 2006). Als Ursache wird ein disproportionaler Wachstum des Gehirns im Vergleich zum Neurokranium angenommen (WATSON et al. 1989).

2.3. Schädelformen des Hundes und Kranimetrie

2.3.1 Schädelformen

Der Schädel des Hundes ist der Anteil des Skeletts, welcher die größte Variation an Form und Größe zeigt (EVANS 2003). Diese Vielfalt ermöglicht eine Einteilung der verschiedenen Hunderassen anhand kranimetrischer Knochenpunkte und der Ausprägung der einzelnen Schädelanteile. Es werden langköpfige (dolichocephale) und kurzköpfige (brachycephale) Hunderassen unterschieden. Nach BAUM und ZIETZSCHMANN (1936) und ACKERKNECHT (1943) müssen zusätzlich mesozephe Hunderassen unterschieden werden, da deren Schädel eine Zwischengröße aufweisen (KOMEYLI 1984).

Zu den dolichocephalen Rassen zählen Wind- und Schäferhunde, die meisten Jagdhunde, Terrier, Doggen, Pudel, Bernhardiner und Neufundländer (ELLENBERGER und BAUM 1891, NICKEL et al. 2004). Ihr Schädel wird durch die Länge des Gesichtsschädels dominiert, wogegen der Hirnschädel schmal ist und eine hohe Crista sagittalis externa besitzt (Abb.5) (NICKEL et al. 2004).

Die Jochbögen sind in der Regel wenig prominent ausgebildet. ELLENBERGER und BAUM definierten 1891 für dolichocephale Rassen ein Verhältnis von Länge zu Breite des Kopfes (Zygion - Zygion) von 1:0,6-0,65. Das Verhältnis der Länge des Neurokraniums zu der Länge des Viszerokraniums beträgt 1,0:0,6-0,7, sodass das Viszerokranium $\frac{2}{3}$ so lang ist wie das Neurokranium.

Merkmal brachycephaler Hunderassen ist ein großer Hirnschädel, welcher den Gesichtsschädel dominiert. Diese Schädelform ist charakteristisch für junge Tiere, bei welchen sich jedoch mit zunehmendem Alter eine dolichocephale Schädelform entwickelt (DYE und KINDER 1934).

Zu den brachycephalen Hunderassen zählen zum Beispiel der Mops, Pekinese, Boston Terrier, Seidenspitz oder die Bulldogge. Diese Rassen besitzen einen kugeligen Schädel, der sich zudem durch das Fehlen einer Crista sagittalis externa und weit abstehende Jochbögen auszeichnet (Abb.6) (ELLENBERGER und BAUM 1891, EVANS 2003). Desweiteren ist das Hervorragende des Unterkiefers (untere Prognathie) als charakteristisches Merkmal einiger brachycephaler Rassen zu nennen (z.B. Englische Bulldogge) (NICKEL et al. 2004).



Abb.5: dorsale Aufsicht auf den Schädel eines dolichocephalen Hundes. Charakteristischerweise dominiert das Viszerokranium gegenüber dem Neurokranium. Das Neurokranium ist schmal und besitzt eine hohe Crista sagittalis externa (EVANS 2003).



Abb.6: dorsale Aufsicht auf den Schädel eines brachycephalen Hundes. Die Schädelform ist kugelig und zeigt eine Dominanz des Neurokraniums im Verhältnis zum Viszerokranium (EVANS 2003).

Das Verhältnis von Länge zu Breite des Gesichtsschädels beim brachyzephalen Hund beträgt 1,0:0,84-0,9. Die Länge des Schädels im Verhältnis zur Länge des Viszerokraniums beträgt dagegen 1,0:0,3-0,36. Somit ist dieses nur halb so lang wie der Schädel des dolichocephalen Hundes (ELLENBERGER und BAUM 1891).

Neben dem Verhältnis von Viszero- zu Neurokranium für die Zuordnung einer Hunderasse ist es nicht möglich andere Merkmale strikt einer Kopfform zu zuordnen. So kann als Beispiel die Ausprägung des Jochbeines genannt werden. Ein ausgeprägtes Jochbein wird als charakteristisches Merkmal brachyzephaler Rassen beschrieben. Jedoch findet sich auch bei dolichocephalen Rassen wie dem Berner Sennenhund, Chow Chow und Deutsch Kurz- und Langhaar eine breiter Gesichtsschädel (ELLENBERGER und BAUM 1891, KOMEYLI 1984).

Ähnliches gilt für die Zuordnung des Boxers. Er weist zwar Merkmale eines brachyzephalen Schädels auf, wie zum Beispiel ein verkürztes Viszerokranium im Vergleich zum Neurokranium, wird jedoch aufgrund einer deutlich ausgeprägten Crista sagittalis als dolichocephale Hunderassen eingestuft (KOMEYLI 1984).

Als Zwischenform ist der Schädel mesozephaler Hunderassen rundlich geformt und besitzt nur eine schwach ausgeprägte Crista sagittalis externa, welche jedoch auch fehlen kann (Abb.7). Aufgrund ihrer Ergebnisse ordneten ELLENBERGER und BAUM (1891) den weißen Spitz, Pinscher und den Dachshund als Übergangsform ein. Auch andere Autoren ordnen Pinscher und Dachshunde den mesozephalen Rassen zu und ergänzen diese zum Beispiel noch durch den Beagle (EVANS 2003, NICKEL et al. 2004). Zur Bestimmung dieser Verhältnisse haben sich genau determinierte Messparameter etabliert, die anhand von reproduzierbaren Knochenpunkten bei allen Hunderassen gemessen werden können.



Abb.7: dorsale Aufsicht auf den Schädel eines mesozephalen Hundes mit einer schwach ausgeprägten Crista sagittalis externa und einem gleichen Verhältnis von Viszero- zu Neurokranium (EVANS 2003).

2.3.2 Kranimetrie

Die vielfältige Gestaltung der Schädelform bei den verschiedenen Hunderassen bedarf objektiver Parameter für die Einteilung der einzelnen Rassen. Die Einteilung anhand der subjektiven Ausprägung einzelner anatomischer Merkmale hat zu einer Vielzahl an Überschneidungen und verschiedenen Klassifikationen geführt (ELLENBERGER und BAUM 1891, KOMEYLI 1984, EVANS 2003, NICKEL et al. 2004).

2.3.2.1 Längen- und Breitenmessungen

Auf Grundlage der von STOCKARD (1941) durchgeführten kranimetrischen Vermessung 70 präparierter Hundeschädel stellt EVANS 1993 eine Auswahl an Punkten zusammen, welche als Grundlage diverser Längen- und Breitenmessungen des Schädels dienen.

Das **Inion** ist ein zentraler Punkt auf der Protuberantia occipitalis externa und kann als kaudodorsale Begrenzung des Neurokraniums definiert werden.

Kranial des Inions befindet sich das sogenannte **Bregma** auf Höhe des Kreuzungspunktes der koronalen und sagittalen Schädelnaht.

Rostral stellt das **Nasion** die Verbindung der medialen Fläche der rechten und linken nasofrontalen Schädelnaht dar.

Das **Prosthion** ist der rostralste Punkt der Ossa incisiva auf Höhe der Symphyse zwischen den Wurzeln der ersten Inzisivi (Abb.8).

Das **Basion** befindet sich als kaudale Begrenzung des Neurokraniums mittig auf dem ventralen Rand des Foramen magnum.

Der äußerste Punkt des Gesichtsschädels ist als **Zygion** benannt und befindet sich lateral auf dem Arcus zygomaticus. Der lateralste Punkt der Schädelkapsel ist das sogenannte **Euryon**, mit Hilfe dessen die maximale Breite des Neurokraniums bestimmt werden kann (Abb.9).

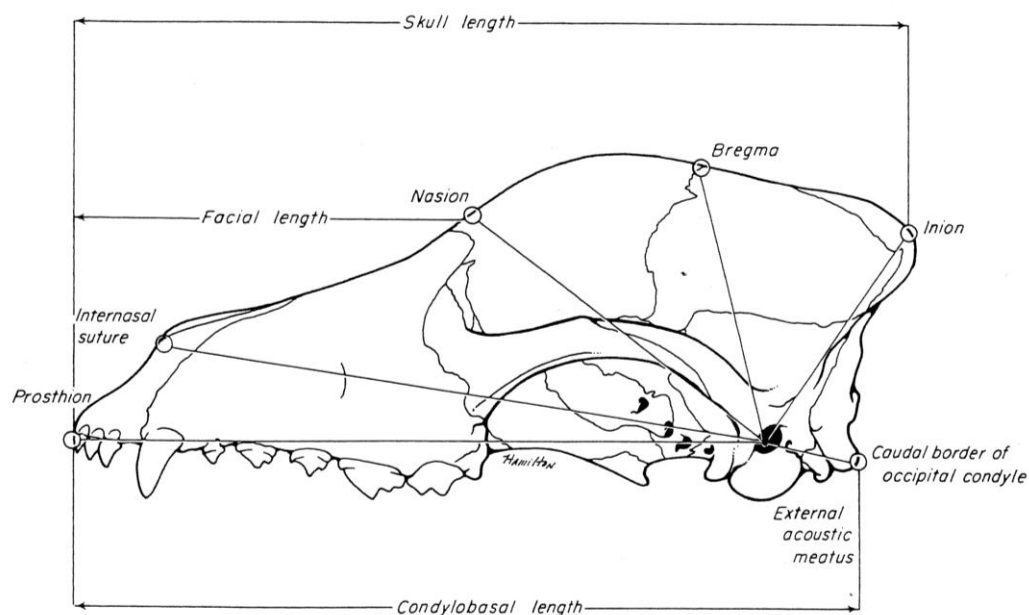
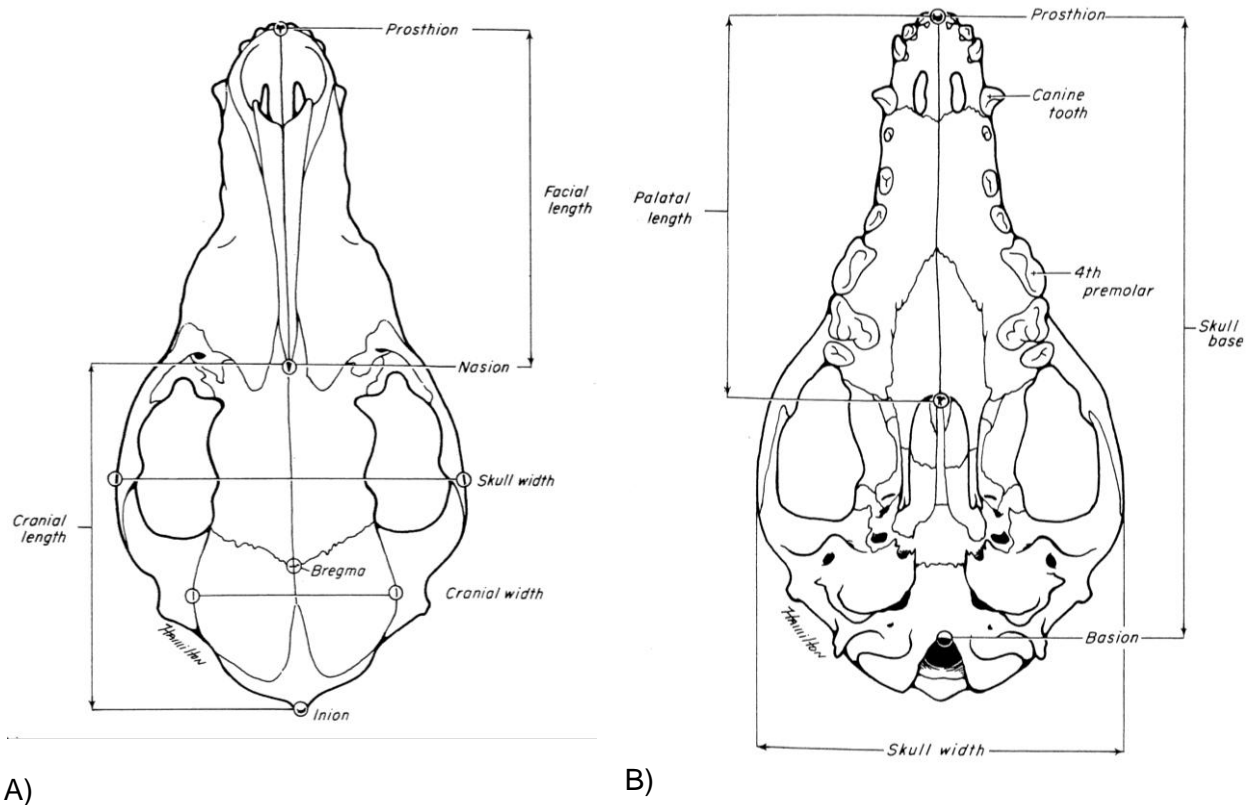


Abb.8: Laterale Aufsicht auf einen Hundeschädel mit Darstellung der kranimetrischen Knochenpunkte Prosthion (rostralster Punkt der Ossa incisiva), Nasion (Verbindung der nasofrontalen Schädelnaht), Bregma (Kreuzungspunkt der koronalen und sagittalen Schädelnaht) und Inion (zentraler Punkt auf der Protuberantia occipitalis externa). Mit Hilfe derer sind *skull length* als Strecke zwischen Prosthion und Inion, *facial length* als Strecke zwischen Prosthion und Nasion und *condylobasal length* zwischen Prosthion und der kaudalen Grenze des Condylus occipitalis dargestellt (EVANS 2003).



A)

B)

Abb.9: A) Dorsale Aufsicht auf einen Hundeschädel mit den kranio-metrischen Knochenpunkten Prosthion (rostralster Punkt der Ossa incisiva), Nasion (Verbindung der nasofrontalen Schädelnaht), Bregma (Kreuzungspunkt der koronalen und sagittalen Schädelnaht) und Inion (zentraler Punkt auf der Protuberantia occipitalis externa). Anhand dieser Knochenpunkte ist die *facial length* als Distanz zwischen Prosthion und Nasion und die *cranial length* zwischen Nasion und Inion dargestellt; B) Ventrale Ansicht eines Hundeschädels mit den kranio-metrischen Knochenpunkten Prosthion und Basion (mittig auf der kaudalen Begrenzung des Foramen magnum) mit Hilfe derer palatinale Länge und Schädelbasislänge (Prosthion – Basion) bestimmt werden können (EVANS 2003).

Mit Hilfe dieser kranio-metrischen Punkte können verschiedene Messlinien gezogen werden, die der Bestimmung von Längen- und Breitenmaßen des Schädels dienen.

Diese sind wie folgt definiert:

Faziale Länge	Abstand zwischen Nasion und Prosthion
Faziale Breite	Abstand zwischen Zygon und Zygon
Kraniale Länge	Abstand zwischen Nasion und Inion
Kraniale Breite	Abstand zwischen Euryon und Euryon
Kraniale Höhe	Abstand zwischen der Mitte des Meatus acusticus externus und dem Bregma
Schädellänge	Abstand zwischen Inion und Prosthion
Schädelbreite	entspricht der fazialen Breite
Schädelbasislänge	Abstand zwischen Prosthion und Basion
Palatinale Länge	Abstand zwischen Prosthion und kranialem, medianem Rand der Choanen

Mit Hilfe dieser Längen- und Breitenmessungen können folgende Indizes bestimmt werden:

Schädelindex = Schädelbreite x 100 / Schädellänge

Kranialer Index = Kraniale Breite x 100 / Kraniale Länge

Fazialer Index = Faziale Breite x 100 / Faziale Länge

Messung	Brachycephal	Mesozephal	dolichocephal
Faziale Länge	48	89	114
Faziale Breite	103	99	92
Kraniale Länge	99	100	124
Kraniale Breite	56	56	59
Mandibulare Länge	85	134	163
Schädellänge	127	189	238
Schädelbreite	103	99	92
Schädelbasislänge	107	170	216

Tab.1: Durchschnittliche Messwerte der einzelnen Messmethoden für brachycephale, mesozephal und dolichocephale Schädelformen (EVANS 2003).

Durch Anwendung dieser Messmethoden können Durchschnittswerte für brachycephale, mesozephal und dolichocephale Schädelformen ermittelt werden, welche eine Zuordnung der einzelnen Hunderassen ermöglichen (Tab.1) (EVANS 2003).

2.3.2.2 Winkelmessungen

Die Bestimmung des kraniofazialen Winkels (KFW) nach REGODON (1991) und MONTAVON (2000) stellt ebenfalls eine Möglichkeit dar den Grad der Brachycephalie zu bestimmen und eine Einordnung der Schädelform vorzunehmen. Der KFW setzt sich aus einer basilaren und einer fazialen Achse zusammen. Die basilare Achse erstreckt sich vom kaudalen Rand des Sulcus chiasmatis bis zum Basiokziput. Die faziale Achse stellt eine kaudale Verlängerung des harten Gaumens dar (Abb.10) und ist ein Maß für die Einwärts- und Aufwärtsbiegung der Maxilla.

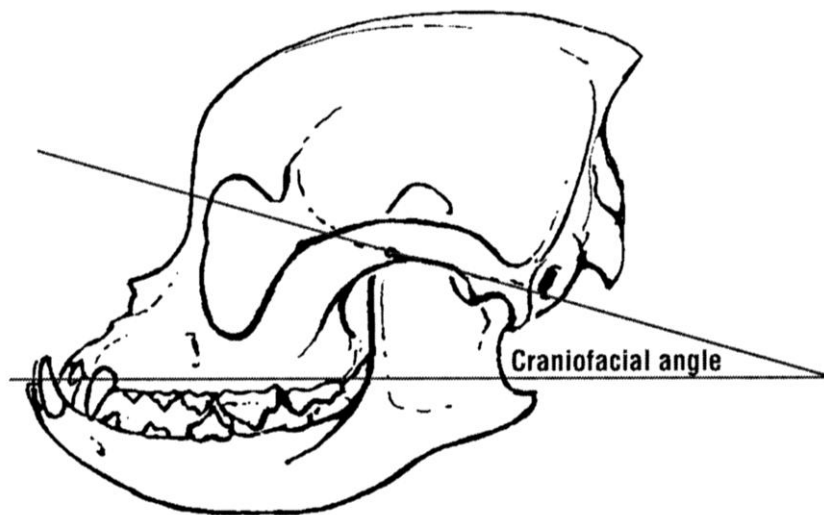


Abb.10: Kraniofazialer Winkel nach Regodon und Montavon. Die basilare Achse erstreckt sich vom kaudalen Rand des Sulcus chiasmatis bis zum Basiokziput. Die faziale Achse verläuft als kaudale Verlängerung des harten Gaumens (KOCH et al. 2003).

Ein kleiner KFW kann demnach als charakteristisch für die brachyzephe Schädelform angesehen werden, wogegen es bei einem zunehmenden Längenwachstum entlang der fazialen Achse zu einer Vergrößerung des Winkels kommt, wie es bei der dolichozephalen Schädelform der Fall ist (Tab.2) (REGODON et al. 1993).

	Brachyzephal	Mesozephal	Dolichozephal
KFW	9-14°	19-21°	25-26°
Typische Rassen	Pekinese, Boxer	Pointer, Deutscher Schäferhund	Greyhound

Tab.2: Klassifizierung von Hunderassen in die Gruppen brachyzephal, mesozephal und dolichozephal anhand ihres kraniofazialen Winkels (KFW) nach REGODON et al. (1993) und MONTAVON (2000).

Auch wenn teilweise starke Schwankungen innerhalb einer Rasse bestehen können, ist es möglich folgende Hunderassen mit Hilfe des KFW und der Indizes eindeutig als brachyzephal einzustufen werden: Chihuahua, Französische Bulldogge, King Charles Spaniel (CKCS), Malteser, Pekinese, Rehpinscher, Shi Tzu und Yorkshire Terrier (KOMEYLI 1984, BREHM et al. 1985). Die Untersuchungen von SCHMIDT et al. (2011) können zeigen, dass der CKCS nicht nur zu den brachyzephalen Rassen gezählt werden kann, sondern anhand des KFW sogar als hochgradig brachyzephal (KFW 4-18,5°) einzuordnen ist. Die Ergebnisse der Untersuchungen des CI und des Längen-Breiten-Index 3 (LB3) zeigen, dass der CKCS verglichen mit anderen brachyzephalen Rassen ein deutlich breiteres Neurokranium in Relation zur Schädellänge aufweist (SCHMIDT et al. 2011).

2.3.2.3 Morphometrische Studien im Zusammenhang mit der Chiari-ähnlichen Malformation

Aufgrund der noch weitestgehend ungeklärten Ätiologie der Chiari-ähnlichen Malformation beim Hund sind in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an morphometrischen Studien für den Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) und andere kleinen Hunderassen durchgeführt worden. Diese Studien haben das gemeinsame Ziel zu klären, welche knöchernen Anteile des Schädels die Ausbildung einer Chiari-ähnlichen Malformation sowie die Entstehung einer Syringomyelie beeinflussen (DEUTSCHLAND 2006, BIEL 2009, CARRUTHERS et al. 2009, DRIVER et al. 2010a +b, SCHMIDT et al. 2011).

In der Humanmedizin kann mit Hilfe morphometrischer Untersuchungen der hinteren Schädelgrube anhand von computertomographischen Bildern eine verkleinerte Schädelgrube bei Patienten mit einer Chiari Malformation diagnostiziert werden (VEGA et al. 1990, STOVNER et al. 1993, BADIE et al. 1995, NISHIKAWA et al. 1997, MILHORAT et al. 1999, SGOUROS et al. 2006). Als Ursache für das sogenannte Overcrowding der hinteren Schädelgrube vermutet man eine Dysplasie des Os occipitale (VEGA et al. 1990, STOVNER et al. 1993). In Anlehnung an die Befunde beim Menschen wird auch beim CKCS eine Dysplasie des Os occipitale sowie ein vermindertes Volumen der hinteren Schädelgrube vermutet. Um diese Theorie zu beweisen folgen lineare und volumetrische Vermessungen der

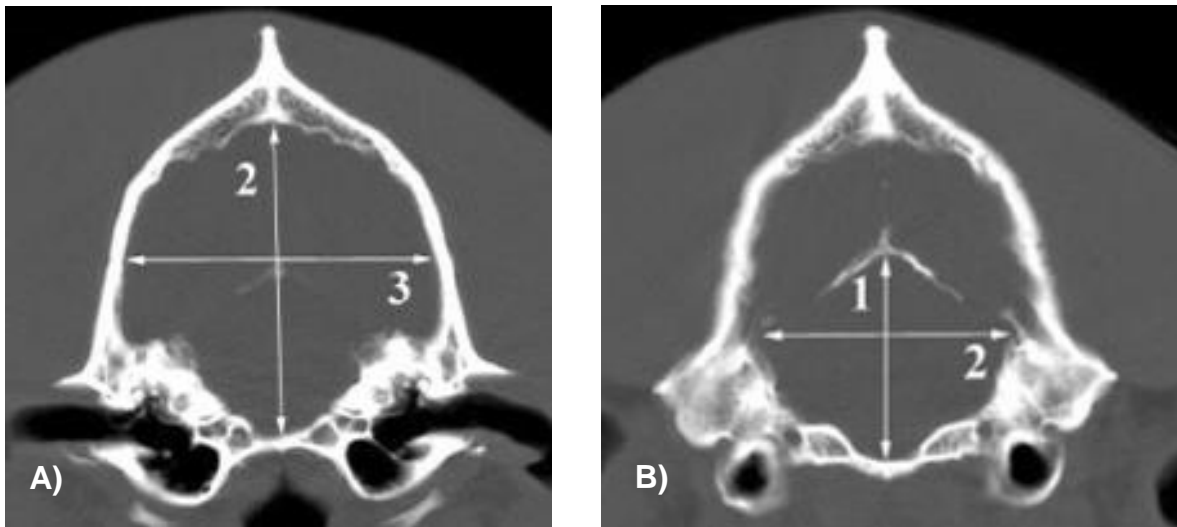


Abb.11: Computertomographie, Transversalschnitt durch den Schädel eines Hundes im Knochenfenster. A) Dimensionen der Schädelhöhle: 2 maximale Höhe der Schädelhöhle, 3 maximale Breite der Schädelhöhle; B) Dimensionen der kaudalen Schädelgrube 1 maximale Höhe der kaudalen Schädelgrube, 2 maximale Breite der kaudalen Schädelgrube (GARCÍA-REAL 2004).

Schädelhöhle durch diverse Autoren (GARCÍA-REAL et al. 2004, DEUTSCHLAND 2006, BIEL 2009, CARRERA et al. 2009, CARRUTHERS et al. 2009, DRIVER et al. 2010a+b, SCHMIDT et al. 2011).

Eine von GARCÍA-REAL und Mitarbeitern (2004) veröffentlichte Studie hat die Evaluierung morphometrischer Vermessungen der Schädelhöhle und der kaudalen Schädelgrube beim Hund mit Hilfe der Computertomographie zur Zielsetzung. Sie führen anhand von sagittalen und transversalen Schnitten sowohl lineare Messungen als auch Flächen- und Volumenberechnungen des Schädels durch (Abb.11).

Die statistische Auswertung umfasst das Verhältnis von Schädelhöhle zu hinterer Schädelgrube und kann eine signifikante Korrelationen zwischen dem Volumen der Schädelhöhle und dem Gewicht der Tiere zeigen sowie geschlechtsspezifische Unterschiede. In Bezug auf das Volumen der kaudalen Schädelgrube können die Autoren zudem zeigen, dass die kaudale Schädelgrube kleiner Hunderassen im Verhältnis zu der Größe der gesamten Schädelhöhle kleiner ist (GARCÍA-REAL 2004).

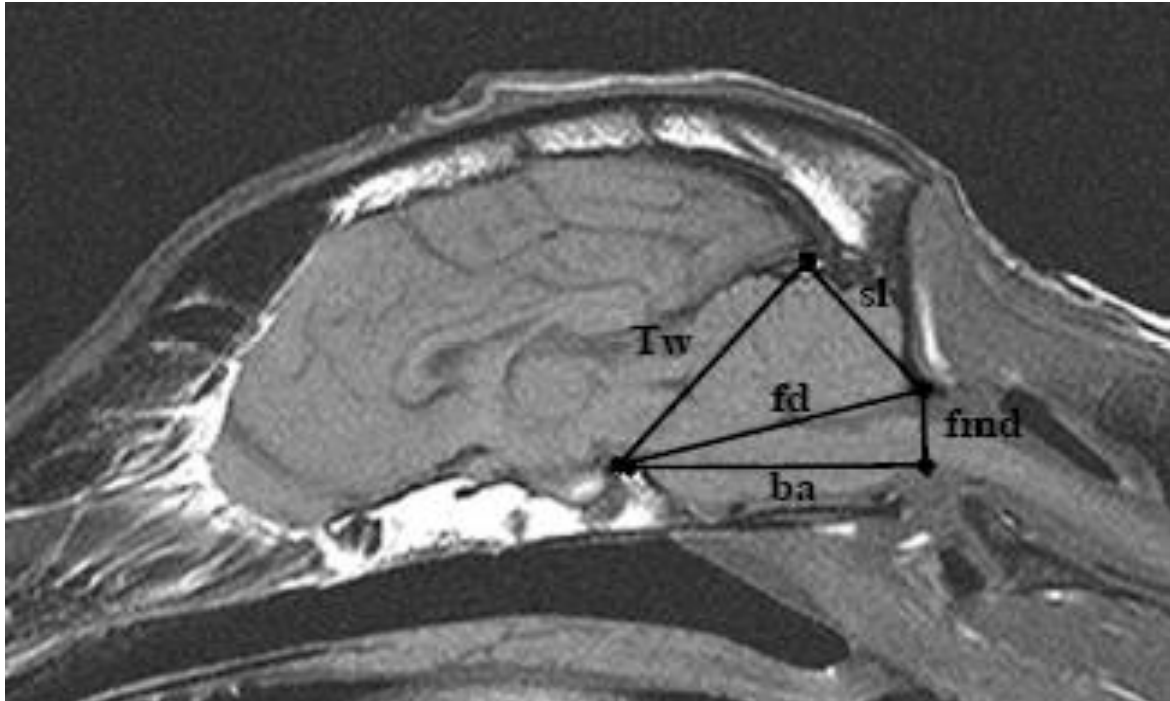


Abb.12: Magnetresonanztomographie, T1-gewichtete Sequenz. Sagittalschnitt durch das Gehirn eines Hundes, lineare Vermessung der hinteren Schädelgrube: tw: twinnings line, fd: Fossadurchmesser, ba: basaler Abstand, fmd: Foramen-magnum-Durchmesser, sl: Squamalänge (DEUTSCHLAND 2006)

Eine weitere Studie zur Vermessung der hinteren Schädelgrube beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) führt DEUTSCHLAND (2006) mit Hilfe von magnetresonanztomographischen Aufnahmen durch. Er untersucht insgesamt 77 CKCS und 32 Hunde anderer Rassen vergleichbarer Größe. Im Rahmen der Auswertung führt er lineare Messungen der hinteren Schädelgrube anhand von Sagittalschnitten durch und bestimmt zudem den Tentorium- und Hinterhauptswinkel in Anlehnung an Messungen, die KORGNES (1978) anhand von Röntgenbildern 67 humaner Patienten 1978 durchführte. Im Anschluss erfolgt zusätzlich eine lineare Vermessung des Kleinhirns (Abb.12). Hierbei können die Vermessungen der hinteren Schädelgrube keine Unterschiede zwischen dem CKCS und anderen Hunderassen feststellen (KORGNES 1978, DEUTSCHLAND 2006). CARRERA und Mitarbeiter untersuchen 2009 70 CKCS sowie 80 mesozephe Vergleichstiere, um den Zusammenhang zwischen den Dimensionen der hinteren Schädelgrube und der Häufigkeit magnetresonanztomographisch darstellbarer Veränderungen des okzipitalen Knochens beim CKCS darzustellen. Die zu untersuchenden Tiere werden in 4 Gruppen eingeteilt: Labrador Retriever, Spaniel (Englische Springer Spaniel und Cocker Spaniel), CKCS mit Syringomyelie

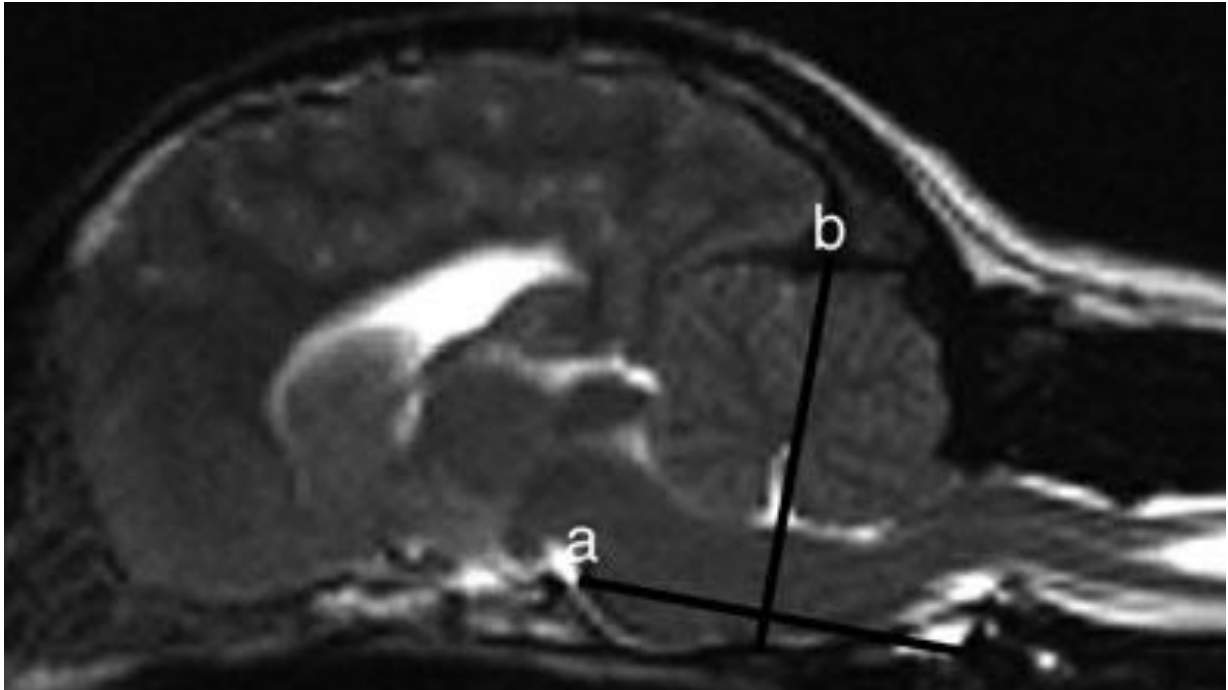


Abb.13: Magnetresonanztomographie, T2-gewichteter Sagittalschnitt durch das Gehirn eines Hundes. Bestimmung der Fläche der hinteren Schädelgrube mit Hilfe linearer Messungen der Länge (a) und der Höhe (b) der hinteren Schädelgrube (CARRUTHERS et al. 2009).

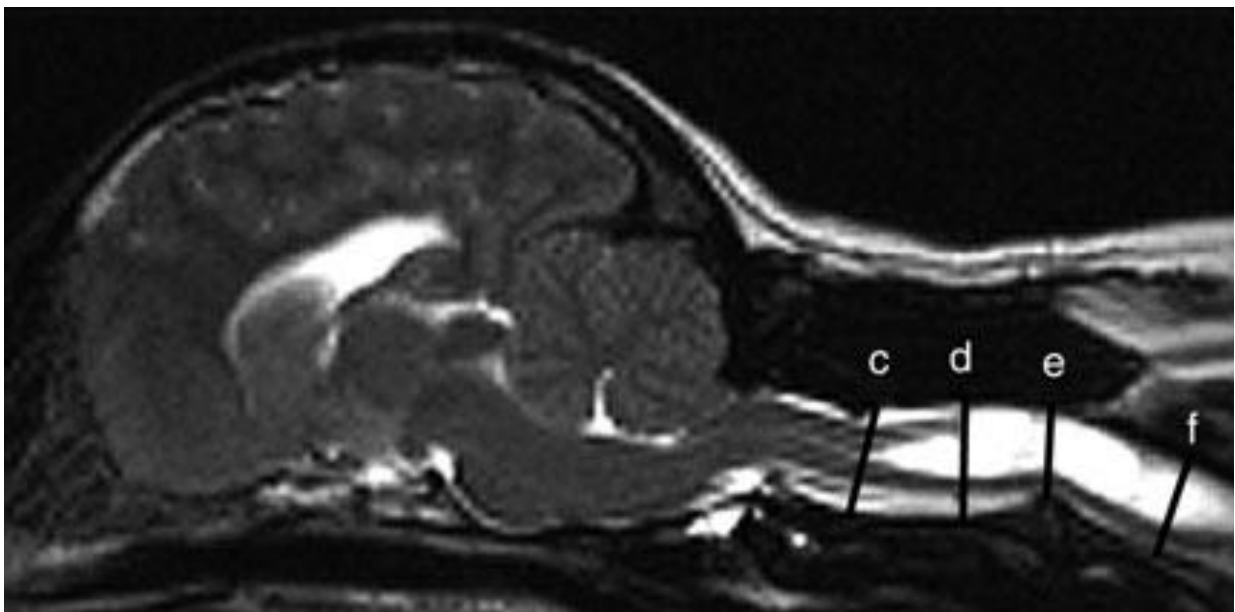


Abb.14: Magnetresonanztomographie, T2-gewichteter Sagittalschnitt durch das Gehirn und das zervikale Rückenmark eines Hundes. Bestimmung des zervikalen Wirbelkanaldurchmessers auf Höhe C1/2 (c), C2 (d), C2/3 (e) und C3 (f) mit Hilfe linearer Messungen (CARRUTHERS et al. 2009).

und CKCS ohne Syringomyelie. Von diesen Tieren werden midsagittale T2-gewichtete MRT-Bilder von Schädel und Halswirbelsäule angefertigt, mit Hilfe derer lineare sowie Winkel- und Flächenmessungen durchgeführt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass CKCS verglichen mit den mesozephalen Vergleichsgruppen eine kleinere Fläche der hinteren Schädelgrube aufweisen sowie geringere Werte bei den Längenmessungen der ventralen Fläche des Os okzipitale. Diese Unterschiede scheinen bei CKCS mit Syringomyelie größer zu sein. Bei allen CKCS kann eine abnormale Form des Os occipitale festgestellt werden (CARRERA et al. 2009).

CARRUTHERS et al. führen 2009 eine MRT-Studie an 85 CKCS durch, welche im Rahmen von Screeninguntersuchungen für die züchterische Verwendung vorgestellt werden. Im Folgenden wird die Fläche der hinteren Schädelgrube bestimmt. Hierfür wird die Länge der hinteren Schädelgrube als die Länge des Basiokzipitals definiert. Die Höhe der kaudalen Schädelgrube wird als Linie definiert welche zu der Länge der hinteren Schädelgrube einen rechten Winkel bildet (Abb.13). Mit Hilfe dieser Parameter kann der sogenannte „caudal fossa triangle“ bestimmt werden, welcher für die Fläche der hinteren Schädelgrube steht. Zudem erfolgt die Bestimmung der Dimensionen des Wirbelkanals auf Höhe des 1. bis 3. Halswirbels (C1-C3) (Abb.14).

Die Ergebnisse dieser Studie können zeigen, dass die Höhe der hinteren Schädelgrube sowie des Wirbelkanals auf Höhe C2/3 und C3 bei Hunden mit Syringomyelie signifikant größer ist. Ein Zusammenhang zwischen einer kleinen hinteren Schädelgrube, beziehungsweise einem kleinen Wirbelkanaldurchmesser und der Ausbildung einer Syringomyelie kann nicht festgestellt werden (CARRUTHERS et al. 2009).

Im Gegensatz zu den vorangegangenen Studien wird in der Studie von BIEL (2009) eine Volumenbestimmung der kaudalen Schädelgrube durchgeführt. In dieser Studie werden 40 CKCS und 25 Hunde anderer brachyzephaler Rassen magnetresonanz- und computertomographisch untersucht. Anhand der computertomographischen Aufnahmen können die Volumina der vorderen, mittleren und hinteren Schädelgruben bestimmt und das Verhältnis der absoluten Volumina als Volumenindex definiert werden (Abb.15).

Die Ergebnisse zeigen, dass zwischen den 3 Gruppen (CKCS mit (1), ohne (2) Syringomyelie, brachyzephale Kontrollgruppe (3)) kein signifikanter Unterschied im Volumenindex besteht. Folglich muss das Vorliegen einer Syringomyelie beim CKCS

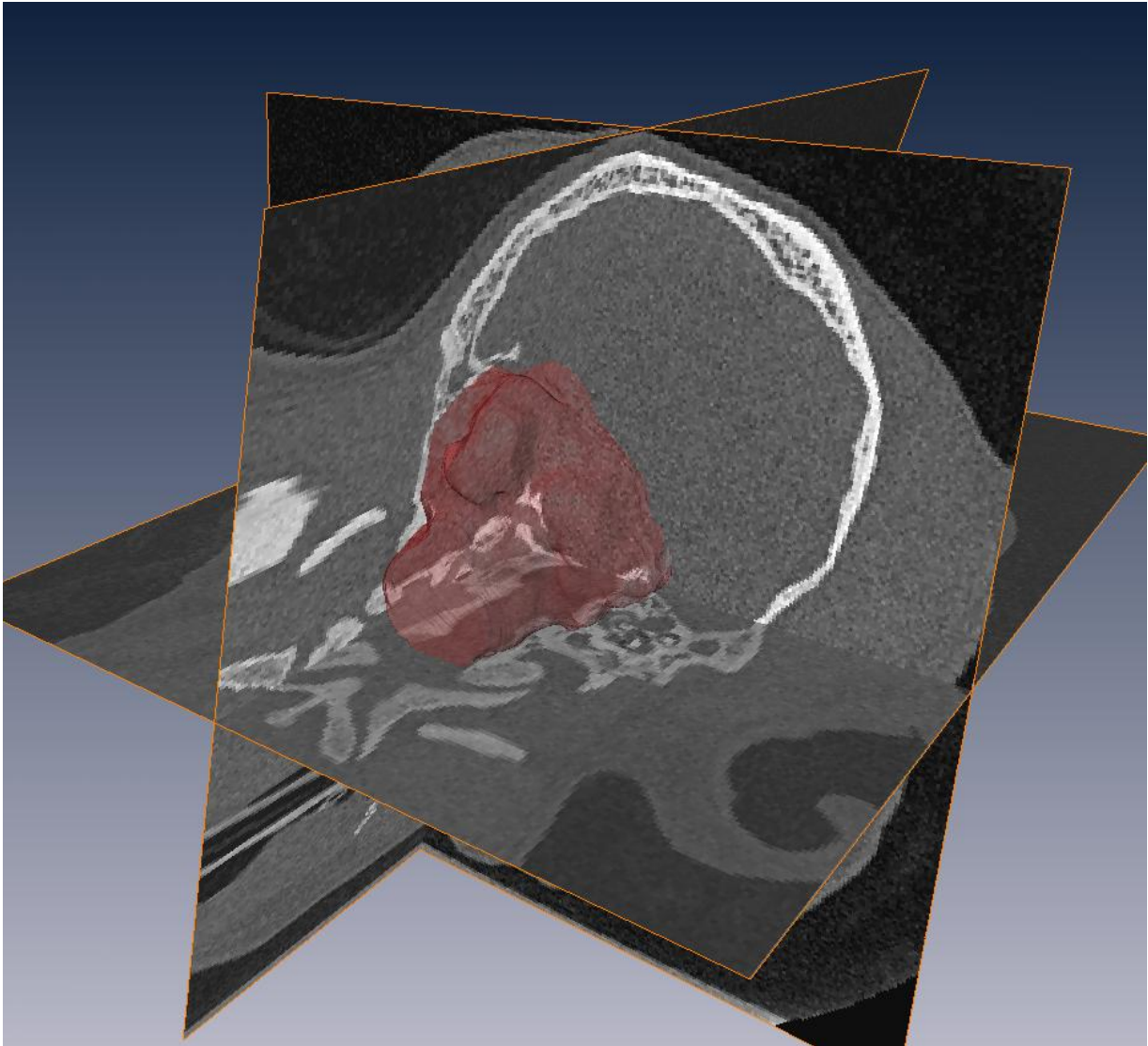


Abb.15: Dreidimensionale Rekonstruktion der hinteren Schädelgrube (rot) eines CKCS anhand von computertomographischen Aufnahmen mit Hilfe des Grafikprogrammes AMIRA® (BIEL 2009).

nicht zwingend mit einem reduzierten Volumen der hinteren Schädelgrube einhergehen (BIEL 2009). DRIVER et al. (2010a) untersuchen ebenfalls die Korrelation des Volumens der kaudalen Schädelgrube, des in ihr befindlichen Gehirnparenchyms und der Ventrikel zu dem Auftreten einer Syringomyelie. Die Untersuchungen erfolgen anhand magnetresonanztomographischer Aufnahmen von 59 CKCS mit einer Chiari-Malformation. Durch die Erstellung dreidimensionaler Bilder können die Volumina von Schädelhöhle, Parenchym und Ventrikel bestimmt werden sowie bei Vorhandensein der maximale Durchmesser der Syringomyelie (Abb.16). Die statistische Auswertung zeigt, dass CKCS mit einer Syringomyelie im Vergleich zu CKCS ohne Syringomyelie ein signifikant höheres Parenchym- und Ventrikelvolumen aufweisen. Auch die Weite der Syrinx steht in positiver Korrelation

zu dem Parenchym- und Ventrikelvolumen. Dagegen wird kein signifikanter Unterschied des Volumens der kaudalen Schädelgrube festgestellt. Die Autoren gehen davon aus, dass diese Zusammenhänge zwischen Ventrikel- und Syringgröße die Entstehungstheorie der Syringomyelie durch einen gestörten Liquorfluss unterstützen (DRIVER et al. 2010a).

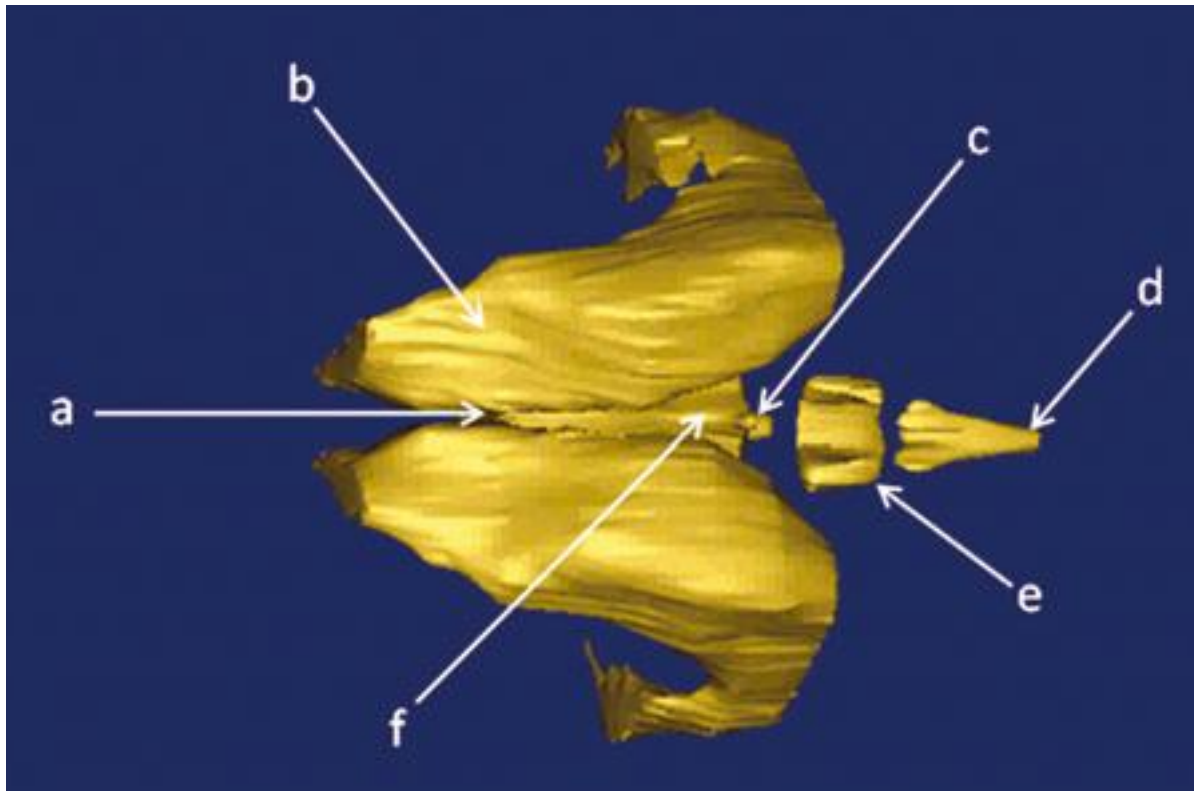


Abb.16: Dreidimensionale Rekonstruktion des Ventrikelsystems mit Hilfe transversaler magnetresonanztomographischer Aufnahmen. a = Foramen interventriculare, b = lateraler Ventrikel, c = Aquaeductus mesencephali, d = Zentralkanal, e = vierter Ventrikel, f = dritter Ventrikel (DRIVER et al. 2010a)

Wie im vorherigen Kapitel erwähnt wird des Weiteren mit Hilfe kranio-metrischer Messungen festgestellt, dass der CKCS nicht nur als brachycephale Rasse eingeordnet wird, sondern aufgrund der Längen-Breiten-Verhältnisse des Schädels sogar als extrem brachycephal charakterisiert werden kann. Die Studie von SCHMIDT et al. (2011) untersucht hierzu neben 60 CKCS auch 50 brachycephale Hunde anderer Rassen und 50 mesozephele Hunderassen. Mit Hilfe von dreidimensionalen Rekonstruktionen computertomographischer Bilder werden neben dem kraniofazialen Winkel (KFW) auch Längen- und Breitenmessungen des Schädels durchgeführt, welche im Anschluss zur Bildung diverser Indizes herangezogen werden. Diese Indizes ermöglichen eine Einordnung der Schädel-form

in dolicho-, meso- und brachyzephal. Die Ergebnisse zeigen, dass die Schädel der CKCS keine signifikanten Unterschiede zu der brachyzephalen Vergleichsgruppe aufweisen. Die einzige Abweichung von den Referenzangaben vorangegangener Studien kann bei der Untersuchung des KFW gefunden werden. Hier zeigen einzelne CKCS im Vergleich zu den Angaben von REGODON (1993) (KFW: 9-14°) höhere Werte (KFW: 4-18,5°), jedoch erreichen auch diese Tiere nicht den Bereich mesozephaler Hunderassen (KFW: 19-21°) (SCHMIDT et al. 2011).

Da ein vorzeitiger Schluss der Wachstumsfugen des Schädels als Ursache für morphologische Veränderungen im Zusammenhang mit der Brachyzephalie vermutet wird, untersuchen SCHMIDT et al. (2013) den Zeitpunkt des Fugenschlusses bei mesozephalen und brachyzephalen Hunden sowie dem CKCS im speziellen. Anhand magnetresonanztomographischer Aufnahmen werden die Synchondrosis sphenoccipitalis, intersphenoidalis und sphenothmoidalis beurteilt. Bei mesozephalen Hunden stellen sich die Fugen im 18. Lebensmonat noch geöffnet dar (Ausnahme 3 Hündinnen mit Fugenschluss um den 16.-17. Lebensmonat), der genaue Zeitpunkt des Fugenschlusses bei diesen Tieren bleibt ungeklärt. Bei den brachyzephalen Hunden findet der Fugenschluss durchschnittlich um den 11. Lebensmonat beim CKCS bereits 4 Monate früher statt. Es kann ein signifikanter Unterschied im Zeitpunkt des Fugenschlusses zwischen mesozephalen und brachyzephalen Hunden bzw. CKCS gezeigt werden (SCHMIDT et al. 2013).

2.3.2.4 Vermessung der Schädelbasis

Die meisten Studien, die sich mit der Schädelform beschäftigen, haben die Gesamtschädellänge mit anderen Schädeldimensionen verglichen. Möchte man jedoch herausfinden welche Anteile des Schädels die gesamte Schädelform beeinflussen, so ist die Verwendung der Gesamtschädellänge problematisch. Ursache hierfür ist die Tatsache, dass sich die Gesamtschädellänge aus der Länge des Viszero- und des Neurokaniums zusammensetzt, wobei ersteres in seiner Länge innerhalb der verschiedenen Spezies stark variiert (RADINSKY 1984).

Aufbauend auf seine Studien aus dem Jahre 1981 über „die Diversität der Schädelform bei modernen Karnivoren“ werden in der Studie von RADINSKY (1984) die Schädel von 62 verschiedenen Karnivorenspezies kranimetrisch untersucht.

Hierfür werden Messungen von 10 funktional wichtigen Aspekten der Schädelmorphologie durchgeführt und mit der Länge der basikranialen Achse verglichen.

Die basikraniale Achse definiert RADINSKY (1984) als Länge des Basiokziputs sowie des Basisphenoids. Das Präsphäenoid wird nicht mit einbezogen, da seine rostrale Grenze oft nicht darstellbar ist und die Länge von Basiokziput und Basisphenoid der Länge des Hirnstammes entspricht und somit als funktional bedeutsam eingestuft wird (RADINSKY 1984).

SGOUROS und Mitarbeiter fanden 2006 eine kleinere hintere Schädelgrube bei Kindern mit Chiari-Malformation und Syringomyelie. Bei Kindern, welche dagegen nur eine Chiari-Malformation aufwiesen, stellte sich die hintere Schädelgrube von normaler Größe dar (SGOUROS et al. 2006). Die Studie aus dem Jahr 2007 hat zum Ziel herauszufinden, ob bei Patienten mit Chiari-Malformation eine veränderte Geometrie der Schädelbasis vorliegt. Die Untersuchungsergebnisse bestätigten dies und deuten auf einen mesodermalen Defekt der gesamten Schädelbasis als Ursache hin. Ergebnisse zeigen, dass bei Kindern mit Chiari-Malformation Typ I ein Defizit im Wachstum der hinteren Schädelbasis besteht. Hierbei ist auch die vordere Schädelbasis betroffen, eine Tatsache, welcher bisher noch keine große Aufmerksamkeit geschenkt wurde. SGOUROS (2006) sieht es jedoch als schwer zu beurteilen an, ob diese Veränderungen sekundär zu dem Defekt der hinteren Schädelbasis entstehen oder ob sie Teil des primären Defektes sind.

SGOUROS (2007) nimmt an, dass das Wachstum der hypoplastischen Schädelbasis frühzeitiger abgeschlossen ist, sodass keine Änderungen mehr möglich sind, wobei das Wachstum der anderen Knochen noch fortschreitet (SGOUROS et al. 2007).

RUSBRIDGE et al. (2009) untersuchen eine Gruppe von 59 Brüsseler Griffon Hunden. Von 33 Hunden wird ein laterales Röntgen des Schädels angefertigt. Hierbei erfolgt die Lagerung so, dass sich die Bullae exakt überlagern. Für die Messungen werden die Bilder invertiert und so gefenstert, dass sich Bereiche mit der höchsten Knochendichte schwarz darstellen.

Als kranio-metrische Punkte dienen der rostralste Punkt des Os nasale (identifiziert über eine Änderung der Knochendichte), Bullae tympanicae, basiokzipitaler Knochen, Atlantookzipitalgelenk und die Region der okzipitoparietalen Naht (definiert als Zentrum des Gebietes dichten Knochens rostral des okzipitalen Kamms).

Auf Grundlage ihrer Messergebnisse stellen RUSBRIDGE et al. (2009) die Theorie auf, dass die Chiari-ähnliche Malformation beim Brüsseler Griffon mit einer Verkürzung des Basikraniums, einer Defizienz des supraokzipitalen Knochens und einem kompensatorischen Längenwachstum der anderen Knochen, besonders des Os parietale, einhergeht. Die Ursache ist in einer Kraniosynostose der okzipitoparietalen Naht und der Schädelbasisnähte zu suchen (RUSBRIDGE et al. 2009).

2.4. Chiari-Malformation

2.4.1 Chiari-Malformation beim Menschen

Die Chiari-Malformation zählt zu den dysraphischen Störungen und kann der Gruppe kraniospinaler Malformationen zugeordnet werden (SCHIJMAN 2004). Erstmals beschrieben wird dieses Krankheitsbild von dem österreichischen Pathologen Hans Chiari Ende des 19. Jahrhunderts, der bei der Obduktion von Kindern einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Hydrozephalus und Veränderungen des Kleinhirns feststellt (CHIARI 1891 und 1896). Ursprünglich unterteilt Chiari diese Missbildungen in 4 Typen. Typ I beschreibt eine Verlagerung der kaudalen Pole der Kleinhirntonsille in das Foramen magnum, ist jedoch ohne klinische Bedeutung. Typ II stellt dagegen eine komplexe Missbildung infolge einer neuroektodermalen Störung dar. Diese manifestiert sich bereits vor dem 3. Embryonalmonat und geht mit einer Hypoplasie der kaudalen Schädelgrube sowie einer Abflachung der Schädelbasis einher (KUNZE 1994, SCHIJMAN 2004). Es kommt zu einer Verlagerung und Kompression von Medulla oblongata, kaudaler Kleinhirnanteile sowie des kaudalen Abschnittes des 4. Ventrikels in den kranialen Anteil des zervikalen Spinalkanales. Häufig kann in diesem Zusammenhang ein Hydrozephalus internus beobachtet werden, sowie die Ausbildung einer Meningomyelozele. Typ III ist charakterisiert durch eine Verlagerung der Medulla oblongata nach kaudal sowie eine Kleinhirnherniation in eine okzipitale oder zervikale Meningozele. In etwa der Hälfte aller Fälle besteht zudem ein Hydrozephalus internus infolge einer Stenose des Aquaeductus mesencephali oder im Zusammenhang mit einer Dandy-Walker Malformation. Auch hier liegt eine neuroektodermale Entwicklungsstörung zugrunde (SCHIJMAN 2004). Die am seltensten beobachtete Form ist die Chiari-Malformation Typ IV. Bei dieser Form besteht eine Hypo- bis Aplasie der zerebellären Hemisphären und eine Missbildung der Pons, welche mit einer Deformation des Hirnstamms einhergeht. Infolgedessen kommt es zu einer Dilatation des vierten Ventrikels, der Cisterna magna und gelegentlich zur Ausbildung eines Hydrozephalus. Patienten mit diesen Veränderungen sind nur selten lebensfähig (KUNZE 1994, SCHIJMAN 2004).

Klinisch besteht eine große Vielfalt an Symptomen, durch welche sich die Erkrankung äußern kann. Häufig werden zunächst Fehldiagnosen wie Migräne, Fibromyalgie oder Multiple Sklerose gestellt (MILHORAT et al. 1999).

Das am häufigsten beschriebene Symptom (81%) ist ein starker, druckartiger Kopfschmerz, der auch als dumpf und anhaltend beschrieben wird und sich im subokzipitalen Bereich manifestiert, aber auch bis zum Scheitel in die Region der Orbita sowie zu Nacken und Schultern ausstrahlen kann. Ursache für diesen Schmerz ist vermutlich eine Irritation der Dura im Bereich der hinteren Schädelgrube (MILHORAT et al. 1999, STEINBOK 2004).

Desweiteren beschreiben 78% der Patienten einen retroorbitalen Druckanstieg, welchen sie als Schmerz empfinden, sowie eine Beeinträchtigung des Visus (verschwommenes Sehen, Blitze, Doppelsehen, Lichtempfindlichkeit) (MILHORAT et al. 1999). Visuelle Defizite (Oszillopsie) sind auch bei Hirnstammbeteiligung beschrieben. Weitere Symptome einer Hirnstammbeteiligung sind sensorineurale Taubheit, Sinusbradykardie, Synkopen und Schluckauf (STEINBOK 2004).

Weitere 74% der Patienten berichten von otoneurologischen Störungen welche sich durch Schwindel, Gleichgewichtsstörungen, Druckgefühl in den Ohren, Tinnitus und Hyperakusis manifestieren (MILHORAT et al. 1999).

Alle diese Symptome, insbesondere aber die Schmerzen, können durch körperliche Anstrengung, Valsalva Manöver oder Veränderung der Körperhaltung an Intensität zunehmen. Zu den Valsalva Manövern zählen Lachen, Niesen oder Husten, welche vermutlich die Impaktion der zerebellären Tonsillen im Bereich des Foramen magnum verstärken und so zu schweren, krampfartigen Schmerzen führen (STEINBOK 2004).

94% der Patienten mit einer bestehenden Syringomyelie zeigten Symptome im Sinne einer spinalen Dysfunktion. Hierzu zählen Muskelschwäche, Parästhesien, Hyperästhesie, Schmerzen und Spastizität. Unerwarteter Weise treten diese Symptome bei 66 % der Patienten ohne Syringomyelie in abgeschwächter Form ebenfalls auf. Die Entwicklung einer Skoliose bereits im Kindesalter findet sich bei 30% der Kinder mit Chiari-Malformation und Syringomyelie und ist häufig Grund für die Diagnosestellung des Erkrankungskomplexes (MILHORAT et al. 1999, STEINBOK 2004).

Desweiteren werden auch Lähmungen der Stimmbänder und der Zunge, Heiserkeit und nächtliche Apnoe beschrieben. Die Kompression der kaudalen Gehirnteile

kann zudem zu einer zerebellären Symptomatik mit Ataxie, Nystagmus und Sprachstörungen führen (STEINBOK 2004).

Patienten mit einer Syringomyelie zeigen neben Defiziten der kutanen Thermosensibilität im Bereich von Schultern und Händen auch Defizite der Wahrnehmung von Vibrationen. Desweiteren berichten sie von neuropathischen Schmerzen (73%), die spontan auftreten oder provoziert werden können durch Wärme, Kälte oder Berührungen. Die Schmerzen sind häufig brennend und tief und können anfallsartig auftreten (HATEM et al. 2010). Die Beeinflussung des Tractus corticospinalis kann im weiteren Verlauf zu einer Schwächesymptomatik bis hin zu einer Para- oder Tetraparese führen (FRIEDE und ROESSMANN 1976).

2.4.2 Chiari-ähnliche Malformation beim Hund

Im Zuge des zunehmenden Einsatzes moderner Diagnostikverfahren wird Ende der 90er Jahre der bis dorthin nur beim Menschen bekannte Krankheitskomplex der Chiari-Malformation auch beim Hund diagnostiziert. 1997 wird er erstmals beim Cavalier King Charles Spaniel diagnostiziert, es können jedoch auch andere kleine Toyrassen betroffen sein (RUSBRIDGE und KNOWLER 2003). Die Benennung der Veränderungen im Sinne einer Chiari-Malformation sowie die Ausbildung einer Syringomyelie sind beim Hund nicht einheitlich. Aufgrund der Analogie zur Chiari-Malformation Typ I orientierte man sich zunächst an dieser, es wird jedoch auch von einer okzipitalen Hypoplasie (RUSBRIDGE et al. 2000) oder einem kaudalen okzipitalen Malformationssyndrom gesprochen (DEWEY 2005). 2007 einigt man sich auf einer internationalen Konferenz über die Syringomyelie auf den Terminus Chiari-ähnliche Malformation und Syringomyelie (CM/SM) (CAPELLO und RUSBRIDGE 2007).

Das klinische Bild im Zuge der Veränderungen der Chiari-ähnlichen Malformation tritt meist zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 2. Lebensjahr auf. Prinzipiell können jedoch Hunde jeden Alters betroffen sein. Betroffen sind neben dem Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) andere kleine Toy-Rassen wie Zwergpudel, Malteser, Yorkshire Terrier, Mops, Chihuahua, West Highland White Terrier, Shi Tzu, Pekinese und Französische Bulldogge (BAGLEY et al. 1996, DEWEY 2005). Klassischerweise werden Patienten mit einer Chiari-ähnlichen Malformation aufgrund

einer Kratzsymptomatik im Hals- und Schulterbereich vorgestellt. Diese resultiert aus Parästhesien in den betroffenen Gebieten infolge einer Schädigung von Neuronen im Bereich des Dorsalhorns und Fasern des Tractus spinothalamicus (Abb.17). Meist zeigen die Tiere dieses Verhalten bei Aufregung, Zug am Halsband oder Berührung im Bereich des Halses und der Schulter. Andere Symptome, wie zum Beispiel Kopfschmerz, können beim Hund nicht gesehen werden.

Bei Voranschreiten der Erkrankung können zunehmend Neurone des Ventralhorns betroffen sein, infolgedessen es zu einer muskulären Schwäche, zervikalen Skoliose, bis hin zu einer Parese der Vordergliedmaßen kommen kann. Eine hochgradig ausgeprägte Syringomyelie mit Beteiligung der absteigenden Bahnen der weißen Substanz kann eine Paresesyndromatik der Hintergliedmaßen bedingen.

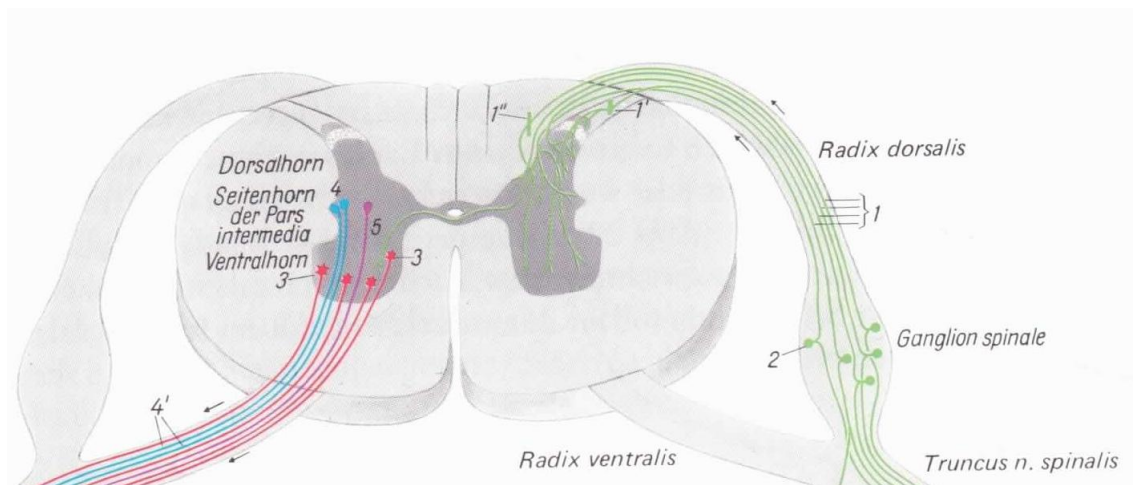


Abb.17: Querschnitt durch das Rückenmark mit Darstellung der funktionellen Anteile Dorsalhorn, Seitenhorn sowie Ventralhorn. Aus dem Dorsalhorn entspringt die Radix dorsalis welche zum Ganglion spinale zieht (NICKEL et al. 2004).

Ein weiteres wichtiges Symptom ist die Schmerzhaftigkeit, welche geringgradig sein kann, jedoch auch zu plötzlichem Aufschreien bei Berührung, Bewegung des Kopfes oder Aufregung führen kann (RUSBRIDGE 2000, RUSBRIDGE und KNOWLER 2003).

Die der Symptomatik zugrunde liegenden pathomorphologischen Veränderungen entsprechen in vielen Befunden der Chiari-Malformation Typ I des Menschen, bei der es infolge einer Unterentwicklung des Os occipitale und der kaudalen Schädelgrube

zu einer Herniation der Kleinhirntonsille und somit einer Obstruktion des Foramen magnum kommt (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004, DEWEY 2005). Jedoch bestehen neuromorphologische Unterschiede in Bezug auf die anatomischen Strukturen. Während bei Menschen eine Herniation der Kleinhirntonsille diagnostiziert wird, kommt es beim Hund dagegen zu einer Herniation des Vermis cerebelli und häufig auch des Hirnstamms (RUSBRIDGE et al. 2006, CAPELLO und RUSBRIDGE 2007). LU und Mitarbeiter finden beim CKCS in der Magnetresonanztomographie eine Verformung des Kleinhirns, welche vermutlich durch das Overcrowding der hinteren Schädelgrube bedingt ist. Eine signifikante Korrelation zwischen der Ausprägung der Herniation und den klinischen Symptomen können sie nicht feststellen (LU et al. 2003).

Die Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation sind definiert als ein vermindertes Volumen der kaudalen Schädelgrube mit einer Verlagerung des Kleinhirns sowie häufig des Hirnstammes nach kaudal in oder durch das Foramen magnum. Begleitend kann in vielen Fällen die Ausbildung einer sogenannten Syringomyelie beobachtet werden. Hierbei handelt es sich um flüssigkeitsgefüllte Hohlräume im Parenchym des Rückenmarks (Abb.18) (CAPELLO und RUSBRIDGE 2007).

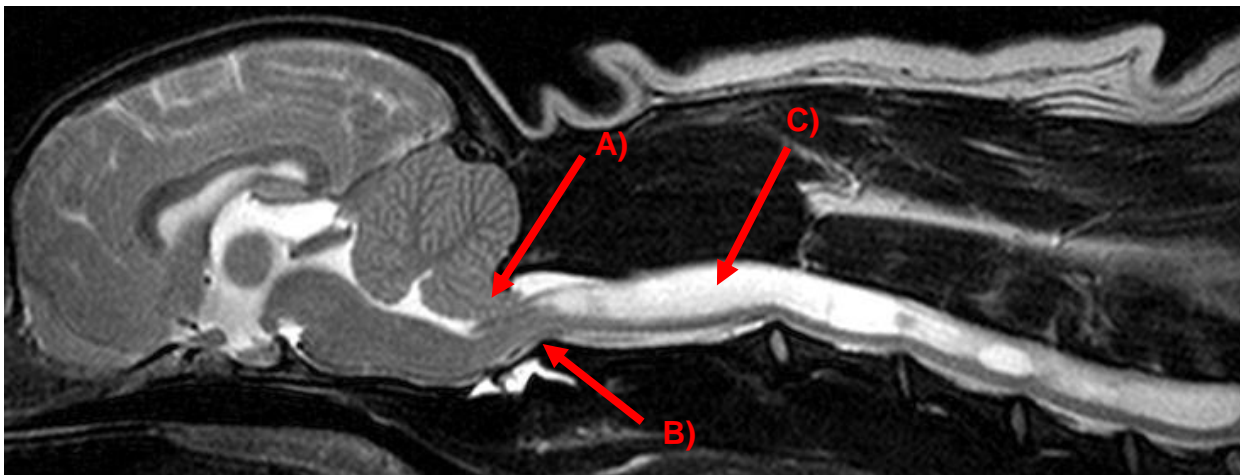


Abb.18: T2-gewichteter Sagittalschnitt in der MRT durch das Gehirn und die Halswirbelsäule eines CKCS mit A) Kleinhirnherniation, B) Abknickung der Medulla oblongata, C) hochgradiger Syringomyelie im Bereich des Zervikalmarks im Rahmen einer Chiari-ähnlichen Malformation (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Mit Hilfe der Magnetresonanztomographie können diese pathomorphologischen Veränderungen bildlich dargestellt werden. Die Magnetresonanztomographie gilt heute als Mittel der Wahl zur Diagnosestellung einer Chiari-ähnlichen Malformation, sowie der Syringomyelie (DEWEY 2005). Häufig kann begleitend eine Dilatation des Ventrikelsystems im Sinne eines Hydrozephalus internus diagnostiziert werden (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004).

Als weniger aufwendiges Diagnostikverfahren stellt die Sonographie bei Neugeborenen mit Syringomyelie und anderen kongenitalen Rückenmarkserkrankungen eine häufig angewandte Methode dar (ZIEGER et al. 1988). In einer Studie von SCHMIDT et al. (2008) wird gezeigt, dass die okzipitale sonographische Untersuchung des zervikomedullären Überganges auch beim Hund einfach zu handhaben ist und eine Möglichkeit zur Verlaufskontrolle des Vorschreitens der Erkrankung beim juvenilen Tier darstellt (SCHMIDT et al. 2008). Als weitere Diagnostikmöglichkeiten stehen die Computertomographie sowie die radiologische Myelographie zur Verfügung (KIRBERGER und WRIGLEY 1993, KIRBERGER et al. 1997, CHURCHER und CHILD 2000, RUSBRIDGE et al. 2000), welche jedoch im Vergleich zur Magnetresonanztomographie eine geringere Sensitivität aufweisen. Mittels der Computertomographie besteht zwar die Möglichkeit große intramedulläre Hohlräume darzustellen, jedoch kann keine Aussage über eine mögliche Kommunikation mit dem Ventrikelsystem getroffen werden. Desweiteren benötigt die Darstellung kleinerer Hohlräume eine Kontrastmittelaufnahme (LEE et al. 1985).

Die Pathogenese der gefundenen Veränderungen im Rahmen einer Chiari-ähnlichen Malformation ist noch nicht vollständig geklärt, so dass die Meinungen der Autoren auseinander gehen. In Anlehnung an den Menschen vermutet man zunächst eine zu kleine hintere Schädelgrube, deren Ursache in einer durch eine Insuffizienz des paraxialen Mesoderms hervorgerufenen Dysplasie des Os occipitale zu suchen ist (VEGA et al. 1990, STOVNER et al. 1993, RUSBRIDGE et al. 2000, CERDA-GONZALEZ et al. 2009). CERDA-GONZALEZ und Mitarbeiter (2009) beschreiben Veränderungen des kraniozervikalen Überganges beim CKCS als häufig, jedoch finden sie in ihren Untersuchungen die Kleinhirnherniation und okzipitale Dysplasien nicht zwangsläufig zusammen mit einer Syringomyelie. Auffällig ist, dass das Volumen der hinteren Schädelgrube bei betroffenen CKCS nicht kleiner ist als bei

gesunden CKCS, jedoch das Verhältnis von hinterer Schädelgrube zu dem Volumen der gesamten Schädelhöhle bei betroffenen CKCS signifikant kleiner ist (CERDA-GONZALEZ et al. 2009). CARRERA und Mitarbeiter (2009) untersuchen 70 CKCS sowie eine Kontrollgruppe von 80 mesozephalen Hunden und finden beim CKCS eine kleinere hintere Schädelgrube sowie ein deformiertes Os occipitale im Vergleich zu den mesozephalen Hunden. Diese Veränderungen stellen sich schwerwiegender dar bei CKCS mit einer Syringomyelie (CARRERA et al. 2009). Weitere Studien auf Basis computer- und magnetresonanztomographischer Untersuchungen können jedoch ein verkleinertes Volumen der hinteren Schädelgrube beim CKCS nicht bestätigen (DEUTSCHLAND 2006, BIEL 2009, DRIVER et al. 2010a). Es kann weiter gezeigt werden, dass der CKCS zwar eine kleinere hintere Schädelgrube aufweist als mesozephale Hunde (Labrador Retriever), dies jedoch vermutlich nicht prädisponierend für eine Chiari-ähnliche Malformation ist, da andere kleine Hunderassen, bei welchen keine Chiari-ähnliche Malformation auftritt, ebenfalls ein kleineres Volumen aufweisen (CROSS et al. 2009). CROSS und Mitarbeiter (2009) können weiter feststellen, dass der CKCS im Vergleich zum Labrador Retriever proportional das gleiche Parenchymvolumen in der hinteren Schädelgrube besitzt. Dies ist bei den anderen kleinen Vergleichsrassen nicht der Fall. CROSS (2009) führt die Ursache auf ein Missverhältnis der Volumina von vorderer und hinterer Schädelgrube zum Gehirnparenchym zurück. Somit stellen diese Erkenntnisse eine mögliche Erklärung für das *Overcrowding* der hinteren Schädelgrube dar und unterstützen die Theorie einer Insuffizienz des paraxialen Mesoderms, aber auch ein prämaturer Fugenschluss der Schädelbasis kommt in Betracht (CROSS et al. 2009). Aufgrund der Häufung des Auftretens der Syringomyelie bei älteren CKCS vergleichen DRIVER und Mitarbeiter (2010a+b) CKCS mit Chiari-ähnlicher Malformation älter 5 Jahre als Kontrollgruppe mit CKCS mit Chiari-ähnlicher Malformation und/oder Syringomyelie im Alter von bis zu 2 Jahren. Diese Studie kann zeigen, dass die hintere Schädelgrube bei CKCS mit Chiari-ähnlicher Malformation und/oder Syringomyelie signifikant kleiner ist. Zudem stellen sie ein *Overcrowding* infolge eines erhöhten Parenchymvolumens, proportional zur hinteren Schädelgrube, in Zusammenhang mit dem Auftreten der Syringomyelie fest (DRIVER et al. 2010a+b).

Bereits rasch nach der Entdeckung zeigt sich beim Cavalier King Charles Spaniel, dass die Chiari-ähnliche Malformation innerhalb der Rasse weit verbreitet ist

(RUSBRIDGE und KNOWLER 2003). Wie bei vielen Rassen, welche auf eine geringe Anzahl an Tieren zurückgehen, besteht beim Cavalier King Charles Spaniel eine geringe genetische Variation. Diese hat sich in den vergangenen 20 Jahren durch die Selektion auf bestimmte Fellfarben zusätzlich minimiert. Die Ursache hierfür liegt in der rezessiven Vererbung der Fellfarben „Ruby“ (rot), „Tricolor“ (schwarz-braun-weiß), sowie „Blenheim“ (rot-weiß). Lediglich der Erbgang für die Färbung „Black and Tan“ (schwarz-braun) erfolgt dominant (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004). Ein Zusammenhang zwischen der Fellfarbe und dem Auftreten der Syringomyelie wurde vermutet, konnte jedoch nicht bestätigt werden (LEWIS et al. 2010). Eine weitere Problematik ergibt sich aus dem Versuch das Vorkommen der innerhalb der Rasse weit verbreiteten Mitralklappen-Insuffizienz mit Hilfe eines Zuchtprogrammes zu minimieren. Die Selektion auf Zuchttiere ohne Herzerkrankung führte zu einer weiteren Verkleinerung des Genpools (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004). In einer 2003 von RUSBRIDGE und KNOWLER durchgeführten Studie zeigte sich eine höhere Inzidenz der Syringomyelie in bestimmten Familien und Zuchtlinien, sodass es sehr wahrscheinlich ist, dass es sich um einen erblichen genetischen Defekt handelt. So tauchen im Pedigree betroffener Tiere 4 Zuchttiere auf, die alle auf eine Zuchthündin aus den 50er Jahren zurückgehen (RUSBRIDGE und KNOWLER 2003).

Eine weitere Studie von RUSBRIDGE und KNOWLER aus dem Jahr 2004 unterstützt die Hypothese, dass das Auftreten der Syringomyelie rezessiv vererbt wird. Am häufigsten kann das Auftreten bei den Farbschlägen „Blenheim“ und „Ruby“ beobachtet werden. Im Rahmen dieser Studie wird gezeigt, dass die Chiari-ähnliche Malformation zwar bei fast jedem Cavalier King Charles Spaniel nachweisbar ist, das klinische Bild jedoch durch den genetischen Pool beeinflusst wird. Die Intensität der Erkrankung scheint zudem von Generation zu Generation zuzunehmen (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004). Daher liegt die Vermutung nahe, dass es sich bei der Entstehung der Chiari-ähnlichen Malformation auch beim Hund um einen Gendefekt handelt. Ein Defekt in der Hox-Gen-Gruppe, welche vor allem auch für die Entwicklung des Os occipitale verantwortlich ist, könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen. Bei transgenen Mäusen können bei Mutationen Missbildungen des Os occipitale, des Basisphenoids sowie des Atlas nachgewiesen werden (McLAIN et al. 1992, CATALA 1999). Eine weitere Genfamilie, die beim Menschen in der Entstehung der Chiari-Malformation bedeutsam ist, ist die sogenannte Pax-

Familie. Die Gene der Pax-Familie sind an der Entwicklung des zervikookzipitalen Überganges beteiligt (WILTING et al. 1995, SPEER et al. 2000). Jedoch handelt es sich bei diesen Theorien zum derzeitigen Zeitpunkt lediglich um Vermutungen, da die genetische Grundlage der Entstehung der Chiari-ähnlichen Malformation beim Hund noch nicht geklärt ist und bisher keine Beweise für einen Zusammenhang mit den oben genannten Genfamilien erbracht wurden.

2.5 Syringomyelie

2.5.1 Definition

Ollivier D'Angers führt 1827 den Begriff *Syrinx* für zystische Hohlräume im Rückenmark ein. Das Wort stammt aus dem Griechischen und bezeichnet Hohlräume tubulärer Form. Die Bezeichnung Syringomyelie leitet sich von dem Begriff *Syrinx* ab und setzt sich aus diesem und dem Begriff *Myelos* (griechisch: Mark) zusammen (KLEKAMP 2002, LEVINE 2004).

Einige Autoren unterscheiden intramedulläre Zysten in Syringomyelie, Hydromyelie oder Myelomalazie. Desweiteren findet man auch Kombinationen dieser Begriffe wie Syringohydromyelie oder Hydrosyringomyelie (KLEKAMP 2002). Der Begriff Hydromyelie hingegen bezeichnet die Ansammlung von Flüssigkeit innerhalb eines erweiterten Zentralkanales im Rückenmark, wobei manche Autoren diese auch als mit dem 4. Ventrikel „kommunizierende“ Syringomyelie bezeichnen (MILHORAT et al. 1995, BAGLEY et al. 2000). Desweiteren muss eine Unterscheidung erfolgen in Syringomyelien mit einer Verbindung zum Zentralkanal und jene, welche im Parenchym ohne Verbindung zum Zentralkanal bestehen. Letztere stehen in der Regel in Zusammenhang mit einem vorangegangenen Rückenmarkstrauma (Trauma, Infarkt, Blutung, Myelitis) (MILHORAT et al. 1995).

Die in der *Syrinx* befindliche Flüssigkeit weist eine ähnliche oder identische Zusammensetzung auf wie der Liquor cerebrospinalis oder die extrazelluläre Flüssigkeit im Rückenmarksparenchym (KLEKAMP 2002). Als Auskleidung des Hohlraumes können Ependymzellen gefunden werden (MILHORAT et al. 1995, KLEKAMP 2002).

2.5.2 Pathophysiologie der Entstehung der Syringomyelie

Das Vorkommen einer Syringomyelie ist meist mit einer extramedullären Läsion auf Höhe des Foramen magnum verbunden, häufig im Rahmen einer Chiari Malformation (LEVINE 2004). MORIWAKA und Mitarbeiter können mit ihrer 1995 in Japan durchgeführten Studie bei etwa 50 Prozent aller Patienten mit einer Syringomyelie eine Chiari-Malformation feststellen (MORIWAKA et al. 1995). Andere Pathologien auf Höhe des Foramen magnum umfassen zum Beispiel die Dandy-Walker-Malformation, eine Arachnoiditis, Trauma, subarachnoidale Blutungen, extramedulläre Tumore (häufig Meningiome) und skeletale Deformationen. In diesen Fällen befindet sich die Syringomyelie hauptsächlich im Bereich des Zervikalmarks, kann sich jedoch je nach Schweregrad auch auf kaudale Rückenmarksabschnitte erstrecken. Bei Läsionen im Bereich von Brust- und Lendenwirbelsäule kommt es auch auf dieser Höhe zu einer Hohlrumbildung (KLEKAMP et al. 1997).

Diverse vermutete Ursachen für die Ausbildung einer Syringomyelie im Rahmen einer Chiari-ähnlichen Malformation konnten von verschiedenen Autoren ausgeschlossen werden (LODERSTEDT et al. 2011). Hierzu zählen Lage und Gestalt von Atlas und Axis (STALIN et al. 2008), die Weite des Spinalkanales der kranialen Halswirbelsäule, die Winkelung zwischen 2. und 3. Halswirbel (CARRUTHERS et al. 2009), die Herniation von Kleinhirngewebe und eine okzipitale Dysplasie (CERDA-GONZALEZ et al. 2009). Entgegen der Befunde in der Humanmedizin konnte für den Hund auch ein vermindertes Volumen der hinteren Schädelgrube als Ursache ausgeschlossen werden (SGOUROS et al. 2006, BIEL 2009).

Die Entstehung der Syringomyelie ist noch nicht vollständig geklärt, sodass über die Jahrzehnte eine Vielzahl von Entstehungstheorien entwickelt worden sind. Ein Theorie, welche über längere Zeit anerkannt wurde, ist die hydrodynamische Theorie von GARDNER (1965). GARDNER (1965) geht von einer Abflussstörung des Liquor cerebrospinalis im Bereich des Foramen magnum aus. Er beschreibt, dass nicht ein Anstieg des mittleren Druckes der Ventrikelflüssigkeit zu einer Syrinxbildung führt, sondern der wiederholte „waterhammer effect“. Dieser entsteht durch die Übertragung der Pulswelle des Plexus choroideus auf das Ventrikelsystem. Infolgedessen kommt es zu einer Dilatation des Zentralkanals (GARDNER 1965).

CHANG und NAKAGAWA bauen im Jahre 2003 auf die Theorie von GARDNER auf und stellen die Hypothese auf, dass die Zisterna magna eine Pufferfunktion inne hat und von rostral an kommende Pulswellen des Liquor cerebrospinalis (CSF) ausgleicht. Liegen Veränderungen im Sinne einer Chiari-Malformation vor, kann diese Funktion nicht mehr aufrechterhalten werden und es kommt zum Anstieg des Druckes auf die Wand des Zentralkanals, wodurch die Ausbildung einer Syringomyelie forciert wird (CHANG und NAKAGAWA 2003). Im Zuge weiterer Forschungen kamen CHANG und NAKAGAWA 2004 zu dem Schluss, dass eine Obstruktion des Subarachnoidalraumes zu einem relativen Anstieg des Druckes innerhalb des Rückenmarkparenchyms führt und so ein Druckgradient distal der Blockade entsteht. Die wiederholte Ausbildung dieses Druckgradienten führt zu einem Austritt von Liquor cerebrospinalis in das Rückenmarkparenchym und infolgedessen zur Ausprägung einer Syringomyelie (CHANG und NAKAGAWA 2004).

Ein weiterer Erklärungsansatz ist die „pressure dissociation“ Theorie von WILLIAMS (1969). Auch er geht von einer Verbindung zwischen 4. Ventrikel und der Syringomyelie aus, im Sinne einer kommunizierenden Syringomyelie. WILLIAMS (1969) beschreibt, dass physiologischer Weise eine venöse Ausdehnung in das Neurokranium stattfindet. Diese Dehnung kann aufgrund der Plastizität der spinalen Strukturen ausgeglichen werden indem Liquor cerebrospinalis in den Spinalkanal und wieder zurück fließen kann, ohne dass es zu pathologischen Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie kommt. Besteht, zum Beispiel durch das Vorliegen einer Chiari Malformation, ein Defekt der intrakraniellen Drainage in den Subarachnoidalraum, so bedingt die venöse Kompression einen Druckanstieg intrakraniell, im Zentralkanal und in der Syrinx, da der Liquor cerebrospinalis durch die Blockade der Verbindung zwischen spinalem Subarachnoidalraum und den intrakraniellen Strukturen leichter in rostrale Richtung fließen kann. Der Rückfluss nach kaudal ist dagegen erschwert, sodass der Druck im spinalen Subarachnoidalraum niedrig bleibt. Eine solche venöse Volumenzunahme findet zum Beispiel im Rahmen des sogenannten Valsalva-Manövers statt, welches bei körperlicher Anstrengung oder Betätigung der Bauchpresse entsteht. Bestehen diese Druckdifferenzen über einen längeren Zeitraum, so kommt es zu einer Progression der kommunizierenden Syringomyelie (WILLIAMS 1969).

1972 erweitern BALL und DAYAN die pressure dissociation Theorie von WILLIAMS. Sie stimmen der Erklärung zu, dass der Liquor cerebrospinalis bei einem intraabdominalen Druckanstieg (im Zuge eines Valsalva-Manövers) nicht nach kranial fließen kann, jedoch legen sie eine andere Ursache zu Grunde. BALL und DAYAN (1972) postulieren, dass der Liquor cerebrospinalis durch die Virchow-Robin'schen Räume in das Rückenmarksparenchym gepresst wird, wodurch es bei einem längeren Bestehen einer subarachnoidalen Abflussstörung zur Ansammlung von Liquor cerebrospinalis und anderen Substanzen (z.B. Blut) führt. Dies kann die ähnliche Zusammensetzung der Syrinxflüssigkeit, im Vergleich mit Liquor cerebrospinalis, erklären (CROMPTON 1964, McLONE et al. 1971, BALL und DAYAN 1972).

Eine neuere Theorie wird von OLDFIELD et al. 1994 publiziert. OLDFIELD (1994) geht davon aus, dass die Ursache für die Ausbildung der Syringomyelie in einem intrakraniellen Druckanstieg zu suchen ist, welcher von der Systole des Herzens abhängig ist. Infolgedessen kommt es zu einer Verdrängung des Liquor cerebrospinalis in den spinalen Subarachnoidalraum. Liegt eine Chiari Malformation mit Herniation von Kleinhirngewebe vor, so kommt es zur Übertragung dieser Pulswelle auf die Kleinhirntonsillen, welche sich im kardialen Rhythmus kolbenartig bewegen und so die Pulswelle im Subarachnoidalraum verstärken. Diese Pulsation zieht den Austritt von Liquor in perivaskuläre und interstitielle Räume nach sich. Die Progression der Syringomyelie erklärt sich durch eine abrupte Kompression des Rückenmarks aufgrund der Druckwirkung der systolischen Pulswelle (OLDFIELD et al. 1994). Diese Theorie kann unterstützt werden durch die Beobachtungen von RENNELS und Mitarbeitern (1985), welche zeigen konnten, dass Meerrettich-Peroxidase im Liquor cerebrospinalis zügig in die Virchow-Robin'schen Räume eindringt und diese Penetration von der systolischen Pulsation des Liquor cerebrospinalis abhängig ist (RENNELS et al. 1985). Auch STOODLEY und Mitarbeiter (1999) können diese Theorie mit Hilfe von einer tierexperimentellen Studie an Ratten bestätigen (STOODLEY et al. 1999).

Nachdem sich alle vorangegangenen Theorien als nicht vollständig erklärend erwiesen haben, stellt LEVINE 2004 einen weiteren Erklärungsansatz vor. LEVINE (2004) postuliert, dass es bei einer Blockade des Subarachnoidalraumes zu einem transient höheren Druck des Liquor cerebrospinalis oberhalb als der Blockade, als unterhalb dieser kommt. Desweiteren bezieht sich LEVINE (2004) auf

Veränderungen des transmuralen venösen Druckes in Abhängigkeit von Valsalva-Manövern und des kardialen Zyklus, was eine Dilatation unterhalb und ein Kollabieren spinaler Gefäße oberhalb der Blockade begünstigt. Diese Veränderungen üben eine mechanische Belastung auf das Rückenmark aus, insbesondere unterhalb der Läsion. Infolgedessen kommt es zu einer Beeinträchtigung der Blut-Rückenmark-Schranke, was eine Ultrafiltration kristalloider Liquor cerebrospinalis-Bestandteile erlaubt und die Akkumulation einer proteinarmen Flüssigkeit im Parenchym nach sich zieht. Diese Theorie entspricht neuropathologischen Befunden der Syringomyelie sowie dem Druck und der Zusammensetzung der in der Syrinx befindlichen Flüssigkeit (LEVINE 2004).

Die von GREITZ (2006) aufgestellte "intramedullary pulse pressure theory" geht davon aus, dass die Entstehung der Syringomyelie durch einen erhöhten Pulsdruck im Rückenmark bedingt wird. Im Gegensatz zu der bisher allgemein akzeptierten Ansicht es handle sich bei dem Inhalt der Syrinx um Liquor cerebrospinalis nimmt GREITZ (2006) an, dass diese Flüssigkeit extrazellulären Ursprungs ist.

GREITZ (2006) beschreibt, dass die Ausdehnung der Syrinx als Folge eines Anstieges des Pulsdrucks im Rückenmark bei gleichzeitig geringerem Druck im Subarachnoidalraum entsteht und die daraus resultierende Druckdifferenz zur Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit im Parenchym führt.

Als physikalische Grundlage seiner Theorie bezieht sich GREITZ (2006) auf das Bernoulli Gesetz, welches besagt, dass ein lokaler Anstieg der Fließgeschwindigkeit in einem verengten Kanal zu einem Abfall des Flüssigkeitsdruckes führt. Dieses Phänomen wird auch als Venturi-Effekt bezeichnet (Abb.19).

Bei Vorliegen einer Chiari-Malformation I sind der systolische Pulsdruck des Liquor cerebrospinalis sowie die Abwärtsbewegung der Kleinhirntonsillen deutlich erhöht. Infolgedessen kommt es zu einer erhöhten Fließgeschwindigkeit des Liquor cerebrospinalis. An Engstellen im Verlauf des Liquorflusses, wie zum Beispiel dem zervikomedullären Übergang, kommt es entsprechend dem Bernoulli Gesetz zu einem Abfall des Flüssigkeitsdruckes. Diese Druckdifferenz hat eine Saugwirkung auf das Rückenmarksparenchym, infolge derer sich das Rückenmark während der Systole ausdehnt (GREITZ 2006).

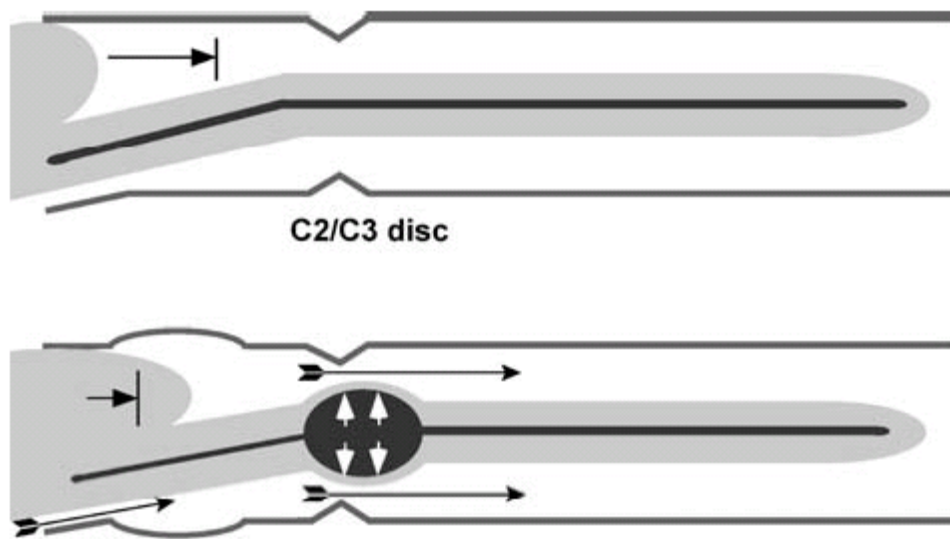


Abb.19: Schematische Darstellung des Liquorflusses bei einem Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) mit Chiari-ähnlicher Malformation (CM) (Rusbridge et al. 2006). Die Bewegung des Kleinhirns nach kaudal bedingt eine systolische Pulswelle des Liquor cerebrospinalis (CSF) kaudal des Foramen magnum. Da der Druck im eingengten Subarachnoidalraum nicht weitergeleitet werden kann, entsteht eine schockartige Druckwelle auf das Rückenmarksparenchym (oben).

Die Erhöhung des intraspinalen Druckes im Verhältnis zum subarachnoidalen Druck erzeugt eine Erweiterung des Zentralkanals und infolgedessen Ansammlungen extrazellulärer Flüssigkeit. An Engstellen (z.B. Intervertebralspalt C2/3) entsteht durch den Venturi-Effekt eine zusätzliche Saugwirkung auf das Parenchym, dies erklärt weshalb eine Syringomyelie meist kaudal einer Engstelle im Wirbelkanal entsteht (unten) (RUSBRIDGE et al. 2006).

Die Pulsdruck-Theorie ermöglicht so eine Erklärung, weshalb die Entstehung einer Syringomyelie im Rahmen einer Chiari Malformation I an jeder beliebigen Stelle des Rückenmarks möglich ist (GREITZ 2006, RUSBRIDGE et al. 2006). Desweiteren ermöglicht sie ein besseres Verständnis der Beobachtung, dass sich als Vorstufe der Syringomyelie bei einigen Patienten zunächst eine sogenannte Präsyrix bildet. Hierbei handelt es sich um eine Ansammlung extrazellulärer Flüssigkeit in Form eines Ödems im Rückenmarksparenchym, welches sich noch zurückbilden kann (FISCHBEIN et al. 1999, JOSEPHSON et al. 2001).

Aufgrund der noch nicht vollständig geklärten Entstehung der Syringomyelie beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) haben HU et al. (2012) in einer Studie die histopathologischen Veränderungen des Rückenmarks beim CKCS mit Syringomyelie untersucht. Sie beschreiben spongiforme degenerative Veränderungen mit Nekrose von Neuronen und Wallerscher Degeneration.

Desweiteren bestehen Veränderungen des Ependyms und des perivaskulären Gewebes. Sie stellen die Theorie auf, dass sich die Syringomyelie infolge einer Zerstörung der Integrität des Ependyms und einer begleitenden vaskulären Hypertrophie ausbildet. Im Vergleich der symptomatischen und asymptomatischen CKCS zeigen sich deutliche Unterschiede. Bei den Symptomträgern finden sie eine klar abgegrenzte Syrinxbildung infolge einer verstärkten Fibrose sowie Gliaproliferation, wogegen die asymptomatischen CKCS spongiforme und ödematöse Veränderungen aufweisen (HU et al. 2012). Der Zusammenhang zwischen der Gliaprofliferation und der Stärke der Symptomatik lässt sich durch die Entstehung neuropathischer Schmerzen infolge der Zytokinausschüttung aktivierter Gliazellen erklären (LEDEBOER et al. 2005, JI et al. 2006, HU et al. 2012).

2.5.3 Symptome

Das Hauptsymptom der Syringomyelie sind Schmerzen, welche intermittierend und schwierig zu lokalisieren sein können. Meist ist diese Schmerzhaftigkeit der Halswirbelsäule zuzuordnen. Im Zuge der Anamnese berichten Besitzer von einer Verschlechterung nach einer längeren Liegephase, einer Beeinflussung durch Temperaturextreme, Aufregung oder Veränderungen der Körperhaltung der Tiere. Die Tiere können eine Berührungsempfindlichkeit im Bereich des Kopfes, Halses, der Schulter oder des Sternums zeigen. Zusätzlich zeigen sie häufig ein einseitiges Kratzen dieser Regionen. Meist besteht dabei kein Hautkontakt. Einige Tiere, speziell jüngeren Alters, entwickeln zusätzlich eine Skoliose (RUSBRIDGE et al. 2000). Die Ursache dieser Skoliose kann durch einen unilateralen Verlust propriozeptiver Informationen erklärt werden, welcher zu einer Abbiegung des Halses weg von der Läsion führt (VAN BIERVLIET et al. 2004).

Die Schmerzhaftigkeit kann zum einen durch die Beeinträchtigung des Liquorflusses, zum anderen durch eine Zerstörung von Rückenmarksparenchym (infolge der Syringomyelie) erklärt werden. Weitere neurologische Defizite können sich in Form einer Schwäche der Vordergliedmaßen und Muskelatrophie (infolge einer Beeinträchtigung des Ventralhorns), Ataxie und Schwäche der Hintergliedmaßen (Beeinträchtigung der weißen Substanz oder der Lendenwirbelsäule) äußern (RUSBRIDGE et al. 2000).

Die ersten klinischen Symptome infolge einer Syringomyelie im Rahmen einer Chiari-ähnlichen Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) treten in der Regel zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr auf. Hunde mit hochgradigen Läsionen werden häufig vor dem 2. Lebensjahr vorgestellt (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004).

Das Voranschreiten der Erkrankung ist variabel. Einige Hunde zeigen lediglich eine Tendenz zum Kratzen. Geringgradige Schmerzen und neurologische Defizite im Sinne einer Parese entwickeln sich nur langsam oder bleiben aus. Andere Tiere wiederum können einen schwereren Verlauf zeigen und entwickeln massive Defizite innerhalb von 6 Monaten nach dem Auftreten erster Symptome. Andere Patienten können trotz einer ausgeprägten Syringomyelie symptomlos sein (LU et al. 2003). Für den CKCS kann gezeigt werden, dass eine positive Korrelation zwischen Syrinxweite und Schmerzen besteht. Dies gilt vor allem wenn die Syrinx asymmetrisch geformt ist und eine Beteiligung des Dorsalhorns besteht (RUSBRIDGE et. al. 2007).

2.5.4 Züchterische Aspekte beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS)

Der aufkommende Einsatz der Magnetresonanztomographie (MRT) in der Veterinärmedizin Mitte der 90er Jahre ermöglichte die Diagnosestellung der Syringomyelie (SM) am lebenden Patienten. Die erste Beschreibung der Erkrankung beim CKCS erfolgte 1997 und sollte daher nicht als neue Erkrankung angesehen werden, sondern entspricht den neuen Diagnosemöglichkeiten von ZNS-Erkrankungen in der Veterinärmedizin (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004).

2006 wurden in einer Zusammenkunft von Veterinärneurologen zu einer Arbeitsgruppe Zuchtrichtlinien für den CKCS erstellt, welche eine Dezimierung der Prävalenz der Syringomyelie beim CKCS zum Ziel hatten (CAPELLO und RUSBRIDGE 2007). Den Erfolg dieser Richtlinien haben KNOWLER und Mitarbeiter 2011 rückblickend betrachtet und Überlegungen zu einer Verbesserung dieser Strategien angestellt (KNOWLER et al. 2011).

Für eine vorausschauende Verpaarung ist die Kenntnis über den SM-Status der Zuchtpartner unerlässlich. Dies erfordert eine magnetresonanztomographische

Untersuchung, wird jedoch erschwert durch asymptomatische Verläufe der Erkrankung und die Problematik, dass die Tiere Symptome zwischen dem 5. Lebensmonat und dem 3. Lebensjahr entwickeln können und das Durchschnittsalter bei der Diagnosestellung einer Syringomyelie 3,4 Jahre beträgt (2,5-4,3 Jahre) (RUSBRIDGE et al. 2005, KNOWLER et al. 2011, PARKER et al. 2011). Zuchttiere werden häufig (46,9 Prozent) vor dem 2,5. Lebensjahr untersucht und im jungen Alter zur Zucht eingesetzt. Infolge des späten Einsetzens der Syringomyelie bei einigen Tieren, bedeutet dies jedoch, dass der eigentliche Syringomyelie-Status erst bekannt wird, wenn die Tiere bereits zur Zucht eingesetzt worden sind (KNOWLER et al. 2011). Die Prävalenz der Syringomyelie bei CKCS älter als sechs Jahre beträgt 70 Prozent und bei CKCS im ersten Lebensjahr 25 Prozent (PARKER et al. 2011).

Das optimale Alter für die magnetresonanztomographische Untersuchung der Zuchttiere auf die Syringomyelie beträgt 36 Monate (PARKER et al. 2011). Aufgrund der Progression sollten Zuchttiere jedoch ab dem 5. Lebensjahr eine Kontrolluntersuchung erhalten (KNOWLER et al. 2011).

Die Ergebnisse dieser Studie von KNOWLER (2011) zeigen, dass für eine möglichst hohe Zahl syringomyelie-freier Würfe ein Elternteil im jungen Alter als syringomyelie-frei untersucht worden sein muss, im optimalen Fall beide Elternteile. Wird ein syringomyelie-betroffener Hund eingesetzt, zum Beispiel aufgrund der Gefahr einer Verengung des Genpools, so sollte der Partner ein älterer syringomyelie-freier Hund (5 Jahre und älter) sein. Die Nachzucht aus dieser Verpaarung sollte magnetresonanztomographisch untersucht werden und mit syringomyelie-freien Partnern gekreuzt werden (KNOWLER et al. 2011). Eine aktuelle Studie, welche die Heritabilität der Syringomyelie beim CKCS untersucht, konnte eine Heritabilität von 0,3 ($\pm 0,15$ Standardabweichung) für die Syringomyelie feststellen. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass eine Selektion auf Syringomyelie realisierbar ist (LEWIS et al. 2010).

2.6. Computertomographie

Die Computertomographie ist ein röntgenologisches Verfahren, welches die Erstellung transversaler Schichtaufnahmen, sogenannter Computertomogramme, ermöglicht (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999).

Seit Godfrey N. Hounsfield den ersten Computertomographen (CT) entwickelte, welcher 1971 erstmals im Atkinson-Morley Hospital in Wimbledon eingesetzt wurde, hat sich die Computertomographie rasch zu einer der wichtigsten Techniken in der radiologischen Diagnostik entwickelt. Hounsfield setzt den Computertomographen zunächst zur Untersuchung des Schädels ein, jedoch wird bereits 1974 der erste Ganzkörper-Computertomograph in Betrieb genommen. Die grundlegenden technischen Entwicklungen waren bereits wenige Jahre später abgeschlossen und erst mit Einführung der Spiraltechnik in den 90er Jahren gibt es einen erneuten Entwicklungsschub, der neue diagnostische Ansätze ermöglicht. Seit Ende der 90er Jahre findet die Multidetektortechnik ihren Einsatz vor allem zur nicht-invasiven Diagnostik des Herzens und der Koronararterien und stellt somit einen wichtigen Fortschritt auf diesem Gebiet dar (PROKOP et al. 2006).

2.6.1 Computertomograph

Der Computertomograph (CT) setzt sich aus mehreren Komponenten zusammen:

- Gantry
- Patientenlagerungstisch
- Hochspannungsgenerator
- Rechner
- Bedienpult
- optional zusätzliche Workstations (Bildbearbeitung)

Die Gantry umfasst die Röntgenröhre, die Detektoren, das Lichtvisier und die Bewegungsmechanik. Aufgrund ihrer tunnelförmigen Öffnung ist ein Vorschub des Patiententisches in ihr Inneres möglich. Die Röntgenröhren und die Detektorleiste laufen in einem Drehkranz und rotieren kontinuierlich um den Patienten (Abb.20) (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999, SCHWARZ und SAUNDERS 2011). Eine Schicht repräsentiert die X-Y-Ebene, mit der X-Achse horizontal und der

Y-Achse vertikal. Die 3. Dimension stellt die Z-Achse dar, welche sich entlang des Patiententisches orientiert (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Die von der Röntgenröhre gesendete Strahlung wird durch parallele Kollimation zu einem dünnen Fächer geformt, welcher die Schichtdicke definiert (PROKOP et al. 2006). Anschließend wird die Röntgenstrahlung von den parallel laufenden Detektoren aufgefangen. Meist handelt es sich um Hochdruck-Ionisationskammern, die mit dem Edelgas Xenon gefüllt sind. Die Röntgenröhren sind Drehanodenröhren und arbeiten mit einer Spannung von bis zu 150 kV (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999).

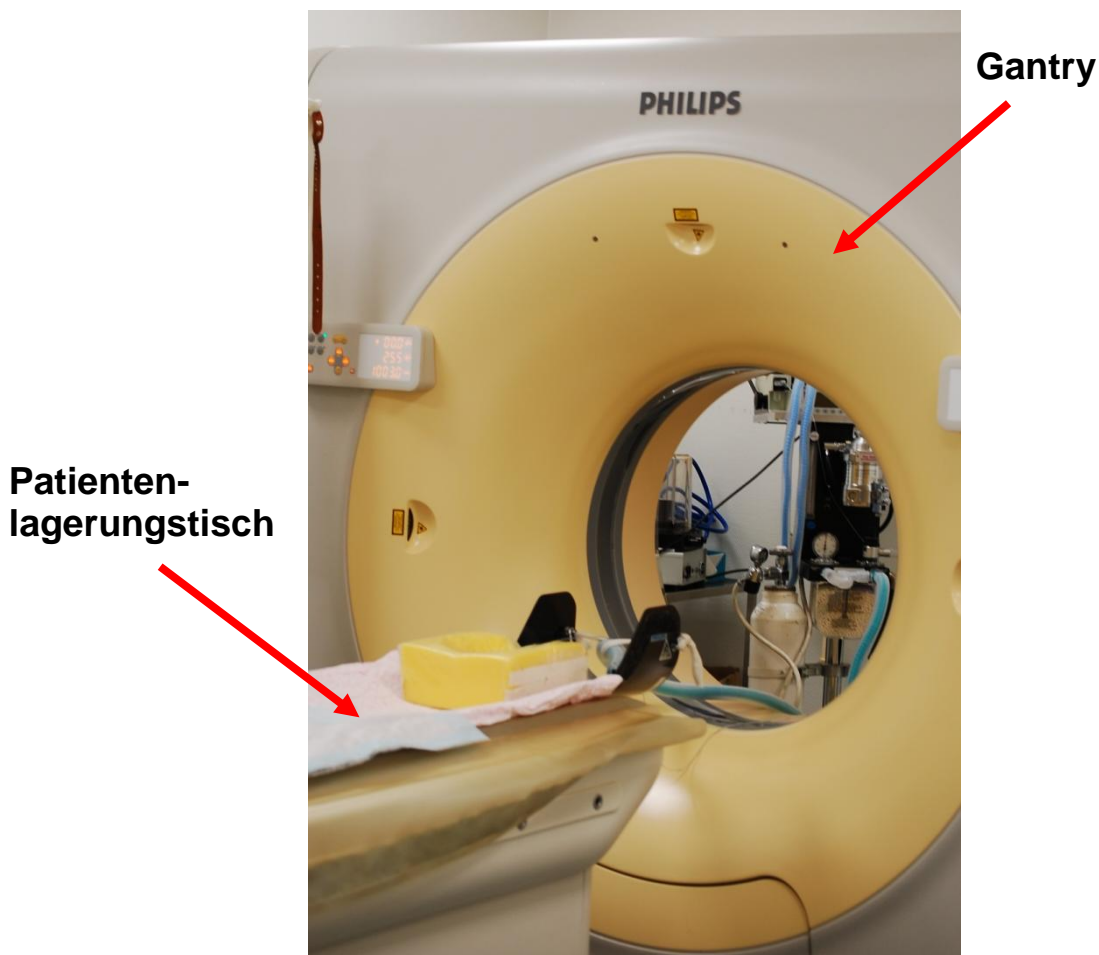


Abb.20: Computertomograph der Firma Philips. Gantry, welche Röntgenröhre und Detektoren beherbergt und Patientenlagerungstisch abgebildet, welcher nach Lagerung des Patienten für die Untersuchung in die Gantry gefahren wird (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Die Detektorsysteme dienen zur Aufzeichnung der einfallenden ionisierenden Strahlen. Der Dektector agiert in 2 Schritten. Zunächst erfolgt die Aufnahme des einfallenden Röntgenphotons über röntgensensitive Detektorelemente, im 2. Schritt die Transformation des Photons in ein korrespondierendes elektrisches Signal, welches verstärkt und schließlich in ein digitales Signal umgewandelt wird (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Der Patientenlagerungstisch ist höhenverstellbar und es sind Bewegungen in der Horizontalen möglich. Desweiteren ist eine Gantry-Kippung um die x-Achse von bis zu 30° für schräge Schnitte möglich. Dies ist jedoch mit Einführung der Multislice-Geräte in den Hintergrund getreten, da nun angulierte Schichten auch retrospektiv aus einem 3-D-Datenvolumen berechnet werden können (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Während der Aufnahmen erfolgt die Steuerung des Tischvorschubs durch den Rechner automatisch. Die Hochfrequenzgeneratoren der Computertomographen sind mit dem Aufnahmesystem direkt verbunden und die Zuführung des Stromes erfolgt über Schleifringe der Röhre (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999).

Sämtliche Bedienvorgänge und Abläufe werden durch den Rechner gesteuert. Über ihn erfolgt die Erfassung der Messdaten, Speicherung der Rohdaten sowie Bildrekonstruktion und -verarbeitung. Für eine kurze Rekonstruktionszeit werden Rechner mit einer hohen Leistungsfähigkeit benötigt. Das Bedienpult befindet sich röntgenstrahlensicher abgeschirmt außerhalb des Raumes, in der sich die Gantry befindet und ermöglicht die Eingabe von Daten und Steuerungsbefehlen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999, SCHWARZ und SAUNDERS 2011). Zusätzliche Workstations ermöglichen nach Abschluss der Untersuchung die Beurteilung und Weiterverarbeitung der gewonnenen Daten (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

2.6.2 Computertomographie-Geräte

Die ersten beiden Generationen von Computertomographie-Geräten (CT) werden bereits in den 70er Jahren durch Scanner der 3. und 4. Generation abgelöst, welche bis heute im Gebrauch sind (PROKOP et al. 2006).

Das Funktionsprinzip der Scanner der 3. Generation beruht darauf, dass Röntgenröhre und Detektor synchron um den Patienten rotieren, wobei der Detektorkranz die gesamte Breite des Röntgenfächers abdeckt und so den gesamten Patienten erfassen kann (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011). Zu Beginn zeigten sich bei den Geräten der 3. Generation sogenannte Ringartefakte, welche jedoch inzwischen aufgrund moderner Technik nicht mehr von Bedeutung sind. Aufgrund dieser Ringartefakte wurden Geräte der 4. Generation entwickelt (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Die Geräte der 4. Generation besitzen einen stationären Detektorkranz, der den gesamten Durchmesser der Scanneröffnung ausfüllt, nur die Röhre rotiert um den Patienten. Jeder Detektor stellt hier seinen eigenen Referenzdetektor dar, sodass die Entstehung von Ringartefakten verhindert wird. Beide werden als sogenannte Rotationssysteme bezeichnet (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Aufgrund einer besseren Unterdrückung der Streustrahlung bei Geräten der 3. Generation wird diese Technologie bei derzeitigen Multidetektorsystemen eingesetzt und hat Scanner der 4. Generation in den Hintergrund verdrängt. Zudem werden weniger Detektorelemente benötigt, was eine Kostenersparnis mit sich bringt (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011). Vor dem Hintergrund die Untersuchungen zu beschleunigen, wird Anfang der 80er Jahre ein Prototyp mit 28 Röhren entwickelt („dynamic spatial reconstructor“). Dieser kann bis zu 240 aneinander grenzende Schichten mit einer Umdrehung umfassen, hat sich jedoch nicht durchgesetzt. Selbiges gilt für die Elektronenstrahl-Computertomographie. Durchgesetzt haben sich hingegen die Spiral- und Multidetektor-Computertomographie. In ihrer technischen Weiterentwicklung wird dennoch auf ältere Techniken wie den Einsatz multipler Röhren zurückgegriffen (PROKOP et al. 2006).

2.6.3 Bilderrekonstruktion

Die Bildrekonstruktionszeit stellt das Zeitintervall zwischen der Messung und der Bilddarbietung dar und ist stark abhängig von der Leistung des Rechners (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999)

Die Rekonstruktion der aufgezeichneten Daten beginnt mit einer Vorverarbeitung um Schwankungen des Detektorsystems auszugleichen und Aufhärtungseffekte zu korrigieren (Logarithmierung und Aufhärtungskorrektur). Anschließend erfolgt eine Umwandlung der Signalintensitäten in Röntgenschwächungswerte, welche die Computertomographie-Rohdaten (CT) darstellen und dem Rechner zugeführt werden. (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999, PROKOP et al. 2006) Während der Untersuchung wird jedes Schichtbild separat an einer speziellen Lokalisation erfasst. Dies kann retrospektiv nicht mehr verändert werden (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Die Bildrekonstruktion beginnt mit der Definition des interessierenden Bildausschnittes, dem sogenannten „field of view“ (FOV). Hierzu wird jeder Strahl, der von einer Röhre zu einem Detektor verläuft, für die Rekonstruktion herangezogen. Werden für jeden einzelnen Punkt alle durch diesen Punkt hindurch verlaufenden Strahlen übereinander projiziert (Rückprojektion), so erhält man ein Bild des durchstrahlten Objektes. Dieses ist zunächst noch eine unscharfe Darstellung. Aus diesem Grund wird eine kantenbetonende mathematische Filterung mehrerer zusammengefasster Strahlen durchgeführt (sogenannte Faltung). Aus der Rückprojektion der gefilterten Schwächungsprofile entsteht ein scharfes Bild. Die Art der Filterung wird bestimmt durch den sogenannten Faltungskern, einen Rekonstruktionslogarithmus, welcher die Ortsauflösung und das Bildrauschen definiert, sodass die rekonstruierten Schichten zwischen weich- und hochauflösend variieren (PROKOP et al. 2006)

Zur Berechnung wird das Körperquerschnittsbild in eine Rekonstruktionsmatrix mit Quadraten (Bildpunkte, Pixel) aufgeteilt. Diese Bildmatrix enthält zwischen 256x256 und 1024x1024 Pixel. Die räumliche Ausdehnung der einzelnen Pixel senkrecht zur Körperoberfläche werden als Volumenelemente (Voxel) bezeichnet und ergeben sich aus der Tatsache, dass jede CT-Schicht eine definierte Dicke besitzt. Die Größe des Voxels ergibt sich aus der Matrixgröße, dem gewählten Bildausschnitt (FOV) und der Schichtdicke (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999, PROKOP et al. 2006).

Zur Bildrekonstruktion wird primär das FOV aus den Rohdaten rekonstruiert. Die Größe des Feldes wird in der Regel in Millimetern angegeben. Für die Bildwiedergabe werden die Dichtewerte in Graustufen umgesetzt. Die so erstellte Hounsfieldskala repräsentiert die Dichtewerte der einzelnen Voxel. Hierfür wird bei der Rekonstruktion jedem Voxel ein Zahlenwert zugeordnet, welcher ein Maß für die Röntgenschwächung μ in diesem Voxel darstellt (Hounsfield-Einheit (HE)).

Als Referenzwert gilt die Dichte von Wasser, welche mit einem Wert von 0 HE festgelegt ist. Die Skala beginnt bei -1000 HE für Luft, nach oben hin ist sie unbegrenzt. Abgesehen von Fett, eiweißarmer Flüssigkeit und frischem Blut, existieren keine charakteristischen Werte für Weichteilgewebe. Knochengewebe weist Werte bis zu 3000 HE auf (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999, PROKOP et al. 2006).

Da das menschliche Auge nur eine begrenzte Anzahl an Graustufen (ca. 40-100) unterscheiden kann, wird der gesamte Umfang der Hounsfield-Skala einer Grauskala von weiß bis schwarz zugeordnet, damit Strukturen mit geringem Dichteunterschied weiterhin differenziert werden können. Es wird nur ein Teil der Skala dargestellt, diesen bezeichnet man als „Fenster“, welches sich durch seine Weite und Lage (Level) definiert. Die Weite bestimmt den Bildkontrast, die Lage die Helligkeit. Ein engeres Fenster führt zu einer verbesserten Darstellung kontrastarmer Strukturen, da eine Kontrastanhebung stattfindet. Dagegen bedingt ein weites Fenster eine Kontrastreduktion und eine verbesserte Darstellung von Strukturen mit stark differierenden Hounsfield-Werten (z.B. Knochen, Lungenparenchym). Die Lage beeinflusst die Bildhelligkeit, sodass durch ein niedrigeres Level das Bild heller wird und somit Strukturen wie das Lungenparenchym besser sichtbar werden. Ein höheres Fensterlevel stellt dagegen Strukturen mit hoher Dichte wie Knochen oder kontrastierte Gefäße in einem dunkleren Bild besser dar (PROKOP et al. 2006).

2.6.4 Multislice-Computertomographie

Der Vorteil sogenannter Multislice-Computertomographie-Scanner (Multislice-CT, Multidetektor, Mehrschicht) ist, dass mehrere parallele Detektorzeilen gleichzeitig ausgelesen werden können, was eine Verringerung der Schichtdicke, Erhöhung der Scanlänge und oft auch Reduktion der Scandauer ermöglicht. Sie ermöglicht zudem eine dreidimensionale Datenerfassung mit beinahe identischer Auflösung in allen Raumachsen (PROKOP et al. 2006).

Das Abtastprinzip funktioniert über zwei oder mehr parallele Detektorzeilen, welche gleichzeitig Rohdaten erfassen können. Die Röntgenröhre beschreibt hierbei einen helikalen Weg um den Patienten. Diese Technik findet sich bereits bei den ersten Scannern der 70er Jahre, wird jedoch erst 20 Jahre später bei den 2-Zeilen-Spiral-Computertomographie-Scannern wieder aufgegriffen. Hierbei wird die Scangeometrie von Geräten der 3. Generation mit einer simultan rotierenden Röntgenröhre verwendet (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Es stehen Geräte mit bis zu 256 Zeilen zur Verfügung. Die Leistung dieser Systeme zeichnet sich zudem durch eine höhere Rotationsgeschwindigkeit aus, sodass ein 4-Zeilen-Scanner eine Rotationszeit von nur 0,5 Sekunden aufweisen kann (PROKOP et al. 2006, SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Das Verhältnis zwischen Tischvorschub und gewählter Schichtdicke während einem Röhrenumlauf bezeichnet man als Pitch-Faktor. Der Kollimator-Pitch ist definiert als das Verhältnis der Detektor-Pitch zu der Anzahl an Detektorreihen bei einem Multislice-CT. Der Pitch-Faktor beeinflusst die Strahlendosis des Patienten, die Scandauer und die Bildqualität. Ein hoher Pitch-Faktor vermindert die Scan-Dauer und reduziert somit Bewegungsartefakte. Klinisch verwendet man in der Regel einen Pitch von 1-1,5 (SCHWARZ und SAUNDERS 2011).

Die Vorteile im klinischen Alltag bedeuten durch die kürzere Abtastdauer reduzierte Bewegungsartefakte, geringeres Kontrastmittelvolumen und die Möglichkeit der Perfusionsbildgebung. Die längeren Untersuchungsabschnitte und dünnere Schichten ermöglichen eine optimale Darstellung von Knochenstrukturen, 3-D Bildgebung und die Möglichkeit der CT-Angiographie (PROKOP et al. 2006).

3. Eigene Untersuchungen

3.1 Material und Methoden

3.1.1 Patientengut

Im Rahmen dieser Studie wurden 107 Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) untersucht. Die Patienten wurden im Zeitraum von 2006 bis 2011 in der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt.

3.1.2 Vorbereitung

Vorbereitend erfolgte bei allen Hunden eine präanästhetische Untersuchung, im Rahmen derer zusätzlich der neurologische Status erfasst wurde.

Die Sedation für die Schnittbildverfahren erfolgte intravenös mit 0,5mg/kg KM Diazepam und 4mg/kg KM Propofol. Die Erhaltung der Narkose während der magnetresonanztomographischen Untersuchung erfolgte mit einem Sauerstoff-Isofluran-Gemisch.

Für die computer- und magnetresonanztomographischen Untersuchungen wurden die Patienten in Brust-Bauchlage gelagert. Die Vordergliedmaßen wurden nach kranial vorgestreckt. Die symmetrische Positionierung erfolgte mit Hilfe von Lagerungshilfen aus Schaumstoff sowie Sandsäcken (Abb.21).



Abb.21: CKCS in Brust-Bauch-Lage auf dem CT-Tisch. A) der Kopf liegt in einer Lagerungshilfe aus Schaumstoff. B) Aufsicht von kaudal. Der Kopf befindet sich in der Lagerungshilfe, seitlich am Thorax befinden sich zur Stabilisation weitere Schaumstoffkissen.

3.1.3 Bildgebende Verfahren

Die computertomographische Untersuchung (CT) mittels eines 16-zeiligen Spiral-CT der Firma PHILIPS® diente einer genaueren Darstellung der knöchernen Schädelstrukturen. Es erfolgte ein Scan des gesamten Schädels (Abb.22). Die Schichtdicke betrug 0,8 mm und die Matrix 512 x 512 Pixel. Die Einstellungen der Röhre betragen 120 kV und 350 mAs.

Die Magnetresonanztomographie (MRT) (Abb.23) (mittels eines 1,0 Tesla Gerätes der Firma PHILIPS®) erstreckte sich über den gesamten Schädel sowie den kranialen Abschnitt der Halswirbelsäule (bis auf Höhe des 5. Halswirbels) (Abb.24).

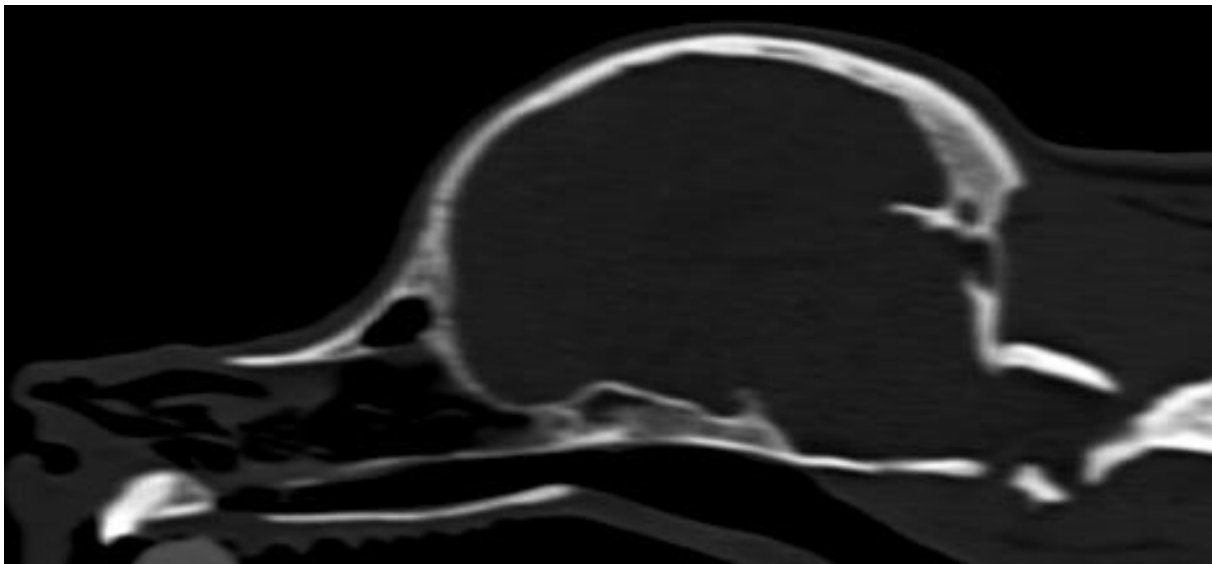


Abb.22: Computertomographie. Sagittalschnitt im Knochenfenster durch den Schädel eines CKCS (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

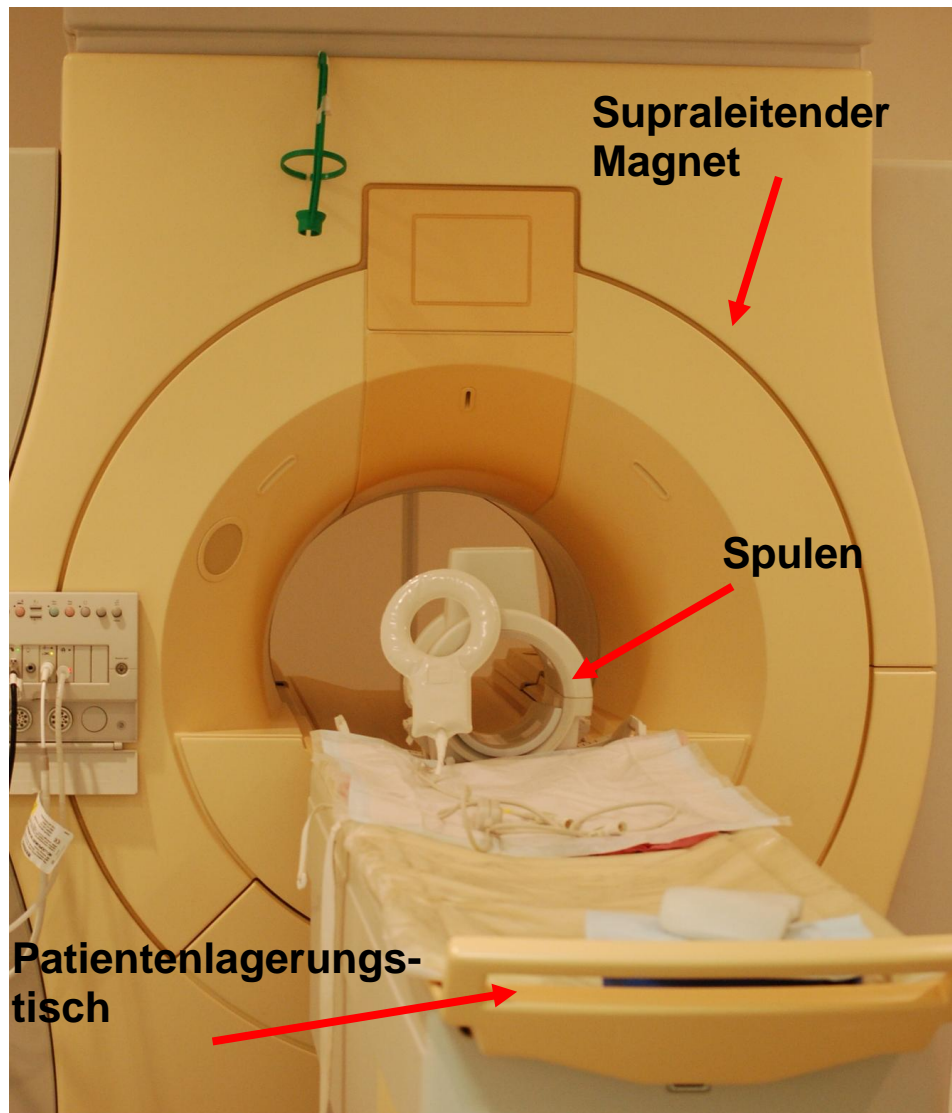


Abb.23: Magnetresonanztomograph 1,0 Tesla Gerät der Firma PHILIPS® (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Die Untersuchung des Kopfes erfolgte mittels einer Oberflächenspule Typ C3 oder einer Kniespule der Firma PHILIPS® (Abb.23).

Das Isozentrum des Magnetfeldes wurde auf Höhe der Kreuzung der Sutura coronalis und Sutura sagittalis (Bregma-Punkt) des Schädels fokussiert. Zum Untersuchungsprotokoll gehörten sagittale, T2-gewichtete Sequenzen der Magnetresonanztomographie zur Darstellung einer Kleinhirnherniation und des Hirnstammes, sowie der Ausdehnung einer Syringomyelie. Bei Vorliegen einer Syringomyelie wurde die magnetresonanztomographische Untersuchung auch auf kaudale Wirbelsäulenabschnitte ausgedehnt, um das gesamte Ausmaß der

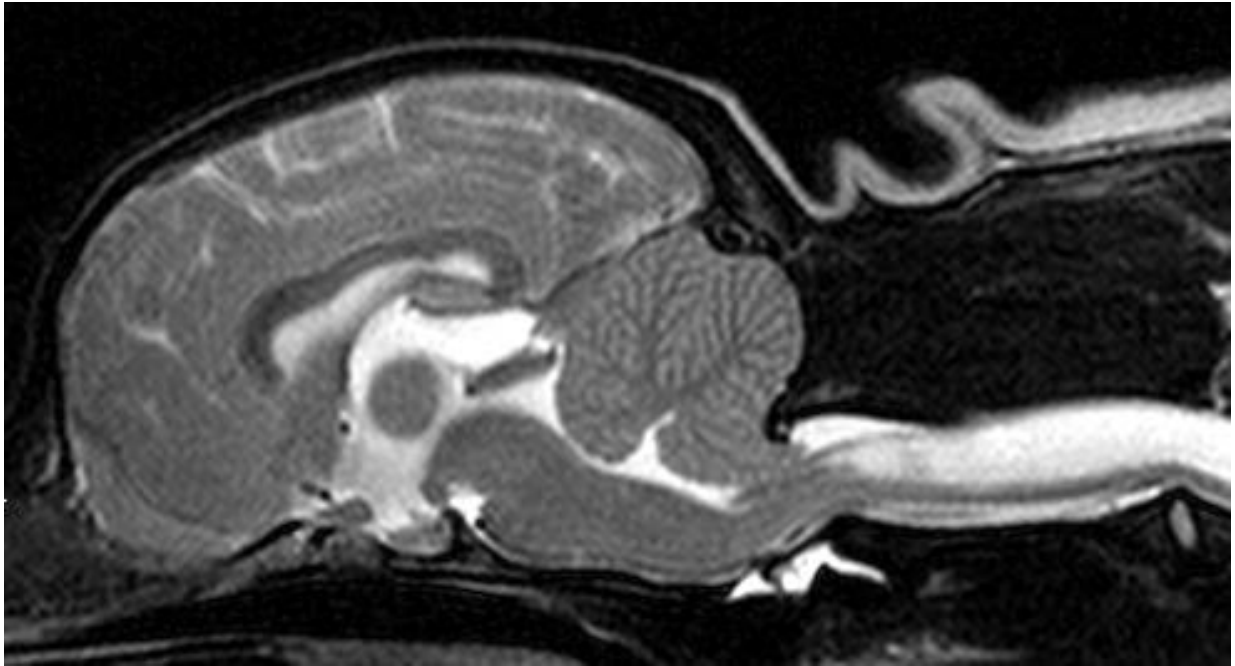


Abb.24: Magnetresonanztomographie. T2-gewichteter Sagittalschnitt durch das Gehirn und das Zervikalmark eines CKCS (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Erkrankung zu erfassen. Zunächst wurde hierfür eine Übersichtsaufnahme (Survivew) erstellt. Im Anschluss erfolgte die Planung der sagittalen Ebene entlang der Fissura longitudinalis cerebri.

In einer Spin Echo Sequenz wurden 40 Schichten mit einer Dicke von 3 mm in einem Field of View (FOV) von 130 x 130 mm und einer Matrix von 448 x 448 Pixeln gescannt. Es erfolgte die Erstellung sogenannter T1-gewichteter (TR 482 ms, TE 15 ms) sowie T2-gewichteter Aufnahmen (TR 4146 ms, TE 108 ms) (Abb.24).

Als Grundlage für die Planung der transversalen Sequenzen wurden die sagittalen Sequenzen verwendet. Die Ausrichtung der transversalen Schichten fand entlang der Schädelbasis statt. Die horizontale Ebene orientierte sich im rechten Winkel zur transversalen Ebene.

Anhand der magnetresonanztomographischen Aufnahmen wurde zunächst das Vorliegen einer Syringomyelie festgehalten. Diese Beurteilung diente als Grundlage zur Einteilung der Cavalier King Charles Spaniel in zwei Gruppen.

3.1.4 Auswertung der Bilder und Vermessung der Schädelbasis

Für die Auswertung der computertomographischen (CT) Bilder wurden alle drei Schnittebenen (sagittal, transversal und dorsal) einbezogen. Die Messungen wurden mit Hilfe des Programmes *View Forum* der Firma PHILIPS® (Extended Brilliance™ Workspace) durchgeführt. Dieses Programm bietet eine hohe Genauigkeit, da die Möglichkeit besteht eine abweichende Lagerung auszugleichen.

Anhand sagittaler Bilder erfolgte zunächst die Bestimmung des kraniofazialen Winkels (KFW) nach REGODON et al. (1993) und MONTAVON (2000). Dieser setzt sich zusammen aus einer *fazialen Achse*, welche als Linie durch den Sulcus chiasmatis zieht und ventral am Basiokziput verläuft sowie einer *basilaren Achse* welche als Verlängerung des Palatum durum verläuft (Abb.25). Bei Tieren mit einer Deformation des Palatum durum wurde die Linie durch die Anfangs- und Endpunkte gezogen und nach kaudal verlängert. Die Darstellung des so bestimmten Winkels erfolgt als ganze Zahl.

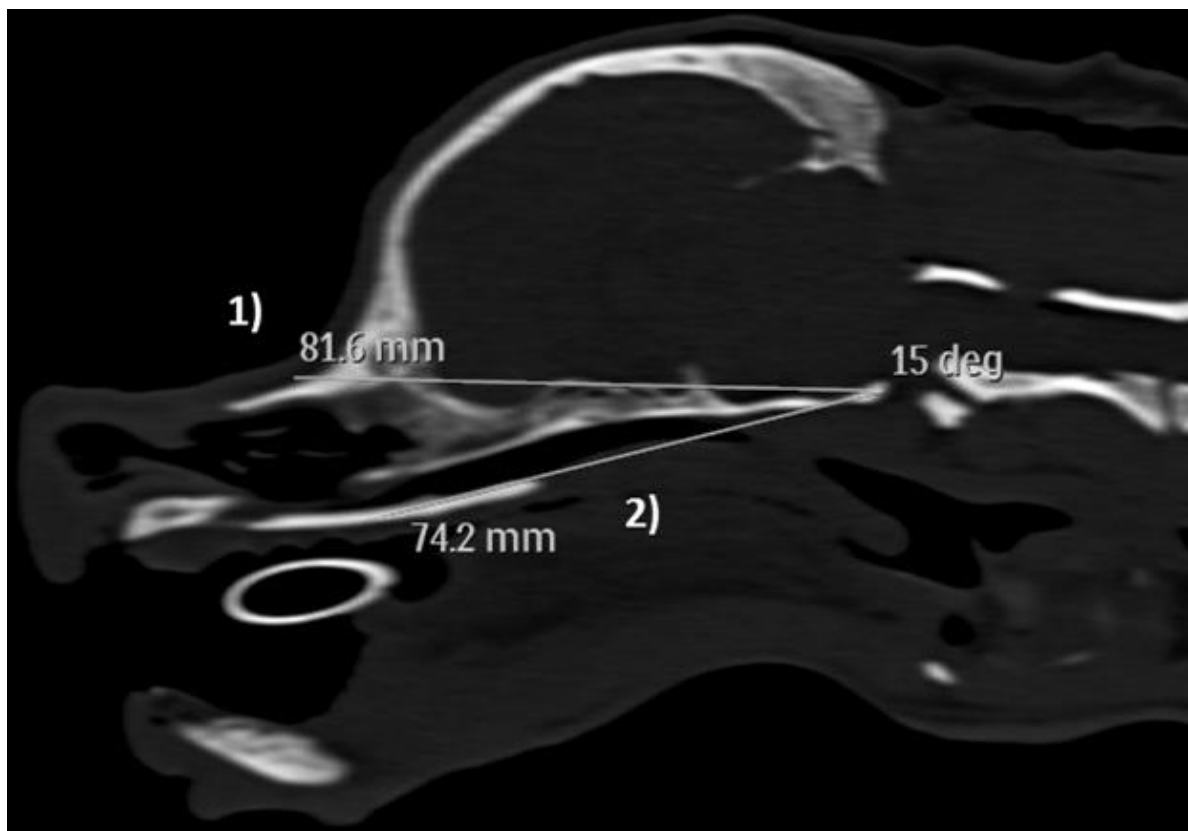


Abb.25: Computertomographie. Sagittalschnitt durch den Schädel eines CKCS im Knochenfenster. Bestimmung des kraniofazialen Winkels nach REGODON (1993) und MONTAVON (2000) mit Hilfe einer 1) fazialen Achse durch den Sulcus chiasmatis und 2) basilaren Achse als Verlängerung des harten Gaumens.

Die weiteren Messungen zur Bestimmung der Indizes nach STOCKARD (1941) und EVANS (2003) sowie der Schädelbasis erfolgten in allen drei Schnittebenen (sagittal, transversal und dorsal).

Die Längen- und Breitenmessungen erfolgten mit Hilfe definierter kraniometrischer Knochenpunkte nach STOCKARD (1941) und EVANS (2003) um mittels der gewonnenen Daten im Anschluss die Längen- und Breiten-Indizes zu bestimmen. Der *kraniale Index* stellt das Verhältnis der maximalen Breite des Neurocraniums zur maximalen Länge des Neurocraniums dar. Für seine Bestimmung erfolgte zunächst die Ermittlung der kranialen Länge. Diese erfolgte ausgehend vom sogenannten Inion, welches sich zentral auf der Protuberantia occipitalis befindet. Als rostrale Grenze diente die Verbindung der medialen Fläche der beiden nasofrontalen Schädelnähte (Nasion) (Abb.26). Die ebenfalls benötigte kraniale Breite wurde definiert als die größte Distanz zwischen beiden Ossa parietalia (Abb.27).

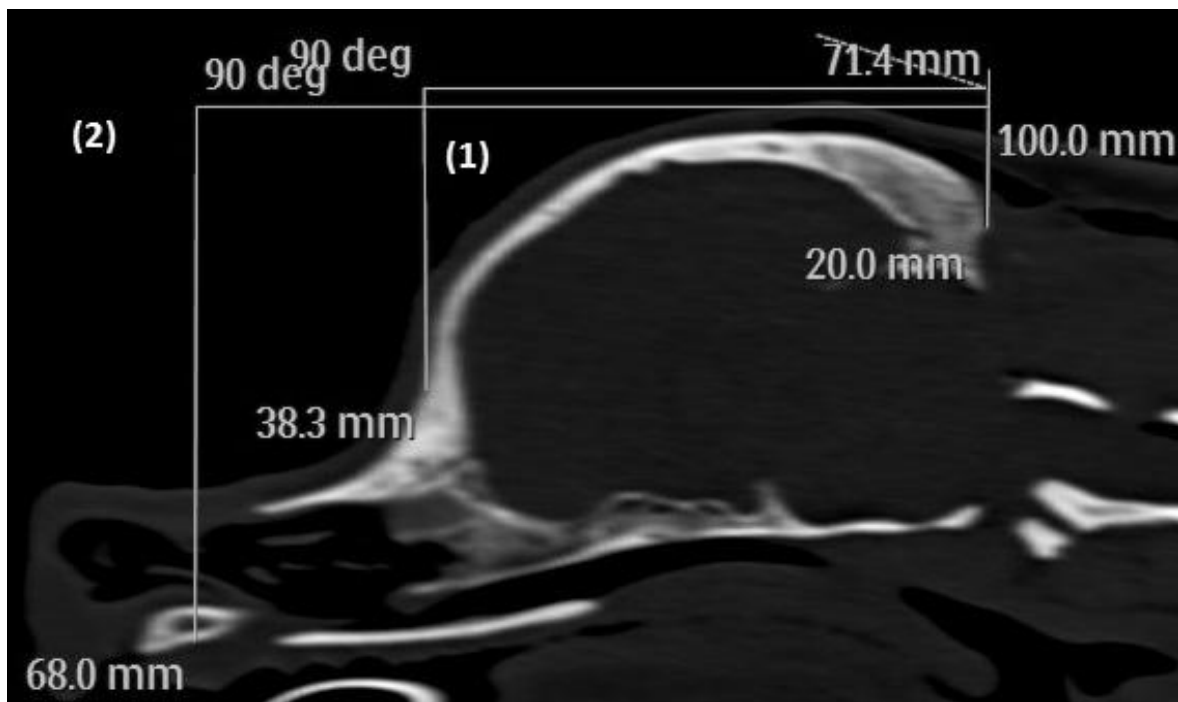


Abb.26: Computertomographie. Sagittalschnitt des Schädels eines CKCS im Knochenfenster. Lineare Bestimmung der kranialen Länge (1) ausgehend von Nasion bis Inion sowie der Schädelhöhe (2) als Distanz zwischen Prosthion und Inion.

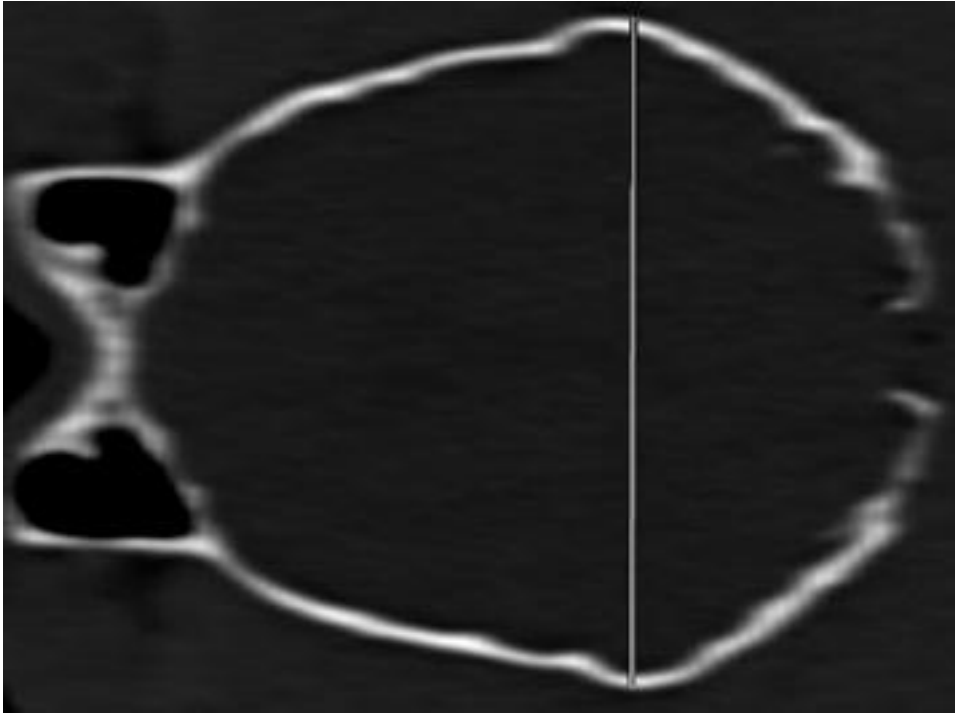


Abb.27: Computertomographie. Dorsalschnitt des Schädels eines CKCS im Knochenfenster. Bestimmung der kranialen Breite als größte Distanz zwischen beiden Ossa parietalia.

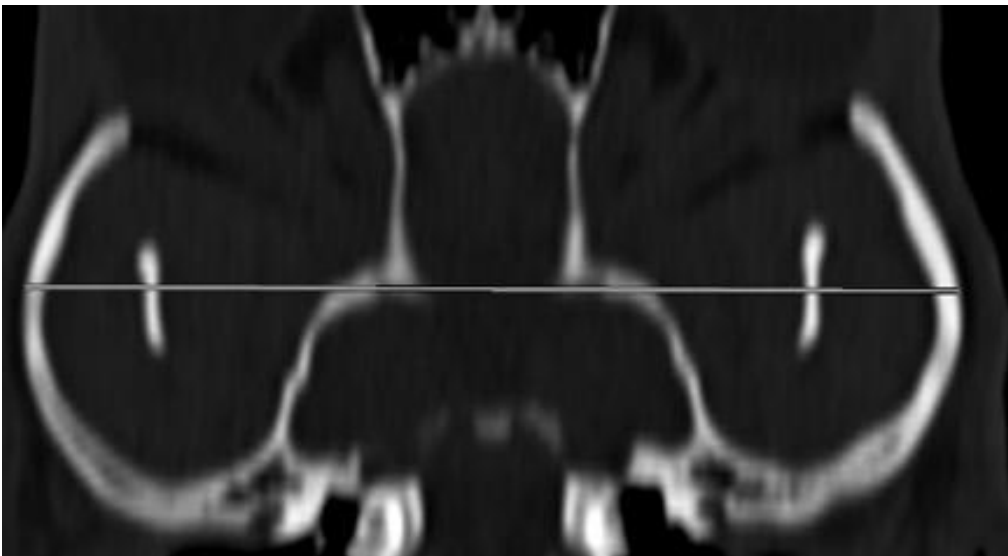


Abb.28: Computertomographie. Dorsalschnitt des Schädels eines CKCS im Knochenfenster. Bestimmung der fazialen und Schädelbreite als größter Abstand zwischen den Ossa zygomatica.

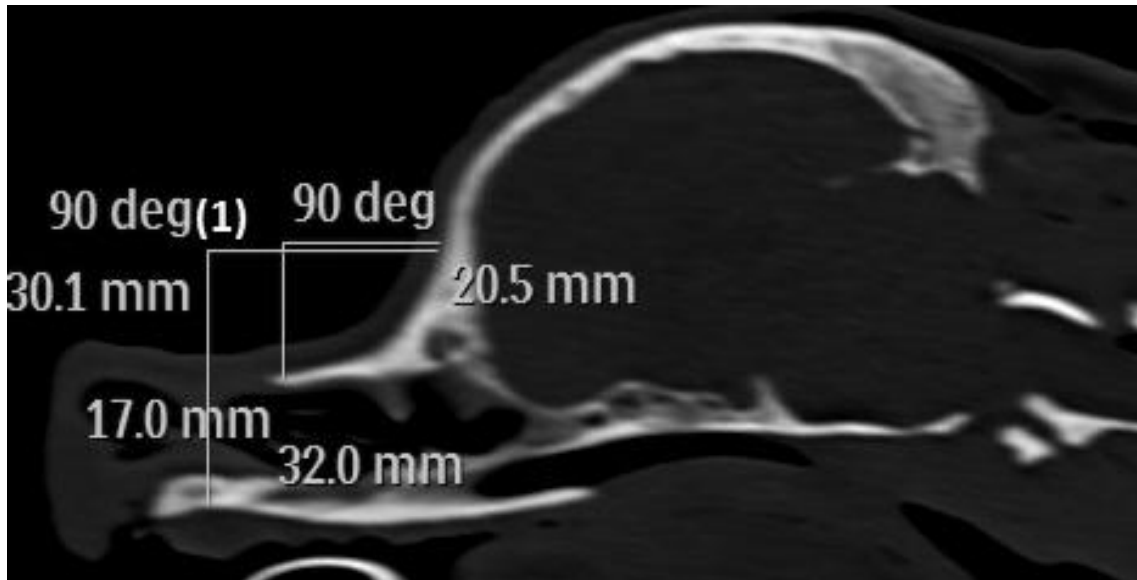


Abb.29: Computertomographie. Sagittalschnitt des Schädels eines CKCS im Knochenfenster. Bestimmung der fazialen Länge (1) als Distanz zwischen Prosthion und Nasion.

Der *Schädelindex* wurde definiert als das Verhältnis der maximalen Schädelbreite zu der maximalen Länge des Schädels. Die Schädelhöhe stellte die Distanz zwischen Inion und dem rostralsten Punkt der Ossa incisiva (Prosthion) dar. Die Schädelbreite wurde als die größte Distanz ausgehend von der lateralen Begrenzung der Ossa zygomatica definiert (Abb.28).

Der *faziale Index* bezeichnet das Verhältnis der maximalen fazialen Breite zur Länge des Gesichtsschädels. Die zur Bestimmung benötigte faziale Breite entsprach der Schädelbreite (Abb.28). Die faziale Länge dagegen erstreckte sich zwischen Prosthion und Nasion (Abb.29).

Die Vermessung der Schädelbasis erfolgte anhand eines Dorsalschnittes auf Höhe der Schädelbasis. Es wurde die Gesamtlänge der Schädelbasis ausgehend vom tiefsten Punkt der Lamina perpendicularis des Ethmoids bis zum kaudalen Rand des Os occipitale (Basion) bestimmt. Da sich die Schädelbasis aus drei knöchernen Anteilen zusammensetzt, wurde jeweils die Breite dieser knöchernen Strukturen erfasst (präspheoidale, basisphenoidale und basiokzipitale Breite) (Abb.30).

Mit Hilfe der Gesamtlänge der Schädelbasis sowie der Breiten der einzelnen Schädelbasisknochen wurden im Rahmen der Auswertung ein präspheoidaler Index (PI), basisphenoidaler (BI) und ein basiokzipitaler Index (BOI) gebildet.

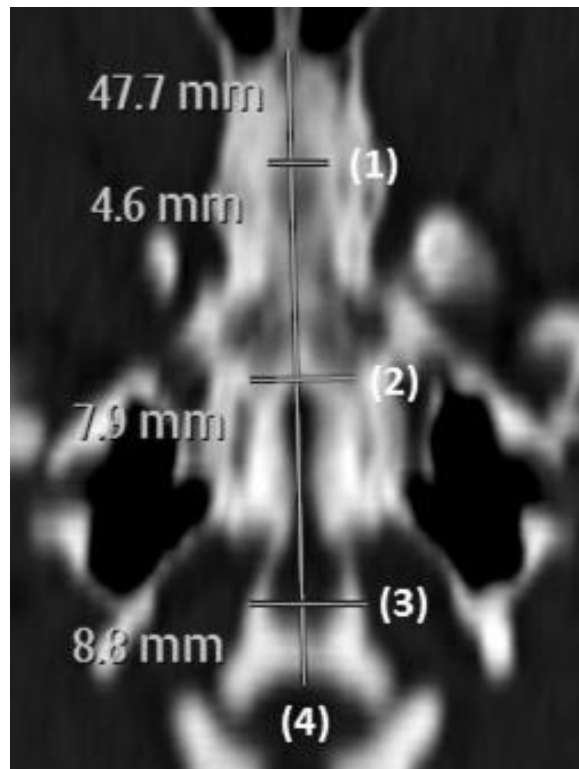


Abb.30: Computertomographie. Dorsalschnitt des Schädels eines CKCS im Knochenfenster (reformatierte Aufnahme). Lineare Messung der Breite des Os praesphenoidale (1), des Os basisphenoidale (2), des Basiokzipitals sowie der Gesamtlänge der Schädelbasis (4).

3.1.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des statistischen Programms BMDP Statistical Software (inc., Los Angeles, USA; Cork, Ireland) durchgeführt. Dabei wurden alle Daten einer multiplen schrittweisen logistischen Regression unterzogen, um die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Ausprägung einer der Zielvariablen zu bestimmen. Desweiteren wurde die Korrelation der einzelnen Parameter zueinander mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ermittelt.

4. Ergebnisse

4.1. Morphologische Veränderungen in der Magnetresonanztomographie

In der magnetresonanztomographischen Untersuchung (MRT) konnten bei allen 107 Cavalier King Charles Spanieln (CKCS) Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation gefunden werden. Die gefundenen Veränderungen umfassten in unterschiedlicher Ausprägung eine Dysplasie des Os occipitale, eine s-förmige Verkrümmung der Medulla oblongata und eine Herniation von Kleinhirngewebe in das Foramen magnum (Abb.31).

Bei 63 der 107 Cavalier King Charles Spaniel konnten Veränderungen in Form einer Syringomyelie diagnostiziert werden. Hierbei handelt es sich um einen zystischen Hohlraum im Rückenmark, welcher sich als hyperintenses Signal im Bereich des Rückenmarkparenchyms darstellt (siehe Abb.31).

Die Einstufung erfolgte anhand der Ausdehnung des Hohlraumes im Rückenmarkparenchym. Patienten mit einer Syringomyelie bis zu einer Länge von 3 Wirbelkörpern wurden als geringgradig eingestuft, eine Ausdehnung über 3 Wirbelkörper und länger als hochgradig.

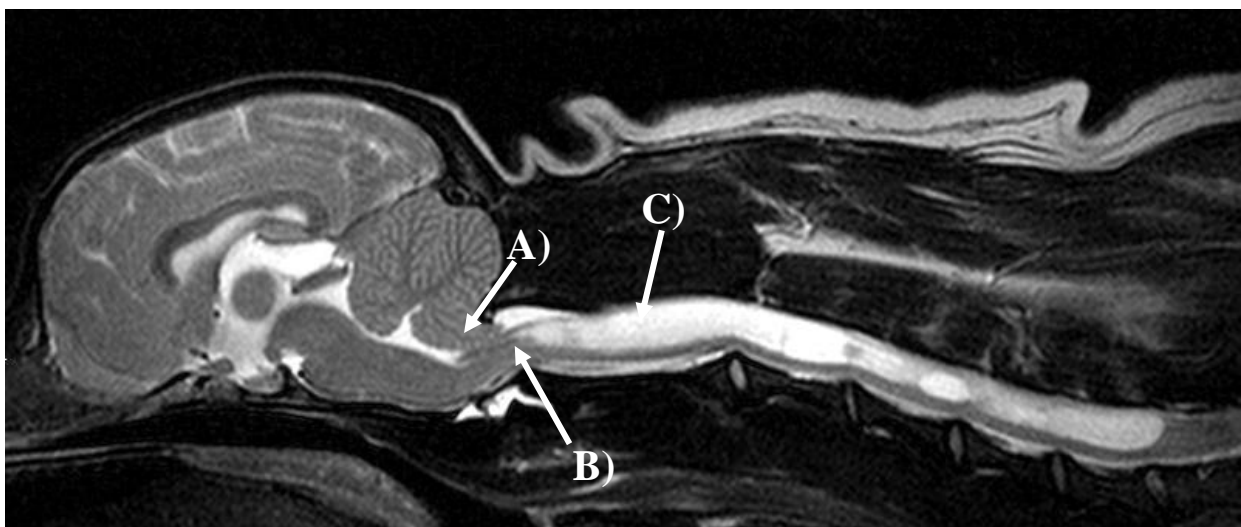


Abb.31: T2-gewichteter Sagittalschnitt im MRT durch das Gehirn und die Halswirbelsäule eines CKCS mit A) Kleinhirnherniation, B) Abknickung der Medulla oblongata, C) hochgradiger Syringomyelie des Zervikalmarks im Rahmen einer Chiari-ähnlichen Malformation (Klinik für Kleintiere, JLU).

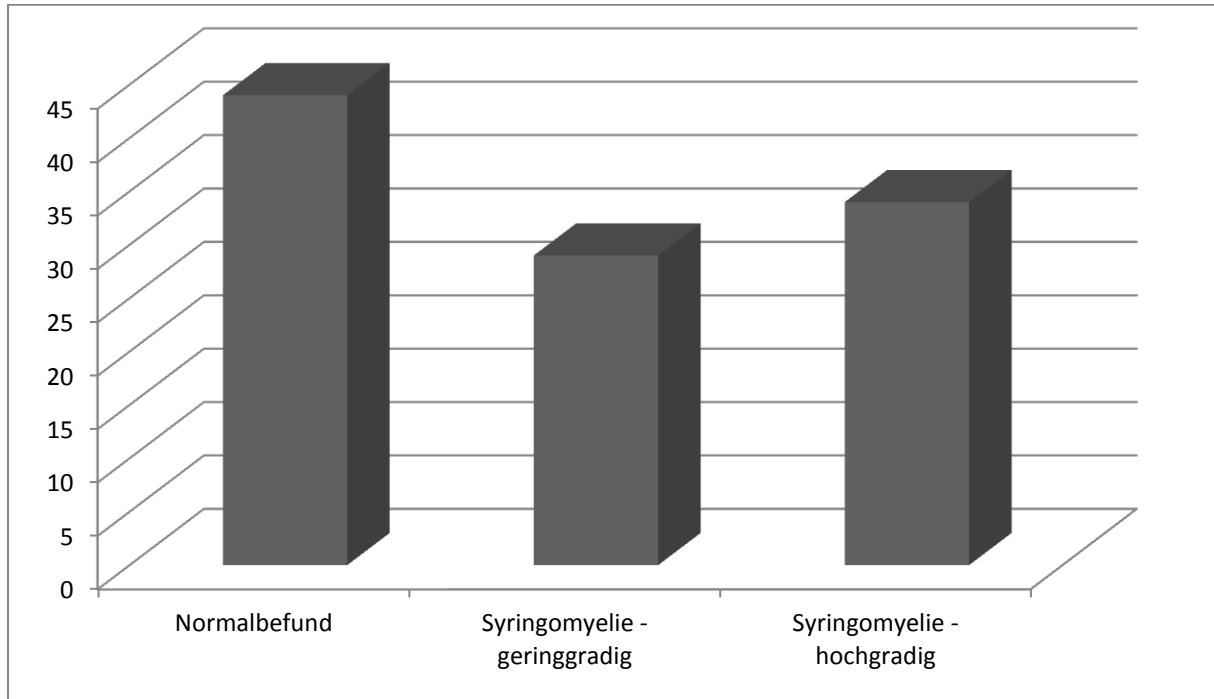


Abb.32: Anzahl der CKCS mit Syringomyelie (n=63), unterteilt in gering- (n=29) und hochgradige Ausprägung (n=34) und Anzahl der CKCS ohne Syringomyelie (Normalbefund; n=44).

29 der Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie wiesen Veränderungen im Sinne einer geringgradigen Syringomyelie auf, bei 34 Hunden wurde die Ausprägung als hochgradig eingestuft. Bei den verbliebenen 44 Cavalier King Charles Spaniern bestanden keine Hinweise auf Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie (Abb.32). Standardmäßig wurden die magnetresonanztomographischen Untersuchungen aufgrund der langen Narkosedauer nur bis zum 5. Halswirbel (C5) durchgeführt.

4.2. Kraniofazialer Winkel

Die Bestimmung des kraniofazialen Winkels nach MONTAVON und REGODON (KFW) (REGODON et al. 1993, KOCH et al. 2003) erfolgte mit Hilfe des Programmes Extended Brilliance™ Workspace der Firma PHILIPS®.

Mit einer Spannweite des KFW von 9° bis 17° wiesen alle 107 untersuchten Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) einen KFW <19° auf, sodass sie als Übergangsform zwischen Normo- und Brachyzephalie (>14°; <19°) beziehungsweise eindeutig als brachyzephal (<14°) eingeordnet werden können (Tab.3, siehe Anhang, S.120).

4.3. Längen-Breiten-Indizes nach STOCKARD und EVANS

Die Bestimmung des kranialen, fazialen sowie des Schädelindex erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Programmes Extended Brilliance™ Workspace der Firma PHILIPS®. Der kraniale Index (CI) befindet sich bei den untersuchten Cavalier King Charles Spaniern (CKCS) zwischen 0,61 und 0,90 mit einem arithmetischen Mittel von 0,75. Aufgrund dessen kann der Cavalier King Charles Spaniel als brachyzephe Rasse eingeordnet werden. Der Schädelindex (SI) liegt bei den untersuchten Cavalier King Charles Spaniern zwischen 0,67 und 0,90 mit einem arithmetischen Mittel von 0,77. Der faziale Index (FI) weist eine Spannweite von 1,90 bis 3,55 auf mit einem arithmetischen Mittel von 2,45. Auch aufgrund des SI und FI kann der Cavalier King Charles Spaniel als brachyzephe Rasse eingeordnet werden (Tab.4, siehe Anhang, S.121).

4.4. Schädelbasis-Index

Die Bestimmung des Schädelbasis-Index erfolgte mit Hilfe des Programmes Extended Brilliance™ Workspace der Firma PHILIPS®. Der Schädelbasis-Index setzt sich zusammen aus der Länge der Schädelbasis (SBL) und der kranialen Länge (CL). Die SBL betrug im Minimum 40,10mm und im Maximum 53,30mm mit einem arithmetischen Mittel von 47,04mm. Bei der CL erstreckte sich die Spannweite von 63,40mm bis 81,30mm mit einem arithmetischen Mittel von 73,01mm.

Bei den im Rahmen der Studie untersuchten Cavalier King Charles Spaniern (CKCS) weist der Schädelbasis-Index ($SBI = SBL/CL$) Werte zwischen 0,55 und 0,73 auf mit einem arithmetischen Mittel von 0,64 (Tab.5, siehe Anhang, S.124).

4.5. Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Vorliegen einer Syringomyelie in Korrelation zu dem Alter und Körpergewicht der Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) sowie den Dimensionen der Schädelbasis gesetzt. Nach Beschreibung der Daten (Tab.6) erfolgte hierfür zunächst eine zweidimensionale Häufigkeitszählung der Daten und im Anschluss eine multiple schrittweise logistische Regression zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Syringomyelie in Korrelation zu den verschiedenen Variablen.

Variable	Mittel	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter	3,4252	2,1432	0,5000	9,0000
Gewicht	8,6433	2,1413	4,0000	17,000
KFW	13,542	1,5558	9,0000	17,000
CI	0,75318	0,4726	0,61000	0,9000
SI	0,77766	0,5362	0,67000	0,9000
FI	2,4538	0,30353	1,9000	3,5500
SBL	47,042	2,8988	40,100	53,300
Prae	4,0308	0,71552	2,8000	6,1000
Basi	8,8439	1,1768	6,2000	11,900
Occ	9,7159	0,92524	7,2000	12,400
PI (P/L)	0,8580	0,01516	0,5800	0,12300
BI (B/L)	0,18830	0,02488	0,14000	0,26600
BOI (Occ/L)	0,20693	0,01923	0,15700	0,24700
CL	73,011	3,4747	63,400	81,300
SBI	0,64473	0,03453	0,55158	0,73499

Tab.6: Deskriptive Beschreibung der Daten der Variablen Alter, Gewicht, kraniofazialer Winkel (KFW), kranialer Index (CI), Schädelindex (SI), fazialer Index (FI), Schädelbasislänge (SBL), präsphenoideale Länge (Prae), basisphenoideale Länge (Basi), basiokzipitale Länge (Occ), präsphenoidealer Index (PI), basisphenoidealer Index (BI), basiokzipitaler Index (BOI), kraniale Länge (CL), Schädelbasisindex (SBI).

4.5.1 Zusammenhang von Syringomyelie und dem Alter der Cavalier King Charles Spaniel

Im Rahmen der statistischen Auswertung erfolgte zunächst eine zweidimensionale Häufigkeitszählung der Daten in Bezug auf das Auftreten einer Syringomyelie (SM), in Relation zum Alter der Tiere und deren Gewicht. Hier zeigte sich, dass bei 51,6% der Tiere vor dem 4. Lebensjahr keine Syringomyelie besteht. 48,4% wiesen bereits Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie auf (29% geringgradige SM, 19,4% hochgradige SM). In der Gruppe der Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) im oder über dem 4. Lebensjahr beträgt der Anteil der Tiere ohne eine Syringomyelie lediglich 26,7%, der Anteil der Tiere mit einer Syringomyelie dagegen 73,4% (46,7% geringgradige SM, 26,7% hochgradige SM).

Anhand der durchgeführten multiplen schrittweisen logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass das Alter der Tiere aufgrund eines P-Wertes von 0,0007 einen deutlichen Einfluss auf das Auftreten einer Syringomyelie hat, das heißt mit zunehmendem Alter der Tiere nimmt auch die Häufigkeit des Auftretens einer Syringomyelie zu. Entsprechend der Odds ratio von 1,6 steigt mit Zunahme des Alters um 1 Jahr die Wahrscheinlichkeit eine Syringomyelie auszubilden um den Faktor 1,6 (Abb.33).

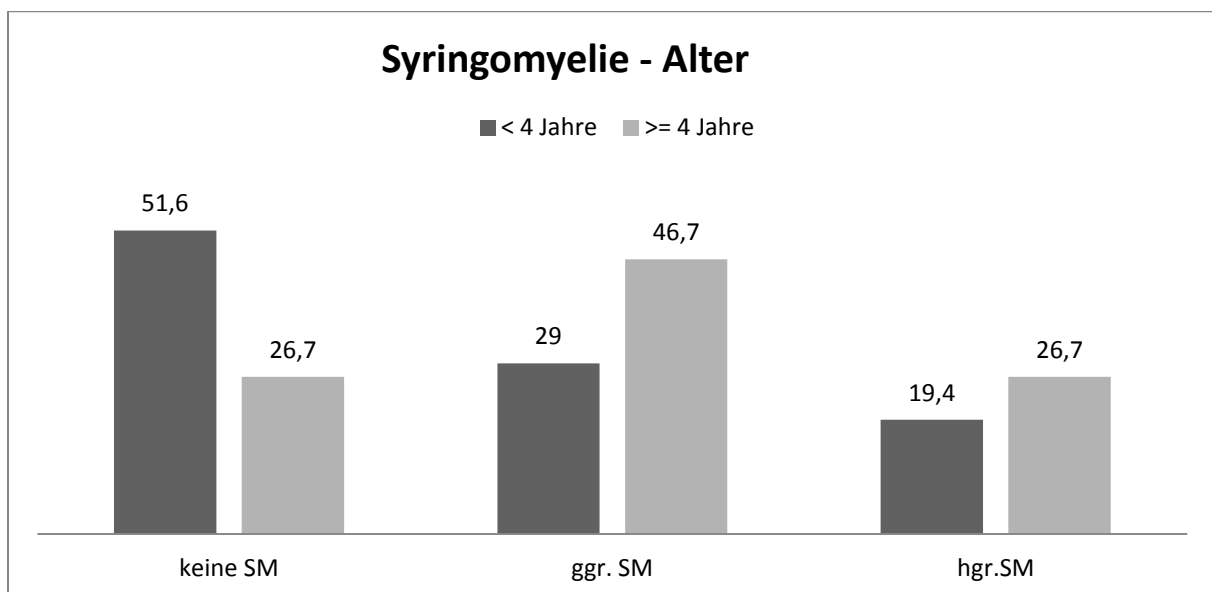


Abb.33: Darstellung des Auftretens der Syringomyelie (SM) beim Cavalier King Charles Spaniel in Abhängigkeit von dem Alter der untersuchten Tiere, aufgeteilt in 2 Gruppen (<4 Jahre; >4 Jahre). Einteilung in drei Gruppen: keine Syringomyelie (SM), geringgradige Syringomyelie (ggr.SM), hochgradige Syringomyelie (hgr.SM).

4.5.2 Zusammenhang von Syringomyelie und dem Körpergewicht

In Bezug auf das Körpergewicht erfolgte zunächst ebenfalls eine zweidimensionale Häufigkeitszählung der Daten. Die untersuchten Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) wurden entsprechend ihres Körpergewichtes in zwei Gruppen eingeteilt (CKCS <10kg Körpergewicht und CKCS >10kg Körpergewicht). In der Gruppe der Cavalier King Charles Spaniel <10kg konnte bei 56,6% (30,3 geringgradige SM; 26,3% hochgradige SM) eine Syringomyelie diagnostiziert werden. Der Anteil der Cavalier King Charles Spaniel, welche morphologisch ohne besonderen Befund sind beträgt in dieser Gruppe 43,4%. Die Gruppe der Cavalier King Charles Spaniel >10kg weist dagegen einen Anteil an Tieren mit Syringomyelie von 71,4% auf (57,1% geringgradige SM; 14,3% hochgradige SM). 28% der Cavalier King Charles Spaniel >10kg sind ohne besonderen Befund.

Mit Hilfe der durchgeführten multiplen schrittweisen logistischen Regression konnte gezeigt werden, dass die Körpermasse ebenfalls Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Syringomyelie hat, jedoch verliert dieser Einfluss an Bedeutung, wenn das Alter des Tieres in die Auswertung mit einbezogen wird (Abb.34).

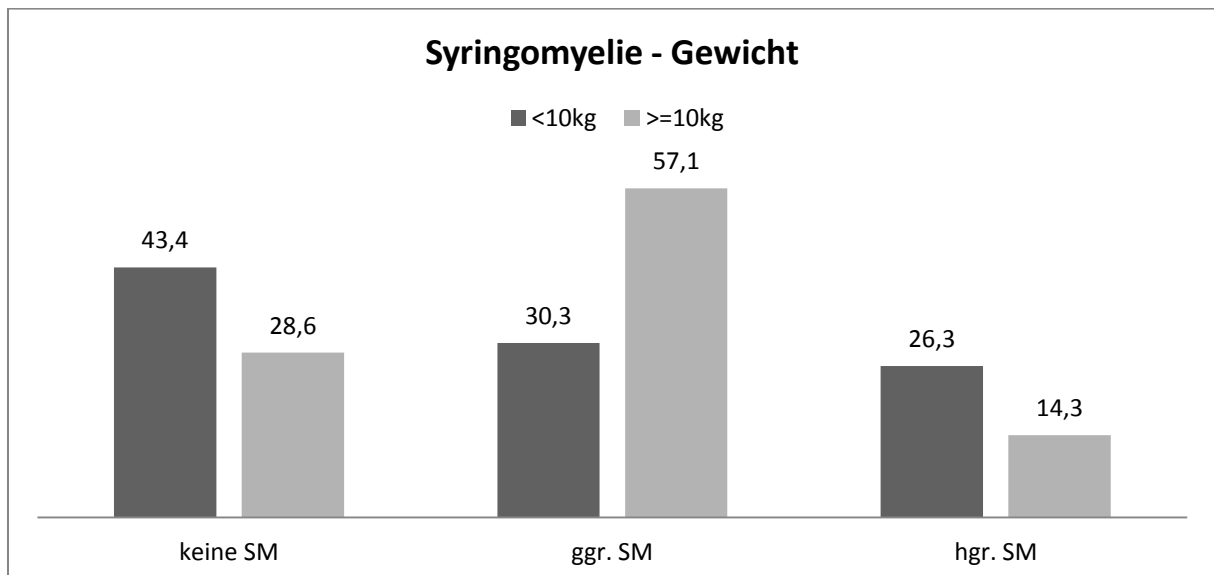


Abb.34: Darstellung des Auftretens der Syringomyelie (SM) beim Cavalier King Charles Spaniel in Abhängigkeit von dem Körpergewicht der untersuchten Tiere, aufgeteilt in 2 Gruppen kleiner 10 Kilogramm (<10kg) und größer 10 Kilogramm (>10kg). Einteilung in 3 Gruppen: keine Syringomyelie, geringgradige Syringomyelie (ggr.SM), hochgradige Syringomyelie (hgr.SM).

4.5.3 Zusammenhang zwischen Syringomyelie und den Dimensionen der Schädelbasis

Nach Darstellung der Daten aus der Vermessung der Schädelbasis sowie der Bestimmung der Schädelindizes anhand zweidimensionaler Häufigkeitstabellen, erfolgte eine Auswertung mit Hilfe des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r_s nahe 0 = kein Zusammenhang, r_{s+} = mit wachsendem x-Wert stärkere Ausprägung der Syringomyelie im Mittel, r_{s-} = mit wachsendem x-Wert abnehmende Ausprägung der Syringomyelie) zur Darstellung der Zusammenhänge zwischen den einzelnen Variablen.

Das Auftreten der Syringomyelie korreliert mit den Variablen Schädelbasisindex (SBI) ($p < 0,0192$), präsphänoidealer Index (PI) ($p < 0,0447$) und basiokzipitaler Index (BOI) ($p < 0,0206$).

Des Weiteren erfolgte eine multiple schrittweise logistische Regression zur Analyse der Ausprägung des gemeinsamen Einflusses der verschiedenen potentiellen Einflussfaktoren auf die Syringomyelie.

Im vorliegenden Fall wurde im 1. Schritt das Alter, im 2. Schritt dann zusätzlich OCC, das Verhältnis der Breite des Os präsphänoideale zu SBL ($P/L = PI$) und schließlich SB/CL (SBI) aufgenommen. Darüber hinaus hatte keine weitere Variable einen statistisch signifikanten Erklärungswert.

Für das Alter der untersuchten Tiere ergibt sich ein Chancenverhältnis (odds-ratio) von 1,6, bei OCC von 2,5 und ist positiv, das heißt 1% Anstieg des BOI bedingt eine aufgrund der odds-ratio um 2,5 erhöhte Wahrscheinlichkeit eine Syringomyelie zu entwickeln und eine um 1,4 erhöhte Wahrscheinlichkeit bei 1% Anstieg des PI. Dies bedeutet, je breiter (und gleichzeitig kürzer) Basiokziput und Präsphänoide sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Hund eine Syringomyelie entwickelt.

Bei P/L (PI) und SB/CL (SBI) ist es umgekehrt, da sich negative Koeffizienten ergeben haben. Sinkt der SBI um 1% (relativ gesehen um 1% kleinere Schädelbasis), das heißt je kürzer die SB in Relation zur Gesamtschädellänge (CL) ist, so steigt die Chance für das Auftreten einer Syringomyelie um den Faktor 1,26.

5. Diskussion

Die weite Verbreitung der pathomorphologischen und klinischen Veränderungen der Chiari-ähnlichen Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) hat in den letzten Jahren eine Reihe von Studien zur Klärung der Ätiologie der Erkrankung hervorgebracht. In Anlehnung an die Humanmedizin zielten diese Untersuchungen auch beim Hund auf den Nachweis einer Hypoplasie der hinteren Schädelgrube als Ursache für ein sogenanntes „Overcrowding“ ab (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1981, RUSBRIDGE und KNOWLER 2006). Diese konnte jedoch nicht bestätigt werden (BIEL 2009, DRIVER et al. 2010a). Ein weiterer bedeutender Gesichtspunkt ist die Tatsache, dass Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation bisher ausschließlich bei brachycephalen Hunderassen gefunden werden konnten (DEWEY et al. 2005) und der CKCS als extrem brachycephale Hunderasse eingestuft werden kann (SCHMIDT et al. 2011). Dieser Ansatz lässt vermuten, dass die Ursache der Chiari-ähnlichen Malformation in einer postnatalen Beeinträchtigung des Schädelwachstums begründet sein könnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde der Zusammenhang zwischen der morphometrisch determinierbaren Schädelform des CKCS und der bei dieser Hunderasse gehäuft auftretenden spinalen Veränderung, der Syringomyelie, untersucht. Anhand computertomographischer Aufnahmen des Schädels erfolgte zunächst die Bestimmung des kraniofazialen Winkels (KFW) nach REGODON et al. (1993) und MONTAVON (2000), mit Hilfe dessen der Grad der Brachycephalie bestimmt und die Schädelform eingeordnet werden kann. Desweiteren erfolgten Messungen zur Bestimmung der Indizes nach STOCKARD (1941) und EVANS (2003). Für die genauere Zuordnung der Schädelform der CKCS wurden der Schädelindex (Verhältnis der maximalen Schädelbreite zur Schädellänge), der kraniale Index (Verhältnis der maximalen Breite des Neurokraniums zur Länge des Neurokraniums), sowie der faciale Index (Verhältnis der maximalen Breite des Gesichtsschädels zur maximalen Länge) gebildet.

In einem dritten Schritt wurden die Schädelbasisdimensionen bestimmt. Im Einzelnen wurden hierfür die Breiten der einzelnen Schädelbasisknochen (Präsphenoid, Basisphenoid und Basisokziput) und die Gesamtlänge der Schädelbasis gemessen. Mit Hilfe der so gewonnenen Parameter wurden im Rahmen der Auswertung ein

präspenoidaler Index (PI), basisphenoidaler (BI) und ein basiokzipitaler Index (BOI) gebildet.

Wir konnten zeigen, dass das Auftreten einer Syringomyelie positiv mit dem Alter der CKCS korreliert sowie mit der Ausdehnung der Schädelbasis. Das heißt je breiter (und gleichzeitig kürzer) die Schädelbasis ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Syringomyelie. Unsere Studie lässt vermuten, dass Abnormalitäten der Schädelbasis in Zusammenhang mit der Chiari-ähnlichen Malformation die gesamte Schädelbasis betreffen und nicht, wie bisher angenommen, nur den basiokzipitalen Knochen (RUSBRIDGE et al. 2000, RUSBRIDGE und KNOWLER 2004, DEWEY et al. 2005, CERDA-GONZALEZ et al. 2009). Da auch in der Humanmedizin eine Verkürzung des Clivus, des Basisphenoids und Basiokziputs bei Patienten mit Chiari-Malformation Typ I gefunden werden konnte, scheint die Wachstumsretardierung der Schädelbasis sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin eine Schlüsselrolle zu spielen (SGOUROS et al. 2006, CROSS et al. 2009, RUSBRIDGE et al. 2009).

Bisherige Studien, welche die Pathogenese der Syringomyelie beim CKCS mit Chiari-ähnlicher Malformation untersucht haben, konnten die vermuteten Ursachen meist nicht bestätigen. So konnte weder für das Volumen der hinteren Schädelgrube (BIEL et al. 2009) noch für den Grad der Herniation des Kleinhirnes ein Zusammenhang mit dem Auftreten der Syringomyelie festgestellt werden (CERDA-GONZALEZ et al. 2009). Einzig zwischen dem Volumen des Kleinhirnes und der Ausbildung einer Syringomyelie konnte ein Zusammenhang dargestellt werden. So konnten SHAW und Mitarbeiter (2012) zeigen, dass der CKCS im Vergleich zu anderen kleinen Hunderassen und zu Labrador Retrievern ein größeres Kleinhirn aufweist, welches somit von Bedeutung für die Pathogenese der Syringomyelie ist (SHAW et al. 2012). Die vorliegende Arbeit sollte weniger der Klärung der Pathogenese dienen, sondern vielmehr eine Hilfe zur Zuchtselektion bieten.

Die Zuchtselektion der CKCS im Hinblick auf die Entstehung der Syringomyelie weist diverse Schwierigkeiten auf. So ist die magnetresonanztomographische Untersuchung nicht zur Selektion geeignet, da die Befunde der Magnetresonanztomographie häufig nicht mit der klinischen Symptomatik der Tiere korrelieren. Desweiteren erfolgt die Auswahl zur Zucht in der Regel bereits im ersten Lebensjahr, die Syringomyelie kann jedoch aufgrund ihrer progressiven Entstehung im ersten Lebensjahr noch nicht ausgeprägt sein und weist die höchste Prävalenz

um das 4. Lebensjahr auf. Der Schädel ist dagegen mit einem Jahr ausgewachsen und unveränderlich, sodass sich die Frage stellt, ob es einen Schädelparameter gibt, der mit dem Auftreten der Syringomyelie assoziiert ist. Im Hinblick auf den CKCS ist dies besonders interessant, da dieser als extrem brachyzephale Hunderasse eingestuft werden kann.

5.1. Auswahl der Patienten

Für die Untersuchungen dieser Studie wurden die Daten von 107 Cavalier King Charles Spanieln (CKCS) erfasst. Es handelt sich um eine retrospektive Studie für die auf computertomographische und magnetresonanztomographische Untersuchungen aus dem Zeitraum zwischen 2006 und 2011 zurückgegriffen wurde. Aufgrund der Zielsetzung, die Assoziation zephalometrischer Parameter im Zusammenhang mit dem Auftreten der Syringomyelie beim CKCS zu untersuchen, erfolgt eine Unterscheidung der Patienten in CKCS mit Syringomyelie und CKCS bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Veränderungen des Rückenmarkes im Sinne einer Syringomyelie nachweisbar sind. Da bei allen untersuchten CKCS morphologische Veränderungen einer Chiari-ähnlichen Malformation nachgewiesen werden konnten, wurde aufgrund der Fragestellung auf eine Vergleichsgruppe verzichtet.

Eine Syringomyelie konnte bei 63 der 107 CKCS dargestellt werden. Anhand dieser Befunde erfolgt die Gruppierung der CKCS, welche jedoch kritisch betrachtet werden muss. So werden die magnetresonanztomographischen Untersuchungen, im Rahmen der Zuchtuntersuchungen, in der Regel nur bis zum 5. Halswirbel durchgeführt. Dies bedeutet, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass CKCS als syringomyeliefrei eingestuft wurden, obschon unter Umständen Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie in kaudalen Wirbelsäulenabschnitten bestanden, welche aufgrund des Untersuchungsprotokolls nicht diagnostiziert wurden. Entgegen der verbreiteten Annahme, dass sich eine Syringomyelie aufgrund des Venturi-Effektes ausschließlich im Bereich des 2. und 3. Halswirbels als präformierte Engstelle ausbildet (RUSBRIDGE et al. 2006), zeigen weitere Veröffentlichungen, dass sich eine Syringomyelie an jeder beliebigen Stelle im Rückenmarksparenchym ausbilden kann, ohne dass Veränderungen im Halsmark bestehen müssen (zum

Beispiel auf Höhe des Brusteingangs) (KLEKAMP et al. 1997, GREITZ 2006, LODERSTEDT et al. 2011). Die Untersuchungen von LODERSTEDT und Mitarbeitern (2011) an 61 CKCS zeigen, dass 76 Prozent der CKCS mit einer zervikalen Syringomyelie zusätzlich eine Syringomyelie in weiter kaudal gelegenen Rückenmarksabschnitten aufweisen (LODERSTEDT et al. 2011). Dies bedeutet zunächst, dass nicht pauschal davon ausgegangen werden kann, dass Patienten welche keine oder nur geringe Veränderungen im Bereich der Halswirbelsäule aufweisen, generell frei von einer Syringomyelie sind. Jedoch hätte eine Ausdehnung der magnetresonanztomographischen Untersuchung auf die gesamte Wirbelsäule die Dauer der Untersuchung deutlich verlängert und somit zu einer wesentlich längeren Anästhesiedauer geführt. Aufgrund der damit verbundenen Erhöhung des Narkoserisikos wurde auf eine erweiterte Untersuchung verzichtet. Zudem handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von Daten aus den Jahren 2006 bis 2011.

Ein weiteres Problem der Gruppierung in CKCS mit und ohne Syringomyelie besteht in dem progressiven Verlauf der Erkrankung und dem damit verbundenen großen Anteil der Tiere, welche eine Syringomyelie erst nach dem vierten Lebensjahr ausbilden. Es ist daher nicht auszuschließen, dass einige Patienten, welche wir bis zu dem vierten Lebensjahr als syringomyeliefrei eingestuft haben, im Laufe ihres Lebens doch noch eine Syringomyelie ausbilden. Optimal wäre es daher ausschließlich Tiere ab dem vierten Lebensjahr und älter zu untersuchen, um das Risiko einer falsch negativen Beurteilung des Rückenmarks zu minimieren.

Ein Ausschluss der jüngeren Tiere aus dieser Studie hätte allerdings die Studiengruppe von 107 auf 44 Tiere wesentlich verkleinert und somit die Genauigkeit der statistischen Untersuchung reduziert. Eine prospektive Studie mit einer deutlich größeren Patientenzahl ist aufgrund der geringen Gesamtpopulation der CKCS in Deutschland nicht durchführbar. Zudem ist die Untersuchung der Tiere mit der Magnetresonanztomographie eine aufwendige diagnostische Maßnahme und Ergebnisse der magnetresonanz- und computertomographischen Untersuchung von CKCS werden im Gegensatz zu anderen Zuchtuntersuchungen, wie der Röntgenuntersuchung zur Diagnose der Hüftgelenksdysplasie, vergleichsweise selten durchgeführt. Die Einschränkung der Studiengruppe auf ältere Tiere war daher nicht durchführbar.

5.2. Bildgebende Verfahren

Für die Studie bedurfte es zum einen einer magnetresonanztomographischen Untersuchung der Tiere zur Beurteilung ihres Syringomyeliestatus sowie einer computertomographischen Darstellung der knöchernen Strukturen für die Vermessung des Schädels.

Die Röntgenstrahlung ist am geeignetsten für die genaue Darstellung von Knochengewebe, so dass daher für die Untersuchung der Schädelknochen die Computertomographie gewählt wurde. Diese ermöglicht zudem eine dreidimensionale Darstellung der zu untersuchenden Knochen sowie Vermessungen in jeder Ebene. Im Vergleich zum klassischen Röntgenverfahren ermöglicht die Computertomographie eine detailgetreue Darstellung der Schädelknochen und somit genauere Vermessung der selbigen (REGODON et al. 1991, CROSS et al. 2009). Das zweidimensionale Röntgen ermöglicht zwar die Darstellung der Schädelbasis, jedoch wird die Detailerkennbarkeit durch Überlagerung der verschiedenen Strukturen stark beeinträchtigt, so dass sich nur einfache lineare Messungen durchführen lassen (RUSBRIDGE et al. 2009).

Für die Darstellung der Veränderungen des Nervengewebes stellt die Magnetresonanztomographie das Verfahren der Wahl dar (KIRBERGER et al. 1997, DEWEY et al. 2005, RUSBRIDGE et al. 2006). Sie ermöglicht die Darstellung einer Syringomyelie, eines Hydrozephalus internus sowie die Beurteilung der in der hinteren Schädelgrube gelegenen Gehirnanteile, besonders im Hinblick auf eine kaudale Verlagerung des Kleinhirns (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004, DEWEY et al. 2005, RUSBRIDGE 2005). Des Weiteren ermöglicht die Magnetresonanztomographie eine genaue Beurteilung der Syringomyelie selbst in Bezug auf ihre Längenausdehnung, den Durchmesser und die Beteiligung des Dorsalhorns (RUSBRIDGE et al. 2006).

UPCHURCH und Mitarbeiter können 2011 einen bedeutenden Einfluss der Lagerung des Patienten während der Magnetresonanztomographie auf die Beurteilung des Vorliegens einer Chiari-ähnlichen Malformation und auf die morphometrischen Vermessungen zeigen, was wiederum die Ergebnisse vorangegangener Studien beeinflusst. So bewirkt die Lagerung in gebeugter Position einen signifikanten Anstieg der zerebellären Herniation sowie einen größeren Liquorraum zwischen

Kleinhirn und Hirnstamm. Diese Beobachtungen waren zudem verschieden zwischen CKCS mit und ohne Chiari-ähnlicher Malformation beziehungsweise Syringomyelie. Diese Ergebnisse bedeuten, dass eine gestreckte Lagerung des Patienten in der Magnetresonanztomographie das wahre Ausmaß der pathomorphologischen Veränderungen kaschieren kann. Hiermit wird die Unzuverlässigkeit der magnetresonanztomographischen Untersuchung in Bezug auf eine Prognosestellung im Rahmen der Zuchtselektion unterstrichen. Jedoch konnte UPCHURCH auch zeigen, dass die Ergebnisse volumetrischer Messungen durch die Lagerung nicht beeinflusst werden (UPCHURCH et al. 2011).

Für morphometrische Vermessungen der Schädelknochen hat sich die Magnetresonanztomographie hingegen als ungeeignet erwiesen. Dies erklärt sich durch die geringe Beweglichkeit der Wassermoleküle und den geringen Wassergehalt des Knochengewebes. Das daraus resultierende schwache Signal führt zu einer eingeschränkten Beurteilbarkeit der Strukturen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999). Desweiteren ist die Auflösung nicht ausreichend für eine Beurteilung der Synchondrosen, da die Schichtdicke über 2mm beträgt und somit größer ist als die Fugen der Schädelbasis.

5.3. Schädelindizes

Das Körpergewicht der einzelnen CKCS der untersuchten Population schwankte zwischen 4 und 17 Kilogramm und betrug durchschnittlich 8,6 Kilogramm. Auch adspektorisch stellt sich die Schädelmorphologie der einzelnen Individuen sehr variabel dar, so dass auf Grundlage der einzelnen Parameter (Abb.35) anstelle der absoluten Messwerte Indizes für die Auswertung gebildet wurden. Diese relative Bestimmung der Schädeldimensionen wird durch die allometrische Größenveränderung in Relation zur Körpermasse nicht beeinflusst. Um trotzdem einen möglichen Einfluss des Gewichtes auszuschließen, wurde das Körpergewicht der CKCS in die statistische Auswertung mit einbezogen, da für die Größe des Schädels, genauso wie für Gewicht und Größe des Gehirns, eine Abhängigkeit vom Körpergewicht nachgewiesen werden konnte (SCHOENEMANN 2004). Für den Hund konnte zudem gezeigt werden, dass das Volumen der Schädelhöhlen ebenfalls vom Körpergewicht abhängig ist (GARCIA-REAL et al. 2004).

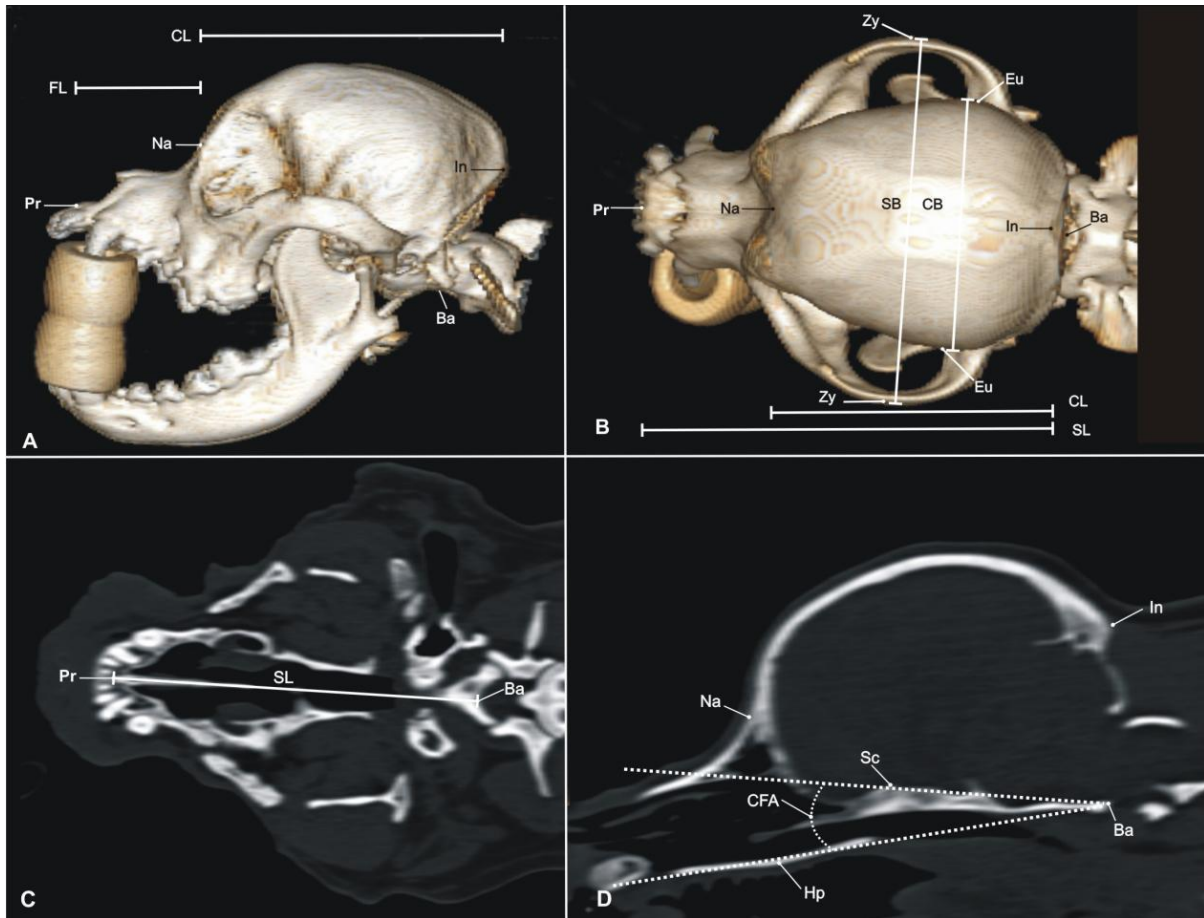


Abb.35: A-C Messpunkte und Längen-/Breitenparameter dargestellt an computertomographischen Aufnahmen an der 3D-Rekonstruktion des Schädels (A+B) und anhand eines Dorsalschnittes im Knochenfenster. Abbildung D stellt die Bestimmung des KFW dar (M.Schmidt, JLU Gießen, 2012)

Aufgrund dessen ist das Ziel eine Auswertung der Messdaten ohne Beeinflussung durch Gewichtsunterschiede der einzelnen CKCS, was durch die Anwendung von Quotienten der einzelnen absoluten Messwerte der Längen- und Breitenparameter ermöglicht wird. Die so erlangten Ergebnisse weisen keine signifikanten Abweichungen auf und können somit als vergleichbar angesehen werden.

5.4. Assoziation der knöchernen Veränderungen im Zusammenhang mit der Chiari Malformation und Syringomyelie

Bisher ist die genaue Pathogenese der Chiari Malformation weder beim Menschen noch beim Hund geklärt. Größte Akzeptanz erlangte in den vergangenen Jahren die Theorie einer Entwicklungsstörung des Os occipitale infolge einer Insuffizienz des paraxialen Mesoderms und einer daraus resultierenden Hypoplasie der Fossa cranii caudalis (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1981, VEGA et al. 1990, STOVNER et al. 1993, NISHIKAWA et al. 1997, RUSBRIDGE et al. 2000, RUSBRIDGE und KNOWLER 2006, CERDA-GONZALEZ et al. 2009).

Diese Hypoplasie bedingt eine Einengung der in ihr befindlichen Gehirnstrukturen und infolgedessen veränderte Druckverhältnisse im Subarachnoidalraum. Diese veränderten Druckverhältnisse und eine Einengung im Bereich des Foramen magnum werden für die Entstehung der Syringomyelie verantwortlich gemacht (GARDNER 1965, OLDFIELD et al. 1994, CHANG und NAKAGAWA 2003 und 2004, GREITZ 2006). Beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) entsteht diese Einengung durch die Herniation des Vermis cerebelli in das Foramen magnum (RUSBRIDGE et al. 2006). Jedoch finden sich die Herniation von Kleinhirngewebe und eine Dysplasie des Os occipitale nicht zwangsläufig zusammen mit einer Syringomyelie. Desweiteren können auch Volumenmessungen der Schädelgrube und des Parenchyms keine Voraussage über das Risiko einer Kleinhirnherniation geben, da diese auch von anderen Schädelabnormalitäten beeinflusst wird, wie zum Beispiel einem erweiterten Foramen magnum infolge einer okzipitalen Dysplasie (CERDA-GONZALEZ et al. 2009, CROSS et al. 2009).

Da zwischen dem Grad der Herniation und dem Vorliegen einer Syringomyelie keine Korrelation existiert, wurde in der Humanmedizin in Frage gestellt, ob die Verlagerung des Kleinhirnes überhaupt eine Voraussetzung für die Entstehung einer Syringomyelie darstellt. Dieser Zusammenhang wird maßgeblich durch einen Typ der Chiari Malformation in Frage gestellt, die Chiari-Malformation Typ 0, welche erstmals 1998 beschrieben worden ist (ISKANDAR et al. 1998). Bei der Chiari Malformation Typ 0 fehlt die Verlagerung der Kleinhirnabschnitte völlig. Trotzdem konnte bei diesen Patienten eine Syringomyelie diagnostiziert werden, welche sich auf eine chirurgische kraniozervikale Dekompression zurückbildete (ISKANDAR et al. 1998). Bisher ist eine Unterscheidung zwischen Chiari-Malformation Typ 0 und

idiopathischer Syringomyelie anhand klinischer oder bildgebender Befunde nicht möglich, lediglich das Ansprechen auf eine operative Therapie kann die Annahme einer Chiari-Malformation Typ 0 bestätigen (MARKUNAS et al. 2012). Diese Beobachtungen sind auch für die Zuchtselektion von großer Bedeutung, da eine Auswahl der Tiere anhand magnetresonanztomographischer Befunde des Rückenmarkes im Hinblick auf das Vorliegen einer Syringomyelie nicht möglich ist. Auch der progressive Verlauf der Erkrankung spricht gegen eine Zuchtauswahl auf Grundlage magnetresonanztomographischer Bilder.

5.4.1. Diskussion der Ergebnisse auf der Basis bisheriger Theorien zur Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS)

Im Tiermodell konnte in der Vergangenheit gezeigt werden, dass dysraphische Störungen, die der Chiari Malformation gleichen, durch eine Überdosierung von Vitamin A oder den Einsatz von Trypanblau induziert werden können (GUNBERG 1956, MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1981). MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA konnten zeigen, dass Vitamin A eine nekrotisierende Wirkung auf das paraxiale Mesoderm hat. Dieses ist Ursprung des Os occipitale und ist zudem für den Schluss des Neuroporus erforderlich (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1966 und 1981, O'RAHILLY und MÜLLER 1999). Übertragen auf den Menschen wird diese Insuffizienz des paraxialen Mesoderms als Ursache für eine Hypoplasie des Os occipitale angesehen, welche zu einem verminderten Volumen der Fossa cranii caudalis führt (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA 1966 und 1981).

Schon der Namensgeber der Erkrankung selbst, Hans Chiari, vermutete eine zu kleine Fossa cranii caudalis bei den Patienten (CHIARI 1891 und 1896). Es folgten Studien welche zahlreiche lineare Vermessungen der hinteren Schädelgrube vornahmen und diese Theorie unterstützten (NYLAND und KROGNESS 1978, STOVNER et al. 1993, BADIE et al. 1995, KARAGÖZ et al. 2002, AYDIN et al. 2005).

In Anlehnung an die Humanmedizin wurde auch für den CKCS eine Hypoplasie des Os occipitale und der hinteren Schädelgrube vermutet. Veterinärmedizinische Studien, welche lineare und volumetrische Vermessungen der hinteren

Schädelgrube durchführten, konnten keinen signifikanten Unterschied in der Größe bei CKCS mit und ohne Chiari Malformation beziehungsweise auch im Vergleich zu anderen brachyzephalen Hunderassen zeigen (DEUTSCHLAND 2006, RUSBRIDGE et al. 2007, BIEL 2009, CARRUTHERS et al. 2009, DRIVER et al. 2010 a+b). Auch eine verminderte Größe des Os occipitale beim CKCS im Vergleich mit anderen brachyzephalen Hunderassen hat sich nicht bestätigt (SCHMIDT et al. 2012b).

Wohl aber konnte festgestellt werden, dass der CKCS im Vergleich mit anderen brachyzephalen Hunderassen ein extrem niedriges Längen-Breiten-Verhältnis des Schädels aufweist (SCHMIDT et al. 2011). Desweiteren wurde vermutet, dass bei kleinen Hunderassen Gehirn und Schädel proportional kleiner sind, beim CKCS jedoch nur der Schädel in seiner Größe reduziert ist und so das Parenchymvolumen in der hinteren Schädelgrube proportional größer ist als bei mesozephalen Hunden und anderen kleinen Rassen (CROSS et al. 2009). Der Autor vermutet in dieser Tatsache die Ursache für das gehäufte Auftreten der Chiari-ähnlichen Malformation beim CKCS im Vergleich mit anderen brachyzephalen Hunderassen (CROSS et al. 2009). Jedoch können die Unterschiede des Gehirnvolumens zu den Schädelkompartimenten durch ein unterschiedliches allometrisches Wachstum der verschiedenen Hunderassen erklärt werden (SCHMIDT et al. 2012).

Da die Veränderungen im Sinne einer Chiari Malformation bisher nur bei brachyzephalen Hunderassen gefunden wurden (DEWEY et al. 2005), kann der Grad der Brachyzephalie zu den pathophysiologischen Faktoren für die Ausbildung einer Syringomyelie gezählt werden. Daher sollten die vorliegenden Untersuchungen Aufschluss darüber geben, ob ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Brachyzephalie, bestimmt anhand der anatomischen Parameter des Schädels, und dem Auftreten der Syringomyelie beim CKCS besteht, was sich für die Dimensionen der Schädelbasis bestätigt hat (Abb.36).

Die Entwicklung der Länge und der Form des Schädels wird bedeutend durch die Schädelbasis beeinflusst, insbesondere auch durch deren Interaktion mit dem wachsenden Gehirn (DYE und KINDER 1934, LIEBERMANN et al. 2000). Aufgrund dessen war es Ziel der Studie herauszufinden, ob eine pathogenetische Verbindung zwischen der Länge der Schädelbasis beziehungsweise dem Grad der Brachyzephalie und der Ausbildung einer Chiari-ähnlichen Malformation beziehungsweise Syringomyelie besteht.

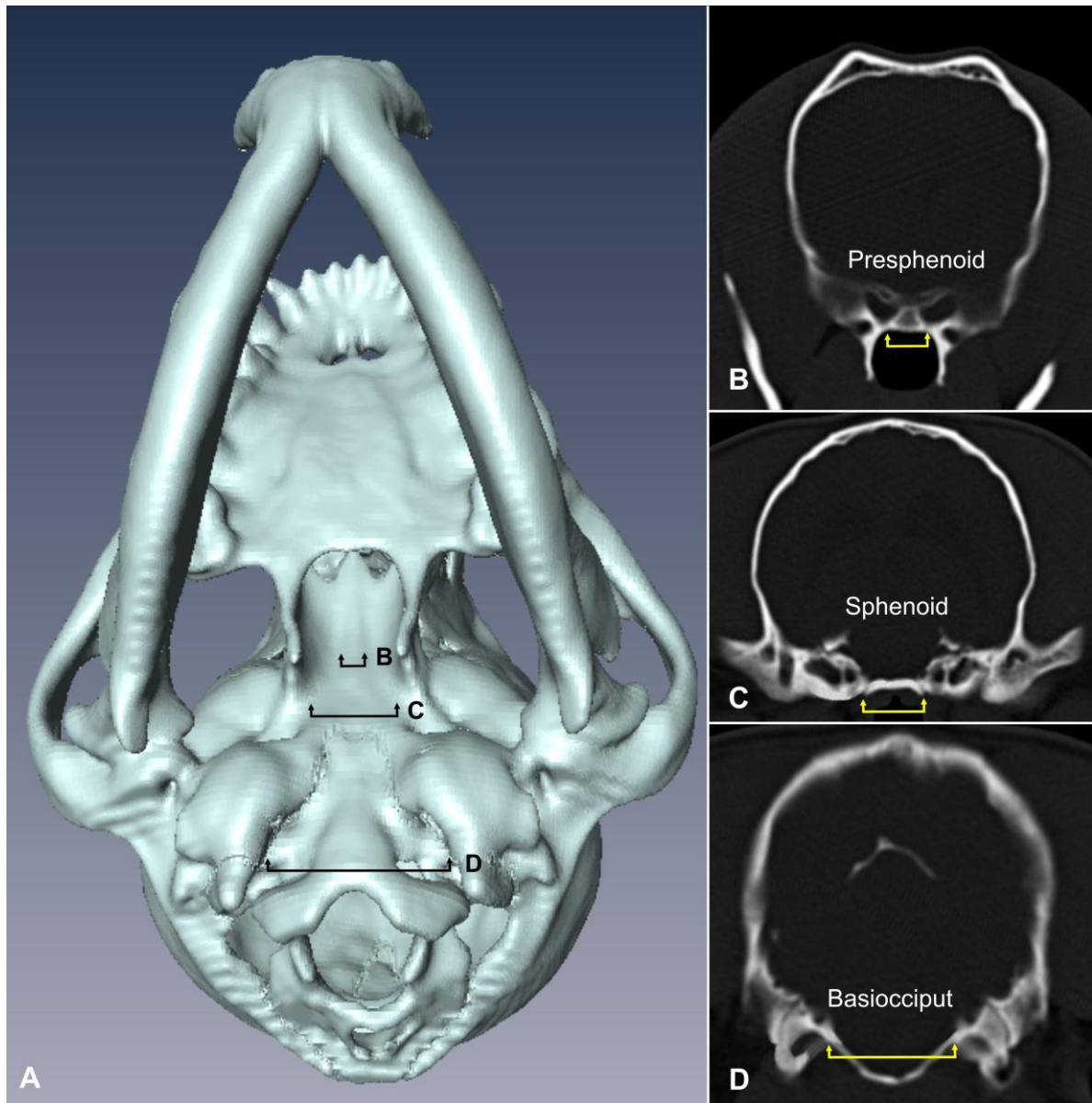


Abb.36: Computertomographische 3D-Rekonstruktion des Schädels eines CKCS in der Ventralansicht (A). Der Pfeil zeigt die maximale Breite der Schädelbasisknochen an, korrespondierend zu den 2D Bildern (B-D) (Schmidt M.J., JLU, Gießen, 2012).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass der reduzierte Schädelbasisindex (SBI) und die Dimensionen des Präsphenooids sowie des Basiokzipitals das Auftreten der Syringomyelie beim CKCS beeinflussen. Dies lässt vermuten, dass Abnormalitäten der Schädelbasis in Zusammenhang mit der Chiari-ähnlichen Malformation die gesamte Schädelbasis betreffen und nicht, wie bisher angenommen, nur den basiokzipitalen Knochen (RUSBRIDGE et al. 2000, RUSBRIDGE und KNOWLER 2004, DEWEY 2005, CERDA-GONZALEZ et al. 2009). Wenn sowohl Präsphenooid als auch Basiokziput bei CKCS mit Syringomyelie dazu

tendieren breiter und gleichzeitig kürzer zu sein, so kann der zugrunde liegende Defekt welcher mit der Entwicklung einer Syringomyelie assoziiert ist, durch eine eingeschränkte Funktion der Wachstumsfugen (Synchondrosis sphenoccipitalis, Synchondrosis intersphenoidale) der Schädelknochen erklärt werden. Der Anteil, welchen die rostrale Synchondrose am linearen Schädelbasiswachstum leistet, ist beträchtlich (FORD 1958, JEFFERY 2002). Dies wurde bereits 2009 von einem anderen Autor vermutet (CROSS et al. 2009). Eine solche Funktionsstörung findet sich beispielsweise im Zusammenhang mit einer Störung der enchondralen Ossifikation (Achondroplasie) und ist zudem bei Kindern mit Chiari Malformation Typ I beschrieben worden (DiMARIO et al. 1995, SGOUROS et al. 2006 und 2007).

Auch die Ergebnisse der 2009 von RUSBRIDGE und Mitarbeitern durchgeführten Untersuchungen an Brüsseler Griffons deuten an, dass die Chiari-ähnliche Malformation durch eine Verkürzung der Schädelbasisknochen (Basikranium und supraokzipitaler Knochen) charakterisiert ist und mit einem kompensatorischen Längenwachstum der Schädelhöhle, insbesondere des Os parietale, einhergeht (RUSBRIDGE et al. 2009). Dies wird wiederum unterstützt durch die Beobachtung, dass der CKCS ein deutlich breiteres Neurokranium in Relation zur Länge aufweist (SCHMIDT et al. 2011). Die Entstehung einer solchen Wachstumsstörung im Bereich der Schädelbasis ist beim CKCS jedoch noch nicht näher erforscht.

5.4.2 Pathogenese einer Schädelbasisverkürzung

Eine Verkürzung der Schädelbasis findet sich häufig im Rahmen systemischer Chondrodysplasien. Eine der häufigsten Chondrodysplasien ist die Achondroplasie, welche einen Defekt der knorpeligen Ossifikation aller enchondralen Knochen darstellt (DiMARIO et al. 1995).

Bei Menschen mit Achondroplasie kommt es infolge einer Mutation des FGFR-3 Gens in der frühen Entwicklung zu einem vorzeitigen Schluss der Wachstumsfugen und infolgedessen ebenfalls zu einer Verkürzung der der Schädelbasis (DiMARIO et al. 1995, GORDON 2000). Die Verkürzung der Schädelbasis und der Gesichtsknochen ist eine Konsequenz dieser Wachstumsretardierung. Beide können bei Brachycephalen nachgewiesen werden (HUBER und LÜPS 1968). Häufig findet sich mit der Achondroplasie zusammen eine Makrozephalie, welche mit einem Hydrozephalus, Megalenzephalie, intrakranieller Flüssigkeits- oder Massenansammlung (z.B. subdurales Hämatom) einhergehen kann (HECHT und BUTLER 1990). LOZANOFF konnte im Mausmodell ein abnormales Wachstum des Präsphenooids als Ursache für die Retrognathie darstellen (LOZANOFF et al. 1994) und auch beim Menschen finden sich verschiedene Syndrome, welche mit einem veränderten Wachstum der Schädelbasis einhergehen. So findet sich zum Beispiel bei der Mikrozephalie eine veränderte Gestaltung der Innen- und Außenfläche der Schädelbasis, welche begleitet wird durch eine Abflachung und Verkürzung der Schädelbasisknochen (BABINEAU und KRONMAN 1969, MELSEN und MELSEN 1980).

Bei Patienten mit einem Hydrozephalus konnte eine abgestumpfte Winkelung der Schädelbasis gefunden werden, die sich unter frühzeitiger Shunt-Therapie deutlich revidierte (KANTOMAA et al. 1987, HUGGARE et al. 1989). Auch Kretinismus, Turner Syndrom und Down Syndrom sind gekennzeichnet durch eine verkürzte Schädelbasislänge und verstärkte Winkelung der Schädelbasis und infolgedessen begleitet durch eine kurze, retrognathe Gesichtsform (MIDTBØ et al 1996, ANDERSEN et al. 2000, QUINTANILLA et al. 2002).

Die Achondroplasie geht beim Menschen im Bereich des zentralen Nervensystems mit einer zervikomedullären Kompression einher. Auch eine Kompression des Hirnstamms ist beschrieben. Es finden sich mit der Verkürzung der Schädelbasis

auch eine Verengung des Foramen jugulare, des Foramen magnums sowie Wirbelkanalstenosen (DiMARIO et al. 1995, ERDINÇLER et al. 1997, GORDON 2000). Die häufig bestehende Makrozephalie geht in der Regel ohne klinische Anzeichen eines erhöhten intrakraniellen Druckes, jedoch mit einer Ventrikeldilatation, einher (ERDINÇLER et al. 1997). Ursache für die Dilatation des Ventrikelsystems ist eine venöse Stauung infolge einer Stenose des Foramen jugulare (ERDINÇLER et al. 1997, GORDON 2000). Auch bei Hunden können RUSBRIDGE und Mitarbeiter feststellen, dass 94,4% aller Tiere mit Syringomyelie eine Ventrikulomegalie aufweisen (RUSBRIDGE et al. 2009). Die Untersuchungen von SCHMIDT et al. (2012a) zeigen ebenfalls dass 65% der CKCS mit Syringomyelie eine gering- bis mittelgradige Dilatation der Ventrikel aufweisen, wogegen dies nur bei 15% der untersuchten Hunde ohne Syringomyelie der Fall ist. Desweiteren können sie darstellen, dass bei CKCS mit Syringomyelie ein signifikant kleineres Foramen jugulare gefunden wird im Vergleich zu CKCS ohne Syringomyelie (SCHMIDT et al. 2012a). Zusammen mit den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchungen der Schädelbasis machen diese Ergebnisse es wahrscheinlich, dass eine ähnliche Grundlage wie beim Menschen auch bei den CKCS angenommen werden kann. Das heißt eine Stenose des Foramen jugulare infolge verkürzter Schädelbasisknochen, infolge derer es zu einem erhöhten intrakraniellen Druck kommt, welcher langfristig die Entstehung einer Syringomyelie bedingt. Es stellt sich jedoch die Frage, weshalb die Achondroplasie sich beim CKCS lediglich auf den Schädel beschränkt, die Extremitäten und der Rumpf jedoch nicht betroffen sind. Zu den Hunderassen, welche am deutlichsten achondroplastisch in ihrer Erscheinung sind, zählen der Pudel, Pekinese und der Shih Tzu, welche neben der Brachyzephalie deutliche Verkrümmungen und Verkürzungen der Gliedmaßen aufweisen (SCHMIDT 2012). Die Frage ist, ob Veränderungen im Sinne einer Achondroplasie oder aber Mutationen des FGFR-2 Gens mit folgender Kraniosynostose zugrunde liegen. Beim Menschen ist im Zusammenhang mit Kraniosynostosen auch eine Wachstumsretardierung der Schädelbasis beschrieben (NIE 2005). SCHOENEBECK und Mitarbeiter (2012) konnten herausfinden, dass 5 Genloci für die kranioskeletalen Unterschiede zwischen dolichocephalen und brachyzephalen Hunderassen verantwortlich sind. Eine genauere Genkartierung eines der 5 Genloci konnte eine Mutation des bone morphogenetic protein 3 (BMP₃) Genes darstellen. Dem BMP₃ wird eine regulierende Wirkung in der

Schädelentwicklung zugesprochen. Untersuchungen, für welche ein experimentelles knock down der endogenen BMP₃ Aktivität durchgeführt wurde, zeigten schwere Störungen der Kieferentwicklung der betroffenen Embryos und lassen so vermuten, dass ein Defekt des BMP₃ Genes auch beim Hund für die Ausbildung der Brachyzephalie von Bedeutung ist (SCHOENEBECK et al. 2012).

Die vorliegenden Ergebnisse lassen des Weiteren vermuten, dass eine verhältnismäßig kurze Schädelbasislänge einen hohen Risikofaktor für die Entwicklung einer Syringomyelie darstellt. In diesem Kontext wäre es interessant weitergehende Untersuchungen des relativen Volumens der Schädelbasisknochen durchzuführen.

5.5. Züchterische Überlegungen

Bereits die Ergebnisse vorangegangener Studien zeigen die Schwierigkeit genaue Empfehlungen für die züchterische Selektion der CKCS zu erstellen. Die Studie von BIEL aus dem Jahr 2009 zeigt, dass alle untersuchten CKCS Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation aufweisen. Da die Ausprägung der Chiari-ähnlichen Malformation nicht mit dem Schweregrad der Erkrankung beziehungsweise der Ausprägung der Syringomyelie korreliert, ist eine Auswahl von Zuchttieren mit nur geringgradigen Veränderungen als nicht sicher einzustufen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen zeigen, dass der Anteil der CKCS <4 Jahre mit Syringomyelie 48,4% beträgt, in der Gruppe >4 Jahre dagegen 73,4%. Demnach steigt die Prävalenz der Syringomyelie mit zunehmendem Alter. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von PARKER und Mitarbeitern (2011). Sie zeigen, dass bei CKCS, welche durch ihre Besitzer als asymptomatisch eingestuft wurden, 25% im Alter von einem Jahr und 70% ab dem 6. Lebensjahr Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie aufweisen. Die bis zu einem Alter von 3 Jahren bestehende geringere Prävalenz, steht dem derzeit empfohlenen Untersuchungsalter von 30 Monaten entgegen. Die Tiere sollten mindestens ein Alter von 36 Monaten aufweisen. PARKER vermutet jedoch, dass dies für viele Züchter zu spät sei (PARKER et al. 2011).

Da die endgültigen Schäeldimensionen mit dem 12. Lebensmonat erreicht sind (ONAR und GÜNEŞ 2003) und MRT-Untersuchungen junger Hunde eine Prognose für die Entwicklung einer Syringomyelie nicht ermöglichen (CROSS et al. 2009), kann

die Anwendung der Schädelindizes einen hilfreichen Standard für die frühe Zuchtselektion von CKCS mit einem geringeren Syringomyelie-Risiko darstellen. Zudem hätte diese Selektionsmethode den Vorteil, dass keine aufwendigen und kostenintensiven Diagnostikverfahren eingesetzt werden müssten, sondern der Züchter selbst den kranialen Index des Schädels bestimmen könnte (Abb.37).

Eine weitere Problematik der Zuchtselektion beim CKCS stellt der enge Genpool der Rasse dar, welcher bereits durch die Selektion auf bestimmte Fellfarben und Zuchtprogramme gegen die Mitralklappeninsuffizienz bedroht ist (RUSBRIDGE und KNOWLER 2004). Jedoch helfen Zuchtstrategien durch eine stärkere Kontrolle hereditärer Erkrankungen deren Erbgang besser zu verstehen (WOOD et al. 2004). LEWIS und Mitarbeiter (2010) finden eine Heritabilität für die Syringomyelie von 0,3 ($\pm 0,15$ Standardabweichung) beim CKCS, so dass eine Selektion auf die Syringomyelie möglich sein sollte (LEWIS et al. 2010).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen annehmen, dass CKCS mit einer kurzen Schädelbasis ein höheres Risiko für die Ausbildung einer Syringomyelie aufweisen. Dies bedeutet, dass eine Selektion auf CKCS mit tendenziell längerer Schädelbasis erfolgen sollte.

Aufgrund des teilweise späten Auftretens der Syringomyelie empfehlen sich magnetresonanztomographische Kontrolluntersuchungen der Zuchthunde ab dem 4. Lebensjahr. Dies gilt insbesondere für Tiere mit einem niedrigen Schädelbasisindex (SBI). Zudem zeigen unsere Ergebnisse zwar eine erhöhte Wahrscheinlichkeit (Odds ratio) für die Entstehung einer Syringomyelie, geben jedoch keine Grenzwerte vor anhand derer ein definitiver Zuchtausschluss entschieden werden könnte. Das Wissen darum, ob CKCS mit einem niedrigen SBI im Laufe ihres Lebens eine Syringomyelie entwickeln, stellt also eine wichtige Grundlage für die züchterische Selektion der Tiere dar. Die alleinige Auswahl der Tiere mit einem möglichst hohen SBI kann demnach nicht die gleiche Sicherheit dafür bieten, dass eine Zuchtgruppe syringomyeliefreie Nachkommen bekommt, wie es mit einem Gentest möglich ist.

Eine weitere Möglichkeit das Risiko für Syringomyelie bei den Nachkommen zu senken stellen gezielte Anpaarungen dar. Hierfür sollten junge syringomyelie-freie CKCS mit älteren CKCS (>4 Jahre) verpaart werden, die ebenfalls als syringomyelie-frei getestet worden sind.

Alle äußerlich messbaren Parameter waren nicht mit der Syringomyelie assoziiert. Lediglich die Schädelbasis-Dimensionen sind hilfreich um das Auftreten der

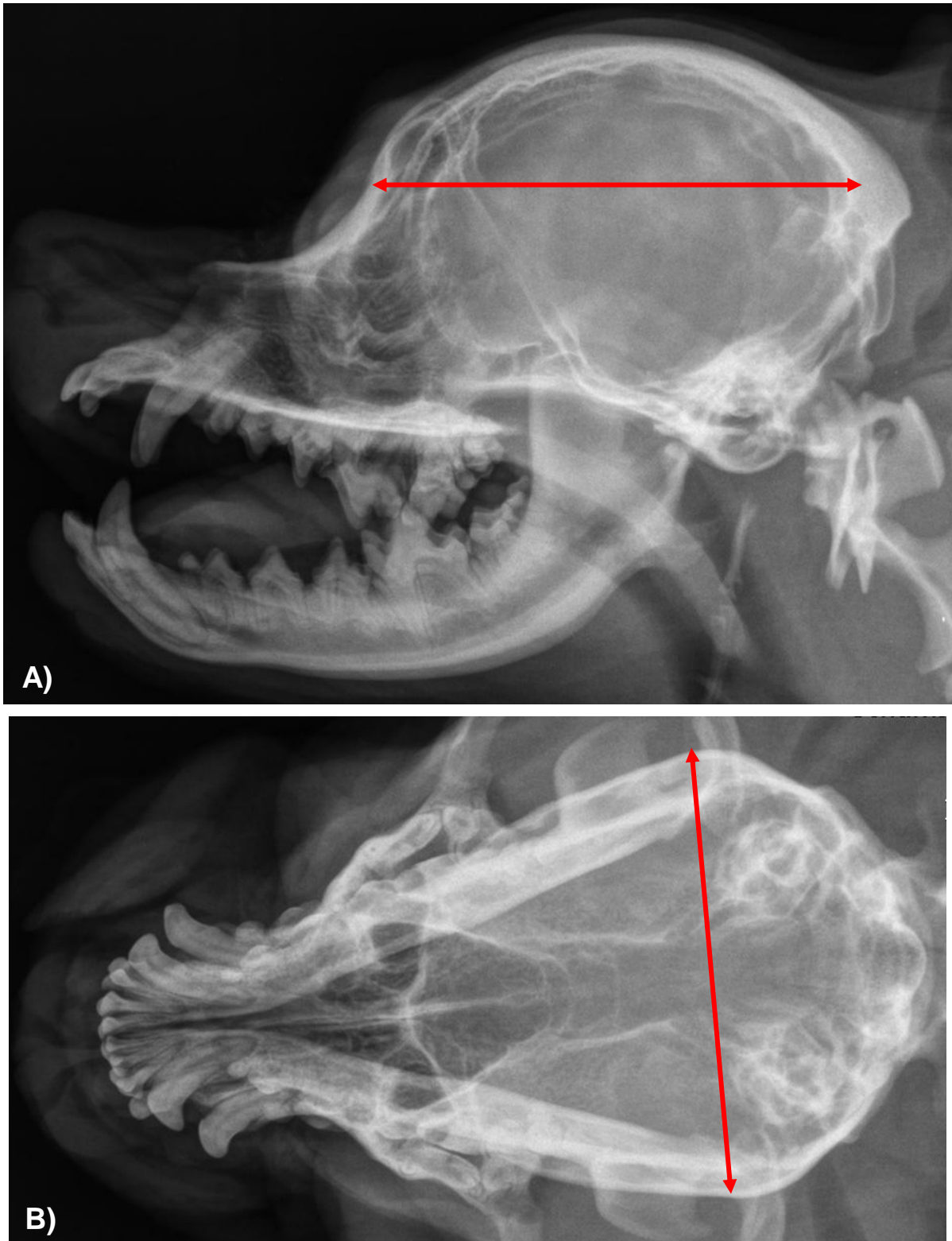


Abb.37: A) Röntgenaufnahme des Schädels eines CKCS im laterolateralen Strahlengang. Vermessung der kranialen Länge (CL). B) Röntgenaufnahme des Schädels eines CKCS im laterolateralen Strahlengang. Vermessung der kranialen Breite (CB) (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

Erkrankung vorauszusagen. Dies könnte eventuell auch anhand laterolateraler Röntgenaufnahmen untersucht werden (Abb.37 und 38), wodurch die Kosten für die

Zuchtselektion der CKCS erheblich reduziert würden. Dieser Frage gingen 2009 auch RUSBRIDGE und Mitarbeiter nach. Im Rahmen ihrer Untersuchungen an Brüsseler Griffons mit Chiari-ähnlicher Malformation führten sie Längenmessungen an laterolateralen Röntgenbildern des Schädels durch, mit dem Ziel deren Eignung zur Prognose des Auftretens einer Chiari-ähnlichen Malformation und Syringomyelie festzustellen. Dabei fanden sie einen geeigneten Parameter mit hoher Sensitivität (87%) und Spezifität (78%). Sie sehen darin eine Möglichkeit des Screenings um die Zeit bis zur Entwicklung eines Gentestes zu überbrücken (RUSBRIDGE et al. 2009).

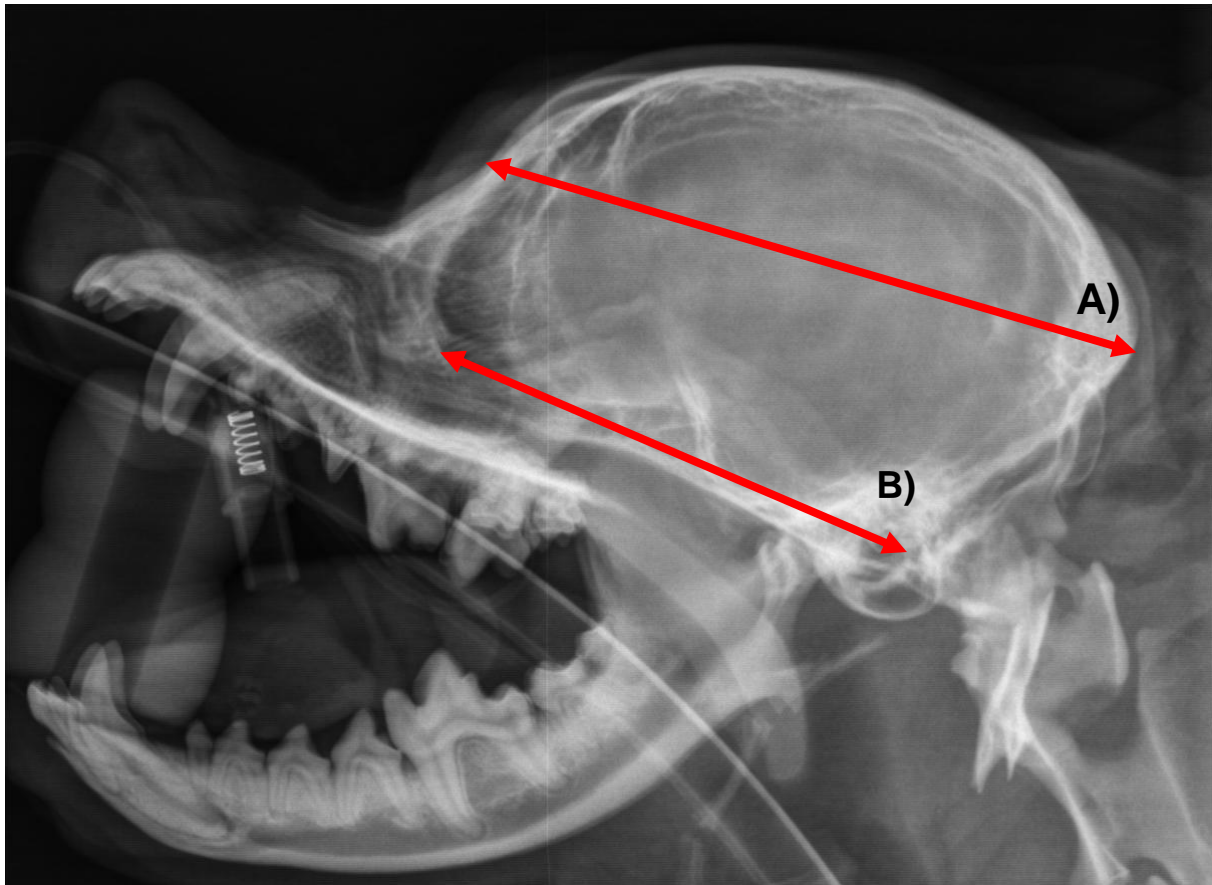


Abb.38: Röntgenbild des Schädels eines CKCS im laterolateralen Strahlengang. A) kraniale Länge (CL) von Nasion bis Inion. B) Länge der Schädelbasis (SBL) ausgehend von dem tiefsten Punkt der Lamina perpendicularis des Ethmoids bis Basion (Klinik für Kleintiere, JLU).

5.6. Schlussfolgerung

Eine wichtige Problematik in der Diagnosestellung der Syringomyelie beim CKCS und somit der Selektion zur Zucht stellen der progressive Verlauf und das damit verbunden späte Auftreten der morphologischen Veränderungen dar.

Desweiteren können die klinischen Symptome nicht mit den diagnostizierten morphologischen Veränderungen gleichgesetzt werden, da die Ausprägung der Veränderungen nicht mit der Klinik korrelieren muss (LU et al. 2003).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen vermuten, dass von 13 verschiedenen kranimetrischen Parametern lediglich eine verhältnismäßig kurze Schädelbasislänge einen hohen Risikofaktor für die Entwicklung einer Syringomyelie darstellt. In diesem Kontext wäre es interessant weitergehende Untersuchungen des relativen Volumens der Schädelbasisknochen durchzuführen. Veränderungen der gesamten Schädelbasis könnten in der Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation und der Syringomyelie involviert sein. Die Klärung der Ätiologie dieser Erkrankung stellt zudem einen wichtigen Schritt in der Weiterentwicklung der Therapiemöglichkeiten dar.

Eine Vermessung der Schädelbasisknochen ist mit Hilfe röntgenologischer Verfahren möglich. Dies bietet klinisch die Möglichkeit einer einfacheren Einschätzung des Erkrankungsrisikos des einzelnen Tieres anhand der röntgenologischen Beurteilung der Schädelbasis. Es wäre somit eine extreme Zeit- und Kostenersparnis im Rahmen der Zuchtselektion möglich.

Um die genaue Bedeutung der Schädelbasisdimensionen im Zusammenhang mit der Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation und der Syringomyelie zu evaluieren, sollten Studien mit volumetrischen Vermessungen der Schädelbasis folgen.

6. Zusammenfassung

Bei der Chiari-ähnlichen Malformation des Hundes handelt es sich um ein Krankheitsbild, welches in den letzten 15 Jahren intensiv erforscht worden ist, dessen Pathogenese jedoch noch immer Rätsel aufgibt. Klinisch kommt es wie beim Menschen zu einer Kompression im Bereich des Foramen magnum, welche eine Veränderung des Liquorflusses hervorruft, infolge derer es zu der Ausbildung einer Syringomyelie im Rückenmarksparenchym kommt. Diese Veränderungen äußern sich beim Menschen vor allem durch starke Schmerzen im Kopf- und Nackenbereich, beim Hund durch Parästhesien bis hin zu einer Paresesyndromatik.

Nachdem man zu Beginn sowohl die gleiche Ätiologie wie beim Menschen zugrunde legte als auch die Namensgebung übernahm, zeichnete sich im Laufe der Zeit ab, dass es Unterschiede zu der Erkrankung des Menschen gibt.

Dies beginnt bereits bei dem unterschiedlichen pathologischen Bild welches sich zeigt. Während beim Menschen eine Herniation der Kleinhirntonsille in das Foramen magnum gefunden wird, liegt beim Hund eine Verlagerung des Vermis cerebelli und häufig auch des Hirnstammes vor. Da man in der Humanmedizin bei Patienten mit Chiari Malformation eine kleinere hintere Schädelgrube finden konnte, versuchte man dies auch für den Hund nachzuweisen. Allerdings konnte eine zu kleine hintere Schädelgrube für den Cavalier King Charles Spaniel ausgeschlossen werden. Auch ein größeres Parenchymvolumen des Gehirnes, in Relation zur Schädelgröße beim Cavalier King Charles Spaniel, hat sich im Vergleich zu anderen Hunderassen nicht bestätigt. Unterschiede können durch ein unterschiedliches allometrisches Wachstum bei den verschiedenen Hunderassen erklärt werden. So stellt sich die Frage, welche anatomische Veränderung für das Overcrowding der hinteren Schädelgrube und der infolgedessen entstehenden Syringomyelie verantwortlich gemacht werden kann. Bisher konnte die Chiari-ähnliche Malformation nur bei brachyzephalen Hunderassen gefunden werden. Da der Cavalier King Charles Spaniel aufgrund des niedrigen Längen-Breiten-Verhältnisses seines Schädels als besonders brachyzephal eingestuft werden kann, liegt die Vermutung nahe, dass die Brachyzephalie als pathophysiologischer Faktor für die Entstehung einer Syringomyelie angesehen werden kann, also ein retardiertes Längenwachstum des Schädels Ursache für die pathologischen Veränderungen ist.

Diese Überlegungen mündeten in der Frage, ob die Ursache in einer Verkürzung der Schädelbasisknochen gesucht werden kann. Aufgrund dieser Fragestellung wurden anatomische Parameter des Schädels von 107 Cavalier King Charles Spaniern in Zusammenhang mit dem Auftreten einer Syringomyelie bei diesen Tieren untersucht. Die Untersuchungen sollten Aufschluss über die Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation und Syringomyelie geben und darüber, ob die Schädelbasis bei CKCS mit Syringomyelie tatsächlich kürzer ist als bei Tieren ohne Veränderungen des Rückenmarks.

Im Rahmen dieser Studie wurden 107 CKCS untersucht, welche hauptsächlich zur Zuchtuntersuchung aber auch aufgrund klinischer Symptome vorgestellt wurden. Das Alter der untersuchten CKCS lag zwischen 6 Monaten und 9 Jahren. Es wurde von allen Tieren eine Computertomographie des Schädels sowie eine Magnetresonanztomographie des Schädels und der Wirbelsäule durchgeführt. Die Untersuchung der Wirbelsäule erfolgte im Rahmen der Zuchtuntersuchung bis zum 5. Halswirbel. Bei Patienten, die aufgrund einer neurologischen Symptomatik vorgestellt wurden, wurden bei der magnetresonanztomographischen Untersuchung auch kaudale Wirbelsäulenabschnitte erfasst.

Alle 107 CKCS wiesen Veränderungen im Sinne einer Chiari-ähnlichen Malformation auf. Bei 63 der 107 untersuchten CKCS bestand zum Zeitpunkt der Untersuchung eine Syringomyelie.

Die Ergebnisse der Untersuchungen konnten zeigen, dass das Auftreten der Syringomyelie mit dem Alter ($p < 0,007$), SBI ($p < 0,0192$), PI ($p < 0,0447$) und BOI ($p < 0,0206$) korreliert. Desweiteren konnte gezeigt werden, dass CKCS mit einem kleineren Schädelbasis-Index (SBI) ein höheres Risiko für die Ausbildung einer Syringomyelie (Odds ratio 1,26) aufweisen. Außerdem stellten sich sowohl das Präsphänoideum als auch das Basiskeilbein bei diesen Tieren von reduzierter Länge dar, gleichzeitig tendierten diese Knochen dazu breiter zu sein.

Es konnte im Rahmen dieser Studie gezeigt werden, dass die Verkürzung der Schädelbasisknochen einen Risikofaktor für das Auftreten der Syringomyelie darstellt und so die Vermutungen anderer Autoren unterstützt werden, dass die Ursache der Chiari-ähnlichen Malformation und der Entstehung einer Syringomyelie in einer Wachstumsstörung im Bereich der Schädelbasisknochen zu suchen ist.

7. Summary

Although the Chiari-like malformation in the dog has been subject of intensive research in the last 15 years its pathogenesis remains mostly unclear.

The pathomorphological changes of the affected dogs are comparable to those in humans. There is a compression in the area of the foramen magnum, which causes an alteration of the cerebrospinal fluid flow and following to that a syringomyelia develops inside the spinal cord. These changes cause intensive head and neck pain in humans and paraesthesias to the point of total paresis of the limbs in dogs.

In the beginning the same etiology described in humans was suspected for the clinical syndrome in dogs, but over the time the research indicated differences to the pathophysiology of the disease in humans.

The differences start in the pathological expression of the disease. While in humans a herniation of the cerebellar tonsils into the foramen magnum can be found, in dogs the vermis cerebelli and possibly the brainstem are dislocated. A smaller caudal cranial fossa was found in human patients with Chiari malformation. The same was suspected in dogs, but previous investigations were able to disprove this assumption for the Cavalier King Charles Spaniel. It also could not be approved that there is a greater volume of the brain parenchyma in relationship to the size of the skull for the Cavalier King Charles Spaniel. The differences could be explained in a different allometric growth of the skull in diverse dog breeds.

The question is which anatomical diversification is responsible for the overcrowding of the caudal cranial fossa and the development of the syringomyelia.

Until now the Chiari-like malformation was only diagnosed in brachycephalic dog breeds. Based on the decreased length-breadth ratio of its skull the Cavalier King Charles Spaniel can be classified as a highly brachycephalic dog. Therefore it could be assumed that the grade of brachycephaly is a pathophysiological factor for the development of syringomyelia and a retarded length growth of the skull might be the cause for the changes found in the Chiari-like malformation.

The question is, if a shortening of the cranial base gives rise to the pathological changes in Chiari-like malformation.

Based on this question we examined the anatomical parameters of 107 Cavalier King Charles Spaniels in relationship to the occurrence of syringomyelia. The study should give information about the pathogenesis of the Chiari-like malformation and the

development of syringomyelia and if there is a difference in the cranial base length in Cavalier King Charles Spaniels with or without syringomyelia.

The 107 Cavalier King Charles Spaniels examined in this study were mostly presented for breeding examinations, but some were also presented because of clinical signs. The age of the examined dogs ranged from 6 month to 9 years.

We performed computed tomography of the skull and magnetic resonance imaging of the skull and spine of all patients. The examination of the spine in patients introduced for breeding examinations, were performed until the 5th cervical vertebra. In patients with neurological signs the examination included also the caudal cervical, thoracic and lumbar spine.

Changes consistent with the Chiari-like malformation were found in all 107 Cavalier King Charles Spaniels. 63 of the 107 dogs showed a syringomyelia at the point of examination.

The results of the study showed that the incidence of syringomyelia is correlated to the variables age ($p < 0,007$), SBI ($p < 0,0192$), PI ($p < 0,0447$) and BI ($p < 0,0206$).

Furthermore it is shown that Cavalier King Charles Spaniels with a decrease in SBI have an increased risk to develop syringomyelia (odds ratio 1,26).

In addition also the presphenoid and the basioccipital bone showed a reduced length, with an increase in breadth in dogs with syringomyelia.

This study showed, that a reduced length of the cranial base represents a risk factor for the occurrence of syringomyelia. These results support the assumption of other authors that the cause of the Chiari-like malformation and syringomyelia is up to a growth disturbance of the cranial base.

Literatur

Abad V., Meyers J.L., Weise M., Gafni R.I., Barnes K.M., Nilsson O., Bacher J.D., Baron J., (2002). The role of the resting zone in growth plate chondrogenesis. *Endocrinology* 143(5):1851-1857

Andersen E., Sonnesen L., Kjaer M.S., Fischer Hansen B., Kjær I., (2000). The prenatal cranial base complex and hand in Turner syndrome. *European Journal of Orthodontics* 22:185-194

Aydin S., Hanimoglu H., Tanriverdi T., Yentur E., Kaynar M. Y., (2005). Chiari Type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa. *Surgical Neurology* 64:237-241

Babineau T.A., Kronman T.H., (1969). A cephalometric evaluation of the cranial base in microcephaly. *The Angle Orthodontist* 39:57-63

Badie B., Mendoza D., Batzdorf U., (1995). Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari 1 malformation. *Neurosurgery* 37(2):214-218

Bagley R. S., Harrington M. L., Tucker R. L., Sande R. D., Root C. R., Kramer R. W., (1996). Occipital dysplasia and associated cranial spinal cord abnormalities in two dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 37: 359–362

Bagley R.S., Gavin P.R., Silver G.M., Moore M.P., Kippenes H., Connors R., (2000). Syringomyelia and Hydromyelia in Dogs and Cats. *Compendium on Continuing Education of the Practicing Veterinarian* 22:471-479

Ball M.J., Dayan A.D., (1972). Pathogenesis of Syringomyelia. *The Lancet* 799-801

Biel M., (2009). Volumenberechnung der Fossa cranii caudalis bei verschiedenen Hunderassen unter besonderer Berücksichtigung des Cavalier King Charles Spaniels. Dissertation Justus-Liebig-Universität, Gießen

Bradley J.P., Levine J.P., Blewett C., Krummel T., McCarthy J.G., Longaker M.T., (1996). Studies in cranial suture biology: in vitro cranial suture fusion. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 33(2):150-156

Brauer P.R., Markwald R.R., (1988). Specific configurations of fibronectin-containing particles correlate with pathways taken by neural crest cells at two axial levels. *The Anatomical Record* 222(1):69-82 (Abstract)

Brehm H., Löffler K., Komeyli H., (1985). Schädelformen beim Hund. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 14:324-331

Capello R., Rusbridge C., (2007). Report from the Chiari-like Malformation and Syringomyelia Working Group Round Table. *Veterinary Surgery* 36:509-512

Carrera I., Dennis R., Mellor D.J., Penderis J., Sullivan M., (2009) Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *American Journal of Veterinary Research* 70(3):340-345

Carruthers H., Rusbridge C., Dubé M.-P., Holmes M., Jeffery N., (2009). Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Small Animal Practice* 50:394-398

Catala M., (1999). Neuroembryological considerations on the so-called malformative syringomyelia. *Neurochirurgie* 45:9-22

Cerda-Gonzalez S., Olby N.J., McCullough S., Pease A.P., Broadstone R., Osborne J.A., (2009). Morphology of the caudal fossa in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50:37-46

Chang H.S., Nakagawa H., (2003). Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 74:344-347

Chang H.S., Nakagawa H., (2004). Theoretical analysis of the pathophysiology of syringomyelia associated with adhesive arachnoiditis. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 75:754-757

Chiari H., (1891). Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrozephalie des Großhirns. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 17:1172-1175

Chiari H., (1896). Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von kongenitaler Hydrozephalie des Großhirns. *Denkschriften der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse* 63:71-116

Christl Dingler E., (1974). Die Schädelbasis in der vergleichenden Anatomie der Säugetiere bis zum Menschen. *Anatomica, Histologica, Embryologica* 3:1-28

Churcher R.K., Child G., (2000). Chiari 1 / Syringomyelia complex in a King Charles Spaniel. *Australian Veterinary Journal* 78:92-95

Couly G.F., Coltey P.M., Le Douarin N.M., (1993). The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 117:409-429

Crompton M.R., (1964). The pathogenesis of cerebral infarction following the rupture of cerebral berry aneurysms. *Brain* 87:491-510

Cross H.R., Capello R., Rusbridge C., (2009). Comparison of cerebral cranium volumes between Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation, small breed dogs and Labradors. *Journal of Small Animal Practice* 50:399-405

Deutschland M., (2006). MRT-gestützte morphometrische und anatomisch-histologische Untersuchungen der Chiari-Missbildung bei der brachiozephalen Hunderasse "Cavalier King Charles Spaniel". Dissertation, Freie Universität Berlin

Dewey C.W., (2005). Caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Proceedings 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini (Abstract)*

DiMario F.J., Ramsby G.R., Burleson J.A., Greensheilds I.R., (1995). Brain morphometric analysis in achondroplasia. *Neurology* 45:519-524

Driver C. J., Rusbridge C., Cross H. R., McGonnell I. M., Volk. H. A., (2010a). Relationship of brain parenchyma within the caudal cranial fossa and ventricle size to syringomyelia in cavalier King Charles spaniels. *Journal of Small Animal Practice* 51(7):382-386

Driver C. J., Rusbridge C., McGonnell I. M., Volk. H. A., (2010b). Morphometric assessment of cranial volumes in age-matched Cavalier King Charles Spaniels with and without syringomyelia. *The Veterinary Record* 167(25):978-979

Dye J.A., Kinder F.S., (1934). A prepotent factor in the determination of skull shape. *The American Journal of Anatomy* 54:333-346

Ellenberger W., Baum H., (1891). *Systematische und topographische Anatomie des Hundes.* Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 73-80

Erdinçler P., Dashti R., Kaynar M.Y., Canbaz B., Çiplak N., Kuday C., (1997). Hydrocephalus and chronically increased intracranial pressure in achondroplasia. *Childs Nervous System* 13:345-348

Evans, H.E., (2003). *Miller's Anatomy of the dog.* WB Saunders, Toronto, 3.Edition 128-167

Fischbein N.J., Dillon W.P., Cobbs C., Weinstein P.R., (1999). The "Presyrinx" State: A reversible myelopathic condition that may precede syringomyelia. *American Journal of Neuroradiology* 20:7-20

Ford E. H. R., (1958). Growth of the human cranial base. *American Journal of Orthodontics* 44(7):498-506

Friede R.L., Roessmann U., (1976). Chronic tonsillar herniation: An attempt at classifying chronic herniations at the foramen magnum. *Acta Neuropathologica* 34: 219-235

García-Real I., Kass P.H., Sturges B.K., Wisner E.R., (2004). Morphometric analysis of the cranial cavity and caudal cranial fossa in the dog: a computerized tomographic study. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45(1):38-45

Gardner W.J., (1965). Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 28:247-259

Gordon N., (2000). The neurological complications of achondroplasia. *Brain & Development* 22:3-7

Greitz D., (2006). Unraveling the riddle of syringomyelia. *Neurosurgical Review* 29:251-264

Gunberg D.L., (1956). Spina bifida and the Arnold-Chiari malformation in the progeny of trypan blue injected rats. *The Anatomical Record* 126(3):343-367

Hatem S.M., Attal N., Ducreux D., Gautron M., Parker F., Plaghki L., Bouhassira D., (2010). Clinical, functional and structural determinants of central pain in syringomyelia. *Brain a Journal of Neurology* 133:3409-3422

Hecht J.T., Butler I.J., (1990). Neurologic morbidity associated with achondroplasia. *Journal of Child Neurology* 5:84-97

Hinrichsen K.V., (1990). *Humanembryologie. Lehrbuch und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen.* Springer Verlag, 693-698

Hu H.Z., Rusbridge C., Constantino-Casas F., Jeffery N., (2012). Histopathological investigation of syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. *Journal of Comparative Pathology* 146:192-201

Huber W., Lüps P., (1968). Biometrische und entwicklungsmechanische Kennzeichnung der Brachyzephalie beim Haushund. Archiv der Julius Klaus-Stiftung 43:57-65

Huggare J., Kantomaa T., Serlo W., Rönning O., (1989). Craniofacial morphology in untreated and shunt-treated hydrocephalic children. Acta Neurochirurgica 97:107-110

Iskandar B.J., Hedlund G.L., Grabb P.A., Oakes W.J., (1998). The resolution of syringohydromyelia without hindbrain herniation after posterior fossa decompression. Journal of Neurosurgery 89:212-216

Jeffery N., (2002). A high-resolution MRI study of linear growth of the human fetal skull base. Neuroradiology 44:358-366

Jeffery N., (2003). Brain expansion and comparative prenatal ontogeny of the non-hominoid primate cranial base. Journal of Human Evolution 45:263-284

Ji R.R., Kawasaki Y., Zhuang Z.Y., Wen Y.R., Decosterd I., (2006). Possible role of spinal astrocytes in maintaining chronic pain sensitization: A review of current evidence with focus on β FGF/JNK pathway. Neuron Glia Biology 2:259-269

Josephson A., Greitz D., Klason T., Olson L., Spenger C., (2001). A spinal thecal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation. Neurosurgery 48(3):636-646

Jurand A., (1974). Some aspects of the development of the notochord in mouse embryos. Journal of Embryology and Experimental Morphology 32(1):1-33

Kantomaa T., Huggare J., Rönning O., von Wendt L., (1987). Cranial base morphology in untreated hydrocephalics. Child's Nervous System 3:222-224

Karagöz F., İzgi N., Kapicioğlu Sencer S., (2002). Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari Type I malformation and comparison with the normal population. *Acta Neurochirurgica* 144:165-171

Kim H.-J., Rice D.P.C., Kettunen P.J., Thesleff I., (1998). FGF-, BMP- and Shh-mediated signaling pathways in the regulation of cranial suture morphogenesis and calvarial bone development. *Development* 125:1241-1251

Kirberger R.M., Wrigley R.H., (1993). Myelography in the dog: review of patients with contrast medium in the central canal. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 34:253-258

Kirberger R.M., Jacobson L.S., Davies J.V., Engela J., (1997). Hydromyelia in the dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 38:30-38

Klekamp J., Batzdorf U., Samii M., Bothe H.W., (1997). Treatment of syringomyelia associated with arachnoid scarring caused by arachnoiditis or trauma. *Journal of Neurosurgery* 86:233-240

Klekamp J., (2002). The pathophysiology of syringomyelia – historical overview and current concept. *Acta Neurochirurgica* 144:649-664

Knowler S.P., McFayden A.K., Rusbridge C., (2011). Effectiveness of breeding guidelines for reducing the prevalence of syringomyelia. *Veterinary Record* 169:681

Koch D.A., Arnold S., Hubler M., Montavon P.M., (2003). Brachycephalic Syndrome in Dogs. *Compendium* 25(1):48-55

König H.E., Liebich H.G., (2008). Anatomie der Haussäugetiere, Band 1: Bewegungsapparat. Schattauer Verlag, 29-65

Komeyli H., (1984). Nasennebenhöhlen bei Dolicho-, Meso- und Brachyzephalen Hunden unter besonderer Berücksichtigung der rassespezifischen Schädelformen. Dissertation Justus-Liebig Universität, Gießen

Korgness K.G., (1978). Posterior Fossa Measurements, I. The normal size of the posterior fossa. *Pediatric Radiology* 6:193-197

Kunze K., (1994). *Lehrbuch der Neurologie*. Thieme Verlag, 365-369

Kvinnslund S., (1971). The sagittal growth of the foetal cranial base. *Acta Odontologica Scandinavica* 29:699-715

Laubenberger T., Laubenberger J., (1999). *Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz*. 7. Auflage, Deutscher Ärzte Verlag Köln

Ledeboer A., Sloane E.M., Milligan E.D., Frank M.G., Mahony J.H., (2005). Minocycline attenuates mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in rat models of pain facilitation. *Pain* 115:71-83

Le Douarin N.M., Ziller C., Couly G.F., (1993). Patterning of neural crest derivatives in the avian embryo: *in vivo* and *in vitro* studies. *Developmental Biology* 159:24-49

Lee B.C.P., Zimmerman R.D., Manning J.J., Deck M.D.F., (1985). MR Imaging of Syringomyelia and Hydromyelia. *American Journal of Roentgenology* 144:1149-1156

Levine D.N., (2004). The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis. *Journal of the Neurological Sciences* 220:3-21

Lewis T., Rusbridge C., Knowler P., Blott S., Woolliams J.A., (2010). Heritability of syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *The Veterinary Journal* 183:345-347

Li Z.-L., Shiota K., (1999). Stage-specific homeotic vertebral transformations in mouse fetuses induced by maternal hyperthermia during somitogenesis. *Developmental Dynamics* 216:336-348

Liebermann D.E., Pearson O.M., Mowbray K.M., (2000). Basicranial influence on overall cranial shape. *Journal of Human Evolution* 38:291-315

Loderstedt S., Benigni L., Chandler K., Cardwell J.M., Rusbridge C., Lamb C.R., Volk H.A., (2011). Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected Cavalier King Charles Spaniels. *The Veterinary Journal* 190(3):359-363

Lozanoff S., Jureczek S., Feng T., Padwal R., (1994). Anterior cranial base morphology in mice with midfacial retrusion. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 31(6):417-428

Lu D., Lamb C.R., Pfeiffer D.U., Targett M.P., (2003). Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 Cavalier King Charles Spaniels with Chiari type 1-like malformations. *The Veterinary Record* 153:260-263

Maier V., (1928). Untersuchungen über die Pneumatizität des Hundeschädels mit Berücksichtigung der Rasseunterschiede. *Anatomy and Embryology* 85(1-2):251-286

Marin-Padilla M., (1966). Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 15(3):261-269

Marin-Padilla M., (1979), Notochordal-basichondrocranium relationships: abnormalities in experimental axial skeletal (dysraphic) disorders. *Journal of Embryology and Experimental Morphology* 53:15-38

Marin-Padilla M., Marin-Padilla T. M., (1981). Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari Malformation. *Journal of the Neurological Sciences* 50:29-55

Markunas C.A., Tubbs R.S., Moftakhar R., Ashley-Koch A.E., Gregory S.G., Oakes W.J., Speer M.C., Iskandar B.J., (2012). Clinical, radiological and genetic similarities between patients with Chiari Typ I and Typ 0 malformation. Clinical article. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics* 9:372-378

Martínez S., Valdés J., Alonso R.A., (2000). Achondroplastic dog breeds have no mutations in the transmembrane domain of the FGFR-3 gene. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 64:243-245

McBartney-Owen B., Iseki S., Bamforth S.D., Olsen B.R., Morriss-Kay G.M., (2008). Development and tissue origins of the mammalian cranial base. *Developmental Biology* 322:121-132

McLain K., Schreiner C., Yager K.L., Stock J.L., Potter S.S., (1992). Ectopic expression of Hox-2.3 induces craniofacial and skeletal malformations in transgenic mice. *Mechanisms of Development* 39:3-16 (Abstract)

McLone D.G., Bondareff W., Raimondi A.J., (1971). Brain edema in the hydrocephalic hy-3 mouse: submicroscopic morphology. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 30:627-637

Melsen B., Melsen F., (1980). The cranial base in anencephaly and microcephaly studied histologically. *Teratology* 22:271-277 (Abstract)

Midtbø M., Wisth J.P., Halse A., (1996). Craniofacial morphology in young patients with Turner syndrome. *European Journal of Orthodontics* 18:215-225

Milhorat T.H., Capocelli A.L., Anzil A.P., Kotzen R.M., Milhorat R.H., (1995). Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases. *Journal of Neurosurgery* 82:802-812

Milhorat T.H., Chou M. W., Trinidad, E.M.; Kula R.W.; Mandell M.; Wolpert C.; Speer M.C., (1999). Chiari I Malformation redefined: Clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 44:1005-1017

Montavon P.M., (2000). Le syndrome brachycephalique. *Proceedings, 1ères rencontres, Franco-Suisses, Lausanne* (Abstract)

Mori-Akiyama Y., Akiyama H., Rowitch D.H., de Crombrughe B., (2003). Sox9 is required for determination of the chondrogenic cell lineage in the cranial neural crest. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 100: 9360-9365

Moriwaka F., Tashiro K., Tachibana S., Yada K., (1995). Epidemiology of syringomyelia in Japan - a nationwide survey. *Rinsho Shinkeigaku* 35(12):1395-1397 (Abstract)

Morris-Kay G.M., Wilkie A.O.M., (2005). Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *Journal Anatomy* 207:637-653

Müller F., O’Rahilly R., (1980). The human chondrocranium at the end of the embryonic period, proper, with particular reference of the nervous system. *The American Journal of Anatomy* 159:33-58

Müller F., O’Rahilly R., (2003). Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited. *The American Journal of Anatomy* 203:297-315

Newgreen D., Thiery J.P., (1980). Fibronectin in early avian embryos: Synthesis and distribution along migration pathways of neural crest cells. *Cell and Tissue Research* 211:269-291

Nickel R., Schummer A., Seiferle E., (2004). *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 1: Bewegungsapparat.* Parey Verlag, Berlin, 128-186

Nie X., (2005). Cranial base in craniofacial development: Developmental features, influence on facial growth, anomaly, and molecular basis. *Acta Odontologica Scandinavica* 63:127-135

Nishikawa M., Sakamota H., Hakuba A., Nakanishi N., Inoue Y., (1997). Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior cranial fossa. *Journal of Neurosurgery* 86:40-47

Nyland H., Korgness K.G., (1978). Size of posterior fossa in Chiari-Type 1 malformation in adults. *Acta Neurochirurgica* 40:233-242

O’Rahilly R., Gardner E., (1972). The initial appearance of ossification in staged human embryos. *American Journal of Anatomy* 134:291-308

O’Rahilly R., Müller F., (1999). Minireview: Summary of the initial development of the human nervous system. *Teratology* 60:39-41

Ogle R.C., Tholpady S.S., McGlynn K.A., Ogle R.A., (2004). Regulation of Cranial Suture Morphogenesis. *Cells Tissues Organs* 176:54-66

Oldfield E.H., Muraszko K., Shawker T.H., Patronas N., (1994). Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment. *Journal of Neurosurgery* 80:3-15

Onar V., Güneş H., (2003). On the variability of skull shape in German Shepherd (Alsatian) puppies. *The Anatomical Record* 272:460-466

Opperman L.A., Sweeney T.M., Redmon J., Persing J.A., Ogle R.C., (1993). Tissue interactions with underlying dura mater inhibit osseous obliteration of developing cranial sutures. *Developmental Dynamics* 198:312-322

Parker A.J., Park R.D., (1974). Occipital dysplasia in the dog. *Journal of the American Animal Hospital Association* 10:520-525

Parker J.E., Knowler S.P., Rusbridge C., Noorman E., Jeffery N.D., (2011). Prevalence of asymptomatic syringomyelia in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Record* 168(25):667

Patten B.M., (1953). Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida. *American Journal of Anatomy* 93:345-365

- Prokop M., Galanski M., Schaefer-Prokop C., van der Molen A.J.,** (2006). Ganzkörper-Computertomographie Spiral- und Multislice-CT. 2. Auflage, Thieme-Verlag, Referenz-Reihe Radiologie
- Quintanilla J.S., Biedma B.M., Rodríguez M.Q., Jorge Mora M.T., Suarez Cunqueiro M.M., Pazos M.A.,** (2002). Cephalometrics in children with Down's syndrome. *Pediatric Radiology* 32:635-643
- Radinsky L.B.,** (1984). Basicranial axis length v. skull length in analysis of carnivore skull shape. *Biological Journal of the Linnean Society* 22:31-41
- Reardon W., Winter R.M., Rutland P., Pulleyn L.J., Jones B.M., Malcolm S.,** (1994). Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome. *Nature Genetics* 8:98-103
- Regodon S., Robina A., Franco A., Vivo J.M., Lignereux Y.,** (1991). Détermination radiologique e statistique des types morphologiques cranniés chez le chien: Dolichocéphalie, Mésocéphalie et Brachycéphalie. *Anatomie, Histologie, Embryologie* 20, 129-138
- Regodon S., Vivo J.M., Franco A., Guillén M.T., Robina A.,** (1993). Craniofacial angle in dolicho-, meso- and brachycephalic dogs: Radiological determination and application. *Anatomischer Anzeiger* 175(4):361-363
- Rennels M.L., Gregory T.F., Blaumanis O.R., Fujimoto K., Grady P.A.,** (1985). Evidence for a "paravascular" fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Research* 326:47-63
- Ricciardelli E.J.,** (1995). Embryology and anatomy of the cranial base. *Clinics in Plastic Surgery* 22 (3):361-372
- Richtsmeier J.T., Aldridge K., DeLeon V.B., Panchal J., Kane A.A., Marsh J.L., Yan P., Cole, T.M.,** (2006). Phenotypic Integration of Neurocranium and Brain.

Journal of Experimental Zoology. Molecular and Developmental Evolution 306(4):360-78

Rusbridge C., MacSweeny J.E., Davies J.V., Chandler K., Fitzmaurice S.N., Dennis R., Capello R., Wheeler S.J., (2000). Syringohydromyelia in Cavalier King Charles Spaniels. Journal of the American Animal Hospital Association 36:34-41

Rusbridge C., Knowler S.P., (2003). Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. The Veterinary Record 153:107-112

Rusbridge C., Knowler S.P., (2004). Inheritance of Occipital Bone Hypoplasia (Chiari Type I Malformation) in Cavalier King Charles Spaniels. Journal of Veterinary Internal Medicine 18:673-678

Rusbridge C., (2005). Neurological diseases of the Cavalier King Charles spaniel. Journal of Small Animal Practice 46:265-272

Rusbridge C., Knowler S.P., Rouleau G.A., Minassian B.A., Rothuizen J., (2005). Inherited occipital hypoplasia/syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel: Experiences in setting up a worldwide DNA collection. Journal of Heredity 96(7):745-749

Rusbridge C., Knowler S.P., (2006). Coexistence of occipital dysplasia and occipital hypoplasia/syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel. Journal of Small Animal Practice 47:603-606

Rusbridge C., Greitz D., Iskandar B.J., (2006). Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment. Journal of the Veterinary Internal Medicine 20:469-479

Rusbridge C., Curruthers H., Dube M.-P., Holmes M., Jeffery N.D., (2007). Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. Journal of Small Animal Practice 48:432-436

Rusbridge C., Knowler S.P., Pieterse L., McFadyen A.K., (2009). Chiari-like malformation in the Griffon Bruxellois. *Journal of Small Animal Practice* 50:386-393

Schijman, E., (2004). History, anatomic forms and pathogenesis of Chiari I malformations. *Child's Nervous System* 20:323-328

Schmidt M.J., Wigger A., Jawinski S., Golla T., Kramer M., (2008). Ultrasonographic appearance of the cranialcervical junction in normal brachycephalic dogs and dogs with caudal occipital (Chiari-like) malformation. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 49:472-476

Schmidt M.J., Neumann A., Amort K.H., Failing K., Kramer M., (2011). Cephalometric measurements and determination of general skull type of Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52(4):436-440

Schmidt M.J., Ondreka N., Sauerbrey M., Volk H.A., Rummel C., Kramer M., (2012a). Volume reduction of the jugular foramina in Cavalier King Charles Spaniels with syringomyelia. *BMC Veterinary Research* 8(1):158

Schmidt M.J., Kramer M., Ondreka N., (2012b). Comparison of the relative occipital bone volume between Cavalier King Charles Spaniels with and without syringomyelia and French Bulldogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 53(5):540-544

Schmidt M.J., (2012). Morphometric analysis of the skull and central nervous system of Cavalier King Charles Spaniels. A review of the pathogenesis of the Chiari-like malformation. Habilitationsschrift. Justus-Liebig Universität, Gießen.

Schmidt M.J., Volk H. A., Klingler M., Failing K., Kramer M., Ondreka N. (2013). Comparison of closure times for cranial base synchondroses in mesaticephalic, brachycephalic and Cavalier King Charles Spaniel dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* doi: 10.1111/vru.12072.

Schmidt M.J., Amort K., Failing K., Klingler M., Kramer M., Ondreka N. (in press). Volumetric analysis of the skull and brain in Cavalier King Charles Spaniels in comparison to dogs of different size. An allometric study. *BMC Veterinary Research*

Schnorr B., Kressin M., (2001). *Embryologie der Haustiere*. Enke Verlag, Stuttgart.

Schoenebeck J.J., Hutchinson S.A., Byers A., Beale H.C., Carrington B., Faden D.L., Rimbault M., Decker B., Kidd J.M., Sood R., Boyko A.R., Fondon J.W., Wayne R.K., Bustamante C.D., Ciruna B., Ostrander E.A., (2012). Variation of BMP3 contributes to dog breed skull diversity. *PLoS Genetics* 8(8):1-11, e1002849

Schoenemann P.T., (2004). Brain size scaling and body composition in mammals. *Brain Behavior and Evolution* 63:47-60

Schwarz T., Saunders J., (2011). *Veterinary computed tomography*. Wiley-Blackwell

Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K., (2006). Posterior fossa volume in children with Chiari malformation type I. *Journal of Neurosurgery* 105:101-106

Sgouros S., Kountouri M., Natarajan K., (2007). Skull base growth in children with Chiari malformation Type I. *Journal of Neurosurgery* 107:188-192

Shaw T.A., McGonnell I.M., Driver C.J., Rusbridge C., Volk H.A., (2012). Increase in cerebellar volume in Cavalier King Charles Spaniels with Chiari-like malformation and its role in the development of syringomyelia. *Plos one* 7(4):1-10

Speer M.C., George T.M., Enterline D.S., Franklin A., Wolpert C.M., Milhorat T.H., (2000). A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurgical focus* 8:1-4

Sperber G.H., (1992). First year of life: prenatal craniofacial development. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 29(2):109-111

Stalin C.E., Rusbridge C., Granger N., Jeffery N.D., (2008). Radiographic morphology of the cranial portion of the cervical vertebral column in Cavalier King Charles Spaniels and its relationship to syringomyelia. *American Journal of Veterinary Research* 69(1):89-93

Steinbok P., (2004). Clinical features of Chiari I malformation. *Children`s Nervous System* 20: 329-331

Stoodley M., Gutschmidt B., Jones N., (1999). Cerebrospinal fluid flow in an animal model of noncommunicating syringomyelia. *Neurosurgery* 44:1065-1075

Stovner L.J., Bergan U., Nilsen G., Sjaastad O., (1993). Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari I malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation. *Neuroradiology* 35:113-118

Thiery J.P., Duband J.L., Rutishauser U., Edelman G.M., (1982). Cell adhesion molecules in early chicken embryogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 79:6737-6741

Tucker G.C., Duband J.L., Dufour S., Thiery J.P., (1988) Cell-adhesion and substrate-adhesion molecules: their instructive roles in neural crest cell migration. *Development* 103:81-94 (Abstract)

Upchurch J.J., McGonnell I.M., Driver C.J., Butler L., Volk H.A., (2011). Influence of head positioning on the assessment of Chiari-like malformation in Cavalier King Charles Spaniels. *Veterinary Record* doi: 10.1136/vr.d4395

Van Biervliet J., De Lahunta A., Ennulat D., Oglesbee M., Summers B., (2004). Acquired cervical scoliosis in six horses associated with dorsal grey column chronic myelitis. *Equine Veterinary Journal* 35:86-92

Vega A., Quintana F., Berciano J., (1990). Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type I malformation: a morphometric study. *Journal of the Neurological Sciences* 99:137-145

Wang X., Mao J.J., (2002a). Accelerated chondrogenesis of the rabbit cranial base growth plate bei oscillatory mechanical stimuli. *Journal of Bone and Mineral Research* 17(10):1843-1850

Wang X., Mao J.J., (2002b). Chondrocyte proliferation of the cranial base cartilage upon *in vivo* mechanical stresses. *Journal of Dental Research* 81(10):701-705

Watson A.G., DeLahunta A., Evans H.E., (1989). Dorsal notch of foramen magnum due to incomplete ossification of supraoccipital bone in dogs. *Journal of Small Animal Practice* 30:666-673

Williams B., (1969). The distending force in the production of „communicating syringomyelia“. *The Lancet* July 26:189-193

Wilting J., Ebensperger C., Müller T.S., Koseki H., Wallin J., Christ B., (1995). Pax-1 in the development of the cervico-occipital transitional zone. *Anatomy and Embryology* 192 :221-227

Wood J.L.N., Lakhani K.H., Henley W.E., (2004). An epidemiological approach to prevention and control of three common heritable diseases in canine pedigree breeds in the United Kingdom. *Veterinary Journal* 168:14-27

Zieger M., Dörr U., Schulz R.D., (1988). Pediatric spinal sonography. Part 2: Malformations and mass lesions. *Pediatric Radiology* 18:105-111

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt den Menschen, die zu dem Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Herrn Dr. Martin Schmidt danke ich herzlichst für die fürsorgliche Betreuung meiner Arbeit. Seine Unterstützung und die lebhafteste Diskussion der Thematik haben maßgeblich zum Gelingen der Dissertation beigetragen. Vorallem aber danke ich ihm für das entgegengebrachte Vertrauen und die Ermutigungen nicht nur zu dem Vorankommen der Dissertation, sondern im Besonderen in der täglichen Arbeit in der Klinik.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer möchte ich für die Unterstützung sowohl bei der Erstellung dieser Arbeit, als auch im Arbeitsalltag danken.

Desweiteren danke ich ihm für die Unterstützung meiner Ziele und damit auch der Entscheidung einen neuen Weg einzuschlagen.

Herrn Dr. Klaus Failing danke ich für die geduldige Unterstützung bei der statistischen Auswertung der gesammelten Daten.

Mein Dank gilt allen Kollegen der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, die mich bei der Erstellung dieser Studie unterstützt haben und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank gilt Dr. Kerstin Amort, Dr. Miriam Biel, Lena Becker, Dr. Charlotte Günther, Norbert Langen, Malgorzata Kolecka, Dr. Judith Michalik und Ella Wenz.

Ich möchte mich von Herzen bei meinem Mann, meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich durch ihre entgegengebrachte Liebe und das Vertrauen unterstützen und es mir ermöglichen meine Ziele zu erreichen.

Erklärung

Ich erkläre: „Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig und ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

Annabell J. Grübmeier

Anhang

Tab.3, Kapitel 4.2., S.71

CKCS	KFW°	CKCS	KFW°
1	14	29	11
2	15	30	11
3	14	31	12
4	14	32	11
5	11	33	12
6	12	34	12
7	12	35	12
8	14	36	13
9	14	37	13
10	13	38	12
11	13	39	13
12	13	40	13
13	13	41	13
14	13	42	13
15	16	43	14
16	11	44	14
17	11	45	14
18	14	46	14
19	16	47	14
20	15	48	16
21	17	49	15
22	11	50	14
23	11	51	14
24	14	52	14
25	14	53	15
26	9	54	14
27	10	55	17
28	11	56	17
57	12	84	14
58	14	85	13
59	13	86	14
60	14	87	12
61	14	88	16
62	14	89	14
63	13	90	16
64	13	91	13
65	14	92	12
66	15	93	13
67	12	94	12
68	15	95	14

69	13		96	14
70	13		97	13
71	13		98	15
72	17		99	16
73	14		100	13
74	15		101	14
75	14		102	14
76	13		103	13
77	13		104	14
78	17		105	15
79	14		106	14
80	15		107	15
81	14			
82	12			
83	14			

Tab.3: KFW –Werte (°) der 107 untersuchten CKCS

Tab.4, Kapitel 4.3., S.72

CKCS	CI	SI	FI
1	0,77	0,78	2,41
2	0,72	0,80	2,77
3	0,74	0,70	2,34
4	0,80	0,78	2,42
5	0,85	0,68	1,98
6	0,70	0,73	2,16
7	0,77	0,73	2,16
8	0,74	0,76	2,31
9	0,79	0,86	2,24
10	0,70	0,71	2,25
11	0,77	0,77	2,25
12	0,71	0,74	2,21
13	0,79	0,69	2,33
14	0,79	0,70	2,33
15	0,75	0,79	2,68
16	0,66	0,69	2,14
17	0,70	0,72	2,14
18	0,78	0,76	2,50
19	0,70	0,77	2,63
20	0,69	0,75	2,55
21	0,71	0,90	2,86
22	0,76	0,74	2,06
23	0,81	0,75	2,06

24	0,76	0,79	2,47
25	0,73	0,80	2,43
26	0,69	0,69	1,90
27	0,71	0,68	1,92
28	0,74	0,70	2,05
29	0,76	0,68	2,09
30	0,61	0,70	2,09
31	0,68	0,69	2,09
32	0,74	0,72	2,13
33	0,70	0,73	2,14
34	0,67	0,71	2,15
35	0,63	0,71	2,16
36	0,78	0,80	2,18
37	0,71	0,72	2,20
38	0,74	0,72	2,18
39	0,71	0,70	2,18
40	0,63	0,67	2,19
41	0,72	0,73	2,20
42	0,84	0,74	2,22
43	0,78	0,71	2,26
44	0,75	0,72	2,26
45	0,78	0,72	2,29
46	0,72	0,75	2,35
47	0,73	0,78	2,36
48	0,79	0,76	2,63
49	0,80	0,84	2,79
50	0,73	0,74	2,51
51	0,75	0,75	2,52
52	0,84	0,79	2,55
53	0,76	0,77	2,56
54	0,77	0,76	2,55
55	0,80	0,82	2,81
56	0,79	0,79	2,86
57	0,79	0,82	2,47
58	0,79	0,82	2,28
59	0,78	0,82	2,44
60	0,76	0,77	2,17
61	0,78	0,84	2,79
62	0,73	0,78	2,60
63	0,79	0,82	2,51
64	0,73	0,80	2,52
65	0,74	0,79	2,19
66	0,74	0,78	2,47
67	0,82	0,79	2,32
68	0,80	0,86	2,44

69	0,80	0,83	2,51
70	0,74	0,80	2,19
71	0,74	0,81	2,56
72	0,70	0,82	2,56
73	0,73	0,81	2,45
74	0,77	0,74	2,44
75	0,78	0,89	3,12
76	0,78	0,79	2,36
77	0,76	0,78	2,83
78	0,78	0,82	3,32
79	0,78	0,81	2,36
80	0,68	0,84	2,27
81	0,75	0,87	3,55
82	0,73	0,83	2,62
83	0,75	0,83	2,50
84	0,77	0,80	2,47
85	0,77	0,78	2,31
86	0,78	0,80	2,39
87	0,81	0,82	2,55
88	0,75	0,89	2,83
89	0,73	0,79	2,32
90	0,77	0,82	2,57
91	0,85	0,83	2,97
92	0,76	0,84	2,93
93	0,83	0,80	2,89
94	0,75	0,86	2,61
95	0,79	0,80	2,38
96	0,78	0,79	2,47
97	0,90	0,84	3,28
98	0,75	0,82	2,51
99	0,76	0,82	2,59
100	0,77	0,77	2,28
101	0,70	0,75	2,52
102	0,70	0,81	2,83
103	0,77	0,85	3,10
104	0,74	0,85	2,84
105	0,73	0,82	2,63
106	0,80	0,82	2,88
107	0,77	0,80	2,52

Tab.4: Werte der Messungen des kranialen Index (CI), Schädelindex (SI) und fazialen Index (FI) der 107 untersuchten CKCS.

Tab.5., Kapitel 4.4., S.72

CKCS	Länge SB	CL	SB/CL
1	41,7	67,9	0,614
2	43,4	68,1	0,637
3	45,4	74,4	0,61
4	52	73	0,712
5	51,7	80,8	0,64
6	47,2	74,1	0,637
7	49,7	75,3	0,66
8	48,3	75	0,644
9	48,5	69,3	0,7
10	41,5	71,4	0,581
11	41,9	63,4	0,661
12	44	75	0,587
13	47	71,6	0,656
14	51,2	70,7	0,724
15	45,3	72,1	0,628
16	48,6	74,2	0,655
17	52,5	75,5	0,695
18	48,1	71,6	0,672
19	48,8	71,3	0,684
20	45	72,9	0,617
21	48	69,1	0,695
22	50,2	68,3	0,735
23	47,3	69,7	0,679
24	48	72,4	0,663
25	45,7	75,2	0,608
26	42,7	72,4	0,59
27	49,9	76,7	0,651
28	46,6	73,7	0,632
29	50,3	76,5	0,658
30	47,8	69,5	0,688
31	51,8	75,5	0,686
32	40,2	68,6	0,586
33	45,9	69,1	0,664
34	43,5	71	0,613
35	48,5	78,7	0,616
36	42,4	69,8	0,607
37	46,1	71,3	0,647
38	45,9	71,9	0,638
39	47,8	78,3	0,61
40	45,6	71,9	0,634
41	44,7	73,7	0,607
42	48,3	69,7	0,693

43	49,2	71	0,693
44	46	71,2	0,646
45	46,9	72,5	0,647
46	47,5	70,4	0,675
47	46,8	73,1	0,64
48	44,9	73,7	0,609
49	49,2	71,8	0,685
50	52	75,6	0,688
51	48,9	74,3	0,658
52	44,9	71,5	0,628
53	44,7	75,4	0,593
54	46,4	72	0,644
55	46,5	78,6	0,592
56	40,1	72,7	0,552
57	43,6	67,6	0,645
58	46,4	71,3	0,651
59	45,8	69,1	0,663
60	44,9	72,3	0,621
61	43,1	67,9	0,635
62	48,9	74,3	0,658
63	48,4	72,8	0,665
64	48,3	73,6	0,656
65	48,2	74,4	0,648
66	46,1	73	0,632
67	47,2	69,7	0,677
68	44	69,9	0,629
69	45,6	68,2	0,669
70	49,9	77	0,648
71	49,1	72	0,682
72	49,9	78,9	0,632
73	52,2	81,3	0,642
74	44,3	70,7	0,627
75	45,1	80,6	0,56
76	46,6	71,2	0,654
77	44,2	69,7	0,634
78	45,1	74,9	0,602
79	47,8	71,3	0,67
80	53,3	81,3	0,656
81	45,8	76,9	0,596
82	51,9	74,5	0,697
83	47,7	71	0,672
84	44,3	71,2	0,622
85	50,8	76,2	0,667
86	47,4	75,4	0,629
87	49,7	70,5	0,705

88	50,8	80,4	0,632
89	49	72,2	0,679
90	44,5	76,3	0,583
91	44,7	71,1	0,629
92	49,9	73,7	0,677
93	45,2	70,3	0,643
94	50,4	74,9	0,673
95	45	68,7	0,655
96	47,8	74,2	0,644
97	40,2	66,3	0,606
98	45,1	74,9	0,602
99	51	79,1	0,645
100	49,2	73,3	0,671
101	49,6	79,2	0,626
102	49,1	75,5	0,65
103	46,7	73,3	0,637
104	49,7	77,6	0,64
105	48,5	77,7	0,624
106	45,9	69,4	0,661
107	42,60	71	0,6

Tab.5: Werte der Messungen der Schädelbasislänge (SB), kranialer Länge (CL) und Schädelbasisindex (SB/CL) der 107 untersuchten CKCS.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-6127-2



9 1783835 1961272