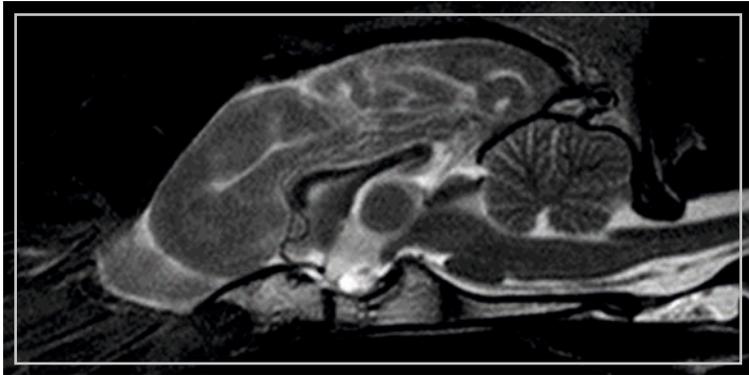


MELANIE KLINGLER

Retrospektive Betrachtung des Fugenschlusses
der Synchronosen der Schädelbasis bei
Hunden verschiedener Rassen unter
besonderer Berücksichtigung des
Cavalier King Charles Spaniels



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.

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 2013

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 2013

© 2013 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen

Printed in Germany



édition scientifique
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: PD Dr. med. vet. (habil.) M. Schmidt

**Retrospektive Betrachtung des Fugenschlusses der
Synchondrosen der Schädelbasis bei Hunden verschiedener
Rassen unter besonderer Berücksichtigung des Cavalier King
Charles Spaniels**

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

eingereicht von

Melanie Klingler
Tierärztin aus Zweibrücken

Gießen 2013

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

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

Gutachter: PD Dr. (habil.) M. Schmidt
Prof. Dr. C. Staszuk
PD Dr. A. Schönfelder

Tag der Disputation: 27. Juni 2013

„Alles Wissen und alles Vermehren von Wissen endet nicht mit einem Schlusspunkt, sondern mit einem Fragezeichen.“

Hermann Hesse

Gewidmet meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	iii
Abbildungsverzeichnis	v
1 Einleitung	1
2 Literaturübersicht	4
2.1 Anatomische Grundlagen	4
2.1.1 Der Hundeschädel	4
2.1.2 Die Schädelbasis (Basis cranii).....	5
2.2 Embryologische Grundlagen.....	9
2.2.1 Herkunft des Schädels.....	9
2.2.2 Bildung von Neurocranium und Viscerocranium	10
2.3 Die Synchronosen der Schädelbasis und deren Ossifikation	15
2.3.1 Die Synchronosen der Schädelbasis	15
2.3.2 Ossifikationszeitpunkt und Darstellung der Synchronosen.....	20
2.3.3 Regulation der Chondrozytendifferenzierung auf molekularer Ebene.....	22
2.3.4 Mechanische Einflüsse auf den Fugenschluss.....	25
2.4 Brachycephalie beim Haushund	26
2.4.1 Kranimetrie zur Bestimmung des Schädeltypus	27
2.4.2 Anatomische Besonderheiten bei brachycephalen Rassen.....	30
2.4.3 Ursachen der Brachycephalie	31
2.5 Die Chiari-ähnliche Malformation	35
2.5.1 Erkrankungsbild beim Menschen	35
2.5.2 Die canine Chiari-ähnliche Malformation (CM).....	37
2.5.3 Theorien zur Pathogenese der CM	43
2.5.4 Syringomyelie	45
2.6 Prinzipien der Magnetresonanztomographie.....	47
2.6.1 Historisches und physikalische Grundlagen.....	47
2.6.2 Magnetische Resonanz, Anregung und Relaxation.....	50
2.6.3 T1- und T2-Relaxationszeit.....	51
2.6.4 Einflüsse auf Bildkontrast und Bildqualität	53
2.6.5 Komponenten eines Magnetresonanztomographen.....	55

3	Eigene Untersuchungen.....	58
3.1	Magnetresonanztomographische Untersuchungen	58
3.1.1	Patientengruppen	58
3.1.2	Magnetresonanztomographie	61
3.1.3	Auswertung.....	61
3.1.4	Statistische Auswertung.....	67
3.2	Histologische Untersuchungen	67
4	Ergebnisse	68
4.1	Methodik der statistischen Auswertung.....	68
4.2	Altersverteilung der Studienteilnehmer	69
4.3	Häufigkeit des Fugenschlusses	70
4.4	Die multiple logistische Regression innerhalb der Gruppen	74
4.5	Die multiple logistische Regression zwischen den Gruppen	75
4.6	Paarweiser Gruppenvergleich mithilfe des Wald-Tests	75
4.7	Ergebnisse der histologischen Untersuchung	76
5	Diskussion	79
5.1	Indikation zur Bestimmung des Fugenschlusses der Synchondrosen	79
5.2	Erläuterungen zur Einteilung der Studiengruppen und zum Studiendesign.....	80
5.3	Wahl der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren	86
5.4	Bedeutung der Ergebnisse für die Pathogenese der CM	91
5.5	Bedeutung der Ergebnisse für die Pathogenese der Syringomyelie.....	95
5.6	Bedeutung der Ergebnisse für die Entstehung der Brachyzephalie.....	96
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick	98
6	Zusammenfassung	100
7	Summary	103
8	Literaturverzeichnis.....	106
9	Anhang	125

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria
α	Signifikanzniveau
Abb.	Abbildung
AG	Arbeitsgemeinschaft
al.	alii
B_0	Magnetfeld
BC	Brachycephale Hunde
BMP	Bone Morphogenetic Protein
BMPR	Bone Morphogenetic Protein Receptor
bzw.	beziehungsweise
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CM	Chiari-ähnliche Malformation
CT	Computertomographie
DEXA	Dual energy X-ray absorptiometry
d. h.	das heißt
DSH	Deutscher Schäferhund
DNS	Desoxyribonukleinsäure
Dt.	Deutsch
3D	dreidimensional
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
Engl.	Englisch
FGF	Fibroblast Growth Factor
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
FLAIR	Fluid attenuated inversion recovery
FMD	Foramen magnum decompression
Frz.	Französisch
G	geschlossene Synchondrose
γ	Gyromagnetische Konstante
GAG	Glykosaminoglykane
ggf.	gegebenenfalls
GH	Growth Hormone
Hrsg.	Herausgeber
IGF	Insulin-like Growth Factor
Ihh	Indian hedgehog
JLU	Justus-Liebig-Universität
Kap.	Kapitel
M_0	Summenvektor
μ	Magnetisches Kernmoment
MC	Mesozephalie Hunde
MHz	Megahertz

μm	Mikrometer
mm	Millimeter
ms	Millisekunden
MRT	Magnetresonanztomographie
N.	Nervus
O	offene Synchondrose
p	Wahrscheinlichkeit (Engl. = Propability)
PTHrP	Parathyroid Hormone-related Peptide
RVC	Royal Veterinary College
s	Standardabweichung
SM	Syringomyelie
T1	T1-Relaxationszeit
T2	T2-Relaxationszeit
Tab.	Tabelle
TE	Time of echo (Echozeit)
TGF- β	Transforming Growth Factor- β
TR	Time of repetition (Repetitionszeit)
u. a.	unter anderem
u. a. m.	und andere mehr
v. a.	vor allem
ω_0	Lamorfrequenz
\bar{x}	arithmetischer Mittelwert
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	3D-Rekonstruktion eines Schädels auf der Basis von CT-Schnittbildern von einem zwei Monate alten DSH in der lateralen Ansicht.....	4
Abbildung 2:	Das Neurocranium in einer computertomographischen 3D-Rekonstruktion bei einem zwei Monate alten DSH in der midsagittalen Ansicht der rechten Schädelhälfte unter besonderer Beachtung der Strukturen der Schädelbasis.....	6
Abbildung 3:	Computertomographische 3D-Rekonstruktion des Neurocraniums von einem zwei Monate alten DSH in der ventrolateralen Ansicht.....	8
Abbildung 4:	Das Chondrocranium des Hundes nach OLMSTEAD (1911) in der Dorsalansicht (modifiziert nach EVANS, 1993).....	11
Abbildung 5:	Vergleich der Homologie anatomischer Strukturen von Os occipitale und einem Wirbel, hier exemplarisch am siebten Brustwirbel dargestellt (modifiziert nach EVANS, 1993).....	14
Abbildung 6:	Fotografie der Schädelbasis eines 20 Tage alten Schäferhundes.....	16
Abbildung 7:	Schematische Darstellung der Proteoglykan-Struktur von hyalinem Knorpel (modifiziert nach MARTIN et al., 1998).....	17
Abbildung 8:	Schematische Darstellung einer Synchondrose der Schädelbasis (modifiziert nach MAO und NAH, 2004).....	19
Abbildung 9:	Darstellung der humanen Synchondrosis sphenoccipitalis makroskopisch und im laterolateralen Röntgenbild (modifiziert nach SHIRLEY und JANTZ, 2011; POWELL und BRODIE, 1963).....	21
Abbildung 10:	Darstellung der Synchondrosis sphenoccipitalis mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie (modifiziert nach OKAMOTO et al., 1996; NAKAMURA et al., 1999).....	22
Abbildung 11:	Regulation der Chondrozytendifferenzierung (modifiziert nach GRIMSRUD et al., 1999).....	24

Abbildung 12:	Kraniometrische Messpunkte am Schädel eines zwei Monate alten DSH in einer computertomographischen 3D-Rekonstruktion (modifiziert nach EVANS, 1993).....	28
Abbildung 13:	Lateralansicht des Gehirns von deutschem Schäferhund und französischer Bulldogge (modifiziert nach NICKEL et al., 2004b).....	31
Abbildung 14:	Die Chiari-Malformation Typ I beim Menschen (modifiziert nach DEWEY et al., 2004).....	36
Abbildung 15:	Vergleich zwischen dem physiologischen, kraniozervikalen Übergang und den Veränderungen bei der caninen Chiari-ähnlichen Malformation (modifiziert nach DEWEY et al., 2004).....	38
Abbildung 16:	Ausdehnung einer Syringomyelie (SM), dargestellt im schematischen Rückenmarksquerschnitt (modifiziert nach RUSBRIDGE et al., 2000).....	40
Abbildung 17:	Darstellung der Anomalien des kraniozervikalen Überganges bei einem CKCS im midsagittalen T2-gewichteten magnetresonanztomographischen Schnittbild.....	41
Abbildung 18:	Darstellung der zufälligen Ausrichtung der Protonen im feldfreien Raum und Orientierung der Protonen nach Anlegen eines Magnetfeldes (modifiziert nach LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).....	48
Abbildung 19:	Präzession des magnetischen Moments um den Vektor eines externen Magnetfeldes (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006)...	49
Abbildung 20:	Schematische Darstellung der T1-Relaxationszeit (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006).....	51
Abbildung 21:	Schematische Darstellung der T2-Relaxationszeit (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006).....	52
Abbildung 22:	Halbschematische Darstellung der technischen Komponenten und des Aufbaus eines Magnetresonanztomographen (modifiziert nach LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).....	57
Abbildung 23:	Balkendiagramm mit der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rassen, welche die Mesocephalen-Gruppe (Gruppe 1) bilden.....	59
Abbildung 24:	Balkendiagramm mit der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rassen, welche die Brachycephalen-Gruppe (Gruppe 2) bilden.....	60

Abbildung 25:	T2-gewichteter Midsagittalschnitt durch das Gehirn eines 5 Monate alten Labradors.....	62
Abbildung 26:	T2-gewichtete midsagittale MRT-Bilder eines 6 Monate alten Vizslas und eines 3 Monate alten CKCS.....	63
Abbildung 27:	T2-gewichtete midsagittale MRT-Bilder eines 13 Jahre alten Pudels und eines 14 Monate alten Bernhardiners.....	65
Abbildung 28:	T2-gewichtete midsagittale MRT-Aufnahme eines 3 Monate alten Vizslas.....	66
Abbildung 29:	Säulendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung der Studienteilnehmer.....	69
Abbildung 30:	Darstellung des Fugenschlusses der Synchondrosis sphenoccipitalis in Gruppe 1.....	71
Abbildung 31:	Darstellung des Fugenschlusses der Synchondrosis sphenoccipitalis in Gruppe 2.....	72
Abbildung 32:	Darstellung des Fugenschlusses der Synchondrosis sphenoccipitalis in Gruppe 3.....	73
Abbildung 33:	Logistische Regressionskurven, welche die Wahrscheinlichkeit des Fugenschlusses in Abhängigkeit des Alters für die drei Gruppen anzeigen.....	76
Abbildung 34:	Vergleichende Darstellung zwischen dem Erscheinungsbild der Synchondrosis sphenoccipitalis in Magnetresonanztomographie und Histologie.....	77
Abbildung 35:	Histologischer Schnitt durch die Synchondrosis sphenoccipitalis in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung.....	78

1 Einleitung

Die Schädelbasis bildet gemeinsam mit der Calvaria das Neurocranium (EVANS, 1993). Dabei beeinflusst die Basis cranii das Wachstum von Viscerocranium und Neurocranium maßgeblich durch die hier liegenden Wachstumsfugen, welche als Synchronosen bezeichnet werden (SCOTT, 1958). Das Schädelwachstum wird postnatal durch das an Größe zunehmende Gehirn stimuliert. Hierbei fungieren die zumeist separat betrachteten Entitäten Gehirn, Meningen und Schädelknochen als funktionelle, interagierende Einheit (MOSS und YOUNG, 1960; RICHTSMEIER et al., 2006). Der mechanische Stimulus, den das wachsende Gehirn ausübt, betrifft hauptsächlich das Schädeldach und weniger die Schädelbasis. Letztere wächst aktiv im Bereich ihrer Wachstumszonen, den Synchronosen. Innerhalb der Synchronosen findet eine Vermehrung von Chondrozyten statt, was letztendlich in einer longitudinalen Ausdehnung resultiert. Man spricht bei diesem Prozess auch von einem interstitiellen Wachstum (LIEBICH, 2010). Die Schädelbasis mit ihren Synchronosen stellt somit das Fundament des Schädels dar (LIEBERMAN et al., 2000).

Der Haushund hat im Laufe der Domestikation mannigfaltige morphologische Veränderungen erfahren, die sich insbesondere im Bereich des Schädels manifestieren und v. a. durch genetische Variationen bedingt sind (POLLINGER et al., 2005). Inwieweit extreme Schädelformen wie die Brachyzephalie als pathologische Veränderungen zu betrachten sind, ist noch weitestgehend unerforscht. Jedoch können in jüngster Zeit Veränderungen auf Genomebene nachgewiesen werden, die den Verdacht eines pathologischen Geschehens bestätigen und die Interpretation der morphologischen Veränderungen als „rassetypisch“ widerlegen (SCHOENEBECK et al., 2012).

Die Wachstumsprozesse im Bereich der Basis cranii spielen bei der Entstehung der Brachyzephalie eine wichtige Rolle. Eine Hypothese zur Entstehung des brachyzephalen Typus beim Hund sieht die verfrühte Ossifikation der Synchronosen der Schädelbasis als Ursache, die in einem verminderten Längenwachstum des Schädels mit kompensatorischer Verbreiterung resultiert (CARRERA et al., 2009; ROBERTS et al., 2010).

Aktuelle Untersuchungen zum Zeitpunkt des Fugenschlusses und dem damit einhergehenden Sistieren des Wachstums in den Synchronosen der Schädelbasis

des Hundes liegen nicht vor. Die bisher in der Literatur existierenden Angaben stammen aus dem 20. Jahrhundert und nehmen keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Hunderassen, insbesondere zwischen den drei Schädeltypen brachyzephal, mesozephal und dolichocephal, vor (USSOW, 1901; STOCKARD, 1941). Am besten untersucht ist die Ossifikation der humanen Synchronosis sphenoccipitalis. Diese Fuge ist maßgebend für das longitudinale Wachstum der Schädelbasis (POWELL und BRODIE, 1963; MAO und NAH, 2004). Zur Beurteilung der Ossifikation der Synchronosen existieren diverse Möglichkeiten. Dazu zählen die makroskopische Beurteilung an Schädelpräparaten und verschiedene Arten der Bildgebung wie Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) (POWELL und BRODIE, 1963; OKAMOTO et al., 1996; NAKAMURA et al., 1999; SHIRLEY und JANTZ, 2011).

Eine bei brachyzephalen Hunden, und hier vornehmlich beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), vorkommende Erkrankung, ist die Chiari-ähnliche Malformation (CM). Dieses Erkrankungsbild, welches auch beim Menschen beobachtet wird, geht nicht selten mit der Bildung von Syringomyelien (SM) im Rückenmarksparenchym einher (CAPPELLO und RUSBRIDGE, 2007). Die Pathogenese der CM und der SM ist nicht abschließend geklärt und es existieren zahlreiche Theorien. Eine der meistgenannten Thesen, v. a. in der älteren Literatur, macht eine Volumenreduktion der Fossa cranii caudalis verantwortlich (CARRERA et al., 2009), was jedoch widerlegt werden konnte (SCHMIDT et al., 2009). Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen eine Längenreduktion im Bereich des Os basioccipitale beim CKCS (CARRERA et al., 2009). Passend zu dieser Erkenntnis ist die Tatsache, dass der CKCS unter den brachyzephalen Hunden einen extrem kurzen und breiten Schädel besitzt (SCHMIDT et al., 2011). Ob die Wachstumsprozesse auf Schädelbasisebene dafür verantwortlich sind, konnte bisher noch nicht hinreichend geklärt werden.

Da die verfrühte Ossifikation der Synchronosen der Schädelbasis bei brachyzephalen Hunden als Ursache der Brachyzephalie bisher lediglich eine Hypothese darstellt und bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht verifiziert wurde, soll in der vorliegenden Studie der Zeitpunkt des Fugenschlusses anhand magnetresonanztomographischer Schnittbilder retrospektiv evaluiert werden.

Die zentrale Fragestellung dieser Studie lautet, wann sich die Wachstumsfugen bei den verschiedenen Haushunderassen schließen, und ob der CKCS in Bezug auf eine reduzierte Schädelbasislänge Unterschiede im Ossifikationszeitpunkt im

Vergleich zu anderen brachyzephalen Rassen zeigt. Hieraus leitet sich die Arbeitshypothese ab, die besagt, dass bei brachyzephalen Hunden der Fugenschluss früher eintritt als bei mesozephalen und beim CKCS die Synchondrosen noch früher ossifizieren, als bei den übrigen Brachyzephalen. Sollte sich die Arbeitshypothese bewahrheiten, so wäre dies nicht nur für die Entstehung der Brachyzephalie, sondern auch für die Pathogenese der CM von Bedeutung.

2 Literaturübersicht

2.1 Anatomische Grundlagen

2.1.1 Der Hundeschädel

Der knöcherne Schädel (Cranium) wird unterteilt in Gesichtsschädel (Viscerocranium) und Gehirnschädel (Neurocranium).

Das Viscerocranium wird von Os incisivum, Os nasale, Maxilla, Concha dorsalis und ventralis, Os zygomaticum, Os palatinum, Os lacrimale, Os pterygoideum und Vomer gebildet (Abb. 1). Mit Ausnahme des Vomer sind all diese Knochen paarig angelegt. Die Knochen des Viscerocraniums (Ossa faciei) umschließen die Nasenhöhle und bilden ventral das knöcherne Dach der Mundhöhle (KÖNIG und LIEBICH, 2005).

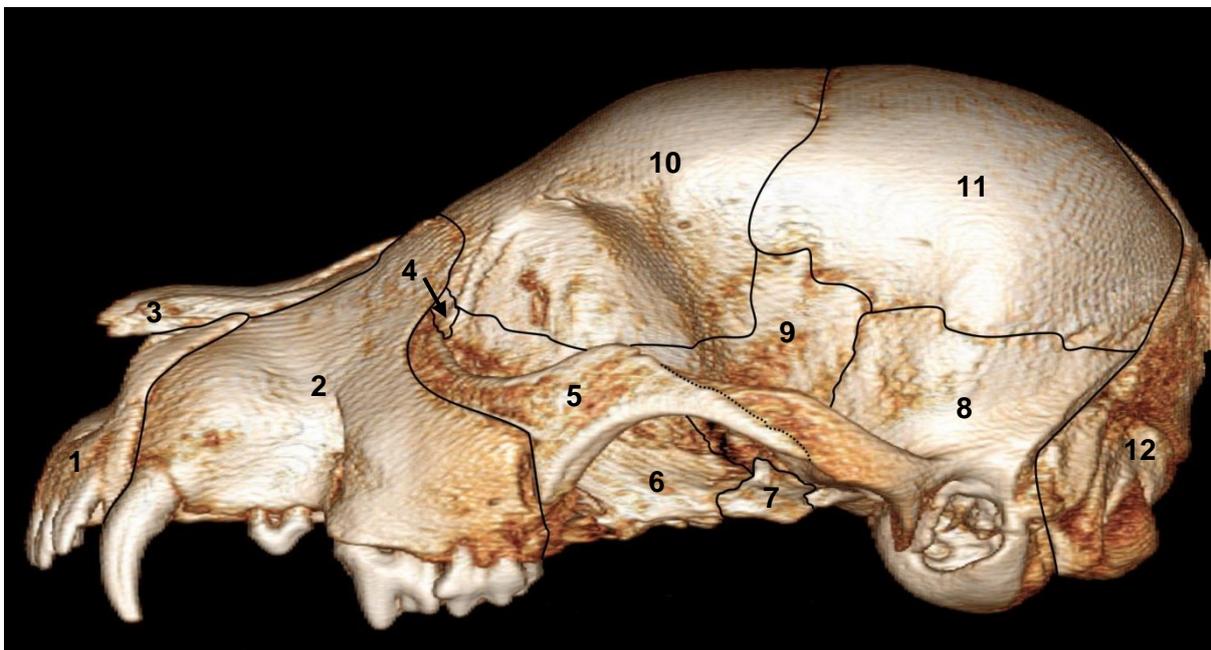


Abbildung 1: 3D-Rekonstruktion eines Schädels auf der Basis von CT-Schnittbildern von einem zwei Monate alten DSH in der lateralen Ansicht. Die Ziffern 1-7 bezeichnen Knochen des Viscerocraniums: 1: Os incisivum; 2: Maxilla; 3: Os nasale; 4: Os lacrimale; 5: Os zygomaticum; 6: Os palatinum; 7: Os pterygoideum. An der Bildung des Neurocraniums sind die Knochen mit den Ziffern 8-12 beteiligt: 8: Os temporale; 9: Os sphenoidale; 10: Os frontale; 11: Os parietale; 12: Os occipitale. Die gepunktete Linie stellt die Grenze zwischen Os zygomaticum und Os temporale dar, welche gemeinsam den Arcus zygomaticus bilden.

Das Neurocranium beherbergt das Gehirn mit den umgebenden Meningen, den Gefäßen und den abgehenden Nerven, welche in der Schädelhöhle (Cavum cranii) liegen. Der Gehirnschädel setzt sich aus Os interparietale, Os parietale, Os frontale, Os temporale, Os sphenoidale, Os occipitale und Os ethmoidale zusammen (Abb. 1). Os sphenoidale, Os ethmoidale, Os occipitale und Os interparietale sind einfach angelegt. Die übrigen Knochen des Neurocraniums (Ossa cranii) sind paarweise ausgebildet (KÖNIG und LIEBICH, 2005).

Die äußere Begrenzung des Cavum cranii wird dorsal vom Dach der Schädelkalotte, den Calvarien, gebildet. Os parietale, Os frontale und der Processus interparietalis des Os occipitale formen das obere Schädeldach. Der Boden der Schädelhöhle besteht aus der Schädelbasis (siehe Kap. 2.1.2).

Das Hinterhauptsbein (Os occipitale) begrenzt die Schädelhöhle kaudal und wird ventral vom Hinterhauptsloch, dem Foramen magnum, in seiner Kontinuität durchbrochen. Rostral bildet die Lamina cribrosa des Os ethmoidale die Begrenzung zur Nasenhöhle. Die Seitenwände bestehen aus Anteilen von Os temporale, Os parietale und Os frontale dorsal und ventral aus Os sphenoidale und Os occipitale (NICKEL et al., 2004a).

2.1.2 Die Schädelbasis (Basis cranii)

Die Schädelbasis bildet die ventrale Begrenzung der Schädelhöhle und reicht von den Alae vomeris bis zum Foramen magnum (Abb. 2). Von rostral nach kaudal bilden der Körper des Os praesphenoidale, der Körper des Os basisphenoidale und dessen Alae und Processus pterygoidei, das Os basioccipitale sowie die Condyli occipitales die knöchernen Komponenten der Schädelbasis (EVANS und De LAHUNTA, 2010).

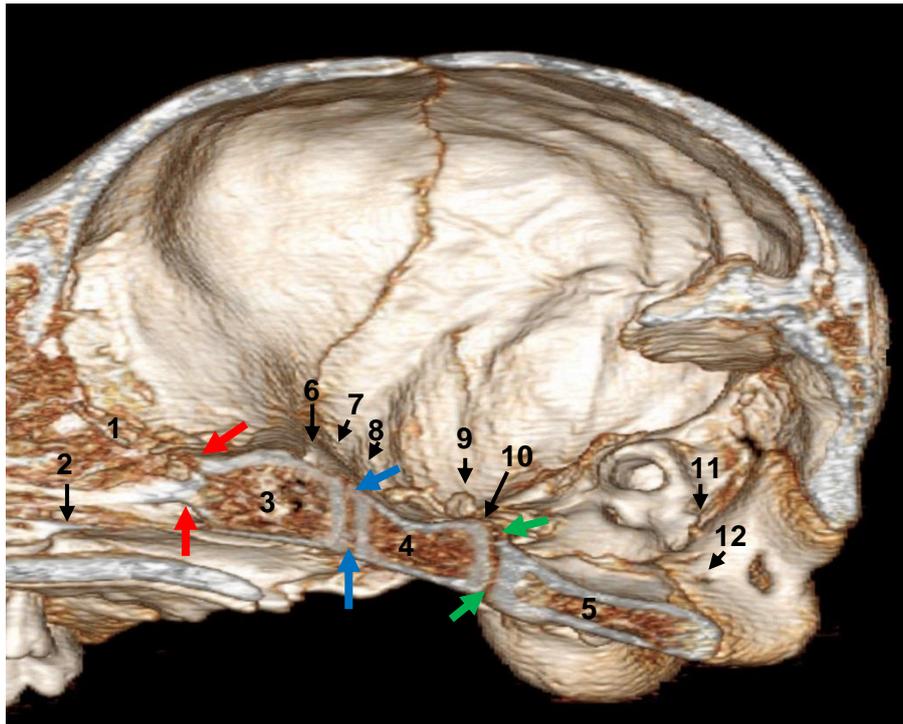


Abbildung 2: Das Neurocranium in einer computertomographischen 3D-Rekonstruktion bei einem zwei Monate alten DSH in der midsagittalen Ansicht der rechten Schädelhälfte unter besonderer Beachtung der Strukturen der Schädelbasis. Die verschiedenen Synchondrosen sind mit farbigen Pfeilen markiert. Rot: Synchondrosis ethmosphenoidalis bzw. Sutura vomerosphenoidalis; blau: Synchondrosis intersphenoidalis; grün: Synchondrosis sphenoccipitalis.

1: Os ethmoidale; 2: Vomer; 3: Os praesphenoidale; 4: Os basisphenoidale; 5: Os basioccipitale; 6: Crista orbitosphenoidalis mit Canalis opticus; 7: Fissura orbitalis; 8: Foramen rotundum; 9: Dorsum sellae turcicae mit Foramen ovale rostral; 10: Canalis caroticus; 11: Foramen jugulare; 12: Canalis nervi hypoglossi.

Os occipitale, Os basisphenoidale, Os praesphenoidale und Os ethmoidale stehen durch Synchondrosen miteinander in Verbindung.

Diese Knochenverbindungen, welche die Basis cranii senkrecht durchbrechen, sind nach den an ihrer Bildung beteiligten Knochen benannt. Von kaudal nach rostral handelt es sich um die Synchondrosis sphenoccipitalis, die Synchondrosis intersphenoidalis und schließlich die Synchondrosis ethmosphenoidalis. Die Synchondrosis sphenoccipitalis wird von Os basioccipitale und Os basisphenoidale gebildet. Die intersphenoidale Synchondrose verbindet die beiden Anteile des Os sphenoidale. Dieses gliedert sich in ein vorderes Keilbein (Os praesphenoidale) und ein hinteres Keilbein (Os basisphenoidale). Die Synchondrosis ethmosphenoidalis wird vom vorderen Keilbein und dem Os ethmoidale gebildet (NICKEL et al., 2004a). Außerdem artikuliert das Os praesphenoidale mit dem Vomer in der Sutura vomerosphenoidalis (Abb. 2) (EVANS, 1993).

Die Innenfläche der Schädelbasis (Basis cranii interna) spiegelt in ihrer Gestalt die dorsal liegenden Gehirnabschnitte wieder. Die von rostral nach kaudal abfallende Fläche wird in die Fossa cranii rostralis, media und caudalis unterteilt. Die verschiedenen Fossae sind von multiplen Öffnungen durchsetzt, die dem Durchtritt von Gehirnnerven und Gefäßen dienen (Abb. 2) (KÖNIG und LIEBICH, 2005).

Die Fossa cranii rostralis liegt dem Praesphenoid auf und befindet sich zwischen Lamina cribrosa und Crista orbitosphenoidalis. Letztere bildet das Dach des Sulcus chiasmatis, von welchem beidseits ein Canalis opticus zur Orbita führt (NICKEL et al., 2004a).

Dem Basisphenoid aufliegend befindet sich die mittlere Schädelgrube. In der Mitte dieser Grube befindet sich eine Vertiefung, die Fossa hypophysialis, in welcher die Hypophyse liegt. Die Hypophysengrube wird rostral vom Tuberculum sellae begrenzt, das an der Grenze zwischen Praesphenoid und Basisphenoid liegt. Die hintere Begrenzung wird von einem Knochenvorsprung gebildet, dem Dorsum sellae. An jeder Seite des Dorsum sellae befindet sich ein Processus clinoides. Der Komplex dieser knöchernen Strukturen, einschließlich der Fossa hypophysialis, wird als Sella turcica oder Türkensattel bezeichnet (EVANS, 1993).

Rostral befindet sich die Fissura orbitalis, die über den Sulcus nervi ophthalmici mit der Orbita in Kontakt steht. N. oculomotorius, N. trochlearis, N. abducens und der N. ophthalmicus des N. trigeminus treten durch diese Fissur in die Schädelhöhle ein (EVANS und De LAHUNTA, 2010).

Kaudal davon liegt das Foramen rotundum, in welchem der laterale Sulcus nervi maxillaris und der entsprechende Nerv münden. Das Foramen rotundum steht mit dem Canalis alaris in Verbindung. Dieser, im Os basisphenoidale verlaufende Kanal, besitzt eine rostrale (Foramen alare rostrale) und eine kaudale Öffnung (Foramen alare caudale) (EVANS und De LAHUNTA, 2010). Direkt dem Dorsum sellae turcicae anliegend befindet sich das Foramen ovale, welches dem N. mandibularis und der A. meningea media als Durchtrittsöffnung dient (NICKEL et al., 2004a).

Die knöcherne Grundlage der Fossa cranii caudalis wird in der Medianen von der Pars basilaris ossis occipitalis und lateral von der Pars petrosa des Os temporale gebildet. Beide Knochen sind in der Sutura occipitotympanica miteinander verwachsen. Der mediane Bereich ist durch die rostral gelegene Impressio pontina und die kaudal daran anschließende Impressio medullaris gekennzeichnet, welche durch die korrespondierenden Gehirnteile entstehen (NICKEL et al., 2004a;

EVANS, 1993).

In der bereits erwähnten Sutura occipitotympanica befinden sich zahlreiche Foramina, welche ebenfalls an der Basis cranii externa erkennbar sind (Abb. 3).

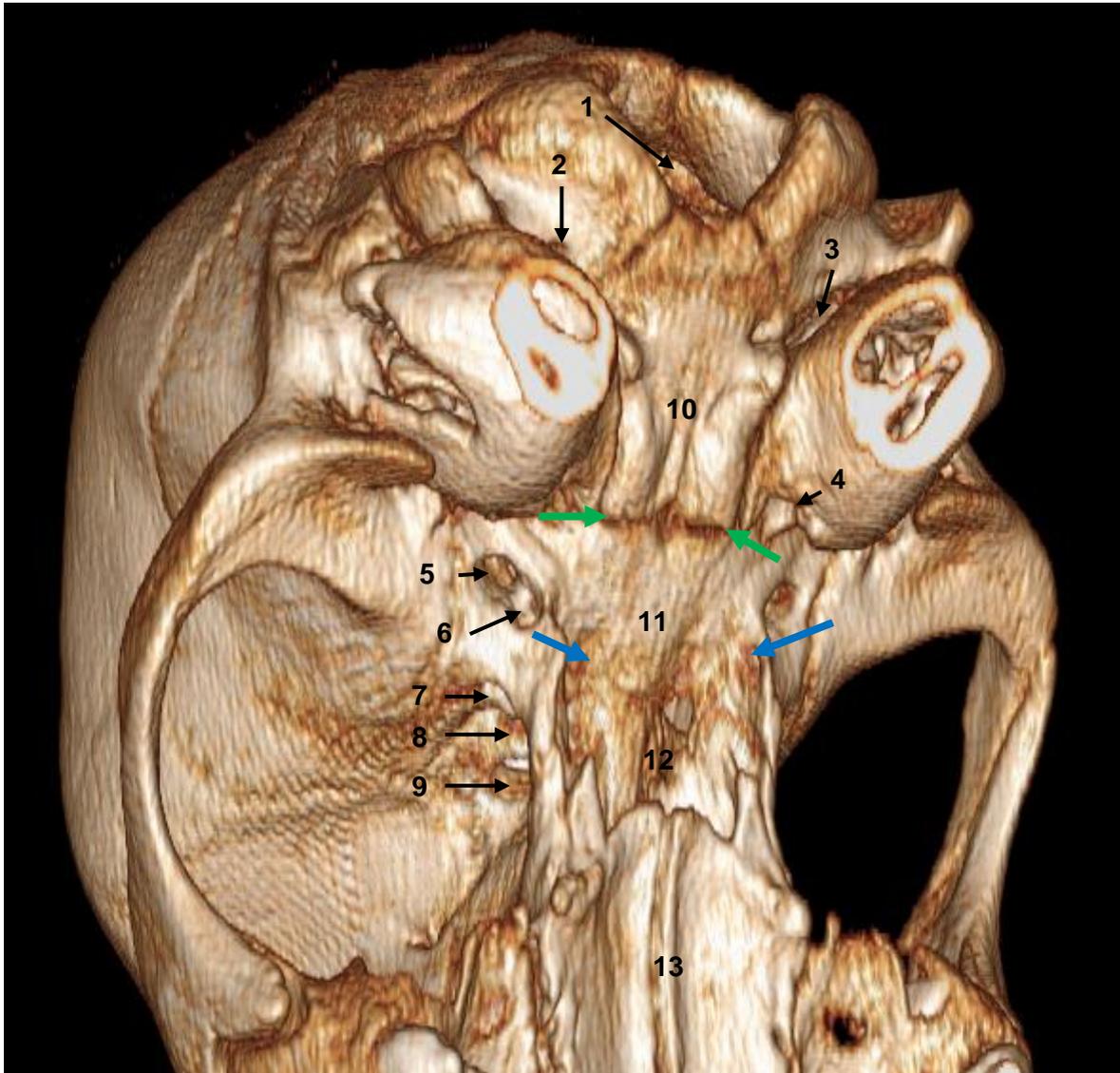


Abbildung 3: Computertomographische 3D-Rekonstruktion des Neurocraniums von einem zwei Monate alten DSH in der ventrolateralen Ansicht. Der Verlauf der Synchondrosen, welcher gleichzeitig die Grenzbereiche benachbarter Knochen darstellt, ist mit farbigen Pfeilen markiert. Grün: Synchondrosis sphenoccipitalis; blau: Synchondrosis intersphenoidalis; Sutura vomerosphenoidalis nicht sichtbar, da unter dem Os palatinum liegend. 1: Foramen magnum; 2: Canalis nervi hypoglossi; 3: Foramen jugulare; 4: Canalis caroticus; 5: Foramen ovale; 6: Foramen alare caudale; 7: Foramen alare rostrale; 8: Fissura orbitalis; 9: Canalis opticus; 10: Os basioccipitale; 11: Corpus ossis basisphenoidalis; 12: Corpus ossis praesphenoidalis; 13: Os palatinum.

Am weitesten kaudal gelegen ist das Foramen jugulare, das den Nerven der Vagusgruppe (N. glossopharyngeus, N. vagus, N. accessorius) und venösen Blutleitern als Austrittsöffnung dient. Rostral des Foramen jugulare befinden sich drei weitere Durchtrittsstellen von Nerven und Gefäßen. Das bereits erwähnte Foramen ovale befindet sich am Okzipitalrand des Os basisphenoidale. Die A. carotis interna mit den korrespondierenden Venen sowie dem Plexus carotis internus des sympathischen Nervensystems treten über den gleichnamigen Canalis caroticus in das Cavum cranii ein. An der Basis cranii externa findet sich dieser Kanal zwischen Bulla tympanica und Tuberculum musculare des Tympanicum. Im Bereich der Ala ossis praesphenoidalis liegt das Foramen spinosum. Die A. meningea media sowie der Ramus meningeus des N. mandibularis treten durch dieses Foramen hindurch in die Schädelhöhle ein (KÖNIG und LIEBICH, 2005).

Rostral der Condyli occipitales ist an der äußeren Schädelbasis der Canalis nervi hypoglossi sichtbar, der dem gleichnamigen Nerven Durchtritt gewährt. Seinen Ursprung nimmt dieser Kanal im Schädelinneren im Bereich der Pars lateralis des Os occipitale und damit an der seitlichen Schädelwand und nicht im Bereich der Basis cranii interna (NICKEL et al., 2004a).

Ebenfalls nur im Bereich der äußeren Schädelbasis zu finden, ist das Foramen alare caudale. Dieses Foramen stellt den Zugang zum Canalis alaris dar, der durch den Processus pterygoideus des Os basisphenoidale verläuft (EVANS und De LAHUNTA, 2010).

2.2 Embryologische Grundlagen

2.2.1 Herkunft des Schädels

Die ontogenetische Herkunft des Schädels lässt sich auf das äußere Keimblatt (Ektoderm) und das mittlere Keimblatt (Mesoderm) zurückführen. Drei Komponenten sind an der Zusammensetzung des Schädels bei Vertebraten beteiligt. Dabei handelt es sich einmal um Mesenchym ektodermaler Herkunft, das als Mesektoderm bezeichnet wird. Mesodermalen Ursprungs sind das paraxiale Mesoderm im Kopfbereich und die ersten fünf Somiten, auch als Urwirbel bezeichnet (RÜSSE und

SINOWATZ, 1998).

COULY et al. können den Ursprung der einzelnen Schädelknochen in einem aviären Modell den drei Komponenten zuordnen. Hier seien exemplarisch die Ursprünge der Knochen der Schädelbasis genannt. Basi- und Exoccipitale entstehen aus den ersten fünf Somiten, wohingegen das Supraoccipitale aus dem paraxialen Mesoderm entsteht. Somit kann das Os occipitale als ein Wirbel interpretiert werden. Auch das Orbitosphenoid und das Basisphenoid haben ihren Ursprung im paraxialen Mesoderm. Das Mesektoderm geht aus Anteilen der Neuralleiste hervor und bildet die Grundlage für die Entstehung des Os praesphenoidale. Die Grenze zwischen den Schädelanteilen, die dem paraxialen Mesoderm entstammen und jenen Schädelanteilen, die der Neuralleiste entstammen, verläuft im Bereich des Dorsum sellae. Diese Knochenstruktur trennt auch die para- und prächordalen Anteile des Schädels. Ebenfalls mesektodermalen Ursprungs sind die Suturae der Calvarien (COULY et al., 1993).

2.2.2 Bildung von Neurocranium und Viscerocranium

Während der Ontogenese bildet sich zunächst ein aus Knorpel bestehender Vorläufer des Schädels, das Chondrocranium. Dieses umschließt die Gehirnanlage, weshalb es auch als primordiales Neurocranium bezeichnet wird. Aus dem primordialen Splanchnocranium entsteht der Gesichtsschädel (NICHEL et al., 2004a).

Die erste Anlage des Chondrocraniums formiert sich ventral des Gehirns. Die Chorda dorsalis, das primitive Stützskelett, endet im Bereich der Hypophysentasche. Dadurch lassen sich ein parachordaler und ein prächordaler Bereich unterscheiden (MÜLLER und O'RAHILLY, 1980).

Das Mesenchym im Bereich der Hypophysentasche differenziert sich zu hyalinem Knorpel. In der Medianen bildet sich eine Basalplatte (Abb. 4). Diese besteht im rostralen Anteil aus den Cartilagine trabeculares, die die Grundlage für das Corpus ossis sphenoidalis und das Os ethmoidale bilden. Nach kaudal schließen sich die Cartilagine hypophyseales, die Cartilagine parachordales und der Cartilago occipitalis an.

Lateral der Basalplatte entstehen weitere Knorpelkerne, aus denen im späteren Verlauf die Keilbeinflügel entstehen. Bei der Fusion dieser Kerne mit der Basalplatte

bleiben Aussparungen bestehen, die den Gehirnnerven als Durchtrittsöffnungen dienen (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

Das Chondrocranium ist nicht als statisches Gebilde zu verstehen. Vielmehr ist es ständig im Umbau begriffen. Seine maximale Ausdehnung erreicht es beim Hundeembryo bei einer Scheitel-Steiß-Länge von 27 mm. In dieser Phase umschließt das Chondrocranium das Gehirn basal und lateral, ähnlich einer Schale und besteht somit v. a. im Bereich der späteren Schädelbasis (Abb. 4) (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

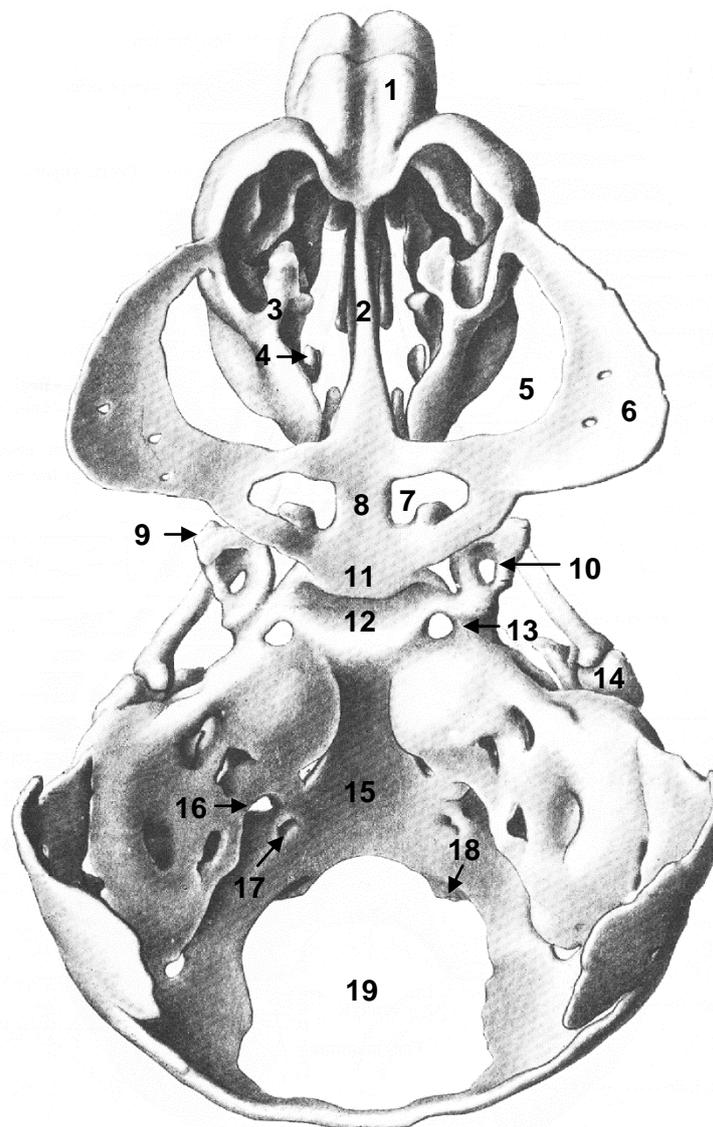


Abbildung 4: Das Chondrocranium des Hundes nach OLMSTEAD (1911) in der Dorsalansicht (modifiziert nach EVANS, 1993).

1: Tectum nasi; 2: Septum nasi; 3: Ethmoturbinale I; 4: Ethmoturbinale II; 5: Fissura orbitalis; 6: Ala orbitalis; 7: Foramen opticum; 8: Septum interorbitale; 9: Ala temporalis; 10: Foramen rotundum; 11: Tuberculum sellae; 12: Sella turcica; 13: Foramen caroticum; 14: Incus; 15: Basalplatte; 16: Foramen jugulare; 17: Foramen nervi hypoglossi; 18: Condylus occipitalis; 19: Foramen magnum.

Die dorsalen und dorsolateralen Anteile des Schädels bestehen aus den Deckknochen des Desmocraniums. Diese gehen ohne ein hyalines Knorpelmodell direkt aus dem Mesenchym hervor. Damit lassen sich am Schädel zwei Ossifikationsformen unterscheiden, die enchondrale und die desmale Ossifikation (MORRISS-KAY und WILKIE, 2005).

Die Calvarien, die dorsalen Seitenwände sowie die Nackenwand des Neurocraniums und auch ein Großteil des Splanchnocraniums entstehen durch desmale Ossifikation. Bei dieser Ossifikationsform findet in umschriebenen Arealen, den primären Ossifikationszentren, eine Vermehrung von Mesenchymzellen statt. Es kommt zur Ausdifferenzierung von Osteoblasten, die Kollagen und Osteoid synthetisieren. Die Osteoblasten wandeln sich in Osteozyten um. In die umgebende Grundsubstanz werden anorganische Materialien eingelagert, was zur Mineralisierung führt und es entsteht Geflechtknochen. Als Besonderheit bildet sich bei den desmal ossifizierenden Schädelknochen zunächst ein Verband von Knochenbälkchen. Zwischen diesen Bälkchen sprossen Blutgefäße ein, die undifferenzierte Mesenchymzellen transportieren, welche als Vorläufer späterer Knochenmarkszellen dienen. Zuletzt entstehen eine Lamina interna und eine Lamina externa. Zwischen diesen beiden Laminae bleibt die spongiöse Struktur der Knochenbälkchen bestehen, welche als Diploe bezeichnet wird. Dazwischen formieren sich bindegewebige Areale, die Fontanellen. In der Regel schließen sich diese Fontanellen bei den Haustieren vor der Geburt. Bei brachyzephalen Hunden können die Stirn- und Hinterhauptsfontanellen lebenslang bestehen bleiben. Schmälere Areale von Bindegewebe zwischen den Deckknochen werden als Schädelnähte, Suturae, bezeichnet (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

Die durch desmale Ossifikation entstehenden Knochen werden als Deckknochen bezeichnet. Am Schädel entstehen Os interparietale, Os parietale, Os frontale, Os nasale, Os lacrimale, Os zygomaticum, Maxilla, Os incisivum, Os palatinum, Vomer, Os pterygoideum und Mandibula durch desmale Ossifikation. Die Ossifikation der Deckknochen beginnt vor der Verknöcherung des Chondrocraniums (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Wie bereits erwähnt, entsteht im Bereich der Schädelbasis und der ventrolateralen Bereiche der Schädelkalotte das Chondrocranium als Vorläufer des definitiven Schädels. Es tritt, als zweite Ossifikationsform, die chondrale Ossifikation auf. Hierbei

wird im Laufe der Entwicklung das hyaline Knorpelgewebe durch Knochen ersetzt. Eine detaillierte Beschreibung dieses Prozesses findet sich in Kapitel 2.3.1.

Durch chondrale Ossifikation entstehen im Bereich des Neurocraniums lediglich das Os sphenoidale und das Os ethmoidale. Am Splanchnocranium ossifizieren Os hyoideum, Amboß, Steigbügel und die Ossa conchae chondral. Diese Knochen werden als Ersatzknochen bezeichnet (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

Im Laufe der Ontogenese verbinden sich Knochen chondraler und desmaler Herkunft. Teilweise kommt es zur Verschmelzung, was zur Bildung von Mischknochen führt. Im Bereich des Neurocraniums sind dies das Os occipitale und das Os temporale sowie am Splanchnocranium der Malleus (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Im Folgenden soll näher auf die Entstehung der an der Bildung der Schädelbasis beteiligten Knochen eingegangen werden. Eine genaue Untersuchung der Ossifikationsvorgänge am Schädel des Hundes wurde von OLMSTEAD (1911), DREWS (1933) und SCHLIEMANN (1966) vorgenommen.

Das Os occipitale entsteht aus vier Knochen. Ventral befindet sich das Os basioccipitale, lateral die beiden Ossa exoccipitalia und dorsal das Os supraoccipitale. Im Zentrum zwischen den Knochen bleibt ein Freiraum bestehen, das Foramen magnum (DREWS, 1933).

Das Os occipitale weist Homologien zu einem Wirbel auf. Hierbei repräsentiert das Basioccipitale den Wirbelkörper (Corpus vertebrae) und Exoccipitale und Supraoccipitale den Wirbelbogen (Arcus vertebrae). Die Protuberantia occipitalis externa ist dem Processus spinosus des Wirbelbogens homolog und das Foramen magnum dem Canalis vertebralis. Weiterhin sind die Condylus occipitales mit den Processus articulares gleichzusetzen (Abb. 5) (O'RAHILLY und MÜLLER, 1984). Das Os sphenoidale entsteht ebenfalls aus vier Knochen. Rostral zeigen sich das Präsphänoideum und das Orbitosphänoideum. Aus Letzterem entsteht die Ala ossis praesphenoidalis. Das Basisphenoid und das Alisphenoid bilden die Grundlage für Corpus und Ala ossis basisphenoidalis. Wie bereits erwähnt, gehört das Corpus ossis sphenoidalis der Basalplatte an, während Orbito- und Alisphenoid aus separaten Verknöcherungskernen hervorgehen (DREWS, 1933).

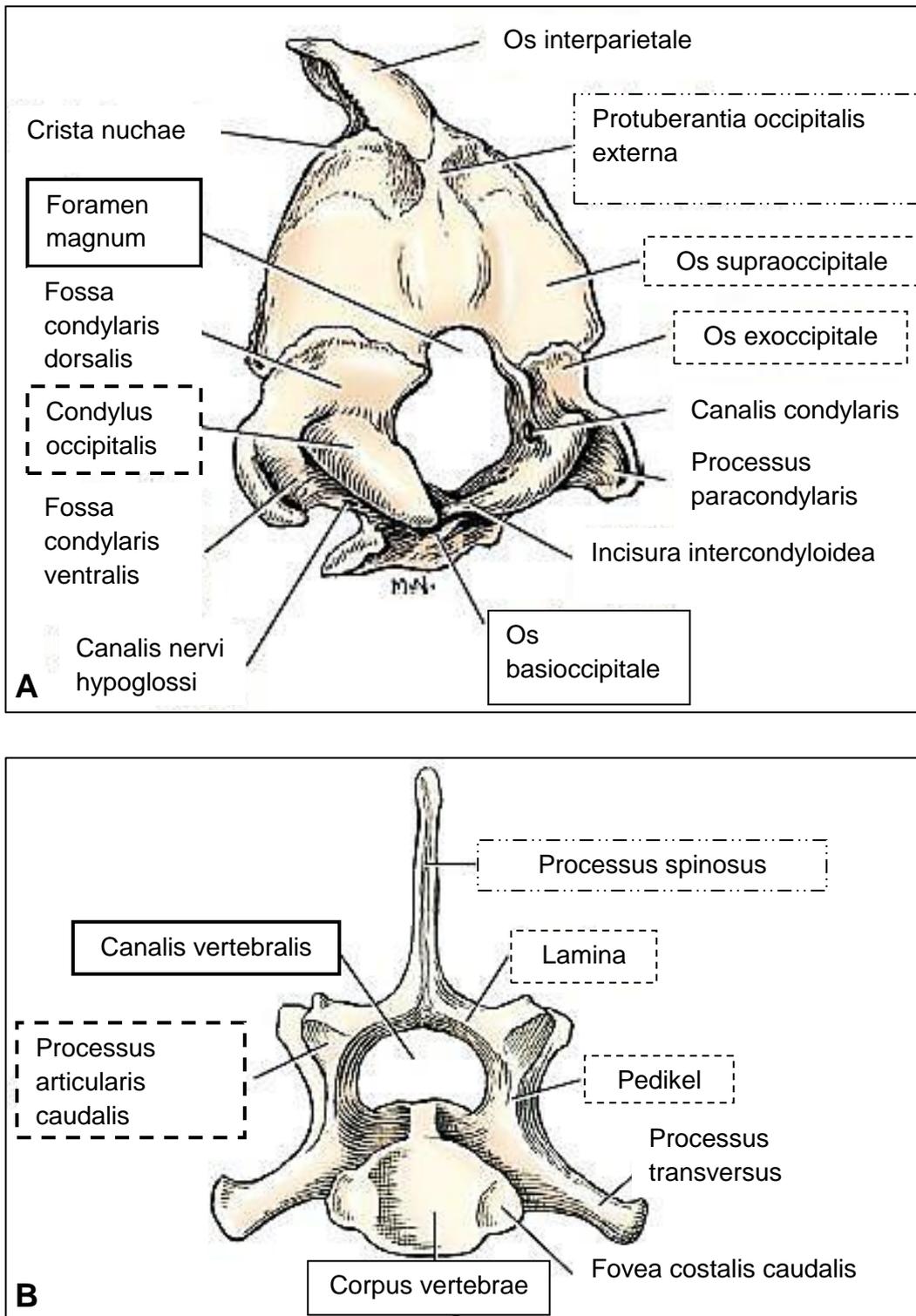


Abbildung 5: Vergleich der Homologie anatomischer Strukturen von Os occipitale und einem Wirbel, hier exemplarisch am siebten Brustwirbel dargestellt (modifiziert nach EVANS, 1993). Die homologen Strukturen sind jeweils durch einander entsprechende Umrandungen gekennzeichnet. Lamina und Pedikel sind gemeinsam an der Bildung des Arcus vertebrae beteiligt.

2.3 Die Synchronosen der Schädelbasis und deren Ossifikation

Die Schädelbasis stellt die älteste Komponente des Vertebratenschädels dar. Sie erfüllt wichtige integrative und funktionelle Aufgaben im Bereich des Schädels. Die Verbindung mit dem übrigen Organismus erfolgt über die Wirbelsäule und über Nerven- und Gefäßstrukturen, welchen die Basis cranii Durchtritt zur Schädelhöhle gewährt (LIEBERMAN et al., 2000).

Im Folgenden wird näher auf die Struktur und auf regulatorische Mechanismen in diesem Element des Neurocraniums eingegangen.

2.3.1 Die Synchronosen der Schädelbasis

Als Synchronose bezeichnet man die Verbindung zweier Knochen durch hyalinen Knorpel. Diese entstehen, wenn bei der embryonalen Knochenbildung zwischen zwei nebeneinander liegenden Knochen Mesenchym erhalten bleibt. Hierbei spricht man zunächst von einer Synarthrose. Differenziert sich dieses Mesenchym zu hyalinem Knorpel, spricht man von einer Synchronose (RÜSSE und SINOWATZ, 1998). Neben den Synchronosen der Schädelbasis treten diese Knochenverbindungen ferner am Sternum (Synchronosen sternales) und an der Mandibula (Synchronosis intermandibularis) auf. Die Epiphysenfugen der Röhrenknochen stellen ihrem Aufbau nach ebenfalls Synchronosen dar. Synchronosen zählen zu den aus Knorpel bestehenden Knochenverbindungen, welche als *Articulationes cartilagineae* bezeichnet werden. In diese Gruppe gehören auch die Symphysen, die als *Symphysis pelvina* die beiden Scham- und Sitzbeine des Beckens verbinden. Bei den Symphysen besteht die cartilaginäre Verbindung, im Gegensatz zu den Synchronosen, aus Faserknorpel (KÖNIG und LIEBICH, 2005; SALOMON et al., 2005). Eine andere, am Schädel auftretende Knochenverbindung, ist die Sutura. Suturen gehören zu den *Articulationes fibrosae*. Hier besteht die Verbindung der Schädelknochen aus Bindegewebe. Allgemein gilt, dass die Synchronosen zwischen Knochen auftreten, die durch enchondrale Ossifikation entstehen, wohingegen desmal ossifizierende Knochen durch *Suturæ* verbunden sind. Die Synchronosen und *Suturæ* bleiben postnatal zunächst als Wachstumszentren bestehen und wandeln sich durch Ossifikation in Synostosen um (RÜSSE und SINOWATZ, 1998; MORRISS-KAY und WILKIE, 2005; SALOMON et al., 2005).

In einer Synchondrose befindet sich zentral eine Zone hyalinen Knorpels. Daran schließen sich bilateral eine knöcherne Zone und abschließend die Markhöhle an (Abb. 6).

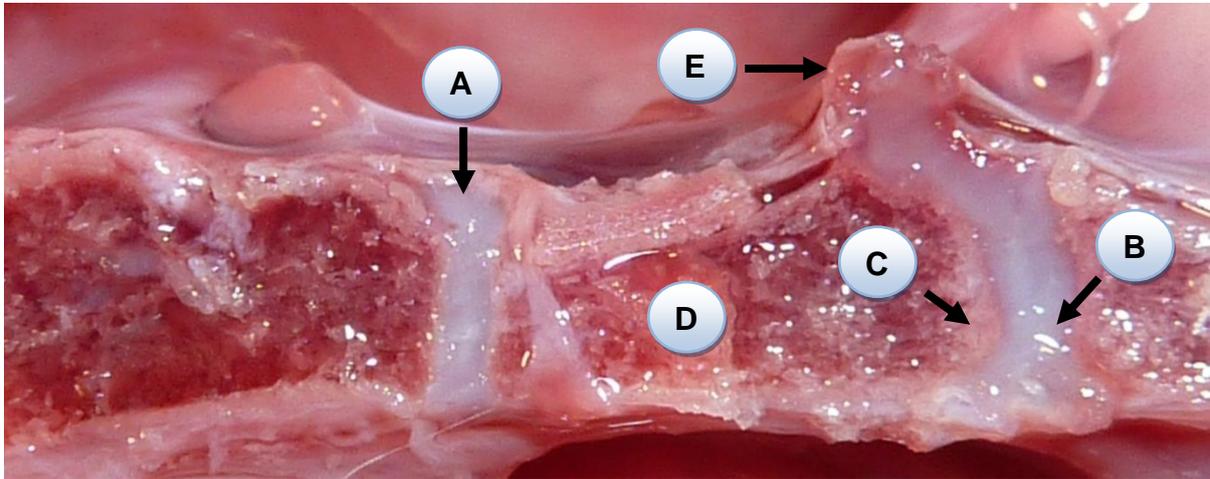


Abbildung 6: Fotografie der Schädelbasis eines 20 Tage alten Schäferhundes. Die Wachstumsfugen stellen sich als milchglasartig (hyalin) gefärbte Areale dar, die die Schädelbasis in der Vertikalen durchziehen. Daran schließen sich eine schmale Verknöcherungszone und die Markhöhle an. A: Synchondrosis intersphenoidalis, B: Synchondrosis sphenooccipitalis, C: Ossifikationszone, D: Markhöhle, E: Dorsum sellae turcicae.

Der an der Bildung der Synchondrosen beteiligte hyaline Knorpel ist die am häufigsten vorkommende Knorpelart im Körper. Aus hyalinem Knorpel sind, neben den Synchondrosen, auch die Trachealspangen, die Wachstumsfugen des knöchernen Skelettes sowie der Gelenkknorpel aufgebaut. Daneben existieren noch elastischer Knorpel und Faserknorpel. Ersterer bildet beispielsweise die Epiglottis. Faserknorpel kommt in den Disci intervertebrales vor und kann hyalinen Knorpel, wenn dieser geschädigt ist, ersetzen (MARTIN et al., 1998; LIEBICH, 2010).

Im Knorpelgewebe, das zu 70% aus Wasser besteht, sind die Chondrozyten in die Knorpelmatrix eingelagert. Diese extrazelluläre Matrix wird von den Knorpelzellen gebildet und besteht aus kollagenen Fasern, v. a. Kollagen Typ II, und Proteoglykanen. Die Chondrozyten selbst produzieren diese Matrix und geben sie in die Umgebung ab. Dort erfolgt die netzartige Anordnung der Kollagenfasern, in die aggregierte Proteoglykane, sogenannte Aggrekane, eingebunden werden. Die Proteoglykane bestehen aus einem zentralen Strang aus Hyaluronsäure. Seitlich

daran angelagert sind Glykosaminoglykane (GAGs). Die drei GAGs, die hauptsächlich im hyalinen Knorpel vorkommen, sind Chondroitin 4- und 6-Sulfat sowie Keratansulfat. Diese Moleküle sind an ein Kernprotein gebunden, das über ein Bindeprotein mit der Hyaluronsäure in Verbindung steht (Abb. 7) (MARTIN et al., 1998). Im Falle des hyalinen Knorpels ist die hier beschriebene extrazelluläre Matrix strukturarm und maskiert die kollagenen Fasern. Dadurch entsteht ein glasiges (hyalines) Bild der die Knorpelzellen umgebenden Matrix (LIEBICH, 2010).

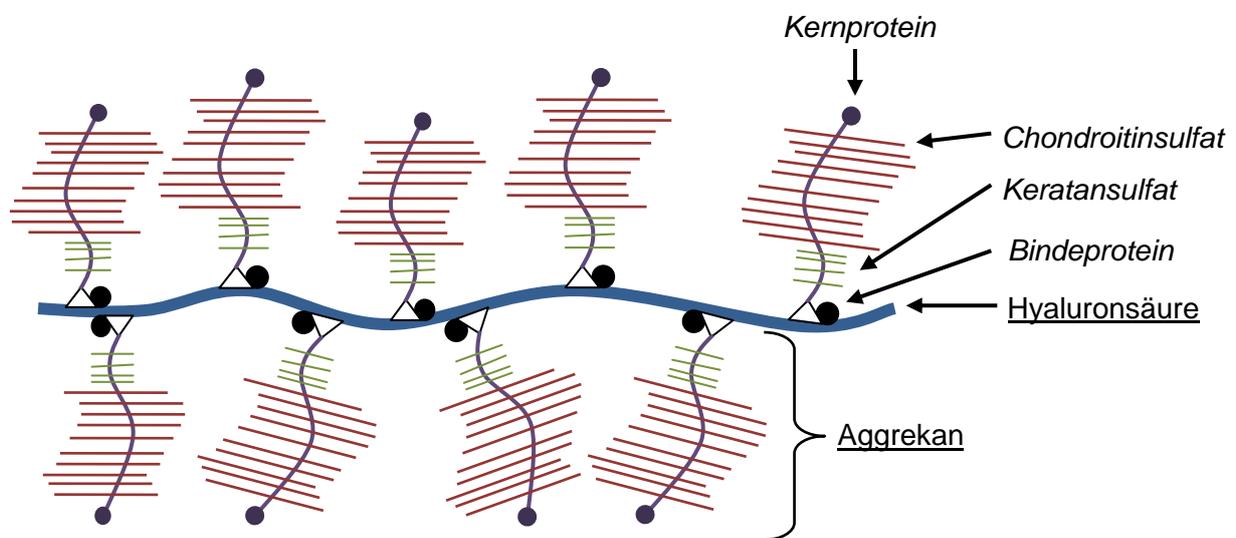


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Proteoglykan-Struktur von hyalinem Knorpel (modifiziert nach MARTIN et al., 1998). Die Hauptbestandteile sind Hyaluronsäure und Aggrekan. Aggrekane sind Proteoglykan-Aggregate, die aus einem Kernprotein und Chondroitin- sowie Keratansulfat bestehen. Sind diese Aggregate über ein Bindeprotein mit der Hyaluronsäure verbunden, so bezeichnet man diesen Zusammenschluss als Aggrekan.

Die Entstehung der Synchronosen durch chondrale Ossifikation wird in der Literatur vorwiegend am Beispiel der langen Röhrenknochen erläutert. Hier gliedert sich der Ossifikationsprozess in zwei Schritte. Es bildet sich zunächst eine perichondrale Knochenmanschette nach dem Prinzip der desmalen Ossifikation. Dieser Vorgang wird als perichondrale Ossifikation bezeichnet. Im Bereich der Schädelbasis entfällt dies und es tritt ausschließlich der zweite Schritt, die enchondrale Ossifikation, auf (HERRING, 1993; SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Die enchondrale Ossifikation beginnt mit der Knorpelbildung. Hierzu beginnen Mesenchymzellen Verbände zu bilden und Chondroid an die Umgebung, also die extrazelluläre Matrix, abzugeben. Überreste dieser primären Verdichtungszone bleiben zeitlebens als Perichondrium (Knorpelhaut) bestehen. Die differenzierten Mesenchymzellen werden nun als Chondroblasten bezeichnet. Die Chondroidablagerungen drängen die Chondroblasten auseinander, so dass diese einzeln in kavitären Bereichen, sogenannten Knorpellakunen, liegen. Diese Form des Knorpelwachstums wird als *interstitiell* bezeichnet. Bei der zweiten Form, dem appositionellen Wachstum, erfolgt die Vermehrung der Chondroblasten im Perichondrium. Im Laufe der Entwicklung verlieren die Chondroblasten ihre Teilungsfähigkeit und werden fortan als Chondrozyten bezeichnet (LIEBICH, 2010). Aus den Mesenchymzellen gehen, neben den Chondroblasten, Chondroklasten und Osteoblasten hervor. Erstere bauen Knorpel ab und Letztere synthetisieren Knochengrundsubstanz. Diese ordnet sich zu sogenannten Knochenbälkchen an. In den dazwischen entstehenden Hohlräumen bleibt mesenchymales Gewebe erhalten und bildet die primäre Markhöhle. Mit dem Beginn der Hämatopoese differenzieren sich die Mesenchymzellen zu Retikulumzellen und man spricht man von sekundärem Knochenmark (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Der hyaline Knorpel wird nach und nach durch Knochen ersetzt. In der Peripherie bleiben Knorpelreste bestehen, die als Synchronrosen bezeichnet werden und weiterhin morphologische Veränderungen und ein Längenwachstum der Schädelbasis ermöglichen. Damit sind die Synchronrosen der Schädelbasis vergleichbar mit den Epiphysenfugen des Gliedmaßenskelettes (OPPERMAN et al., 2005).

Im Bereich der Synchronrosen ist anhand der Morphologie der verschiedenen Chondrozyten eine deutliche Gliederung in verschiedene Zonen erkennbar (Abb. 8). In der Medianen der Synchronrose liegt die Reserverzone, in der Chondrozyten in Gruppen in ein Netz aus Kollagenfasern eingebettet sind. Hierbei ist das Verhältnis von extrazellulärer Matrix zum Zellvolumen relativ hoch. Zu beiden Seiten hin, in Richtung Knochen und Markhöhle, schließt sich die Proliferationszone an. Hier findet eine vermehrte Teilung der Knorpelzellen statt. Die räumliche Ausdehnung der proliferierenden Zellen ist durch das Periost begrenzt und die Zellen ordnen sich in Säulen an. Daher wird die Proliferationszone auch als Zone des Säulenknorpels bezeichnet. Es folgt die Zone des Blasenknorpels, auch als hypertrophe Zone

bezeichnet. In dieser Zone erfolgt die terminale Differenzierung. Gekennzeichnet ist diese Phase der Knorpelzellentwicklung durch eine Zunahme des Zellvolumens. In der extrazellulären Matrix erfolgt eine Verstärkung der Enzymaktivität der alkalischen Phosphatase und die Synthese von Kollagen Typ X, welches ausschließlich in der hypertrophen Zone zu finden ist. Vesikel, welche die Knorpelzellen in die Umgebung abgeben, dienen als Ausgangspunkte der Ossifikation. An die hypertrophe Zone schließt sich die Verknöcherungszone an. In dieser Zone setzt sich die Kalzifizierung der Interzellulärschubstanz fort und die Chondrozyten sterben im Rahmen des programmierten Zelltodes (Apoptose) ab. Parallel dazu verläuft der Knorpelabbau mithilfe der Chondroklasten und die beginnende Synthese der Knochengrundsubstanz durch Osteoblasten. Der zunächst entstehende Geflechtknochen wird durch Lamellenknochen ersetzt (SCHNORR und KRESSIN, 2001; BALLOCK und O'KEEFE, 2003; LIEBICH, 2010; MAO und NAH, 2004).

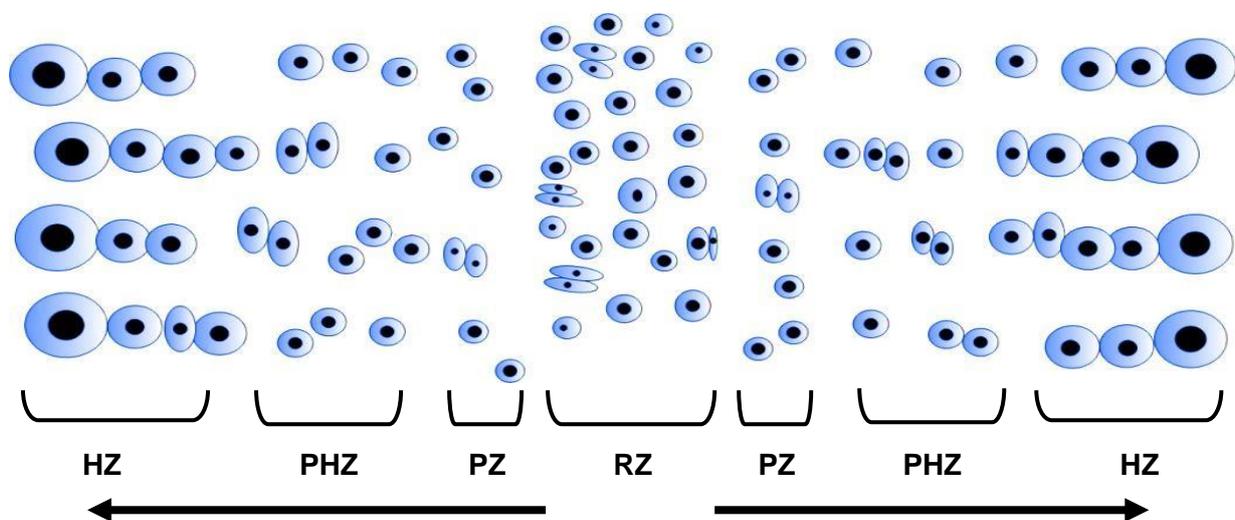


Abbildung 8: Schematische Darstellung einer Synchronchondrose der Schädelbasis (modifiziert nach MAO und NAH, 2004). In der Medianen befindet sich die Reservezone, von der zu beiden Seiten hin die Differenzierung der Chondrozyten erfolgt (Pfeile). RZ: Reservezone; PZ: Proliferationszone; PHZ: Prähypertrophe Zone; HZ: Hypertrophe Zone. PHZ und HZ entsprechen der Zone des Blasenknorpels. Die Verknöcherungszone ist hier nicht abgebildet.

2.3.2 Ossifikationszeitpunkt und Darstellung der Synchronosen

Über den Zeitpunkt der Ossifikation an den Wachstumsfugen der Schädelbasis beim Hund existieren in der Literatur wenige Angaben. Die Verknöcherung soll mit dem ersten Lebensjahr einsetzen. Auf mögliche Unterschiede zwischen den verschiedenen Rassen wird nicht eingegangen (USSOW, 1901; STOCKARD, 1941). Die Verknöcherung des Gliedmaßenskelettes beim Hund erfolgt, je nach Knochen, innerhalb der ersten Lebenswochen und dem ersten Lebensjahr. Radiologische Studien zeigen eine große Variationsbreite des Ossifikationszeitpunktes der Epiphysenfugen, welche von Geschwistertieren über nicht verwandte Tiere und im Vergleich zwischen verschiedenen Rassen zunimmt (SUMNER-SMITH, 1966).

In der humanmedizinischen Literatur existieren differenziertere Angaben. Es wird insbesondere die Synchronosis sphenoccipitalis eingehend betrachtet, da diese zu einem Großteil für das Längenwachstum der Schädelbasis verantwortlich ist (MAO und NAH, 2004).

Die Angaben zum Beginn des Fugenschlusses der Synchronosis sphenoccipitalis variieren lediglich geringfügig. Einigkeit besteht darüber, dass die Ossifikation bei weiblichen Individuen früher einsetzt als bei männlichen und der beginnende Fugenschluss mit dem Einsetzen der Pubertät auftritt. Bei der Frau tritt der Fugenschluss zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr ein und beim Mann zwischen dem 13. und 16. Lebensjahr (POWELL und BRODIE, 1963; SHIRLEY und JANTZ, 2011).

JULIEN et al. führen 1957 eine Studie zum Ossifikationszeitpunkt der Synchronosis sphenoccipitalis beim Rind durch. Es erfolgt ein Vergleich zwischen Rindern der Rasse Hereford mit und ohne Dwarfismus. Bei den vom Minderwuchs betroffenen Tieren tritt eine frühere Verknöcherung der besagten Synchronose mit etwa dem fünften Lebensmonat ein. Bei der phänotypisch unauffälligen Kontrollgruppe hingegen ist die Wachstumsfuge mit 24 bis 36 Monaten post natum geschlossen.

Um den Ossifikationszustand zu beurteilen, existieren verschiedene Möglichkeiten zur Darstellung der Synchronosen. Makroskopisch können die Synchronosen an Schädelpräparaten oder im Rahmen forensischer Studien beurteilt werden, wobei sich die Fuge als eine spaltförmige Durchbrechung der Kontinuität der betroffenen Schädelknochen zeigt (Abb. 9A) (SHIRLEY und JANTZ, 2011).

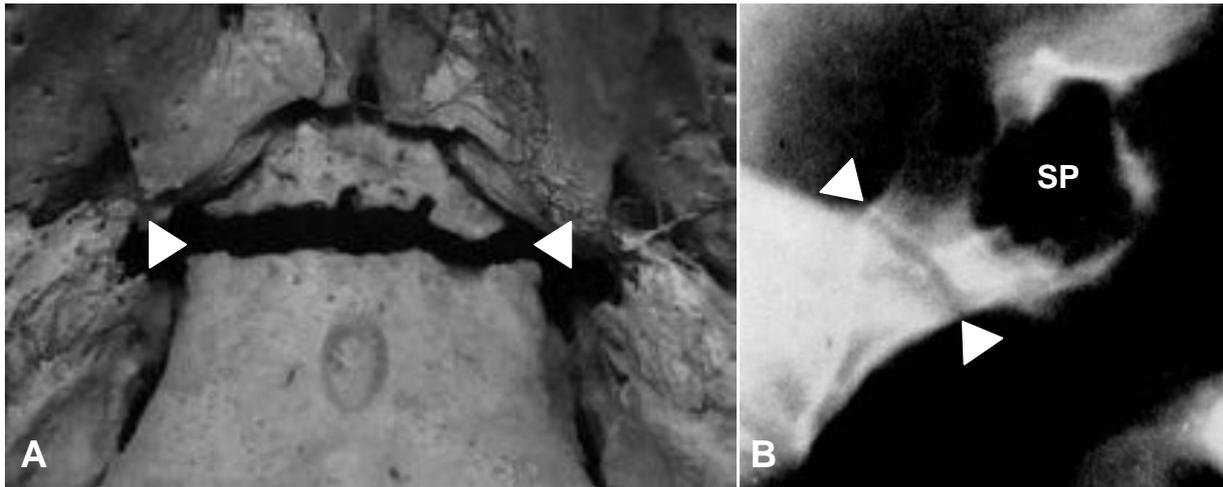


Abbildung 9: Darstellung der humanen Synchondrosis sphenoccipitalis makroskopisch (A) und im laterolateralen Röntgenbild (B) (modifiziert nach SHIRLEY und JANTZ, 2011 [A]; POWELL und BRODIE, 1963 [B]). Bei A stellt sich die Synchondrose als Lücke zwischen Os occipitale und Os sphenoidale dar. B zeigt die Wachstumsfuge als Bereich von geringerer Röntgendichte. Der kavitätäre Aufhellungsbereich (SP) stellt den Sinus sphenoidalis dar, welcher beim Mensch, nicht jedoch beim Hund, vorkommt. Die Pfeilspitzen kennzeichnen jeweils die Synchondrose.

Zur Beurteilung am lebenden Individuum stehen verschiedene Bildgebungsmodi zur Verfügung. Röntgenaufnahmen der Basis cranii in Form von Laminogrammen finden hauptsächlich in älteren Arbeiten Verwendung (Abb. 9B) (JULIEN et al., 1957; POWELL und BRODIE, 1963). Im Röntgen ist die Gefahr von Fehlinterpretationen durch Überlagerungen mit umliegenden Strukturen gegeben.

In jüngster Zeit kommt die Schnittbilddiagnostik zum Einsatz. Die Wachstumsfugen lassen sich sowohl in der Computertomographie (Abb. 10A) als auch in der Magnetresonanztomographie (Abb. 10B) darstellen (OKAMOTO et al., 1996; NAKAMURA et al., 1999). Dabei werden die Ergebnisse der bildgebenden Diagnostik teilweise mit den Befunden aus histologischen Untersuchungen abgeglichen (NAKAMURA et al., 1999).

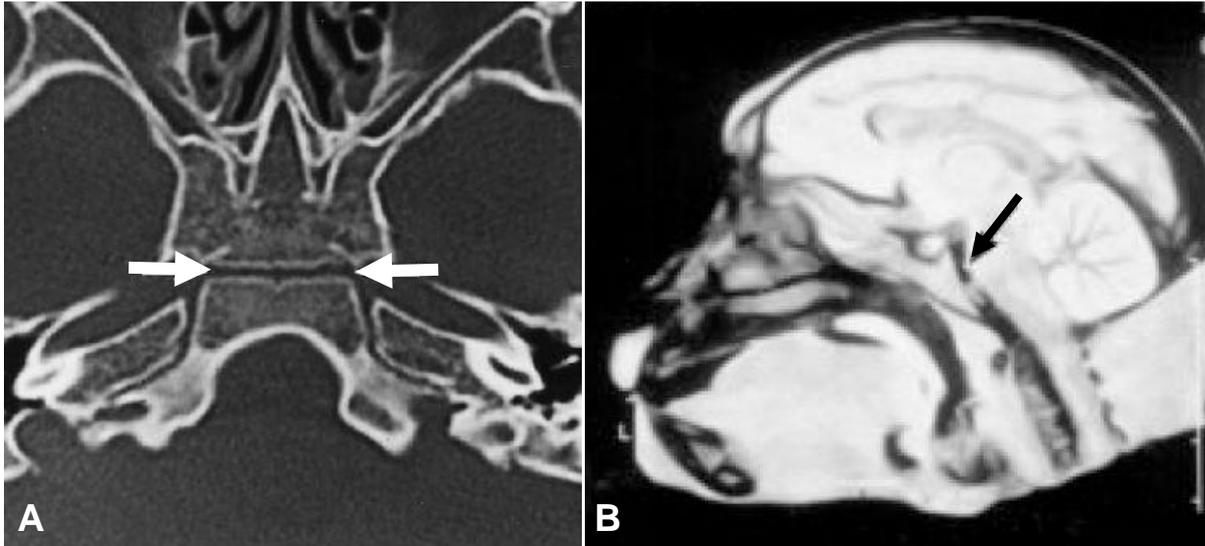


Abbildung 10: Darstellung der Synchronosis sphenoccipitalis mittels Computertomographie (A) und Magnetresonanztomographie (B) (modifiziert nach OKAMOTO et al., 1996 [A]; NAKAMURA et al., 1999 [B]). Abbildung A zeigt die betreffende Synchondrose im Knochenfenster bei einem sieben Jahre alten, weiblichen Individuum als hypodense Zone (weiße Pfeile). Im midsagittalen Schnitt in der T2-Wichtung stellt sich die Synchondrose eines Makaken als hypointense Zone mit unklarer Begrenzung dar.

2.3.3 Regulation der Chondrozytendifferenzierung auf molekularer Ebene

Die Regulation der Chondrozytendifferenzierung ist nötig, um einen räumlich und zeitlich adäquaten Ablauf der enchondralen Ossifikation zu gewährleisten. Kommt es zu einer verfrühten bzw. verspäteten Verknöcherung, können verschiedene Malformationen entstehen.

Während der enchondralen Ossifikation ist besonders der Übergang der Chondrozyten von der Phase der Proliferation zur Phase der Hypertrophie ein entscheidender Schritt. Dabei scheint die Proliferation der Chondrozyten durch einen lokalen Rückkopplungsmechanismus, an dem drei Signalmoleküle (Bone Morphogenetic Protein, Parathyroid Hormone-related Peptide und Indian hedgehog) beteiligt sind, kontrolliert zu werden (BALLOCK und O'KEEFE, 2003).

Die Familie der Bone Morphogenetic Proteine (BMPs) gehört zu den transformierenden Wachstumsfaktoren, genauer zur Transforming Growth Factor- β Superfamilie (TGF- β). BMP-6, eines der über 20 bekannten BMPs, beeinflusst die Reifung der Chondrozyten und damit deren Übergang zur hypertrophen Form positiv

(GRIMSRUD et al., 1999; VOLK und LEBOY, 1999). Die stärkste Expression von BMP-6 findet sich in prähypertrophen und hypertrophen Chondrozyten (VORTKAMP et al., 1996).

SHUM und Mitarbeiter untersuchen erstmals die Wirkung von BMP-4 in einer Zellkultur der murinen Schädelbasis. Dabei zeigt sich, dass es zwei unterschiedliche phasenabhängige Reaktionen der Schädelbasis auf die Applikation von BMP-4 in das Zellkultursystem gibt. In einer ersten Phase ist die Chondrozytenproliferation gesteigert. Die zweite Phase geht mit einer Dickenzunahme der hypertrophen Zone einher. Welche Mechanismen für diese proliferationsfördernde Wirkung von BMP-4 verantwortlich sind, ist noch unbekannt (SHUM et al., 2003).

Ein negativer Regulator der Chondrozytendifferenzierung ist Parathyroid Hormone-related Peptide (PTHrP), welches im Perichondrium lokalisiert ist. Dieses Protein ist dem Parathormon verwandt, welches an der Calciumhomöostase beteiligt ist, und verursacht tumorinduzierte Hypercalcämien (RODAN et al., 1983). PTHrP verlangsamt die Chondrozytenreifung indem es die Knorpelzellen im proliferativen Stadium hält. PTHrP-Knockout Mäuse weisen eine Chondrodysplasie auf. Es kommt zur verfrühten Mineralisierung der Synchronrosen zwischen Basisoccipitale, Exoccipitale und Basisphenoid. Das Foramen magnum erscheint verengt (KARAPLIS et al., 1994). Im Gegensatz dazu führt eine verstärkte Expression von PTHrP zu einer verzögerten Ossifikation und einer Akkumulation von prähypertrophen Chondrozyten (LEE et al., 1996; AMLING et al., 1997). Weiterhin verlangsamt PTHrP die Apoptose von Chondrozyten *in vitro* (HENDERSON et al., 1995).

Indian hedgehog (Ihh) gehört zu den Hedgehog-Proteinen, die als Signalmoleküle in der Ontogenese fungieren. Dieses Protein ist ebenfalls ein negativer Regulator der Chondrozytenreifung und wird in der prähypertrophen Zone gebildet (VORTKAMP et al., 1996).

BMP, PTHrP und Ihh regulieren somit die Reifungsvorgänge während der enchondralen Ossifikation (Abb. 11). Dabei inhibiert PTHrP reziprok die Ihh-Expression und die beiden Proteine bilden einen negativen Feedback-Mechanismus, welcher die Anzahl der Chondrozyten reguliert, die in die hypertrophe Phase eintreten (VORTKAMP et al., 1996; GRIMSRUD et al., 1999).

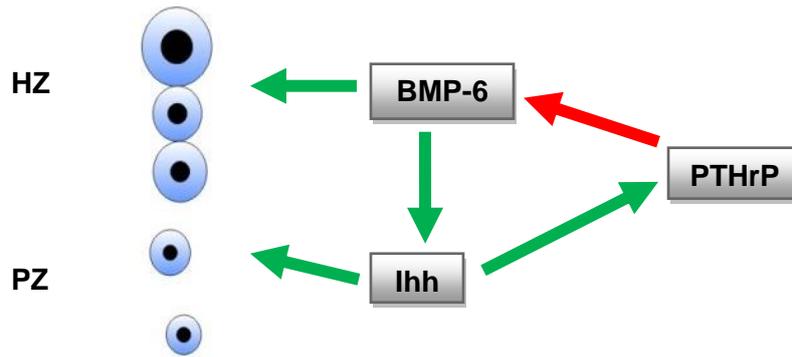


Abbildung 11: Regulation der Chondrozytendifferenzierung (modifiziert nach GRIMSRUD et al., 1999). In der Abwesenheit von PTHrP wird BMP-6 exprimiert und fördert die Hypertrophie der Chondrozyten und die Expression von Ihh. Ihh aktiviert PTHrP, das wiederum BMP-6 und somit die Chondrozytenreifung hemmt. Dadurch kommt es zu einem Abfall von Ihh und sekundär zu einem Abfall von PTHrP, wodurch die Inhibition von BMP-6 entfällt und erneut Chondrozyten reifen. Dieser Mechanismus ermöglicht die Regulation zwischen Proliferation und Hypertrophie. Grüne Pfeile stehen für eine fördernde Wirkung und rote Pfeile zeigen eine Inhibition an. BMP-6: Bone Morphogenetic Protein-6; HZ: Hypertrophe Zone; Ihh: Indian hedgehog; PTHrP: Parathyroid Hormone-related Peptide; PZ: Proliferationszone.

Dieser Rückkopplungsmechanismus wird durch zahlreiche andere Wachstumsfaktoren und Hormone beeinflusst.

Hierbei stellt der Fibroblast Growth Factor (FGF) einen weiteren Regulator im Ossifikationsprozess dar. Bei den Fibroblastenwachstumsfaktoren handelt es sich um eine Familie von Polypeptiden, von denen heute 22 verschiedene bekannt sind. Studien an Knockout-Mäusen charakterisieren diese Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren als positive Regulatoren der Chondrozytenproliferation. Auf einem indirekten Weg, über die Hemmung der Ihh- Ausschüttung, wird die Differenzierung der Chondrozyten und damit die einsetzende Ossifikation beschleunigt (NASIKI et al., 1998; LIU et al., 2002).

Beispielsweise führt ein Defekt im Fibroblast Growth Factor-Rezeptor 2 (FGFR2) zu einer insuffizienten Ossifikation im Bereich der murinen Schädelbasis (ESWARAKUMAR et al., 2002).

Auf eine mögliche Beteiligung dieser Familie von Wachstumsfaktoren an der Entstehung der Brachyzehalie des Hundes wird in Kapitel 2.4.3 ausführlich eingegangen.

Ein anderer Wachstumsfaktor, der bei der Knorpeldifferenzierung und Ossifikation

eine Rolle spielt, ist der Insulin-like Growth Factor (IGF). Seine Funktion wird vielfach in der Interaktion mit Thyroxin untersucht, welches im Stadium der Knorpelzellhypertrophie von Bedeutung ist (BÖHME et al., 1992; QUARTO et al., 1992). Akzentuiert wird die Bedeutung des IGF für das Knorpelwachstum in einer Abhandlung über die auftretenden Größenunterschiede zwischen den verschiedenen Hunderassen. So treten beim Hund zwei unterschiedliche Genvarianten des IGF auf, die an die jeweilige Körpergröße gekoppelt sind (SUTTER et al., 2007).

Überdies beeinflussen die Vitamine A (IWAMOTO et al., 1993), C (LEBOY et al., 1997) und D (BERRY et al., 1996) die Chondrozytendifferenzierung positiv. BERRY und Kollegen (1996) zeigen, dass im aviären Modell das Vorkommen von chondrodysplastischen Läsionen an eine verminderte Anzahl von Vitamin D-Rezeptoren gebunden ist. Vitamin C weist in einer *in vitro*-Studie einen Einfluss auf die enchondrale Ossifikation auf. Die Autoren detektieren einen erhöhten Spiegel von alkalischer Phosphatase und Kollagen Typ X in Chondrozytenkulturen, denen Vitamin C substituiert wird. Die beiden genannten Faktoren charakterisieren typischerweise die Chondrozytenhypertrophie und die Mineralisation der Knochengrundsubstanz (LEBOY et al., 1989).

2.3.4 Mechanische Einflüsse auf den Fugenschluss

Neben der Regulation des Fugenschlusses durch Gene, Wachstumsfaktoren und Transkriptionsfaktoren nehmen auch mechanische Stimuli Einfluss.

Dass mechanische Belastungen das Wachstum der Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen beeinflussen, ist bekannt. Jedoch kann ein solcher Einfluss auch in den Wachstumfugen der Schädelbasis nachgewiesen werden. WANG und MAO zeigen 2002 erstmals *in vivo*, dass mechanische Belastungen zur Chondrozytenproliferation in den Synchronosen der Schädelbasis führen. Dabei ist die Art der Belastung in Form von Unterschieden in Amplitude und Frequenz maßgeblich. Während statische Kompression keinen Effekt hat, tritt eine vermehrte Proliferation der Chondrozyten bei zyklischer Belastung auf.

Die mechanischen Stimuli führen auf zellulärer Ebene zu Veränderungen im Metabolismus der Zellen und der Zusammensetzung der extrazellulären Matrix. Aggrecan, welches das häufigste Proteoglykan in der extrazellulären Matrix darstellt,

und Proteoglykane im Allgemeinen werden unter mechanischer Belastung hochreguliert (HALL et al., 1991; BUSCHMANN et al., 1999).

Mechanische Kräfte werden *in vivo* durch das expandierende Gehirn ausgeübt. Die Mechanotransduktion erfolgt dabei über die Meningen. Somit sind die verschiedenen funktionellen Komponenten Schädelbasis, Calvaria und Gehirn, einschließlich der Meningen, nicht isoliert zu betrachten, sondern als funktionelle Einheit (MOSS und YOUNG, 1960; RICHTSMEIER et al., 2006).

2.4 Brachyzephalie beim Haushund

Keine andere Haustierrasse hat durch die Domestikation so große morphologische Veränderungen erfahren wie der Haushund (*Canis lupus familiaris*). Die Auswirkungen dieser Veränderungen werden besonders am Hundeschädel sichtbar, der eine erhebliche Form- und Größenvielfalt aufweist (LÜPS und HUBER, 1968; EVANS, 1993; POLLINGER et al., 2005).

Aufgrund morphologischer Kriterien werden die verschiedenen Rassen bereits im 19. Jahrhundert in drei Gruppen eingeteilt (ELLENBERGER und BAUM, 1891).

Man unterscheidet brachyzephele, mesozephele und dolichozepele Hunde. Die Termini brachyzephal und dolichozepele werden in der Veterinärmedizin erstmals 1891 von ELLENBERGER und BAUM verwendet und werden fünf Jahre zuvor in der Humanmedizin eingeführt (SPEE, 1886).

Hunderassen mit kurzem, breitem Kopf werden als brachyzephal und Hunde mit einem langgezogenen, schmalen Kopf als dolichozepele bezeichnet. Die Bezeichnung mesozephal für Rassen, die sich zwischen den beiden Extremen befinden, hat sich im Laufe der Jahre etabliert (BREHM et al., 1985).

Typische Vertreter der brachyzephalen Gruppe sind Mops, Chihuahua, Malteser, französische Bulldogge, Boston Terrier oder der King Charles Spaniel. Eine Gruppierung des Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) in eine der Gruppen wird in den frühen Veröffentlichungen nicht vorgenommen. Anhand morphometrischer Messungen auf computertomographischen Aufnahmen wird auch der CKCS der brachyzephalen Gruppe zugeordnet (SCHMIDT et al., 2011).

Bei Labrador und Dachshund handelt es sich um mesozephele Hunde und der Barsoi ist ein Vertreter der dolichozepele Gruppe (NICKEL et al., 2004a; BREHM

et al., 1985; EVANS, 1993).

Die Länge und Breite des Kopfes als alleinige Kriterien zur Gruppenzuordnung sind weiter ergänzt worden.

So definieren z.B. REGODÓN und Kollegen den kraniofazialen Winkel, der anhand von Röntgenaufnahmen bestimmt wird. Der kraniofaziale Winkel ist bei brachycephalen Hunden klein und nimmt mit steigender longitudinaler Ausdehnung des Schädels bei Vertretern brachycephaler Rassen zu (REGODÓN et al., 1993). Eine einheitliche Definition dieser die Schädelform beschreibenden Begrifflichkeiten existiert nicht, was durch ein mangelndes Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen bedingt ist (Kapitel 2.4.3).

2.4.1 Kranimetrie zur Bestimmung des Schädeltypus

Eine Einteilung in die drei Gruppen erfolgt später mit Hilfe der Kranimetrie, welche verschiedenste morphometrische Messpunkte am Schädel definiert (Abb. 12, Tab. 1) (EVANS, 1993). Bei den morphometrischen Messpunkten handelt es sich um definierte anatomische Lokalisationen am Schädel, welche die Genauigkeit und Übertragbarkeit der gemessenen Daten gewährleisten (Tab. 1). Die Abstände zwischen diesen Punkten werden vermessen und dienen der Erstellung verschiedenster Quotienten und Kennzahlen (Indizes), die letztendlich die Bestimmung einer Rasse als brachycephal, mesozephal oder dolichocephal ermöglichen sollen. Der Schädelindex (Skull index) z. B. ergibt sich, indem man die Schädelbreite (größter Abstand zwischen den beiden Arcus zygomaticus) mit 100 multipliziert und das Ergebnis durch die Schädellänge (Abstand zwischen Prosthion und Inion) dividiert (EVANS, 1993).

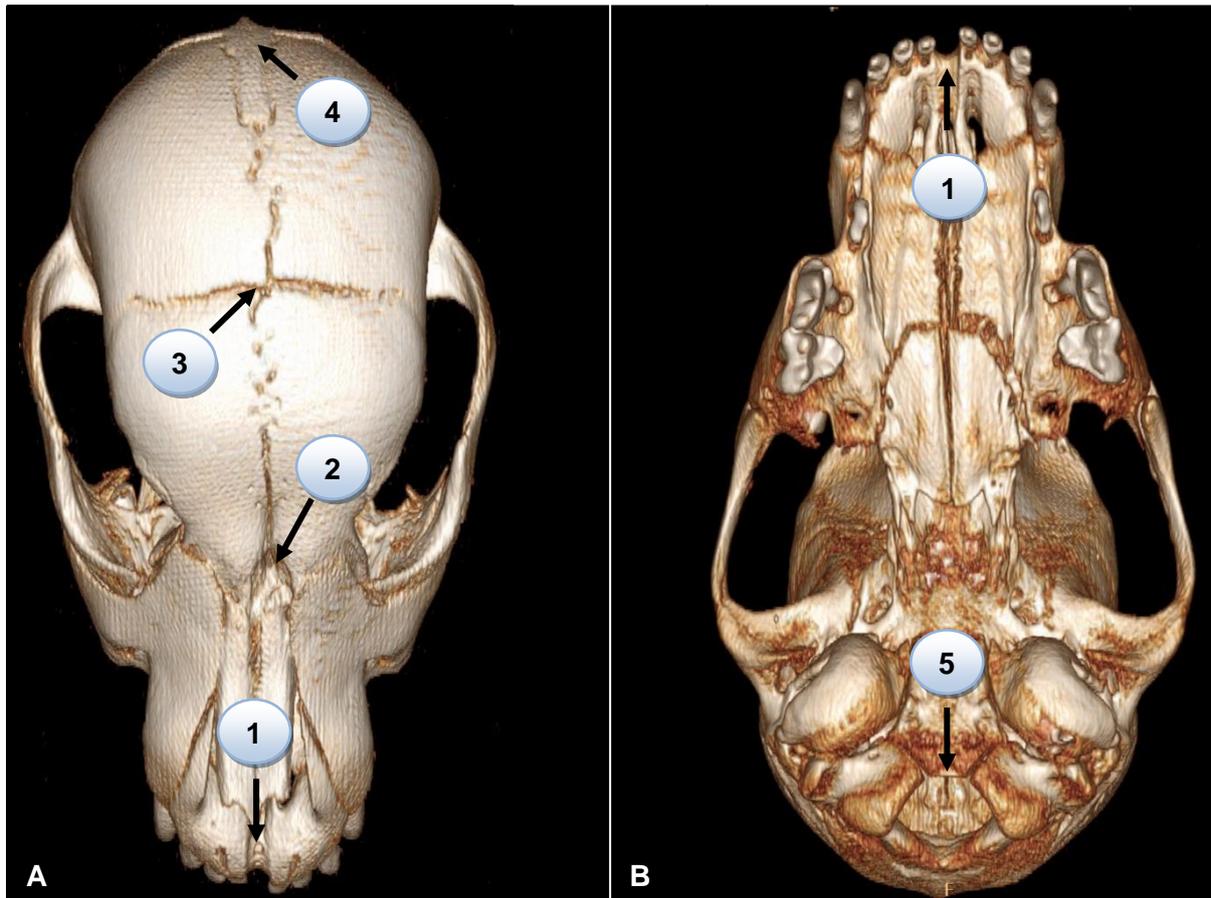


Abbildung 12: Kranio-metrische Messpunkte am Schädel eines zwei Monate alten DSH in einer computertomographischen 3D-Rekonstruktion (modifiziert nach EVANS, 1993). Dorsal (A) und ventral (B) sind die in Tabelle 1 erläuterten Messpunkte dargestellt, mit deren Hilfe verschiedene Längenmaße wie die Länge des Neurocraniums (Strecke von Nasion bis Inion) oder des Viscerocraniums (Strecke von Prosthion bis Nasion) bestimmt werden. 1 Prosthion; 2 Nasion; 3 Bregma; 4 Inion; 5 Basion.

Tabelle 1: Ausgewählte kranio-metrische Messpunkte am Schädel (modifiziert nach EVANS, 1993).

Messpunkt	Erklärung
Inion	Höchster Punkt der Protuberantia occipitalis externa
Bregma	Punkt, an dem sich Sutura sagittalis und Sutura coronalis kreuzen
Nasion	Punkt, an dem die beiden Suturae nasofrontales zusammenlaufen
Prosthion	Rostrales Ende der Sutura interincisiva
Basion	Mitte des Ventralrandes des Foramen magnum

Es existieren zahlreiche weitere Indizes. EVANS führt 1993 den kranialen Index und den fazialen Index an. Der kraniale Index bezeichnet das Verhältnis zwischen maximaler Breite des Neurocraniums und seiner maximalen Länge. Hohe Werte dieses Index implizieren einen hohen Grad an Brachyzephalie. Der CKCS weist im Vergleich zu anderen brachyzephalen Hunden einen besonders hohen kranialen Index auf (SCHMIDT et al., 2011).

Schon wesentlich früher werden verschiedene Längen-Längen- und Längen-Breiten-Indizes bei BREHM et al. (1985) erwähnt. Mitte des 20. Jahrhunderts berechnet KLATT (1950) in einer umfangreichen Studie den Schädelindex, den Gesichtsschädelindex und den Hirnschädelindex aus verschiedenen Längenmessungen (Basilarlänge, Gesichtsschädellänge, Hirnschädellänge etc.). Eine einheitliche Nomenklatur existiert jedoch nicht.

Durch die Berechnung dieser Indizes erhält man relative Größen und kann damit den Einfluss der Körpergröße bzw. des Körpergewichtes ausschließen, da diese Parameter zwischen brachy- und mesozephalen Hunden stark variieren. Mit einigen Ausnahmen besitzen brachyzephalie Hunde ein geringes Körpergewicht und sind von kleinem Wuchs, wohingegen dolichocephale Hunde zu Vertretern der großen Rassen zählen (EVANS, 1993; ALPAK et al., 2004).

Eine andere Herangehensweise wählen HUBER und LÜPS (1968). In ihrer Studie wird speziell die Brachyzephalie der englischen Bulldogge untersucht. Dabei zeigt sich, dass es bei dieser Rasse zu einer Verkürzung der medianen Schädelbasis kommt und kompensatorisch die äußeren Bereiche eine laterale Ausdehnung erfahren. Demnach besteht eine kausale Beziehung zwischen der Längenreduktion des Schädels und dessen Verbreiterung. Letztere verstärkt den Eindruck der reduzierten Länge.

Zahlreiche Arbeitsgruppen (BREHM et al., 1985; EVANS et al., 1993; REGODÓN et al., 1993; ONAR et al., 2001; ALPAK et al., 2004) haben kraniometrische Messungen durchgeführt, so dass bei manchen Rassen (z.B. dem deutschen Schäferhund) weiterhin keine einheitliche Meinung bezüglich der Gruppenzugehörigkeit besteht.

Der Vergleich zahlreicher Veröffentlichungen zeigt, dass in der englischsprachigen Literatur ein anderes Vorgehen als in der deutschsprachigen bevorzugt wird (ONAR et al., 2001; ALPAK et al., 2004). Letztere berücksichtigt die Unterteilung des Schädels in Gesichtsschädel (Viscerocranium) und Gehirnschädel (Neurocranium). Der Vorteil dieser Herangehensweise besteht darin, dass man den Anteil von

Viscerocranium und Neurocranium an der Gesamtschädellänge differenzieren kann (RADINSKY, 1984). Jedoch wird auch dabei nicht explizit auf die zugrunde liegenden Mechanismen eingegangen, was bei den gesamten morphometrischen Messungen der Fall ist, da sie rein deskriptiver Natur sind.

2.4.2 Anatomische Besonderheiten bei brachycephalen Rassen

Der Schädel der brachycephalen Rassen zeigt anatomische Abweichungen im Vergleich zum Schädel mesozephaler Hunde.

Bei der Betrachtung des Schädels als Ganzes fallen in der lateralen Ansicht eine Abknickung der Dorsallinie und ein Fehlen der Crista sagittalis externa auf (ELLENBERGER und BAUM, 1891; NICKEL et al., 2004a). Die Crista sagittalis externa wird bei Hunden mit einem kurzen Schädel durch Lineae temporales ersetzt, die dem Ansatz der Kaumuskulatur dienen (ELLENBERGER und BAUM, 1891; EVANS, 1993). Vergleicht man Neurocranium und Viscerocranium, so zeigt sich das Letzteres wesentlich kleiner ist. Das Neurocranium erscheint insgesamt breit und kugelig und bewirkt durch die Vorwölbung eine Abflachung der Fossae temporales, die dem Musculus temporalis als Ursprung dienen (NICKEL et al., 2004a). Der Arcus zygomaticus dehnt sich weit nach lateral aus (ELLENBERGER und BAUM, 1891; NICKEL et al., 2004a) und die Orbitae sind nach frontal orientiert (SEIFERLE, 1966). Weitere Veränderungen betreffen den Sinus frontalis, der verkleinert oder nicht angelegt ist, und bei einigen brachycephalen Rassen tritt ein Prognathismus inferior auf (EVANS, 1993; SCRIVANI et al., 2007).

Doch nicht nur die knöchernen Strukturen des Schädels, auch die Morphologie des Hundehirns zeigt starke rassetypische Variationen (Abb. 13).

Das Gehirn von dolichocephalen Rassen verjüngt sich nach rostral stark. Die Facies convexa fällt vom Occipital- zum Frontalpol hin ab. Die kaudalen Anteile des Riechhirns werden durch den sich nach ventral ausdehnenden Temporalpol verdeckt. Kranial des Sulcus praesylvius erfolgt eine bilaterale Einschnürung der Hemisphären, was den Eindruck des konischen Zulaufens nach rostral hin weiter verstärkt. Die beiden Bulbi olfactorii ragen vor dem Frontalpol nach dorsal und überragen diesen. Bei brachycephalen Rassen ist das Gehirn von kugeligem Gestalt. Es kommt zu einer Abrundung des Frontalpol und die oben erwähnte Einschnürung rostral des Sulcus praesylvius fehlt. Die Riechkolben kommen ventral des Frontalpol

zu liegen, was zu einem gedrungenen und verkürzt wirkenden Riechhirn und Hirnstamm führt (SEIFERLE, 1966).

ROBERTS et al. zeigen in einer 2010 veröffentlichten Studie, dass bei Brachycephalen zusätzlich ein ventrales Abkippen der Longitudinalachse des Gehirnes nach rostral erfolgt.

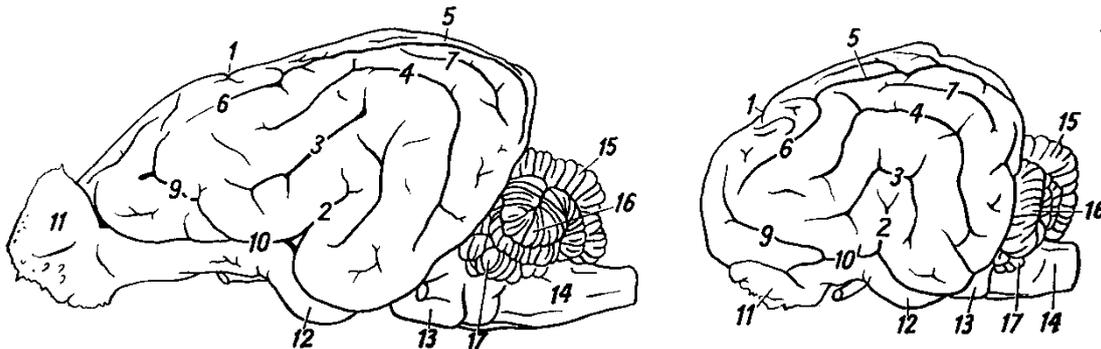


Abbildung 13: Lateralansicht des Gehirns von deutschem Schäferhund (links) und französischer Bulldogge auf der rechten Seite (modifiziert nach NICKEL et al., 2004b). Man erkennt deutlich die sich nach rostral verjüngende Form des Cerebrums links und die kugelige Gestalt mit Verdrängung des Bulbus olfactorius (11) nach ventral bei brachycephalen Rassen. 1: Sulcus cruciatus; 2: Fissura pseudosylvia; 3: Sulcus ectosylvius; 4: Sulcus suprasylvius; 5: Sulcus marginalis; 6: Sulcus coronalis; 7: Sulcus ectomarginalis; 8: nicht abgebildet; 9: Sulcus praesylvius; 10: Sulcus rhinalis lateralis; 11: Bulbus olfactorius; 12: Lobus piriformis; 13: Pons; 14: Medulla oblongata; 15: Vermis cerebelli; 16: Kleinhirnhemisphäre; 17: Flocculus.

2.4.3 Ursachen der Brachycephalie

Die Ursachen und die der Brachycephalie des Haushundes zugrunde liegenden Mechanismen sind vielfältig.

Die Domestikation des Hundes durch den Menschen resultiert in einer künstlichen Selektion bestimmter Merkmale. Vergleichende Untersuchungen des Genoms von Hund und Wolf ergeben, dass der Unterschied in der Sequenz der mitochondrialen DNS bei 0,2 % liegt, wohingegen der Unterschied zwischen Wolf und Kojote 4 % beträgt (WAYNE et al., 1992; HAWORTH et al., 2001). Die künstliche Selektion aus einem häufig überschaubaren Genpool führt somit zur Etablierung einzelner Mutationen mit zum Teil starken phänotypischen Ausprägungen (FONDON und

GARNER, 2004; POLLINGER et al., 2005).

Die äußerlichen Veränderungen der verschiedenen Hunderassen betreffen hauptsächlich den Schädel, was sich in einer Variation der Schädellänge und unterschiedlichen Größenverhältnissen zwischen Neuro- und Viscerocranium manifestiert (DRAKE und KLINGENBERG, 2010). Die Veränderungen am Hundeschädel sind in ihrer Breite und Variation von Form und Größe vergleichbar zu jenen innerhalb der Ordnung der Carnivoren, was den Hund zu einem interessanten Studienobjekt sowohl für die Evolutionsbiologie als auch für die Genetik macht (HAWORTH et al., 2001; FONDON und GARNER, 2004; POLLINGER et al., 2005; SEARS et al., 2007; DRAKE und KLINGENBERG, 2010).

Der Schädel brachyzephaler Hunde weist mit seiner rundlichen Form und dem unterdimensionierten Viscerocranium typische Charakteristika eines Junghundes auf (LAURUSCHKUS, 1942). Postnatal überwiegt die Größe des Gehirnschädels die des Gesichtsschädels bei allen Hunderassen (NÖLLER et al., 2002). In der Folgezeit kommt es bei mesozephalen Hunden zu einem verstärkten Wachstum, das hauptsächlich die Schädellänge und weniger die Breite des Schädels betrifft (ONAR und GÜNES, 2003). Bei brachyzephalen Hunden hingegen ist dieses Wachstum vermindert oder ausbleibend, was einige Autoren dazu veranlasst hat in der Brachyzephalie eine Form der Pädomorphyose zu sehen (GOODWIN et al., 1997; ROBERTS et al., 2010). Der Terminus Pädomorphyose hat seinen Ursprung in der Evolutionsbiologie und bezeichnet die Erhaltung juveniler morphologischer Merkmale im Adultstadium. Pädomorphyose gilt als ein wichtiger Prozess bei der Ausbildung evolutiver Neuerungen (GOULD, 1977). Es können große morphologische Veränderungen auftreten, wobei gleichzeitig nur geringfügige genetische Änderungen bestehen. Das Gegenteil der Pädomorphyose ist die Peramorphyose, bei der es zu einer Verlängerung von Wachstums- und Entwicklungsphasen kommt. Beide Begriffe sind der Heterochronie unterzuordnen, welche als Änderung im zeitlichen Ablauf von Entwicklungsvorgängen im Vergleich zu den Vorfahren definiert wird (SHELDON, 1993).

DRAKE (2011) vergleicht Schädel von Hunden verschiedener Rassen mit Wolfsschädeln aus verschiedenen ontogenetischen Stadien und stellt fest, dass die Kopfform der Hunde weder mit der juveniler noch mit der adulter Wölfe übereinstimmt und somit keine Pädomorphyose vorliegt. Dies ist bedingt durch eine Veränderung in der Anordnung von Gaumen zu Schädelbasis. Bei brachyzephalen

und mesozephalen Hunden tritt eine Orientierung der Schnauzenpartie nach dorsal auf (Airorhynchie), wohingegen bei dolichocephalen Rassen eine Ausrichtung nach ventral erfolgt (Klinorhynchie).

Wie bereits erwähnt, ist bei brachycephalen Individuen die Schädelbasis in longitudinaler Richtung verkürzt. Eine mögliche Ursache dieser Verkürzung ist die verfrühte Verknöcherung der Wachstumsfugen der Schädelbasis. Von den drei Synchronosen der Schädelbasis (siehe Kap. 2.1.2) ist hauptsächlich die Synchronosis sphenoccipitalis am Längenwachstum beteiligt (MAO und NAH, 2004). Ein Grund für den verfrühten Fugenschluss bei den Rassen Chihuahua und Yorkshire Terrier soll der ateliotische Zwergenwuchs sein (STOCKARD, 1941). Diese Hunde zeigen einen proportionierten Minderwuchs, d. h. sowohl der Kopf als auch die Gliedmaßen sind in gleichem Maße verkleinert. Der ateliotische Zwergenwuchs, auch als hypophysärer Zwergenwuchs bezeichnet, kommt gehäuft beim deutschen Schäferhund vor und wird autosomal-rezessiv vererbt. Der kongenitale Mangel an Wachstumshormon (GH, aus dem Englischen: Growth Hormone) bedingt u. a. einen verzögerten Schluss der Wachstumsfugen (NELSON und COUTO, 2006).

Als eine mögliche weitere Ursache eines verfrühten Fugenschlusses wird, zumindest für einige Rassen, die Achondroplasie diskutiert (MONTAVON, 2000). Unter Achondroplasie versteht man eine Störung der Knorpelbildung bei Knochen mit enchondraler Ossifikation. In der Folge kommt es zu einem gestörten Längenwachstum der langen Röhrenknochen, was beim Menschen zu einer Kleinwüchsigkeit führt. Achondroplastische Hunderassen sind z. B. Dackel, Welsh Corgi oder Basset (MARTINEZ et al., 2000). Bei diesen Rassen manifestiert sich die Achondroplasie im Bereich der langen Röhrenknochen, was zu verkürzten Gliedmaßen (Mikromelie) führt. Histologisch sind die Wachstumsfugen verkleinert, die Reserverzone ist dicker und die hypertrophe Zone erscheint schmäler als unter physiologischen Umständen. Weiterhin ist die typische Anordnung der Chondrozyten in Säulen im Bereich der Proliferationszone bei achondroplastischen Hunderassen nicht vorhanden. Die Säulen erscheinen vielmehr asymmetrisch und werden durch größere Zonen aus extrazellulärer Matrix voneinander separiert (MARTINEZ et al., 2007).

Neben diesen angeborenen Formen der Achondroplasie, welche sich ausschließlich auf das Gliedmaßenskelett beziehen, bestehen weitere Formen, die auch den Schädel in die Wachstumsveränderungen einbeziehen und bei denen die

Wachstumsfugen sekundär geschädigt werden.

Die canine G_{M1} -Gangliosidose manifestiert sich beim English Springer Spaniel phänotypisch als Dwarfismus des Gliedmaßenskelettes zusammen mit einem gedrungenen Schädel, einer dominanten Stirnpartie („frontal bossing“) und Hypertelorismus. Die G_{M1} -Gangliosidose zählt zu den lysosomalen Speicherkrankheiten, die durch eine ungenügende Aktivität der lysosomalen β -Galaktosidase entsteht. Die anfallenden Glykolipide und Oligosaccharide akkumulieren in Lysosomen. Solche Lysosomen lassen sich u. a. in Chondrozyten nachweisen und in den Wachstumsfugen betroffener Tiere ist der Knorpel nekrotisch verändert (ALROY et al., 1992).

Eine andere Speicherkrankheit, die der Mucopolysaccharidose Typ VII des Menschen entspricht, wird ebenfalls beim Hund beobachtet. Äußerlich erkennbare Veränderungen bei betroffenen Tieren sind ein kurzes, breites Gesicht, ein breiter Brustkorb, Trübungen der Kornea sowie eine hochgradige Laxizität der Gelenke. Radiologisch zeigt sich eine Dysplasie der Epiphysenfugen. Die betroffenen Tiere zeigen eine Mutation im β -Glukuronidasegen, die letztendlich zu einer Akkumulation von Glykosaminoglykanen in zytoplasmatischen Vakuolen führt. Diese Vakuolen lassen sich histologisch in Chondrozyten nachweisen (HASKINS et al., 1991).

Da die Knochen der Schädelbasis durch enchondrale Ossifikation entstehen, wird vermutet, dass es hier bei Brachyzephalen im Laufe der Entwicklung zu einer verfrühten Ossifikation der Wachstumsfugen kommt und dadurch eine verkürzte Schädelbasis entsteht (STOCKARD, 1941).

Die mangelnde Ausdehnung rostro-kaudal muss kompensiert werden, da das wachsende Gehirn ausreichend Platz benötigt. Der Weg des geringsten Widerstandes für entstehende Druckkräfte ist in laterolateraler Richtung, so dass sich hierdurch die größere Breite des Neurocraniums im Vergleich zur Länge bei Brachyzephalen erklärt (EVANS, 1993).

Die Ursache der Achondroplasie des Menschen ist eine Mutation am Rezeptor des Fibroblast Growth Factor 3, was beim Hund nicht der Fall ist (MARTINEZ et al., 2000).

Insgesamt rücken Prozesse auf Genomebene bei der Suche nach den Ursachen der Brachyzephalie in den Mittelpunkt.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Studien veröffentlicht worden, in denen diverse Gene und Transkriptionsfaktoren beschrieben werden, die während der Ossifikation

und deren zeitlicher Koordination eine Rolle spielen bzw. deren Mutation bei Mäusen oder dem Menschen zu Missbildungen im Bereich des Schädels führen (HAWORTH et al., 2001; FONDON und GARNER, 2004; SEARS et al., 2007; BANNASCH et al., 2010).

SCHOENEBECK et al. (2012) weisen bei brachyzephalen Hunden eine Punktmutation des BMP3 nach, welches, wie bereits erwähnt, die Ossifikation und die Bildung der Synostosen begünstigt (siehe Kap. 2.3.3). Durch vergleichende Untersuchungen am Genom verschiedener Rassen kann die Arbeitsgruppe eine Mutation in einem der fünf bekannten Gene, die mit der caninen Brachyzephalie assoziiert sind, aufzeigen. Es gehen sowohl kleine (Chihuahua, Pekinese) als auch große brachyzephaler Rassen (Bulldogge, Mastiff) in die Studie ein. Die mutationsbedingten Veränderungen sind unabhängig von der Körpergröße und treten bei allen untersuchten brachyzephalen Rassen auf.

2.5 Die Chiari-ähnliche Malformation

Da die Chiari-Malformation sowohl beim Menschen als auch bei unseren Haushunden zu Veränderungen im Bereich des Os occipitale und somit im Bereich der Schädelbasis führt (CARRERA et al., 2009), soll dieses Erkrankungsbild im Folgenden erörtert werden.

2.5.1 Erkrankungsbild beim Menschen

Die Chiari-Malformation manifestiert sich im Bereich der hinteren Schädelgrube und des kraniozervikalen Überganges und wird in der Humanmedizin erstmals 1891 von dem Pathologen Hans Chiari bei Kindern im Zusammenhang mit dem Auftreten eines Hydrozephalus beschrieben (CHIARI, 1891).

Beim Menschen unterscheidet man vier Typen (Chiari I-IV) dieses Erkrankungsbildes.

Chiari Typ I bezeichnet eine Herniation der Kleinhirntonsillen in oder durch das Foramen magnum, deren Ursache häufig, aber nicht ausschließlich, eine Fehlbildung

der hinteren Schädelgrube ist. Anomalien im Bereich der Schädelbasis, wie eine basilare Invagination, werden beobachtet. Sekundär kann eine Syringomyelie (Vorhandensein von flüssigkeitsgefüllten Kavitäten im Rückenmark) auftreten (Abb. 14). Bei etwa 10 % dieser Patienten tritt begleitend ein Hydrozephalus auf (NISHIKAWA et al., 1997; RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005).

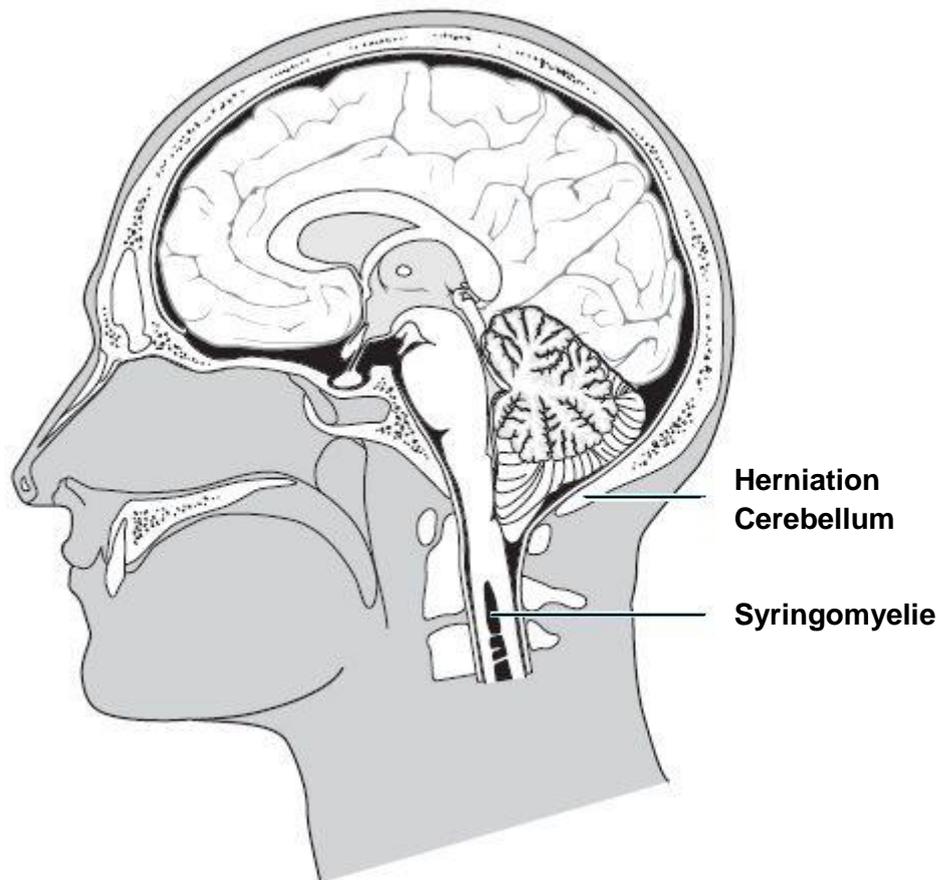


Abbildung 14: Die Chiari-Malformation Typ I beim Menschen (modifiziert nach DEWEY et al., 2004). Midsagittale Schemazeichnung, welche die Herniation der Kleinhirntonsillen in das Foramen magnum und die begleitende Syringomyelie im Zervikalmark zeigt.

Chiari Typ II beschreibt eine Malformation bei der Vermis cerebelli und Teile des Hirnstammes eine Herniation zeigen. Das zervikale Rückenmark ist durch lateral verlaufende Bandstrukturen mit den umgebenden, knöchernen Strukturen verbunden und kann dem Druck von rostral nicht ausweichen, so dass es zu einer Abknickung (medullary kinking) in diesem Bereich kommt. Diese zweite Form ist mit Anomalien der Fossa cranii posterior, des Cerebrums (z.B. vergrößerte Massa intermedia), einem tiefansetzenden Tentorium cerebelli und häufig mit einem Hydrozephalus vergesellschaftet. Da diese Form auch von dem Pathologen Julius Arnold beschrieben wird, wird der Terminus Arnold-Chiari-Malformation synonym zu Chiari Typ II verwendet (ERTL-WAGNER, 2007).

Das Vorliegen einer Enzephalozele kennzeichnet den sehr seltenen dritten Typ der Malformation und Typ IV führt zu hochgradiger Hypoplasie oder Aplasie des Cerebellums in Assoziation mit einer verkleinerten Fossa cranii posterior (RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005).

Einige Autoren unterscheiden heute lediglich zwei Typen der Chiari-Malformation, wobei unter Typ II diverse Fehlbildungen von kaudalen Anteilen des Gehirnes, der Wirbelsäule und des Mesoderms in dem betroffenen Bereich subsumiert werden (POECK und HACKE, 2006).

2.5.2 Die canine Chiari-ähnliche Malformation (CM)

Die Chiari-ähnliche Malformation (CM) des Hundes ist definiert als eine Volumenminderung der Fossa cranii caudalis mit Kaudalverlagerung des Cerebellums, und häufig auch von Anteilen des Hirnstammes, in oder durch das Foramen magnum (Abb. 15) (CAPPELLO und RUSBRIDGE, 2007). Begleitend tritt oftmals eine Syringomyelie (SM) als Konsequenz einer gestörten Liquorflussdynamik auf (Kap. 2.5.4).

Die CM des Hundes ist vergleichbar mit Chiari Typ 1 des Menschen und wird erstmalig 1997 bei dieser Tierart erwähnt (RUSBRIDGE et al., 2000).

Beschrieben in der Literatur ist der Krankheitskomplex auch bei Kälbern und einem in Gefangenschaft lebenden Löwen (CHO und LEIPOLD, 1977; SHAMIR et al., 1998). Die erwähnte Volumenreduktion der Fossa cranii caudalis mit Kaudalverlagerung des Vermis cerebelli ist analog zur verkleinerten humanen Fossa cranii posterior

(RUSBRIDGE et al., 2006). Eine exakte Übertragung der Veränderungen beim Menschen auf den Hund ist nicht gegeben. So weist das canine Cerebellum beispielsweise keine Kleinhirntonsillen auf. Aufgrund dieser Sachlage wird der Terminus Chiari-ähnliche Malformation gewählt (CAPELLO und RUSBRIDGE, 2007).

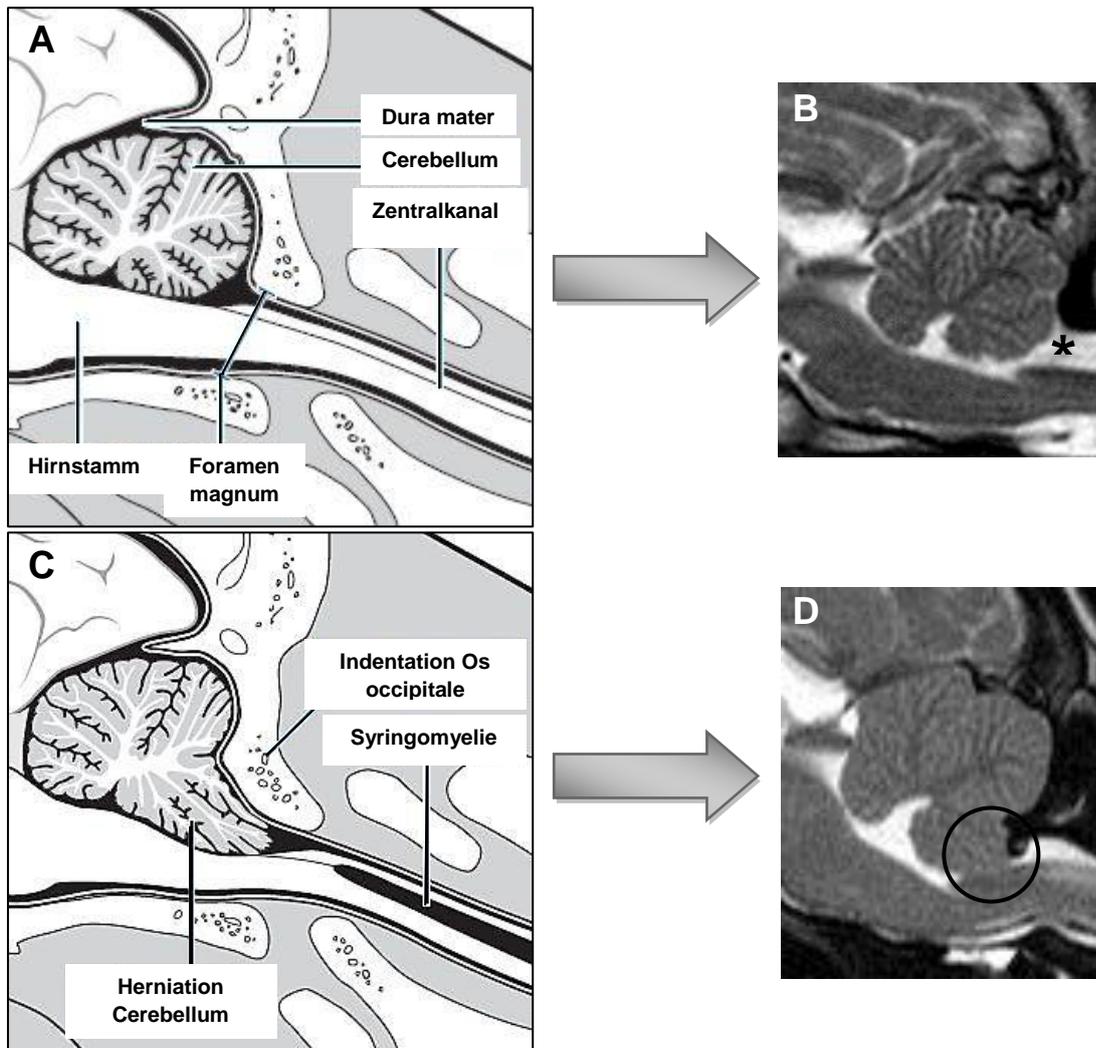


Abbildung 15: Vergleich zwischen dem physiologischen, kraniozervikalen Übergang (A,B) und den Veränderungen bei der caninen Chiari-ähnlichen Malformation (C,D) (modifiziert nach DEWEY et al., 2004). Dargestellt werden jeweils die Verhältnisse in einer midsagittalen, schematischen Zeichnung (A,C) sowie in der Magnetresonanztomographie, ebenfalls midsagittal in der T2-Wichtung (B,D). Bei A und B ist die kaudale Kontur des Cerebellums von abgerundetem Verlauf und ein Liquorsaum bleibt erhalten (*). In den Bildern C und D stellt sich eine Herniation des Cerebellums dar (Kreis). Durch die Indentation des Os occipitale wird das kaudale Cerebellum eingeengt. Im Rückenmarksparenchym zeigt sich eine Syringomyelie (nur auf der schematischen Übersicht zu sehen).

Die CM tritt ausschließlich bei brachycephalen Rassen auf. Ein gehäuftes Auftreten zeigt sich beim CKCS. Weitere betroffene Rassen sind u. a. Mops, Chihuahua, Pekinese, französische Bulldogge und Griffon Bruxellois (DEWEY et al., 2004; RUSBRIDGE et al., 2009).

Das dominierende klinische Symptom ist ein persistierendes Kratzen im Bereich der Schulter- und Halsregion, was unilateral oder bilateral vorkommen kann. Die betroffene Körperpartie wird häufig nicht berührt, was als „Phantom scratching“ (RUSBRIDGE und JEFFERY, 2008) bezeichnet wird (RUSBRIDGE et al., 2000). Weiterhin können zervikaler Schmerz, Parästhesien im Bereich der Vordergliedmaßen und des Ohres, Skoliosen sowie Paresen auftreten. Neben diesen Anzeichen spinalen Ursprungs treten Defizite der kranialen Nerven, vorwiegend des N. facialis, im Sinne einer Facialisparese, auf (LU et al., 2003).

Die beschriebenen Symptome korrelieren nicht mit dem Grad der Kleinhirnherniation oder der Ausdehnung der Syringomyelie und setzen zwischen dem sechsten Lebensmonat und dem zweiten Lebensjahr ein (LU et al., 2003; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2003).

Die spinale Symptomatik entsteht durch die begleitend auftretende Syringomyelie. Diese ist im Bereich der grauen Substanz lokalisiert („grey matter lesion“), weshalb die klinischen Anzeichen unter dem Terminus „Zentrales Rückenmarkssyndrom“ zusammengefasst werden (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2003).

Die flüssigkeitsgefüllten Kavitäten schädigen zunächst die absteigenden Fasern des Tractus spinothalamicus, der am Prozess der Schmerzwahrnehmung beteiligt ist (RUSBRIDGE et al., 2000) (Abb. 16A). Außerdem treten Beeinträchtigungen des Dorsalhorns auf, welches eine entscheidende Rolle bei der Empfindung von Schmerz spielt (RUSBRIDGE und JEFFERY, 2008). Insbesondere die Prozesse auf Ebene des Dorsalhorns sind von Bedeutung, da eine Schädigung der spinothalamischen Bahnen alleine, zumindest beim Menschen, nicht ausreicht, um neuropathische Schmerzen auszulösen (DUCREUX et al., 2006). Untersuchungen beim CKCS scheinen die Bedeutung des Dorsalhorns bei der Entstehung von Syringomyelie-assoziierten Schmerzzuständen zu untermauern. So führen Syringomyelien mit einem großen Durchmesser, welche die Zellen des Dorsalhorns involvieren, mit einer höheren Wahrscheinlichkeit zu Schmerzen (RUSBRIDGE et al., 2007). In der Folge kommt es zu Schmerzen und Parästhesien in den betroffenen Dermatomen. Durch Expansion der Syringomyelie nach ventral, in den Bereich des

Ventralhornes, wird die Innervation der Vordergliedmaßen und der spinalen Muskulatur beeinträchtigt (Abb. 16B). Daraus resultiert eine Störung des unteren motorischen Neurons der Vordergliedmaßen mit Schwäche, Muskelatrophie und Hyporeflexie der spinalen Reflexe. Mit zunehmender Ausdehnung der Syringomyelie treten Schäden in der weißen Substanz auf. Klinisch manifestieren sich diese in einer Ataxie der Hintergliedmaßen und propriozeptiven Defiziten (RUSBRIDGE et al., 2000).

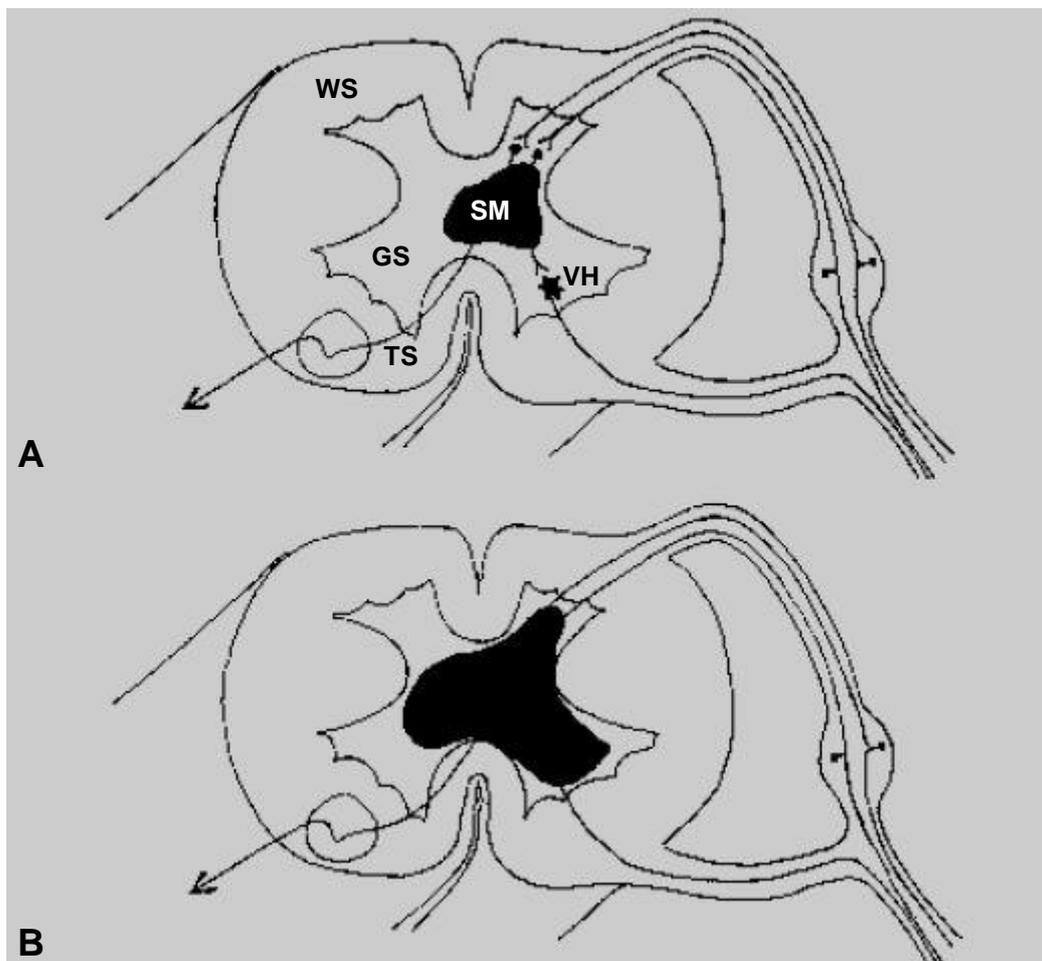


Abbildung 16: Ausdehnung einer Syringomyelie (SM), dargestellt im schematischen Rückenmarksquerschnitt (modifiziert nach RUSBRIDGE et al., 2000). Die SM formiert sich zunächst in der grauen Substanz (GS) und schädigt Fasern des Tractus spinothalamicus (TS) (A). Mit zunehmender Ausdehnung werden auch Zellen des Ventralhorns (VH) geschädigt (B). Schlussendlich kann auch die weiße Substanz (WS) von der Läsion betroffen sein (nicht dargestellt).

Neben der mechanischen Schädigung der Rückenmarksbahnen treten entzündliche Reaktionen auf, die durch Substanz P und freigesetzte Zytokine unterhalten werden (RUSBRIDGE und JEFFERY, 2008; SCHMIDT et al., 2013).

Die Diagnose der CM erfolgt mittels Magnetresonanztomographie. Im midsagittalen T2-gewichteten Schnittbild zeigt sich, neben der Herniation des Vermis cerebelli, eine Obstruktion mit abwesenden Liquorsignal auf Höhe des Foramen magnum (COUTURIER et al., 2008). Weiterhin finden sich bei manchen Patienten eine Indentation des Os occipitale, eine Abknickung der Medulla oblongata (medullary kinking) sowie eine Syringomyelie (Abb. 17) (DEWEY et al., 2004; COUTURIER et al., 2008). Die Formveränderungen des Os occipitale sind der Grund dafür, dass die CM auch als kaudales occipitales Malformationssyndrom bezeichnet wird (DEWEY et al., 2004).

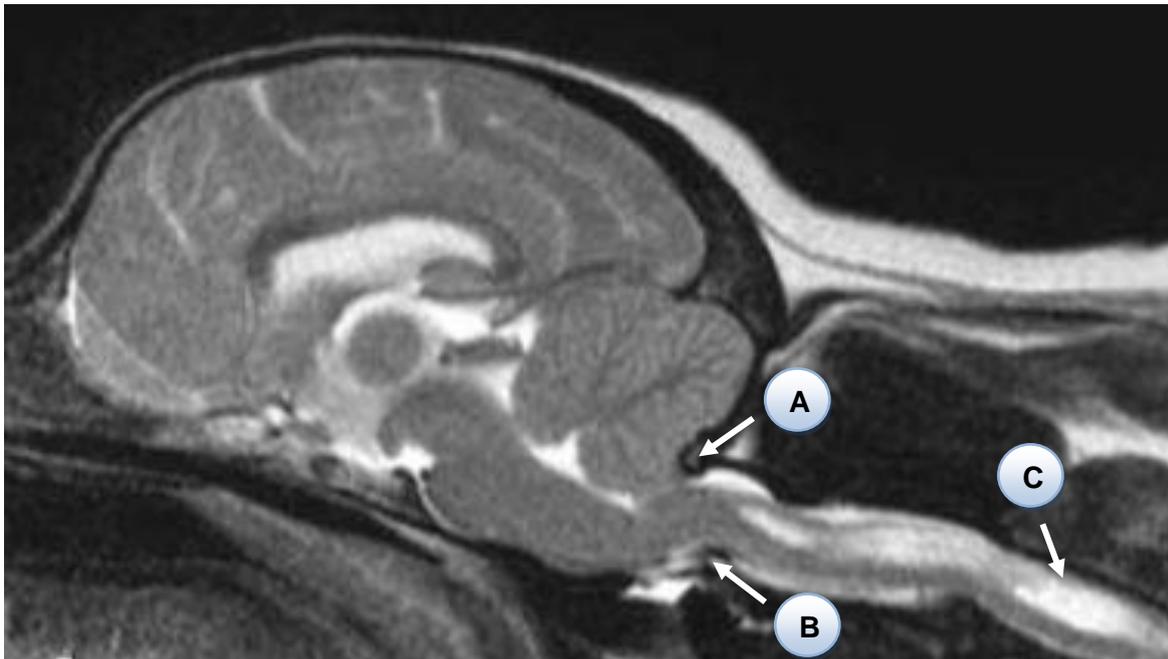


Abbildung 17: Darstellung der Anomalien des kraniozervikalen Überganges bei einem CKCS im midsagittalen T2-gewichteten magnetresonanztomographischen Schnittbild. Neben der Herniation des Cerebellums zeigt sich eine Indentation des Os occipitale (A) sowie ein knickförmiger Verlauf der Medulla oblongata („medullary kinking“) (B). Im Zervikalmark sind hyperintense Areale im Sinne einer Syringomyelie sichtbar (C).

Überdies tritt bei einigen CKCS eine occipitale Dysplasie auf. Dabei kommt es zu einer dorsalen Erweiterung des Foramen magnum, was in einer unvollständigen Ossifikation begründet ist. Formveränderungen des Foramen magnum werden auch bei anderen brachyzephalen Rassen beobachtet (EVANS, 1993). Beim CKCS wird vermutet, dass durch die occipitale Dysplasie die Entstehung einer Syringomyelie verzögert wird, da die Obstruktion im Bereich des Foramen magnum, und damit die gestörte Liquorzirkulation, möglicherweise besser kompensiert werden kann (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2006).

Im Zusammenhang mit CM beobachtet man beim CKCS in der Atlantoaxialregion auch dorsale Densangulationen (BYNEVELT et al., 2000).

Therapeutische Maßnahmen beinhalten sowohl konservative als auch chirurgische Optionen. Medikamente zur Bekämpfung der Parästhesien, welche zu den neuropathischen Schmerzen zählen, sind nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide, Opioide oder Gabapentin. Zur Reduktion des Liquorflusses finden Diuretika, z. B. Furosemid, Verwendung (RUSBRIDGE und JEFFERY, 2008).

Die chirurgische Versorgung erfolgt mittels Dekompression des Foramen magnum (FMD = Foramen magnum decompression) in Form einer Kraniektomie. Hierdurch soll eine Vergrößerung der Fossa cranii caudalis erreicht werden. Die Kraniektomie wird mit einer Kranioplastie kombiniert, um die Bildung von Narbengewebe und die damit einhergehende erneute Kompression zu vermeiden (DEWEY et al., 2005; DEWEY et al., 2007).

Aufgrund des gehäuften Auftretens der Malformation bei Tieren der Rasse CKCS, ist ein hereditärer Hintergrund wahrscheinlich. Der Ursprung der Rasse lässt sich auf wenige Tiere zurückverfolgen. Eine weitere Einschränkung des ohnehin kleinen Genpools erfolgt durch die Selektion der vier Farbschläge „Ruby“, „Black and Tan“, „Blenheim“ und „Tricolor“. Daneben schränkt das Vorkommen anderer Erkrankungen, beispielweise der Mitralklappeninsuffizienz, die Auswahl möglicher Verpaarungen ein (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004). In einer Studie aus dem Jahr 2003 zeigt sich bei der Analyse von Stammbäumen, dass die CM in keinem Fall dominant vererbt wird. Ein komplexerer Vererbungsmodus kann von den Autoren jedoch nicht ausgeschlossen werden (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2003).

Beim Menschen wird ebenfalls eine erbliche Komponente vermutet, da in manchen Familien ein gehäuftes Auftreten der Chiari-Malformation Typ I festgestellt werden

kann (SPEER et al., 2000).

2.5.3 Theorien zur Pathogenese der CM

Die Pathogenese der CM ist nicht abschließend geklärt. Diverse Theorien existieren, wobei zwischen Störungen des paraxialen Mesoderms, sprich der knöchernen Komponenten, und einer beeinträchtigten neuroektodermalen Entwicklung unterschieden wird.

Die populärste Hypothese reklamiert ein Volumenmissverhältnis zwischen Fossa cranii caudalis und den darin befindlichen Gehirnteilen mit einer zu kleinen hinteren Schädelgrube. Die enthaltenen Gehirnteile (Cerebellum, Pons, Medulla oblongata) sind demnach von physiologischer Ausprägung, finden jedoch nicht genügend Platz in der verkleinerten Fossa cranii caudalis (CARRERA et al., 2009; CROSS et al., 2009). Verstärkt wird der Volumenmangel zusätzlich durch eine meningeale Hypertrophie am zervikomedullären Übergang (DEWEY et al., 2004). In der Humanmedizin ist eine verkleinerte Fossa posterior, welche der Fossa cranii caudalis beim Tier entspricht, als einer der pathogenetischen Faktoren der Erkrankung nachgewiesen (NISHIKAWA et al., 1997; MILHORAT et al., 1999). Der Volumenmangel entsteht durch eine Hypoplasie des Os occipitale. Dabei sind die drei Elemente des Hinterhauptsbeines in unterschiedlichem Ausmaß involviert. Os exoccipitale und Os supraoccipitale sind verkleinert und bei Patienten mit einer hinzukommenden basilarer Invagination auch das Os basioccipitale und damit eine Komponente der Schädelbasis (NISHIKAWA et al., 1997). Die Veränderungen haben ihren Ursprung in der Embryonalphase. Das Os occipitale entwickelt sich aus dem paraxialen Mesoderm. MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) induzieren durch die Applikation von Vitamin A bei graviden Hamstern eine Entwicklungsstörung des besagten Mesodermanteils, welche sich in einer Hypoplasie des Os basioccipitale und damit einhergehender Chiari-Malformation äußert.

In der veterinärmedizinischen Literatur existieren sowohl Belege für den Volumenmangel der hinteren Schädelgrube (CARRERA et al. 2009; CERDAGONZALEZ et al., 2009) als auch dagegen (COUTURIER et al., 2008; SCHMIDT et al., 2009). Eine Hypoplasie des Os occipitale kann in volumetrischen Messungen beim CKCS im Vergleich zu anderen brachycephalen Hunden nicht nachvollzogen

werden (SCHMIDT et al., 2012a). Trotz einem unveränderten Volumen des Hinterhauptbeines ist die Form dieses Knochens beim CKCS verändert und das Os basioccipitale ist in seiner longitudinalen Ausdehnung reduziert (CARRERA et al., 2009).

Bei Menschen, die an der Chiari-Malformation Typ I leiden, beobachtet man eine signifikante Verkürzung des Os basioccipitale. Dafür kommen zwei mögliche Erklärungen in Betracht: Einmal kann die verminderte longitudinale Ausdehnung durch die erwähnte Insuffizienz des paraxialen Mesoderms entstehen. Als weiterer Grund wird ein verfrühter Fugenschluss der Synchondrosis sphenoccipitalis vermutet (VEGA et al., 1990; NOUDEL et al., 2009). Für letztere Hypothese spricht, dass bei Patienten mit einer Kraniosynostose zum Zeitpunkt der Geburt noch keine cerebelläre Herniation vorliegt. Diese tritt erst sekundär auf, infolge einer verfrühten Ossifikation der Sutura lambdoidea sowie der Synchondrosis sphenoccipitalis (CINALLI et al., 1995).

Neben den Entwicklungsstörungen des paraxialen Mesoderms, und damit der knöchernen Komponenten, werden des Weiteren mögliche Ursachen neuroektodermalen Ursprungs untersucht. Das Parenchym der hinteren Schädelgrube entwickelt sich aus dem Neuroektoderm und besteht aus dem Cerebellum, der Pons und der Medulla oblongata (EVANS und De LAHUNTA, 2010). Beim CKCS findet sich ein größeres, relatives Volumen des Parenchyms der Fossa cranii caudalis bei vergleichenden Untersuchungen zu anderen, brachyzephalen Rassen (CROSS et al., 2009). Ähnliche Verhältnisse zeigen sich auch beim Menschen (NISHIKAWA et al., 1997). Ferner ist der Inhalt der hinteren Schädelgrube bei CKCS mit Syringomyelie signifikant größer als bei CKCS ohne begleitende Syringomyelie (DRIVER et al., 2010a). SHAW und Kollegen (2012) zeigen, dass die größere Parenchymmenge durch das Cerebellum verursacht wird und eine Korrelation zwischen cerebellärem Volumen und dem Auftreten einer SM besteht. Die Arbeitsgruppe vermutet als Ursache eine fehlerhafte Koordination zwischen dem sich entwickelnden Mesoderm und den neuroektodermalen Komponenten.

2.5.4 Syringomyelie

Der Terminus Syringomyelie (SM) bezeichnet die Entwicklung von flüssigkeitsgefüllten Hohlräumen innerhalb des Rückenmarksparenchyms als Konsequenz einer gestörten Liquorflussdynamik (CAPPELLO und RUSBRIDGE, 2007).

Die Begriffe Syringomyelie und Hydromyelie sind nicht synonym zu verwenden. Bei einer Syringomyelie ist die Läsion von anderen Gliazellen als Ependymzellen ausgekleidet, wohingegen bei einer Hydromyelie als äußere Schicht Ependymzellen auftreten und somit ein dilatierter Zentralkanal vorliegt. Dieser weist im Unterschied zur Syringomyelie eine Verbindung zum vierten Ventrikel auf (RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005; RUSBRIDGE et al., 2006).

Das Auftreten der Syringomyelie in der CKCS-Population wird in der Literatur mit einer Häufigkeit zwischen 37 % (CERDA-GONZALEZ et al., 2009) und 74 % (RUSBRIDGE et al., 2007) angegeben. Die Teilnehmer in den aufgeführten Studien setzen sich unterschiedlich aus symptomfreien und klinisch erkrankten Tieren zusammen. Demnach kann eine Syringomyelie asymptomatisch sein (RUSBRIDGE et al., 2007; COUTURIER et al., 2008).

Problematisch bei der Einschätzung der Häufigkeit der Syringomyelie ist die Tatsache, dass das Alter der Probanden eine Rolle spielt. Die Syringomyelie ist eine progressive Erscheinung, die nicht zwangsläufig in den ersten Lebensjahren auftritt (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004; COUTURIER et al., 2008).

Am häufigsten tritt die Syringomyelie beim CKCS im Bereich des zweiten und dritten Zervikalwirbels auf. 67 % der Hunde mit einer zervikalen Syringomyelie weisen ebenfalls weiter kaudal gelegene Syringomyelien auf, die bis in die kraniale Lendenwirbelsäule reichen können (LODERSTEDT et al., 2011).

Eine Syringomyelie kann durch zahlreiche primäre Ursachen entstehen. Eine davon ist die CM. Weitere Auslöser stellen Traumata, Neoplasien oder arteriovenöse Malformationen dar (RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005).

Die gestörte Liquorflussdynamik tritt infolge einer Obstruktion des Subarachnoidalraumes auf. Auf welchem Wege die Bildung der Syringomyelie induziert wird, ist Gegenstand zahlreicher Theorien. Die von GARDNER (1950) entwickelte hydrodynamische Theorie besagt, dass in der Systole durch Pulsation

des Plexus choroideus Druckwellen im Liquor cerebrospinalis generiert werden, welche vom vierten Ventrikel in den Zentralkanal wandern. Abnormitäten im Bereich des Foramen magnum stören diese Druckwellen, was zur Erweiterung des Zentralkanals führt. Diese Theorie ist auch unter dem Namen „water hammer“-Theorie bekannt (GARDNER und GOODALL, 1950). Allerdings zeigt die Mehrheit der auftretenden Syringomyelien keine Verbindung zwischen viertem Ventrikel und Zentralkanal, was die Theorie GARDNERS nicht plausibel erscheinen lässt (OLDFIELD et al., 1994).

Weitere hydrodynamische Hypothesen existieren. Daneben werden andere pathogenetische Möglichkeiten beschrieben, die sich verschiedenen Untergruppen zuordnen lassen. Dysraphische Störungen sollen über einen Defekt in der Entstehung von Ependym- und Gliazellen zur Entstehung der Syringomyelie beitragen. Entzündliche Veränderungen der Ependymzellen führen zur Obstruktion des Zentralkanals und eine Überproduktion an Liquor cerebrospinalis resultiert in der Akkumulation von Flüssigkeit im obstruierten Zentralkanal (KLEKAMP, 2002).

Den zuvor aufgeführten Theorien ist gemeinsam, dass die Pathogenese der Syringomyelie in Veränderungen in den Bereichen kraniozervikaler Übergang bzw. hintere Schädelgrube vermutet wird. Auffällig ist im Hinblick darauf die Tatsache, dass beim CKCS weder der Schweregrad der cerebellären Herniation noch das Volumen der Fossa cranii caudalis mit dem Auftreten einer Syringomyelie korreliert und beim Griffon Bruxellois das Auftreten einer Syringomyelie nicht zwingend an das Vorliegen einer CM gekoppelt ist (LU et al., 2003; CROSS et al., 2009; RUSBRIDGE et al., 2009). Ein Faktor, der eine Korrelation zur Häufigkeit einer Syringomyelie beim CKCS aufweist, ist die Länge des Os basioccipitale. Mit Verkürzung dieses kaudalen Anteils der Schädelbasis steigt die Häufigkeit einer Syringomyelie (CARRERA et al., 2009). In der Humanmedizin ist bekannt, dass es bei Menschen mit einer verkürzten Schädelbasis infolge einer Achondroplasie zu einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes kommt (GORDON, 2000). Die dabei in ihrer Längenausdehnung reduzierte Schädelbasis führt zu einer Verengung der Foramina jugularia und einem gestörten venösen Abfluss. Der in diesem Foramen verlaufende Sinus sigmoideus stellt den venösen Hauptabfluss aus der Schädelhöhle dar (NICHEL et al., 2004b). Die Verengung führt zu einer venösen Hypertension in der Schädelhöhle, welche die Absorption des Liquor cerebrospinalis an den Granulationes arachnoidales vermindert und eine Liquorakkumulation im Ventrikelsystem bedingt (MORITANI et

al., 2006). Untermuert wird diese Theorie von klinischen Fallberichten. So können LUNDAR und Mitarbeiter (1990) zeigen, dass die operative Vergrößerung des Foramen jugulare bei einem an Achondroplasie leidenden Patienten zu einem Rückgang des Hydrozephalus führt. Ein weiterer Effekt der venösen Hypertension ist ein turbulenter Liquorfluss, der als Ursache der Syringomyelie anerkannt ist (CINALLI et al., 2005). Dieser Mechanismus ist ebenso bei Hunden an der Formation der Syringomyelie beteiligt (SCRIVANI et al., 2009).

Eine aktuelle Studie zeigt weiterhin, dass beim CKCS mit auftretender Syringomyelie das Volumen des Foramen jugulare signifikant verkleinert ist im Vergleich zu CKCS ohne Syringomyelie. Somit kann eine venöse Hypertension, als Resultat eines verkleinerten Foramen jugulare beim CKCS, die Entstehung einer gestörten Liquorflussdynamik als Ursache der Syringomyelie erklären (SCHMIDT et al., 2012b).

2.6 Prinzipien der Magnetresonanztomographie

2.6.1 Historisches und physikalische Grundlagen

Die Grundlage der Magnetresonanztomographie bildet die magnetische Kernresonanz. Dieses Phänomen entdecken 1946 Block und Purcell unabhängig voneinander. Im Jahr 1974 wird das erste magnetresonanztomographische Bild eines Lebewesens, einer Maus, von Lauterbur hergestellt (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Die Magnetresonanztomographie nutzt die im Körper vorkommenden Atome, präziser formuliert die Atomkerne mit ungerader Protonenzahl. Das am häufigsten vorkommende Element im Organismus, welches diese Eigenschaften innehat, ist der Wasserstoff (EDELMAN et al., 2006).

Elemente mit ungerader Protonenzahl besitzen ein magnetisches Kernmoment, das als Kernspin bezeichnet wird. Durch diesen Eigendrehimpuls sind die Protonen mit einer positiv geladenen, rotierenden Kugel vergleichbar. Die Rotation der Ladung verursacht einen elektrischen Kreisstrom, der wiederum ein magnetisches Dipolfeld hervorruft. Stärke und Richtung dieses Feldes werden durch einen Vektor dargestellt

(SCHILD, 1990; EDELMAN et al., 2006).

Die Ausrichtung des Kernspins der einzelnen Atome ist in Abwesenheit eines Magnetfeldes, im sogenannten feldfreien Raum, zufällig in alle Richtungen des Raumes verteilt (Abb. 18A). Nach Anlegen eines Magnetfeldes (B_0 , [Tesla]) orientieren sich die Atomkerne an den Feldlinien des Hauptmagnetfeldes, welche per Definition entlang der z-Achse des Koordinatensystems verläuft. Dabei bestehen zwei Optionen der Ausrichtung, die parallele und die antiparallele (Abb. 18B). Im Fall der parallelen Ausrichtung ist die Orientierung des Kernspins in Richtung des Magnetfeldes ausgerichtet. Antiparallel ausgerichtete Protonen verhalten sich gegengleich zu B_0 . Energieärmer ist die parallele Ausrichtung, die bevorzugt wird und demnach häufiger auftritt als die antiparallele (EDELMAN et al., 2006).

Hierin ist auch die Entstehung eines patienteneigenen Magnetfeldes begründet. Die parallelen und antiparallelen Spins heben sich auf, wobei die zahlenmäßig überlegenen parallelen Spins einen Summenvektor (M_0) bilden, der in Richtung des externen Magnetfeldes gerichtet ist (SCHILD, 1990).

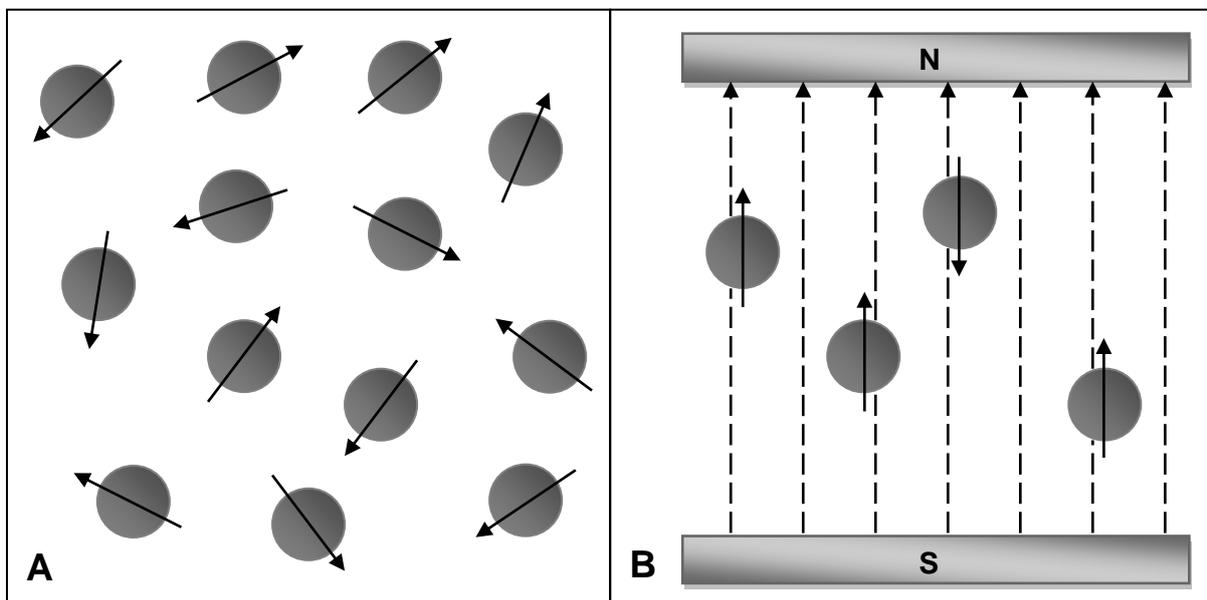


Abbildung 18: Darstellung der zufälligen Ausrichtung der Protonen im feldfreien Raum (A) und Orientierung der Protonen nach Anlegen eines Magnetfeldes (B) (modifiziert nach LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999). Zu B: Es ist zu beachten, dass die Mehrzahl der Protonen die parallele Ausrichtung (Vektor zeigt nach oben) bevorzugt. Durchgezogene Pfeile: Ausrichtung des Kernspins; gestrichelte Pfeile: Magnetfeldlinien; N: Nordpol des Magneten; S: Südpol des Magneten.

Neben dem Spin tritt eine Präzessionsbewegung auf. Dabei rotieren die Protonen um die Feldlinien des externen Magnetfeldes und beschreiben eine Kegelform, vergleichbar der Bewegung eines Spielzeugkreisels (Abb. 19). Die Frequenz der Präzession ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und wird als Lamorfrequenz (ω_0) bezeichnet (REISER und SEMMLER, 2002).

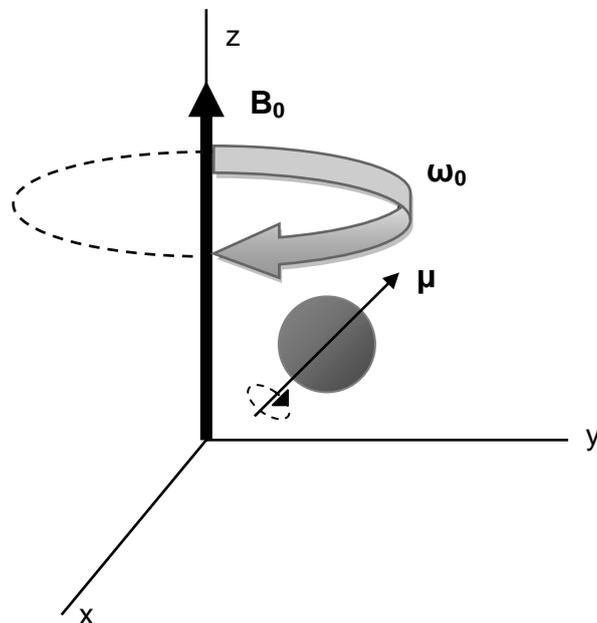


Abbildung 19: Präzession des magnetischen Moments um den Vektor eines externen Magnetfeldes (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006). Die Präzessionsbewegung beschreibt eine Kegelform, welche in Form des großen grauen Pfeiles und dem gestrichelten Halbkreis symbolisiert wird. x, y, z: Achsen des Koordinatensystems; B_0 : externes Magnetfeld; μ : magnetisches Kernmoment; ω_0 : Präzessionsfrequenz, auch als Lamorfrequenz bezeichnet.

2.6.2 Magnetische Resonanz, Anregung und Relaxation

Wie bereits erwähnt, ist nach Anlegen eines externen Magnetfeldes ein Summenvektor longitudinal dazu vorhanden. Dieser Vektor ist jedoch nicht messbar (SCHILD, 1990).

Um ein messbares Signal zu erhalten, muss das betrachtete Spin-System angeregt werden. Dazu wird ein hochfrequentes elektromagnetisches Wechselfeld senkrecht zum externen Magnetfeld appliziert. Der Energietransfer zwischen den Protonen und der hochfrequenten elektromagnetischen Strahlung kann nur stattfinden, wenn die Protonen und das eingestrahlte Signal eine identische Frequenz, die Larmorfrequenz, besitzen. Dieses Phänomen wird als Resonanz bezeichnet und ist namensgebend für das besagte Schnittbildverfahren. Die Resonanzfrequenz der Wasserstoffprotonen lässt sich mithilfe der gyromagnetischen Konstante γ und der Magnetfeldstärke des externen Magnetfeldes berechnen. γ gibt das Verhältnis zwischen dem magnetischen Kernmoment und dem Spin an. Bei einer Feldstärke von einem Tesla beträgt die Resonanzfrequenz 42,58 MHz (SCHILD, 1990; EDELMAN et al., 2006).

Nach Applikation des Hochfrequenzimpulses erfahren die Protonen eine Richtungsänderung, die vom Impuls abhängig ist. Bei einem 90°-Impuls wird die Richtung des Kernspins von der longitudinalen Achse in die transversale, welche auch als xy-Ebene bezeichnet wird, verlagert. In der Magnetresonanztomographie verwendet man die gepulste Kernspinresonanz, was bedeutet, dass der Hochfrequenzimpuls nur für wenige Millisekunden eingestrahlt wird (REISER und SEMMLER, 2002).

Nach Beendigung des hochfrequenten Signals emittieren die angeregten Protonen die absorbierte Energie und kehren auf das energieärmere Niveau der longitudinalen Magnetisierung zurück. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet. Die ausgesendete Energie wird von einer Empfängerspule gemessen und trägt zur Bildentstehung bei (THOMSON et al., 1993).

2.6.3 T1- und T2-Relaxationszeit

Die Geschwindigkeit der Relaxation nach der Anregung des Systems wird durch zwei Zeitkonstanten charakterisiert.

Die Zeit, die nach dem 90° -Impuls benötigt wird, um 63,2 % der ursprünglichen longitudinalen Magnetisierung zu erlangen, wird als T1-Relaxationszeit oder longitudinale Relaxation bezeichnet (Abb. 20). Zu diesem Prozess trägt der Energietransfer zwischen den angeregten Protonen und ihrer Umgebung bei, weshalb man auch von Spin-Gitter-Relaxation spricht (THOMSON et al., 1993; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Wird der Bildkontrast (siehe 2.6.4) hauptsächlich durch Unterschiede in den verschiedenen T1-Relaxationszeiten beeinflusst, so spricht man von einer T1-gewichteten Aufnahme. Dabei erscheinen Gewebe mit einer kurzen longitudinalen Relaxation hyperintens und solche mit einer längeren T1-Relaxationszeit hypointens. Fettgewebe stellt sich hyperintens dar und Wasser demgegenüber dunkler (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; EDELMAN et al., 2006).

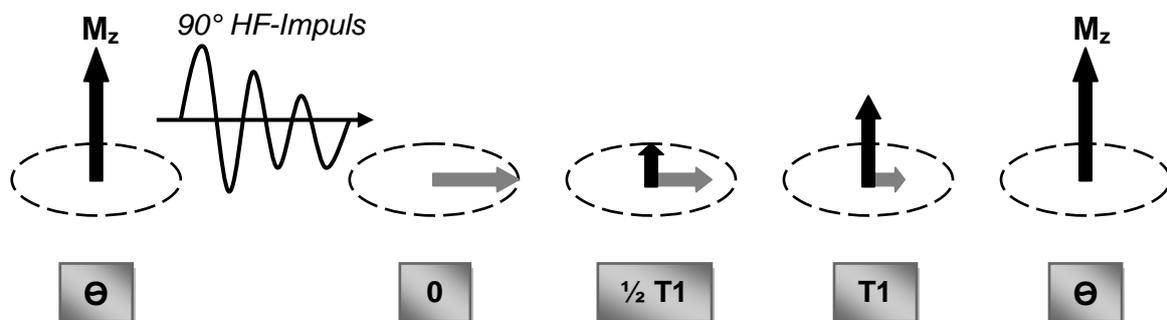


Abbildung 20: Schematische Darstellung der T1-Relaxationszeit (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006). Das Spinsystem befindet sich im externen Magnetfeld in einem Gleichgewichtszustand (Θ). Die Mehrzahl der Protonen befindet sich auf dem niedrigen Energieniveau und es besteht ein Summenvektor (M_z) in Richtung des externen Magnetfeldes. Nach Einstrahlen eines Hochfrequenzimpulses (**HF-Impuls**) ist der Anteil der Protonen im parallelen und antiparallelen Zustand gleich (0). Anschließend folgt eine Abnahme der transversalen Magnetisierung zugunsten einer Zunahme der longitudinalen, bis schließlich der ursprüngliche Gleichgewichtszustand erreicht ist. Schwarzer Pfeil: Longitudinale Magnetisierung, grauer Pfeil: Transversale Magnetisierung; T1: T1-Relaxationszeit.

Nach Applikation des Hochfrequenzimpulses bildet sich die transversale Magnetisierung aus und die Spins befinden sich in der xy -Ebene. Unmittelbar nach dem Hochfrequenzimpuls sind die Kernmomente in Phase, d. h. die Spins der einzelnen Protonen besitzen alle eine identische Präzessionsfrequenz. Aufgrund von unvermeidlichen Magnetfeldinhomogenitäten entstehen Areale, in denen die Feldstärke höher ist und andere in denen sie herabgesetzt ist. Dementsprechend unterscheidet sich die Larmorfrequenz der verschiedenen Protonen. In Bereichen mit höherer Feldstärke nimmt die Präzessionsfrequenz zu und umgekehrt. Dadurch entsteht eine Dephasierung, die einen Abfall der transversalen Magnetisierung bewirkt (Abb. 21) (EDELMAN et al., 2006). Genaugenommen erzeugen die Inhomogenitäten im Magnetfeld eine, im Vergleich zur transversalen Relaxationszeit, stärkere Minderung des Signals, welche als T_2^* -Relaxationszeit definiert ist (REISER und SEMMLER, 2002).

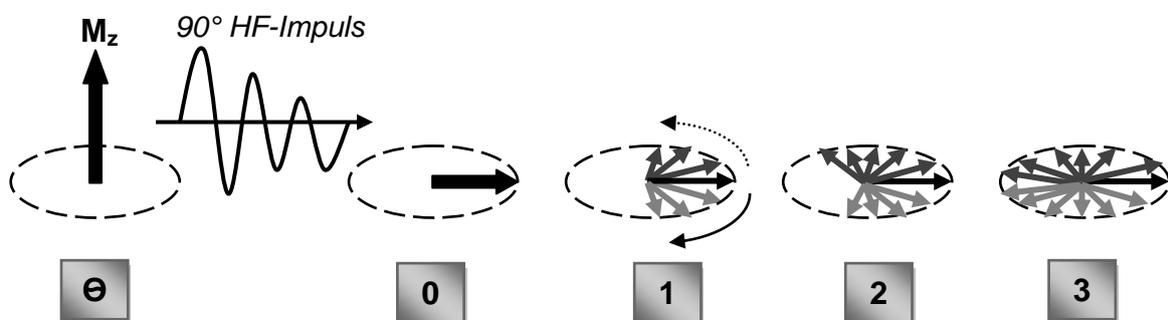


Abbildung 21: Schematische Darstellung der T_2 -Relaxationszeit (modifiziert nach EDELMAN et al., 2006). Unmittelbar nach Applikation des Hochfrequenzimpulses (**HF-Impuls**) sind die Kernmomente in Phase (**0**). Mit fortschreitender Zeit kommt es aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten zur Dephasierung und einer damit einhergehenden Abnahme der transversalen Magnetisierung (**1-3**). Hellgraue Pfeil: Protonen mit niedriger Präzessionsfrequenz, dunkelgraue Pfeile: Protonen mit höhere Präzessionsfrequenz; Halbrunder Pfeil gepunktet: Niedrige Präzessionsfrequenz, halbrunder Pfeil durchgezogen: Hohe Präzessionsfrequenz; Θ : Gleichgewichtszustand.

Die T2-Relaxationszeit ist der Zeitraum, in dem 37 % des Signals der transversalen Magnetisierung verloren geht und wird auch als Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet (THOMSON et al., 1993; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

In T2-gewichteten Bildern erscheinen Areale mit einer langen T2-Relaxationszeit hyperintens und solche mit einer kürzeren T2-Relaxationszeit hypointens. In dieser Gewichtung ist Wasser hyperintens und Fettgewebe nimmt demgegenüber an Signalintensität ab (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; EDELMAN et al., 2006). Dabei ist v. a. das Verhältnis von freiem zu gebundenem Wasser von Bedeutung (THOMSON et al., 1993).

2.6.4 Einflüsse auf Bildkontrast und Bildqualität

Der Kontrast zwischen zwei Geweben ist definiert als Unterschied in deren Signalintensität dividiert durch ihre durchschnittliche Signalintensität. Gewebe mit sehr unterschiedlichen Signalintensitäten zeigen einen hohen Kontrast (EDELMAN et al., 2006).

Es gibt zahlreiche Einflussfaktoren auf den Bildkontrast und die –qualität. Der wichtigste Faktor ist die Zusammensetzung des Gewebes, die die T1- und T2-Relaxationszeit beeinflusst (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Der Einfluss von T1- und T2-Relaxationszeit auf den Kontrast kann durch die Parameter Repetitionszeit (TR = time of repetition) und Echozeit (TE = time to echo) gesteuert werden. Bei der Bildentstehung wird jede zu untersuchende Schicht mehrmals mittels eines Hochfrequenzimpulses angeregt (gepulste Kernspinresonanz). Die Zeit zwischen zwei Impulsen wird als Repetitionszeit bezeichnet.

Die Echozeit beschreibt die Zeitspanne zwischen dem Hochfrequenzimpuls und der Messung des Signals, welches im Zuge der Relaxation von den angeregten Protonen emittiert wird (THOMSON et al., 1993).

Eine kurze Repetitionszeit in Kombination mit einer kurzen Echozeit lässt ein T1-gewichtetes Bild entstehen. Umgekehrt führen eine lange TE und eine lange TR zu einem T2-gewichteten Bild. Die Echozeit nimmt vorwiegend Einfluss auf die transversale Relaxation, während die Repetitionszeit die T1-Relaxation stärker

beeinflusst (EDELMAN et al., 2006).

Weiterhin spielt die Protonendichte eine Rolle. Damit wird die Anzahl der an der Signalbildung beteiligten Protonen in einer definierten Volumeneinheit bezeichnet. Nicht alle Wasserstoffprotonen tragen zum Signal bei. Es sind dies primär die Wasserprotonen und die Methylengruppen von mobilen Fettsäuren. Die Signalintensität ist proportional zur Protonendichte (REISER und SEMMLER, 2002). Bildartefakte können zur Beeinflussung der Bildqualität führen. Man unterscheidet diverse Artefakttypen, wie z. B. Bewegungsartefakte, Metallartefakte oder Suszeptibilitätsartefakte (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999). Letztere stellen die wichtigste Quelle von Inhomogenitäten des externen Magnetfeldes dar. Die Suszeptibilität beschreibt ein Phänomen, das auftritt, wenn man eine Substanz, in diesem Fall Teile eines Organismus, in das externe Magnetfeld einbringt. Die Substanz reagiert mit dem Magnetfeld, was dazu führt, dass das Magnetfeld in der Substanz von dem externen Magnetfeld abweicht. An Suszeptibilitätsgrenzen, also zwischen Geweben unterschiedlicher Suszeptibilität, entstehen Artefakte, weil die transversale Magnetisierung durch Unterschiede in der Magnetfeldstärke gestört wird (EDELMAN et al., 2006).

Auch die verwendete Pulssequenz (Spin-Echo-Sequenzen, Gradienten-Echo-Sequenzen u. a. m.) und das Signal-Rausch-Verhältnis sind am Bildkontrast beteiligt. Das Signal-Rausch-Verhältnis beeinflusst die Abgrenzbarkeit der abgebildeten Strukturen. So können feine, kontrastarme Strukturen durch Bildrauschen verdeckt werden (REISER und SEMMLER, 2002).

Das Erscheinungsbild von Knorpel in der Magnetresonanztomographie und die Ursachen dafür sind umstritten. Die Beschreibung des Signalverhaltens von Knorpel bezieht sich hauptsächlich auf den Gelenkknorpel, denn die Fähigkeit der Magnetresonanztomographie, Knorpelschäden nicht-invasiv zu beurteilen, lässt dieses Schnittbildverfahren zum bevorzugten Diagnostikum in der Beurteilung von Gelenkknorpel werden. Der hyaline Knorpel tritt in Form verschiedener Zonen auf. Zwei hypointense Zonen sind um eine zentrale, hyperintense Zone angeordnet. Die Erklärung für dieses Erscheinungsbild liegt in Unterschieden im T2-Abfall zwischen den verschiedenen Knorpelzonen begründet. Geordnete Kollagenfasern besitzen kurze T2-Relaxationszeiten wohingegen ein ungeordneter Faserverlauf zu längeren T2-Relaxationszeiten führt (EDELMAN et al., 2006). Die Abbildung des Gelenkknorpels im Schnittbild wird durch Partialvolumeneffekte, Trunkationsartefakte

und den „magic angle“-Effekt erschwert. Das wesentliche Signal, das zur Bildentstehung beiträgt, entsteht in der nicht kalzifizierten Zone. Mineralisierter Knorpel und der subchondrale Knochen stellen sich als signalfrei dar. Pathogene Veränderungen des Knorpels sind aufgrund der veränderten Zusammensetzung im Wasser- und Proteoglykanverhältnis detektierbar. Eine genaue Übertragung von magnetresonanztomographischem Erscheinungsbild auf den histologischen Aufbau des Knorpels ist nicht möglich (REISER und SEMMLER, 2002).

2.6.5 Komponenten eines Magnetresonanztomographen

Die zentrale Komponente des Magnetresonanztomographen ist der Magnet. Es können verschiedene Arten von Magneten unterschieden werden.

Permanentmagnete sind aus einem eisenhaltigen Kern aufgebaut. Der Nachteil dieser Magnete besteht darin, dass die damit erzeugten Magnetfelder sehr inhomogen sind und, um dies zu kompensieren, entsprechend große Magnete notwendig sind (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Bei resistiven Magneten, auch als Widerstandsmagnete bezeichnet, wird eine elektrische Spule benötigt, um ein Magnetfeld zu erzeugen. Dabei steigt die Magnetfeldstärke proportional mit der angelegten Spannung. Der elektrische Strom erfährt beim Durchfluss der Spule einen Widerstand und es entsteht Wärme, was eine Kühlung erfordert. Im Vergleich zu Permanentmagneten können höhere Feldstärken, bis zu 0,3 Tesla, erreicht werden (SCHILD, 1990; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Supraleitende Magnete sind am weitesten verbreitet. Spezielle Metalle verlieren bei Temperaturen, die nahe dem absoluten Nullpunkt (-273,15° Celsius) liegen, ihren elektrischen Widerstand. Schickt man nun einen elektrischen Strom durch die Spule, so fließt dieser permanent und induziert ein Magnetfeld. Zur Kühlung wird flüssiges Helium eingesetzt. Vorteile von supraleitenden Magneten sind die hohe Feldstärke (bis zu 4 Tesla) und die Generierung eines sehr homogenen Magnetfeldes (SCHILD, 1990).

Zur Entstehung des Hochfrequenzimpulses werden Sendespulen und Empfangsspulen benötigt. Die Spulen sind in x- und y-Richtung platziert. Der Hochfrequenzimpuls zur Anregung des Spin-Systems wird entsprechen der

jeweiligen Messsequenz abgegeben und die Empfangsspule registriert das Signal, welches bei der Relaxation durch die Protonen abgegeben wird. Das empfangene Signal ist von geringer Stärke und bedarf einer Verstärkung. Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses kann eine Oberflächenspule eingesetzt werden, die dem Körper nahe aufliegt und damit die Bildqualität positiv beeinflusst. Da es sich bei Oberflächenspulen meist um reine Empfangsspulen handelt, muss die Anregung des Systems über die Körperspule erfolgen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Für die Bildrekonstruktion wird eine präzise Information über den Ursprung des Signals benötigt. Diese Ortsinformation wird mithilfe eines Gradientensystems ermittelt, welches in Form von zusätzlichen Spulen in der Patientenöffnung des Gerätes angebracht ist. Die Spulen werden in den drei Ebenen des Raumes angebracht, so dass ein geringfügiger, von der Lokalisation abhängiger Unterschied im Magnetfeld entsteht. Dieser Unterschied wird vom Rechnersystem zur Bildrekonstruktion genutzt (LAUBENEHRGER und LAUBENBERGER, 1999; REISER und SEMMLER, 2002).

Das Gesamtsystem wird über einen Rechner gesteuert. In Abbildung 22 ist der Aufbau eines Magnetresonanztomographen halbschematisch dargestellt.

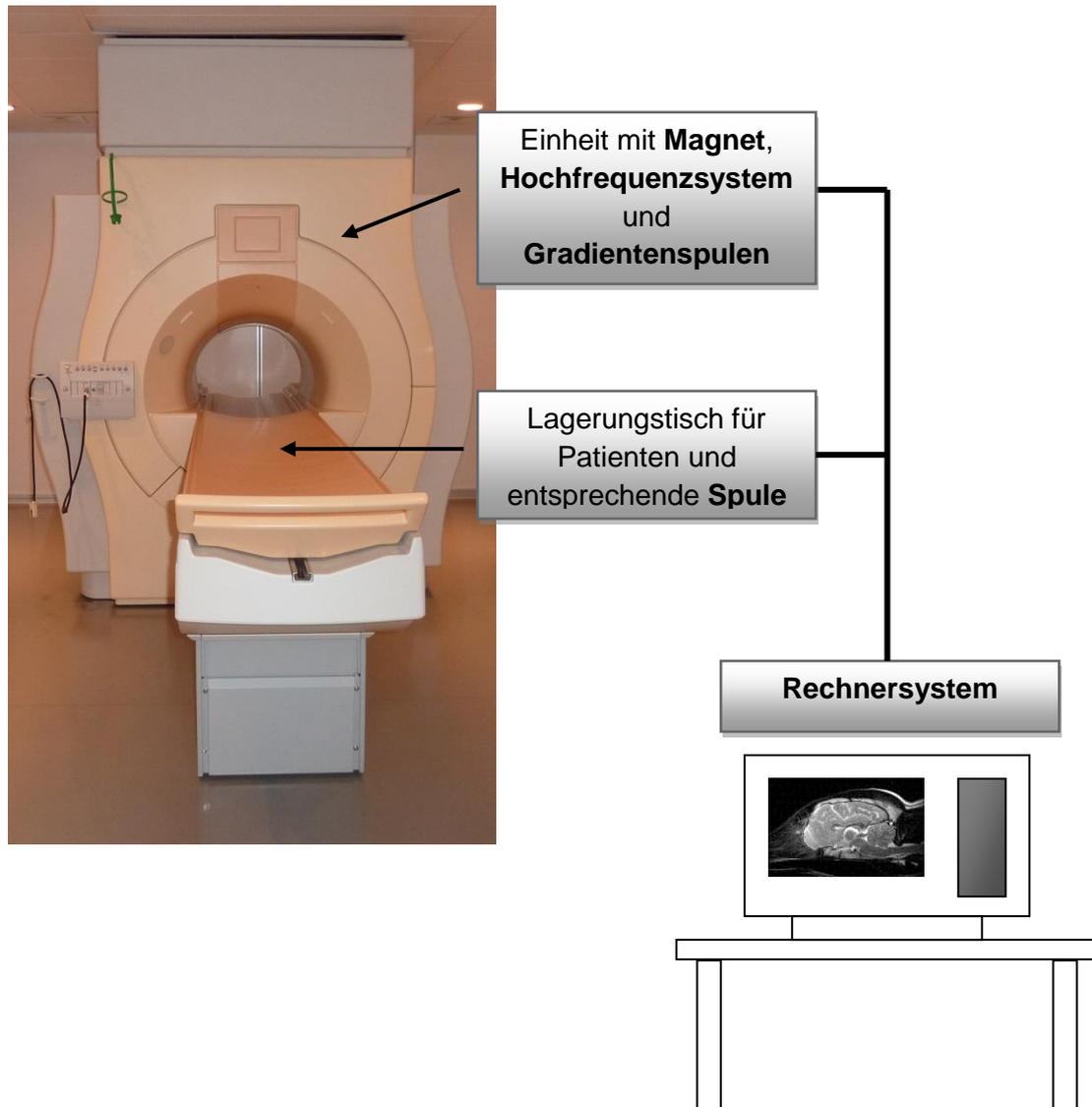


Abbildung 22: Halbschematische Darstellung der technischen Komponenten und des Aufbaus eines Magnetresonanztomographen (modifiziert nach LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999). Abgebildet ist der Magnetresonanztomograph der Klinik für Kleintiere, JLU Gießen. Bei dem Magneten handelt es sich um einen supraleitenden Magneten.

3 Eigene Untersuchungen

Im Rahmen dieser Studie sollen die Synchondrosen der Schädelbasis hinsichtlich des Fugenschlusses beurteilt werden. Das Ziel ist es, anhand der Ergebnisse eine Aussage über den Zeitpunkt des Fugenschlusses zu treffen und mögliche Unterschiede zwischen mesozephalen und brachycephalen Hunden sowie dem Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) zu detektieren.

3.1 Magnetresonanztomographische Untersuchungen

3.1.1 Patientengruppen

In dieser retrospektiven Studie werden magnetresonanztomographische Aufnahmen von Hunden mit einem Alter bis zum 18. Lebensmonat, egal welchen Geschlechtes oder welcher Rasse, einbezogen.

Aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere, Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen (JLU) der Jahre 2006-2012 erfüllen 145 Patienten die Einschlusskriterien. Davon werden 31 Tiere aufgrund mangelnder Bildqualität oder fehlender, midsagittaler Schnittbilder ausgeschlossen, so dass 114 Tiere in die Auswertung eingehen.

Zusätzlich gehen die Daten von 35 CKCS ein, die am Royal Veterinary College (RVC), London eine magnetresonanztomographische Untersuchung des Kopfes erhalten haben. Die Einbeziehung dieser Patientendaten erfolgt mit freundlicher Genehmigung von Dr. Holger Volk, so dass insgesamt die Daten von 149 Tieren zur Verfügung stehen.

Es findet anhand der Schädelmorphologie eine Einteilung des Patientengutes in drei Gruppen statt. Gruppe 1 wird von 67 Hunden mesozephaler Rassen gebildet, die ein Alter zwischen einem und 18 Monaten aufweisen (Abb. 23). Gruppe 1 besteht aus 46 Hunden männlichen Geschlechts und 21 Hunden weiblichen Geschlechts.

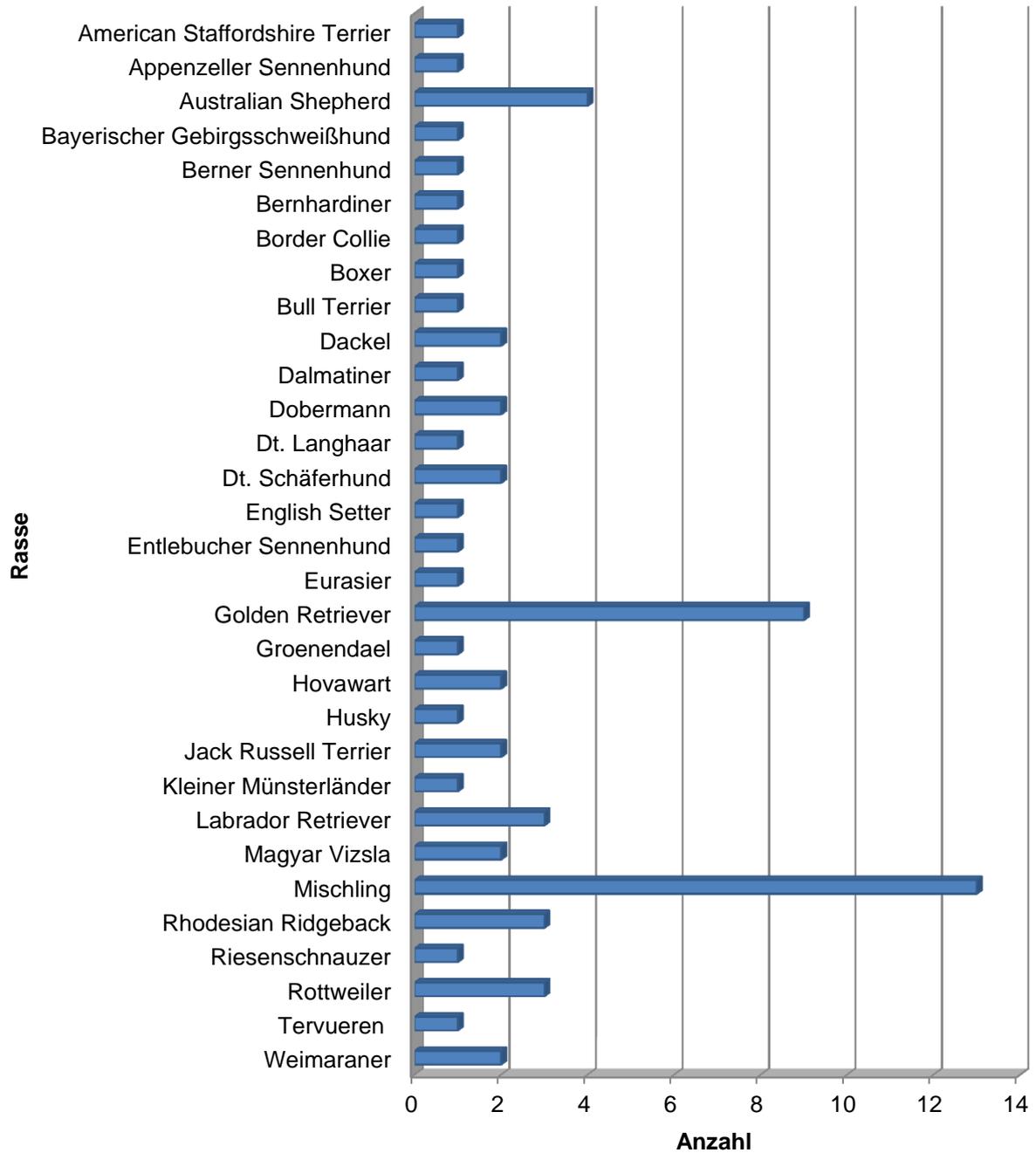


Abbildung 23: Balkendiagramm mit der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rassen, welche die Mesozephalen-Gruppe (Gruppe 1) bilden.

Die zweite Gruppe setzt sich aus 24 Hunden brachyzephaler Rassen mit einem Alter von 2-18 Monaten (Abb. 24) zusammen. Es sind 13 Rüden und 11 Hündinnen. Gruppe 3 besteht aus 58 Hunden der Rasse CKCS mit einer Altersspanne von 2-18 Monaten. Es sind 24 männliche und 34 weibliche Hunde in dieser Gruppe.

Die CKCS aus dem Patientengut der JLU erhalten im Rahmen einer Zuchtuntersuchung zur Prävalenz der CM eine Schnittbilddiagnostik des Kopfes. Die anderen Studienteilnehmer von JLU und RVC werden zur Diagnostik und Therapie neurologischer Erkrankungen (Epilepsie, Vestibularsyndrom, entzündliche und angeborene Erkrankungen des Zentralnervensystems, Traumata) und nicht neurologischer Erkrankungen (beispielsweise Otitiden) vorgestellt.

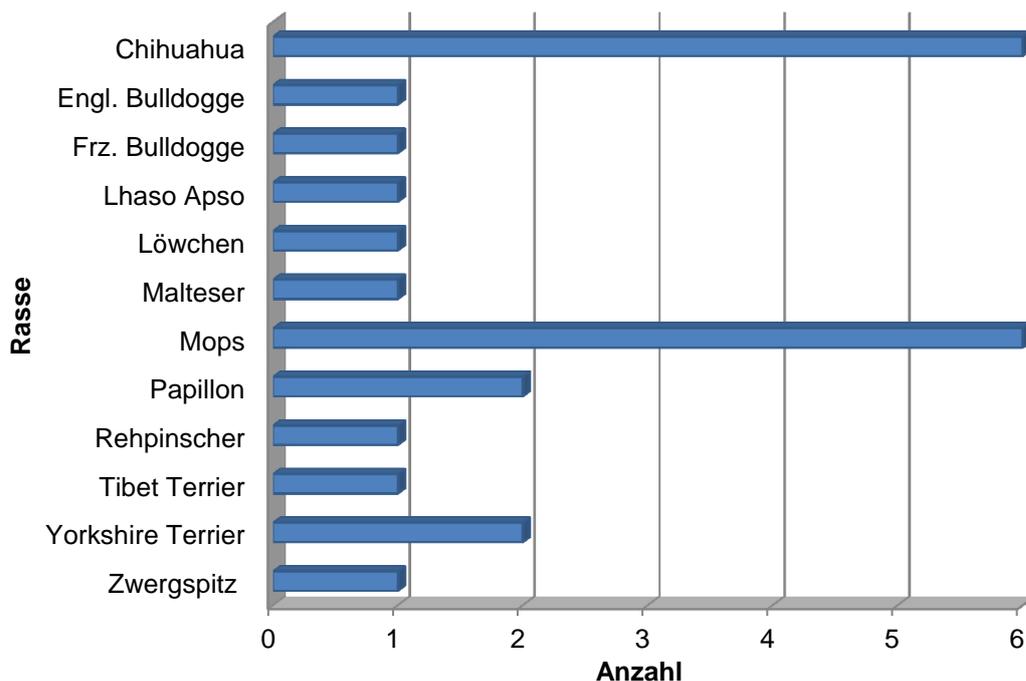


Abbildung 24: Balkendiagramm mit der Häufigkeitsverteilung der einzelnen Rassen, welche die Brachyzephalen-Gruppe (Gruppe 2) bilden.

3.1.2 Magnetresonanztomographie

Die magnetresonanztomographischen Bilder der JLU sind mit einem 1.0 Tesla-Scanner angefertigt worden (Gyrosan Intera, Philips, Hamburg, Deutschland). Die Magnetresonanztomographie am RVC wird mit einem 1.5 Tesla-Gerät durchgeführt (Gyrosan NT Intera, Philips, Hamburg, Deutschland).

Es liegen Aufnahmen des Kopfes und eines variablen Teiles der Halswirbelsäule in transversaler und sagittaler T2-Wichtung, transversaler FLAIR sowie dorsaler und transversaler T1-Wichtung vor und nach Kontrastmittelapplikation vor. Zur Auswertung werden T2-gewichtete midsagittale Bilder ausgewählt (T2-Turbospinecho, TE: 120 ms, TR: 2900 ms, Schichtdicke: 2,5 mm).

3.1.3 Auswertung

Es wird der Zustand der drei Synchondrosen der Schädelbasis in midsagittalen T2-gewichteten Aufnahmen als offen (O), geschlossen (G) oder fraglich (*) beurteilt. Kennzeichnend für die T2-Wichtung ist das hyperintense Signal von Fettgewebe und Flüssigkeit.

Im ersten Schritt erfolgt die Auswahl des midsagittalen Schnittbildes. Charakteristisch hierbei ist, dass die drei Komponenten Großhirn (*Cerebrum*), Kleinhirn (*Cerebellum*) und Hirnstamm (*Truncus encephali*) zusammen abgebildet sind. Weiterhin sind verschiedene anatomische Strukturen, wie beispielsweise Adhaesio interthalamica, Fornix, Corpus callosum, Pons, Tectum mesencephali oder die Aufzweigung des Arbor vitae im Cerebellum sichtbar. Knöcherne Strukturen, die typischerweise im midsagittalen Schnittbild auftreten, sind das knöcherne Kleinhirnzelt (*Tentorium cerebelli osseum*) und der Türkensattel (*Dorsum sellae turcicae*) (Abb. 25).



Abbildung 25: T2-gewichteter Midsagittalschnitt durch das Gehirn eines 5 Monate alten Labradors. Dargestellt sind anatomische Strukturen, welche für ein midsagittales Schnittbild charakteristisch sind. 1: Adhaesio interthalamica; 2: Corpus callosum; 3: Fornix; 4: Tectum mesencephali; 5: Pons; 6: Arbor vitae des Cerebellums; 7: Os supraoccipitale; 8: Os basioccipitale; 9: Tentorium cerebelli osseum; 10: Dorsum sellae turcicae. 7 und 8 bilden gemeinsam das Foramen magnum (gestrichelte Linie), welches midsagittale den größten Durchmesser aufweist.

Im Anschluss erfolgt die Identifikation der einzelnen Fugen. Die Synchronosis sphenoccipitalis ist bei mesocephalen Hunden ventral der rostralen Begrenzung der Pons lokalisiert (Abb. 26A) und bei brachycephalen Rassen etwas weiter kaudal, ventral dem Zentrum der Pons (Abb. 26B).

Die Synchronosis intersphenoidalis befindet sich im Bereich des Chiasma opticum und die Synchronosis ethmosphenoidalis ist am Kaudalrand des Bulbus olfactorius gelegen (Abb. 26).

Eine offene Synchronrose ist bei den Studienteilnehmern, welche zwischen einem und 18 Monaten alt sind, deutlich als hypointenses bis signalloses, unscharf begrenztes Areal zu erkennen, das senkrecht die Kontinuität der knöchernen Elemente der Schädelbasis durchbricht (Abb. 26). Teilweise ist im Zentrum der hypointensen Bereiche ein hyperintenser, schmaler Saum erkennbar. Das an die Synchronrose angrenzende Gewebe ist unregelmäßig hyperintens und beinhaltet die Markhöhle.

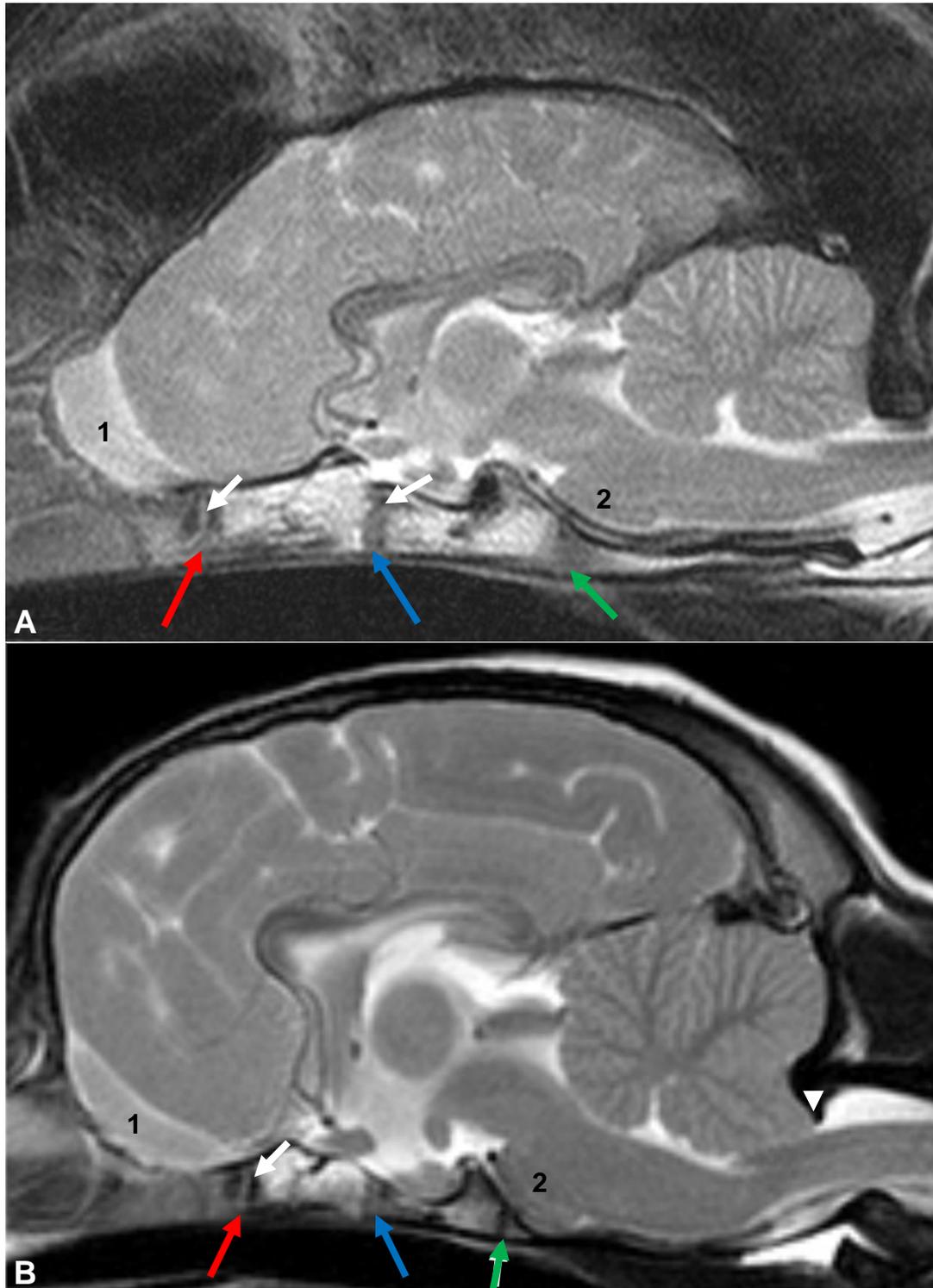


Abbildung 26: T2- gewichtete midsagittale MRT-Bilder eines 6 Monate alten Vizslas (A) und eines 3 Monate alten CKCS (B). Die Synchondrosen sind offen und stellen sich als hypointense Bereiche mit teilweise hyperintensem Zentrum (weiße Pfeile) in der Schädelbasis dar. Bei B ist die Herniation des Kleinhirnes im Sinne der Chiari-ähnlichen Malformation sichtbar (weiße Pfeilspitze). Roter Pfeil: Synchondrosis ethmosphenoidalis; blauer Pfeil: Synchondrosis intersphenoidalis; grüner Pfeil: Synchondrosis sphenoccipitalis; 1: Bulbus olfactorius; 2: Pons. Abbildung B mit freundlicher Genehmigung des RVC, London.

Geschlossene Synchronosen (Abb. 27A) zeigen einen Verlust des hyperintensiven Signales und der hypointense Saum verschwindet zunehmend bei gleichzeitiger Annäherung der fleckig-hyperintensiven Bereiche. Dabei beginnt sich die Fuge von ventral und dorsal zu schließen. Ein kleiner, irregulärer Bereich mit hypointensem Signalverhalten kann im Zentrum der ehemaligen Wachstumsfuge bestehen bleiben (Abb. 27B). Bei der Auswertung der Bilder wird per Definition eine Synchronose, die erste Anzeichen der Verknöcherung zeigt, als geschlossen beurteilt.

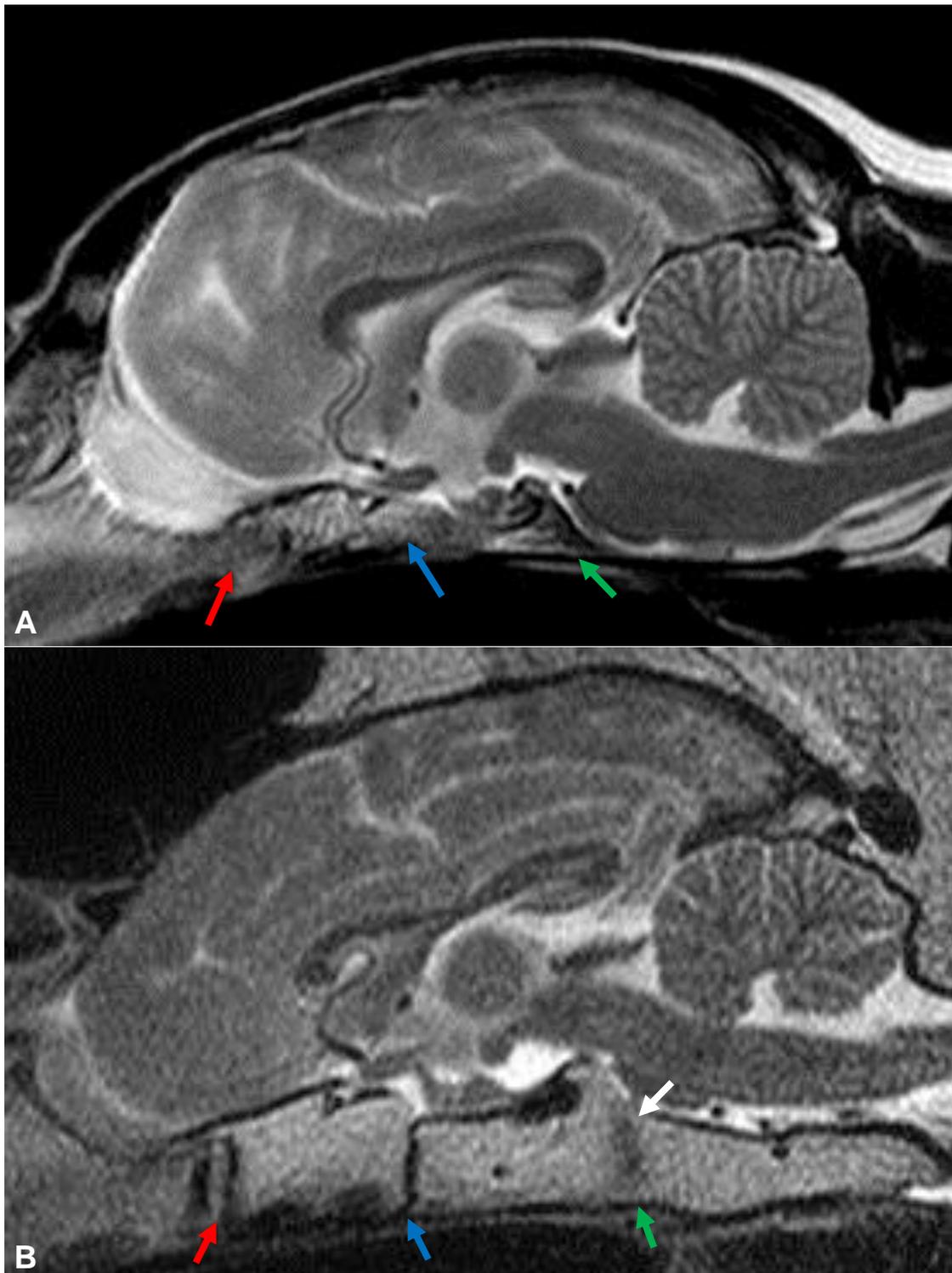


Abbildung 27: T2-gewichtete midsagittale MRT-Bilder eines 13 Jahre alten Pudels (A) und eines 14 Monate alten Bernhardiners (B). In Bild A sind die ehemaligen Synchondrosen aufgrund des fortgeschrittenen Alters lediglich anhand ihrer Lage zu vermuten. In Bild B sind die Synchondrosis ethmosphenoidalis und intersphenoidalis offen. Die Synchondrosis sphenoccipitalis beginnt sich von ventral und dorsal zu schließen. In der Mitte besteht ein noch nicht ossifizierter Bereich, welcher sich hypointens darstellt (weißer Pfeil). Roter Pfeil: Synchondrosis ethmosphenoidalis; blauer Pfeil: Synchondrosis intersphenoidalis; grüner Pfeil: Synchondrosis sphenoccipitalis.

Eine Synchondrose, bei der der Öffnungszustand nicht definiert werden kann, wird als fraglich beurteilt. Beispielsweise ist der Verlauf der Wachstumsfuge nicht eindeutig nachzuvollziehen bzw. nicht erkennbar (Abb. 28). Ein Grund dafür kann beispielsweise eine verminderte Signalintensität in dem benötigten Bildausschnitt sein. Weiterhin kann es durch eine inadäquate Lagerung des Patienten dazu kommen, dass die Schnittführung nicht über den gesamten Bereich der Schädelbasis gleichförmig verläuft, sondern in bestimmten Abschnitten einen schrägen Verlauf annimmt.

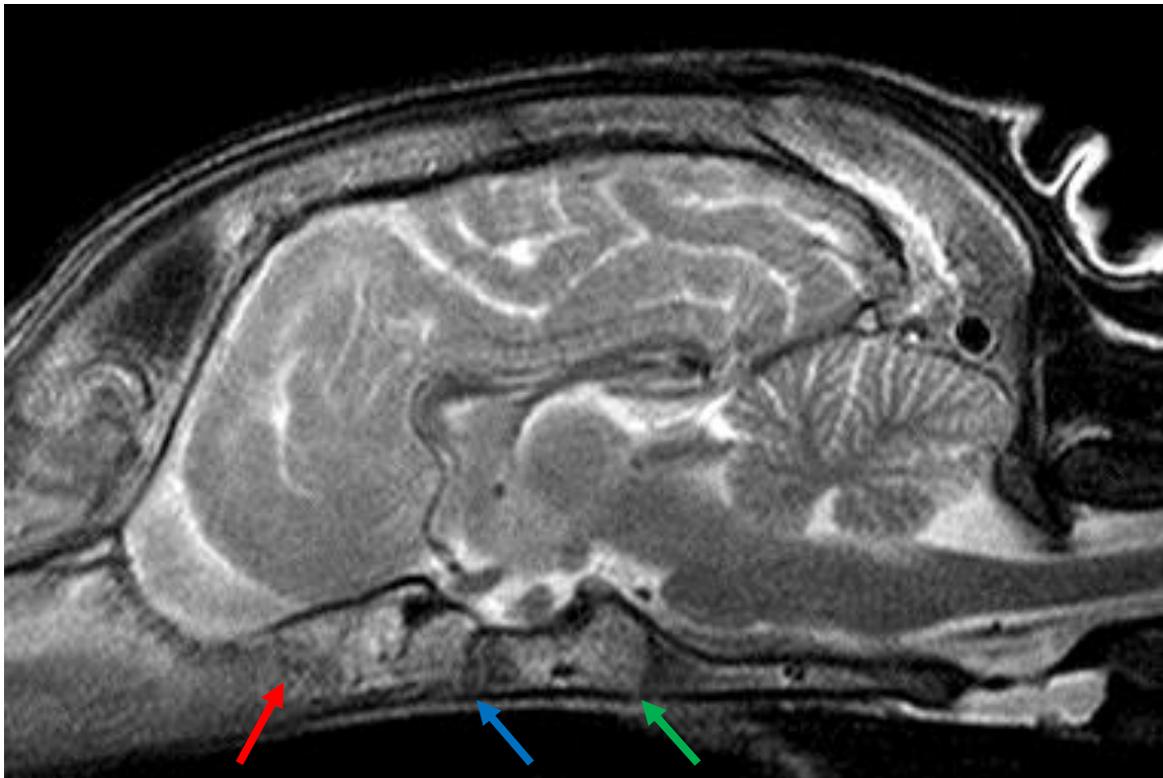


Abbildung 28: T2- gewichtete midsagittale MRT-Aufnahme eines 3 Monate alten Kindes. Die Synchondrosis intersphenoidalis und sphenoccipitalis sind offen. Die Wachstumsfuge zwischen Os ethmoidale und Os sphenoidale ist nicht darstellbar (roter Pfeil). Blauer Pfeil: Synchondrosis intersphenoidalis; grüner Pfeil: Synchondrosis sphenoccipitalis.

3.1.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung findet in der AG Biomathematik und Datenverarbeitung des Fachbereichs Veterinärmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen statt.

Mithilfe des Statistikprogrammpakets BMDP/Dynamic, Release 8.1 (DIXON, 1993) wird eine multiple logistische Regression durchgeführt. Mögliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen werden mittels eines Wald-Tests untersucht. Das Signifikanzniveau liegt bei $\alpha = 0,05$. Demnach wird bei einem $p < 0,05$ die Nullhypothese verworfen und das Ergebnis als statistisch signifikant erachtet.

3.2 Histologische Untersuchungen

Zur Beurteilung des Zustandes der Wachstumsfugen in der Magnetresonanztomographie erfolgt exemplarisch bei einem Studienteilnehmer der Mesozephalen-Gruppe (Patient 66, Tab. 4 im Anhang), der aufgrund einer sich progressiv verschlechternden, neurologischen Symptomatik euthanasiert wurde, eine histologische Untersuchung der Synchrondrosis sphenoccipitalis am Institut für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen.

Zur Aufarbeitung der Probe erfolgt zunächst eine Fixierung mit 4 % Formaldehyd für 24 Stunden. Anschließend wird das Material mit einer Diamantsäge (Firma Exakt, Norderstedt, Deutschland) in Stücke mit einer Schichtdicke von 2 mm geteilt. Die Gewebeproben werden in 10 % EDTA über mehrere Tage entkalkt und es folgt anschließend die Einbettung in Paraffin nach einem Standardprotokoll im Automaten (Firma Sakura, Staufen, Deutschland). Mittels Rotationsmikrotom werden die histologischen Schnitte mit einer Schnittdicke von 4 μm angefertigt und mit Hämatoxylin und Eosin standardmäßig gefärbt.

4 Ergebnisse

4.1 Methodik der statistischen Auswertung

Bei den in dieser Studie erhobenen Daten, wird der Zustand der drei Wachstumsfugen der Schädelbasis in den drei Gruppen (MCs, BCs, CKCSs) unter Berücksichtigung der Variablen Alter und Geschlecht beurteilt. Die Zielgröße ist dabei der Zustand der Fuge als offen oder geschlossen zu definieren (Fugenschluss ja/nein). Synchondrosen, bei denen der Fugenschluss nicht beurteilt werden kann, werden als fraglich definiert und gehen nicht in die Auswertung mit ein.

Somit handelt es sich um bivariate, qualitative Daten. Das adäquate statistische Verfahren zur Datenanalyse ist die multiple logistische Regression. Ein logistisches Regressionsmodell schätzt die Wahrscheinlichkeit, p (Engl. probability = Wahrscheinlichkeit), dass ein bestimmtes Ereignis, der Fugenschluss, eintritt. Diese Einschätzung erfolgt anhand einer oder mehrerer erklärender Variablen. Im vorliegenden Fall sind dies Alter und Geschlecht. Bei zwei oder mehr erklärenden Variablen spricht man von einer multiplen logistischen Regression. Im Gegensatz dazu tritt bei der einfachen logistischen Regression lediglich eine erklärende Variable auf.

Der Fugenschluss wird bei jedem Studienteilnehmer einmalig beurteilt. Solch eine Untersuchung wird in der Statistik als Querschnittsstudie bezeichnet.

Weiterhin sind die erhobenen Daten zweiseitig zensiert, entweder links oder rechts zensiert. Dies erklärt sich dadurch, dass der genaue Zeitpunkt des Schlusses nie bekannt ist. Sind die Fugen zum Beobachtungszeitpunkt noch geöffnet, so ist nicht abzusehen, zu welchem Zeitpunkt die Ossifikation erfolgen wird. Statistisch gesehen ist das Ereignis, der Fugenschluss, zum Beobachtungszeitpunkt noch nicht eingetreten, was man als rechts zensiert bezeichnet. Ist der Fugenschluss zum Beobachtungszeitpunkt vorhanden, ist es nicht möglich zu sagen, wann dieser erfolgte. Eine solche Situation wird als links zensiert bezeichnet.

Ziel der statistischen Auswertung ist der Gruppenvergleich bezüglich des mittleren Schließungszeitpunktes. Die mithilfe der logistischen Regression berechneten Mittelwerte der einzelnen Gruppen werden anschließend untereinander mit einem

Wald-Test verglichen.

4.2 Altersverteilung der Studienteilnehmer

Die Studienteilnehmer sind zwischen einem und 18 Monaten alt (siehe Abb. 29). Der arithmetische Mittelwert (\bar{x}) der Altersverteilung beträgt 9,27 Monate mit einer Standardabweichung (s) von 4,82 Monaten.

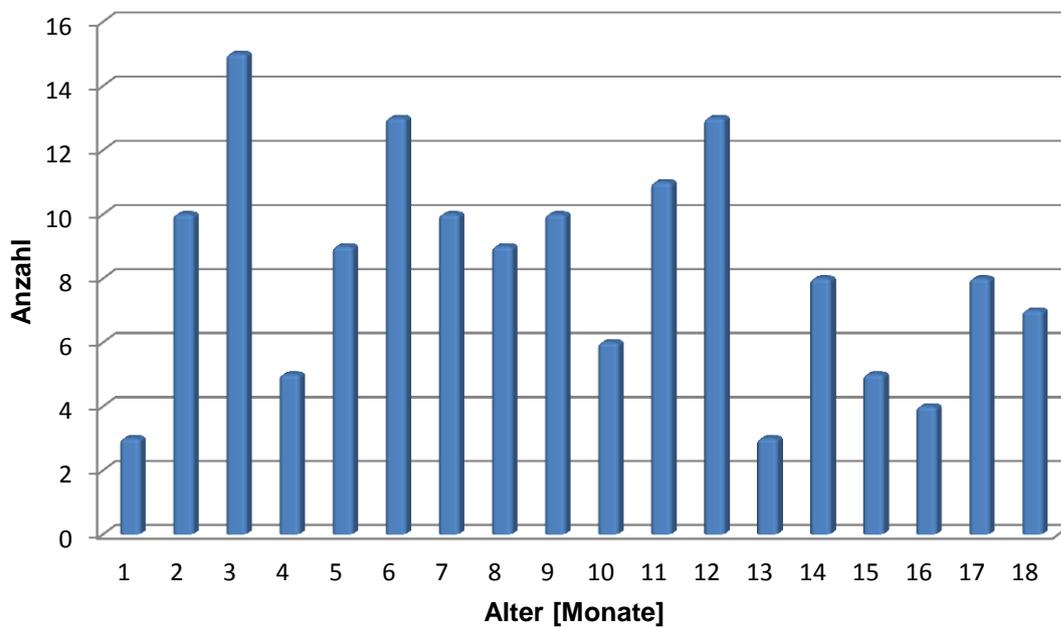


Abbildung 29: Säulendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung der Studienteilnehmer.

4.3 Häufigkeit des Fugenschlusses

Zunächst wird die Häufigkeit des Fugenschlusses in den einzelnen Gruppen bei den drei verschiedenen Fugen ausgezählt.

Die Synchrondrosis ethmosphenoidalis ist in der MC-Gruppe in 55 Fällen offen und fünfmal geschlossen sowie in sieben Fällen fraglich. In Gruppe 2 stellt sich diese Fuge in 20 Fällen offen, zweimal geschlossen und zweimal fraglich dar. Bei den CKCS erfolgt hier bei 54 Studienteilnehmern ein Fugenschluss, bei einem Studienteilnehmer ist die Fuge geschlossen und in drei Fällen ist der Zustand fraglich (Tab. 4-6 im Anhang).

Im Falle der Synchrondrosis intersphenoidalis wird nur bei einem einzigen Hund aus Gruppe 2 der Fugenschluss beobachtet. Somit ist eine weitere statistische Auswertung nicht möglich. Weiterhin ist der Zustand dieser Fuge bei zwei Tieren aus Gruppe 2 und einem Tier aus Gruppe 3 fraglich (Tab. 4-6 im Anhang).

Besondere Beachtung gilt der Synchrondrosis sphenoccipitalis, da diese entscheidend zum Längenwachstum der Schädelbasis beiträgt (MAO und NAH, 2004). Bei der Auszählung ist die Fuge in Gruppe 1 in 52 Fällen offen, in fünf Fällen geschlossen und siebenmal fraglich. Die Brachyzephalen-Gruppe zählt zehn Hunde mit einer offenen Synchrondrosis sphenoccipitalis, 13 Hunde mit einer geschlossenen und eine Fuge fraglichen Zustandes. Gruppe 3 weist 13 Hunde mit einer offenen Fuge auf. Bei 45 Tieren ist die Fuge bereits ossifiziert (Abb. 30-32 und Tab. 4-6 im Anhang).

Insgesamt ist der Fugenschluss bei 16 Tieren fraglich. Diese gehen, wie bereits erwähnt, nicht in die Auswertung mit ein. Bei 133 Tieren kann der Fugenschluss zweifelsfrei als offen oder geschlossen beurteilt werden. Davon sind 73 Tiere männlich und 60 Tiere weiblich.

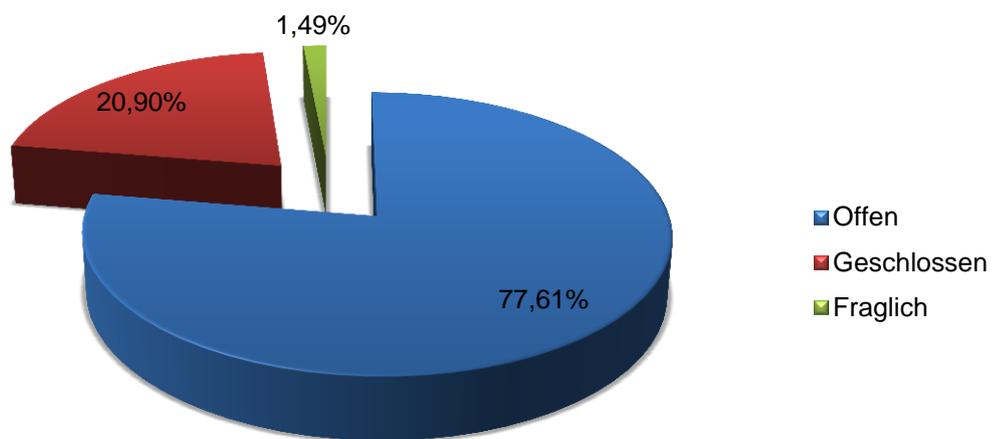
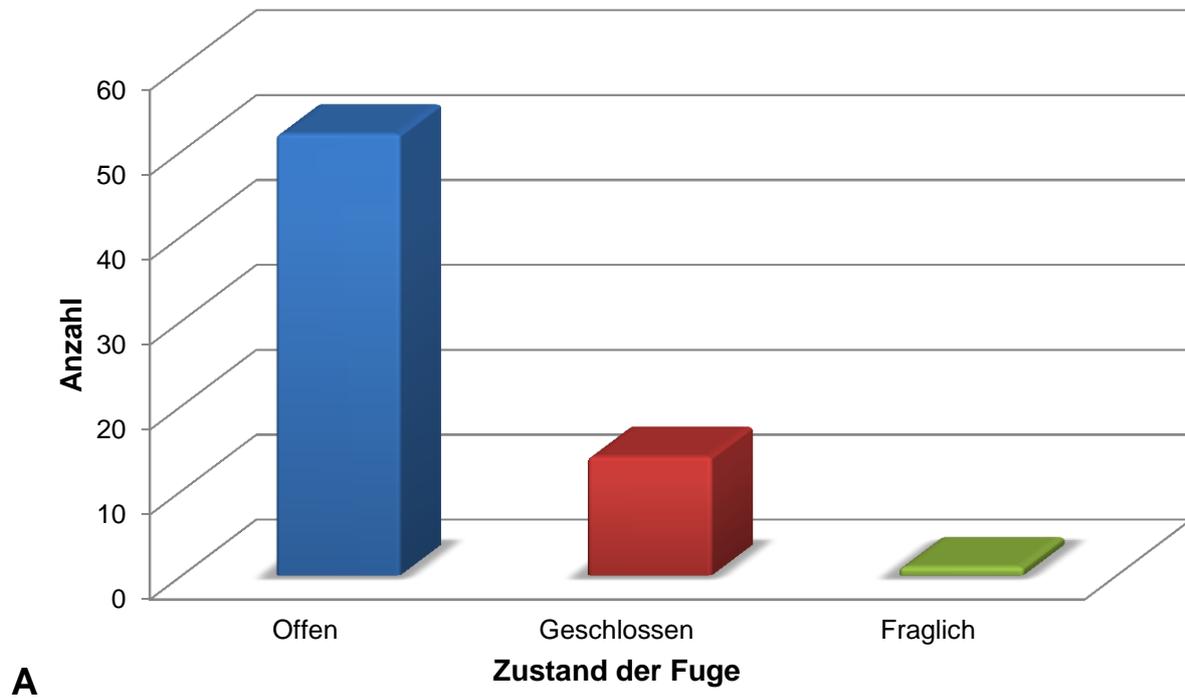


Abbildung 30: Darstellung des Fugenschlusses der Synchondrosis sphenoccipitalis in Gruppe 1.
A: Säulendiagramm mit den absoluten Häufigkeiten des Fugenschlusses.
B: Kreisdiagramm mit den relativen Häufigkeiten des Fugenschlusses.

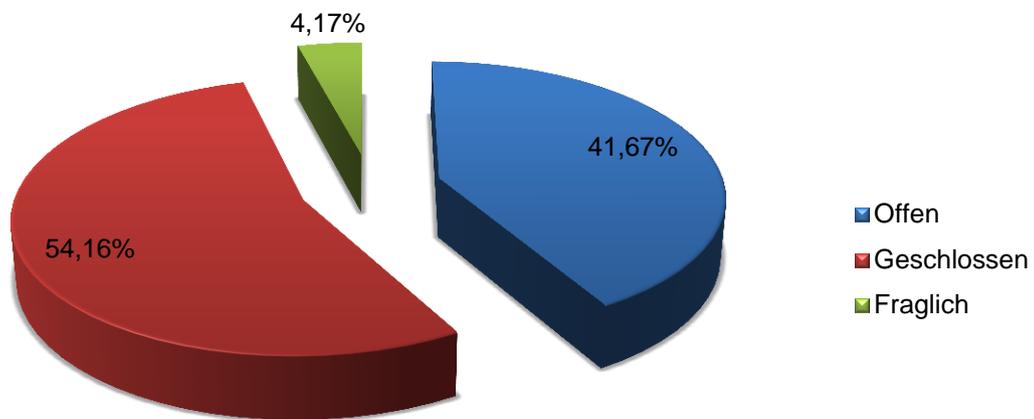
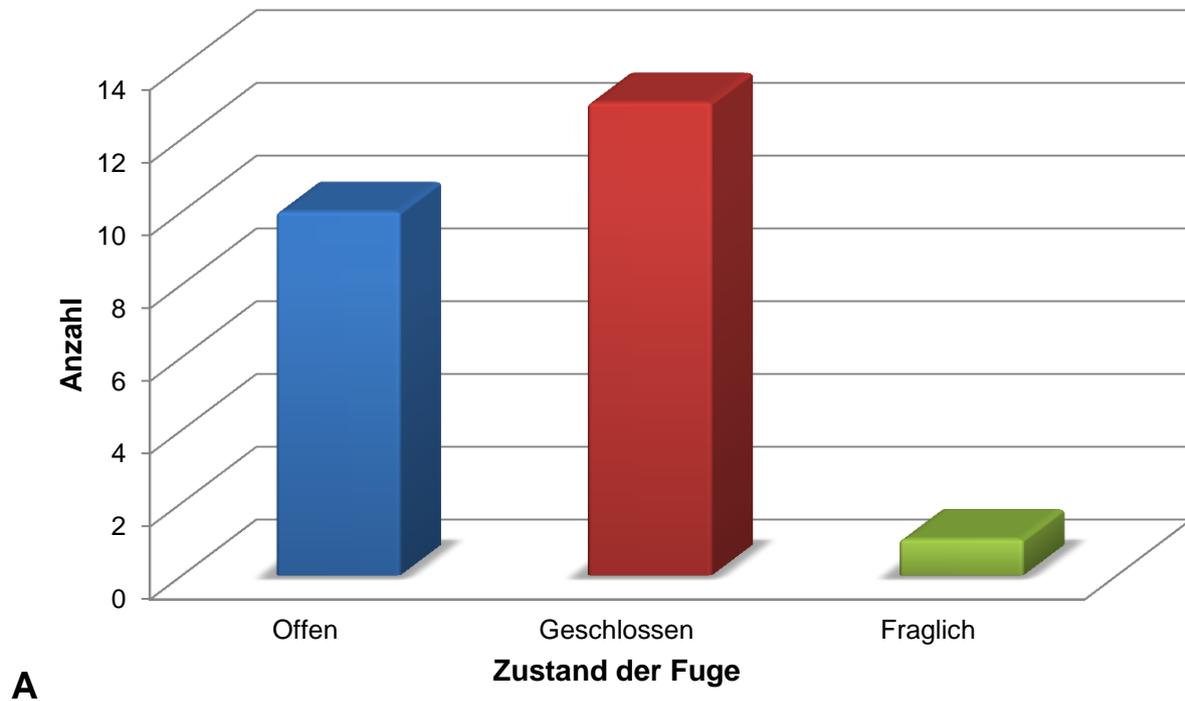


Abbildung 31: Darstellung des Fugenschlusses der Synchronodosis sphenoooccipitalis in Gruppe 2.
A: Säulendiagramm mit den absoluten Häufigkeiten des Fugenschlusses.
B: Kreisdiagramm mit den relativen Häufigkeiten des Fugenschlusses.

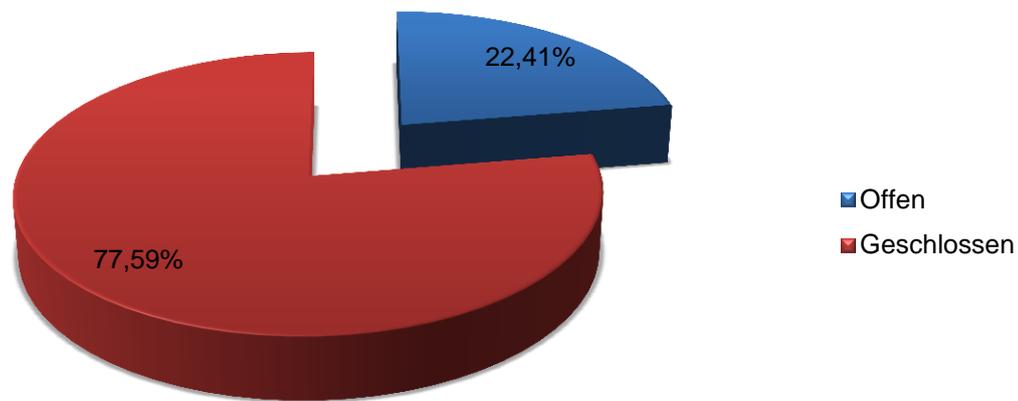
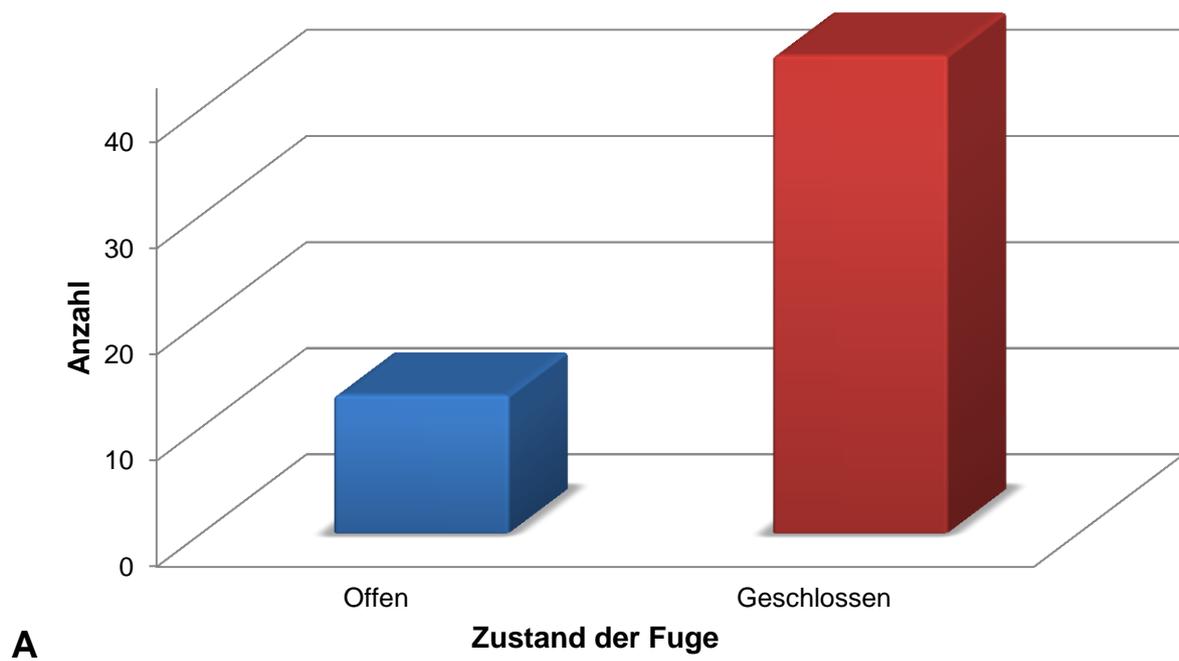


Abbildung 32: Darstellung des Fugenschlusses der Synchronodosis sphenoccipitalis in Gruppe 3.
A: Säulendiagramm mit den absoluten Häufigkeiten des Fugenschlusses.
B: Kreisdiagramm mit den relativen Häufigkeiten des Fugenschlusses.

4.4 Die multiple logistische Regression innerhalb der Gruppen

Zunächst wird durch die multiple logistische Regression ermittelt, ob eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Fugenschluss und den beiden Variablen Alter und Geschlecht innerhalb der drei Gruppen besteht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei der Synchrondrosis ethmospenoidalis kein signifikanter Einfluss des Geschlechts besteht. Die Variable Alter zeigt einzig bei den CKCS (Gruppe 3) eine statistisch signifikante Assoziation ($p = 0,023$) mit dem Fugenschluss (Tab. 2).

Die Ossifikation der Synchrondrosis sphenoccipitalis wird ebenfalls nicht signifikant vom Geschlecht beeinflusst. Das Alter ist bei den MCs ($p = 0,0003$) und den CKCS ($p = 0,036$) statistisch signifikant mit dem Fugenschluss assoziiert (Tab. 3).

	Einfluss Alter (p)	Einfluss Geschlecht (p)
Gruppe 1	0,57	0,68
Gruppe 2	0,076	1,00
Gruppe 3	<i>0,023</i>	1,00

Tabelle 2: Übersicht über die Wahrscheinlichkeiten (p) der Variablen Alter und Geschlecht auf den Fugenschluss der Synchrondrosis ethmospenoidalis in den einzelnen Gruppen. Die p-Werte der statistisch signifikanten Assoziationen sind kursiv gedruckt.

	Einfluss Alter (p)	Einfluss Geschlecht (p)
Gruppe 1	<i>0,0003</i>	0,42
Gruppe 2	0,11	0,66
Gruppe 3	<i>0,036</i>	0,66

Tabelle 3: Übersicht über die Wahrscheinlichkeiten (p) der Variablen Alter und Geschlecht auf den Fugenschluss der Synchrondrosis sphenoccipitalis in den einzelnen Gruppen. Die p-Werte der statistisch signifikanten Assoziationen sind kursiv gedruckt.

4.5 Die multiple logistische Regression zwischen den Gruppen

In einem zweiten Schritt wird der Effekt von Alter und Geschlecht auf den Fugenschluss im Vergleich zwischen den verschiedenen Gruppen untersucht.

Im Falle der Synchrondrosie ethmosphenoidalis tritt bei keiner der drei Variablen (Alter, Geschlecht, Gruppenzugehörigkeit) eine statistisch signifikante Assoziation auf.

Der Einfluss von Alter ($p = 0,0002$) und Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,0013$) auf den Fugenschluss der Synchrondrosie sphenoccipitalis ist statistisch signifikant. Dabei zeigt sich eine positive Korrelation zwischen Alter und Fugenschluss, d.h. die Wahrscheinlichkeit des Fugenschlusses steigt mit zunehmendem Alter an. Der niedrige p-Wert für die Gruppenzugehörigkeit zeigt, dass Unterschiede im Ossifikationszeitpunkt zwischen den verschiedenen Gruppen existieren. Das Geschlecht der Studienteilnehmer hingegen übt keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Ossifikation der Synchrondrosie sphenoccipitalis aus.

4.6 Paarweiser Gruppenvergleich mithilfe des Wald-Tests

Im letzten Schritt wird ein paarweiser Gruppenvergleich durchgeführt. Alle Gruppenvergleiche zeigen statistisch signifikante Unterschiede.

Der Vergleich von Gruppe 1 und 2 weist einen p-Wert von 0,016 auf. Der Gruppenvergleich zwischen mesozephalen Hunden und den CKCS ist mit einem $p < 0,0001$ hochsignifikant. Der p-Wert im Vergleich zwischen den brachyzephalen Rassen und den CKCS liegt bei 0,014. Diese p-Werte zeigen, dass der Unterschied zwischen den brachyzephalen Hunden und den CKCS größer ist, als zwischen den brachyzephalen und mesozephalen Rassen (Abb. 33).

In Abb. 33 ist abzulesen, dass der Fugenschluss im Mittel (mittlerer Zeitpunkt des Fugenschlusses = 0,5) mit einer Verzögerung von viereinhalb bis fünf Monaten zwischen den Gruppen eintritt. Die Verknöcherung setzt als erstes beim CKCS im 5. Lebensmonat ein, gefolgt von der BC-Gruppe mit 9,5 Monaten und schließlich den mesozephalen Hunden, bei denen die Ossifikation mit 13,5 Monaten eintritt.

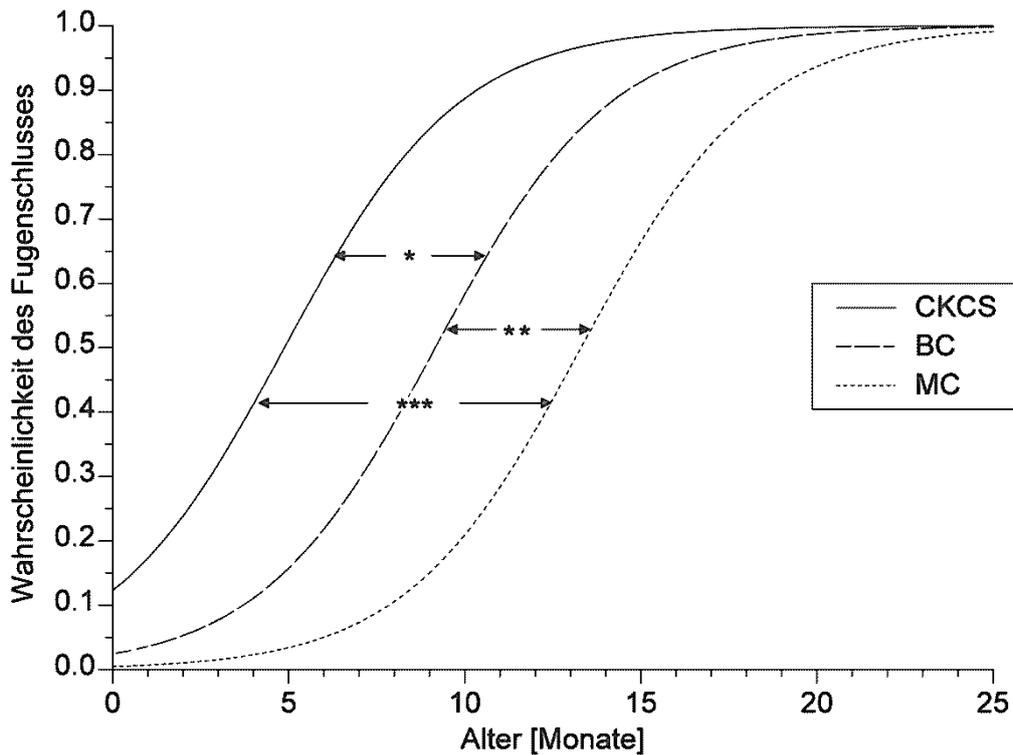


Abbildung 33: Logistische Regressionskurven, welche die Wahrscheinlichkeit des Fugenschlusses in Abhängigkeit des Alters für die drei Gruppen anzeigen. Es wird ein logistisches Modell angenommen, bei dem keine Wechselwirkung zwischen Alter und Gruppenzugehörigkeit besteht. Die mit Sternen markierten Abschnitte zwischen den einzelnen Kurven geben die statistische Signifikanz der Gruppenvergleiche an: * $p = 0,014$, ** $p = 0,016$, *** $p < 0,0001$. CKCS = Cavalier King Charles Spaniel; BC = Brachyzephalie Hunde; MC = Mesozephalie Hunde.

4.7 Ergebnisse der histologischen Untersuchung

In der histologischen Untersuchung der Synchrondrosie sphenoccipitalis zeigt sich eine offene wachstumsaktive Fuge (Abb. 34). Die Verwendung des histologischen Bildmaterials erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Veterinär-Pathologie der JLU Gießen.

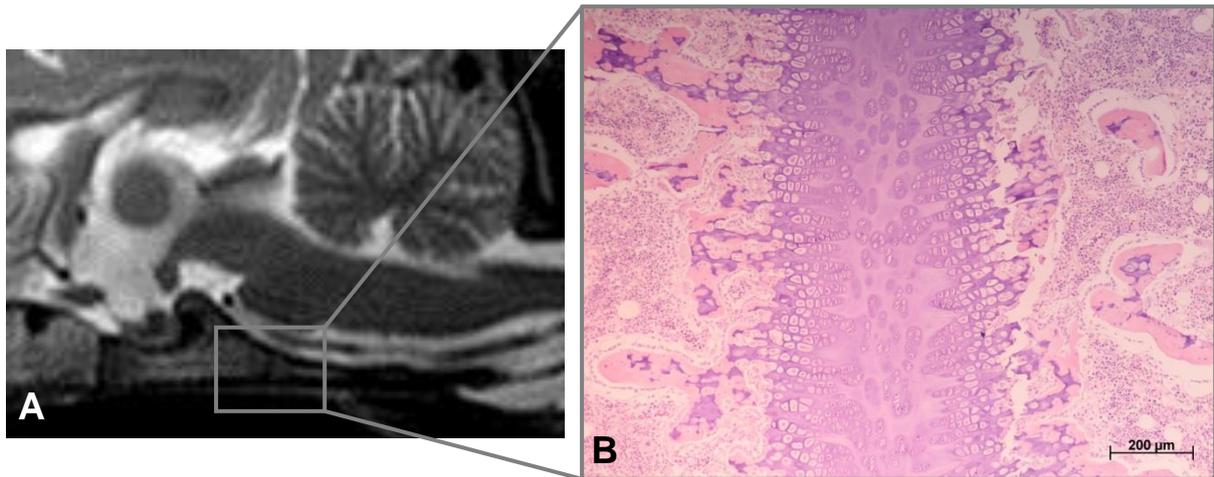


Abbildung 34: Vergleichende Darstellung der Synchondrosis sphenoccipitalis in Magnetresonanztomographie und Histologie. Abbildung A zeigt ein T2-gewichtetes midsagittales Schnittbild eines 8 Monate alten Golden Retrievers. Das graue Rechteck umrahmt die Synchondrosis sphenoccipitalis als hypointensen Bereich, der die Schädelbasis in der Vertikalen durchbricht und als offene Synchondrose gewertet wird.

Bei B ist ein histologischer Schnitt der Synchondrosis sphenoccipitalis in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung dargestellt. Das zentrale, basophile Band stellt die Zone des hyalinen Knorpels mit den verschiedenen Zonen des Knorpelwachstums dar. Institut für Veterinär-Pathologie, JLU Gießen.

In Abbildung 35 wird die aus Abbildung 34B bereits bekannte Wachstumsfuge im Detail dargestellt. Es zeigt sich ein zentrales Band von hyalinem Knorpel, welcher die Wachstumsfuge im engeren Sinne darstellt. Hierin befinden sich die verschiedenen Zonen des Knorpels, eingebettet in die extrazelluläre Matrix. Diese ist dem hyalinen Knorpel entsprechend blaß-bläulich-violett gefärbt und von homogener Textur. Bei der Beschreibung der verschiedenen Knorpelzonen, zeigt sich in der Medianen die Reservezone. Hier liegen die Knorpelzellen meist in Verbänden von zwei bis drei Zellen in einer horizontalen Orientierung vor. Die Form der Zellen ist längsoval. Es folgt zu beiden Seiten die Proliferationszone. Hier beginnen sich die Chondroblasten in der charakteristischen Säulenform in der Vertikalen anzuordnen. Zellform und –größe sind hier, teilungsbedingt, Schwankungen unterworfen. In der hypertrophen Zone findet eine Zunahme der Zellgröße statt. Die Zellen wirken blasig aufgetrieben und teilweise sind die in Auflösung begriffenen Zellkerne sichtbar. Somit lässt sich innerhalb der hyalinen Knorpelzone eine Zunahme der Zellgröße vom Zentrum nach lateral mit zunehmender vertikaler Organisation erkennen. Im Anschluss tritt die Zone der Verknöcherung mit dem Osteoid in Erscheinung, welches ein eosinophiles

Färbeverhalten zeigt. Schließlich folgt die Markhöhle mit dem aktiven, roten Knochenmark.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synchronrose eine bipolare Struktur aufweist. Zentral findet sich der hyaline Knorpel mit den verschiedenen Zonen. An den Knorpelrändern formiert sich neue Knochengrundsubstanz und die äußerste Schicht besteht aus Zellen der Markhöhle.



Abbildung 35: Histologischer Schnitt durch die Synchronrosis sphenoccipitalis in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die zentrale Zone hyalinen Knorpels (1-3) geht bilateral in die Verknöcherungszone (4) und die Markhöhle (5) über. 1: Reservezone; 2: Proliferationszone; 3: Zone des Blasenknorpels. Institut für Veterinär-Pathologie, JLU Gießen.

5 Diskussion

5.1 Indikation zur Bestimmung des Fugenschlusses der Synchronosen

Die Schädelbasis stellt das Fundament des gesamten Schädels dar. Sie dient dem dorsal aufliegenden Gehirn als Unterlage und bildet das Zentrum, um welches Schädeldach und Viscerocranium wachsen (LIEBERMAN et al., 2000). Das Längenwachstum des Schädels findet im Bereich der Basis cranii, und hier vornehmlich innerhalb der Synchronosis sphenoccipitalis, durch Vermehrung von Chondrozyten statt (POWELL und BRODIE, 1963). Im Vergleich zeigt sich, dass Calvaria und Schädelbasis unterschiedliche Wachstumseigenschaften aufweisen, denn die Größenausdehnung des Schädeldaches wird mechanisch, durch die Ausdehnung des wachsenden Gehirnes, stimuliert (OPPERMAN et al., 2005). Die Bedeutung der Schädelbasis für die Entwicklung des Gesichtsschädels wird schon früh in der Literatur hervorgehoben und in neueren Studien, basierend auf Untersuchungen im Tiermodell, bekräftigt (SCOTT, 1958; MA und LOZANOFF, 1999). Äußerlich ist diese Tatsache bei brachyzephalen Hunden erkennbar, die im Vergleich zu den mesozephalen Rassen eine veränderte Gesichtsmorphologie mit Prognathismus inferior, einen weit nach lateral ausladenden Arcus zygomaticus und frontal orientierte Orbitae aufweisen (ELLENBEREGER und BAUM, 1891; SEIFERLE, 1966; EVANS, 1993).

Während in der Humanmedizin detaillierte Angaben zum Fugenschluss, insbesondere der Synchronosis sphenoccipitalis, bestehen, liegen beim Hund bisher keine verlässlichen Angaben zum Ossifikationszeitpunkt der Synchronosen der Schädelbasis vor (SCOTT, 1958; POWELL und BRODIE, 1963; OKAMOTO et al., 1996). Die Angaben in der Literatur, die den Zeitpunkt der Ossifikation mit etwa einem Lebensjahr anführen, haben keine Studien als Grundlage, welche diese Tatsache belegen, sondern fußen lediglich auf Beobachtungen der Autoren (USSOW, 1901; STOCKARD, 1941).

Die Ursache der Brachyzephalie, welche bei vielen unserer Haushunderassen auftritt, wird in der Schädelbasis vermutet. Sachverhalte, die dafür sprechen, sind Indizes aus der Kraniometrie, wie beispielsweise der kraniale Index. Dieser Index setzt die maximale Länge des Neurocraniums mit seiner maximalen Breite ins Verhältnis. Hohe Werte korrelieren mit dem Brachyzephaliegrad und bedeuten eine

Verkürzung der Schädellängsachse, welche mit einer kompensatorischen Verbreiterung einhergeht (EVANS, 1993). Eine neuere Studie zeigt, dass beim CKCS, und insbesondere bei Individuen mit einer Syringomyelie, das Os basioccipitale verkürzt ist (CARRERA et al., 2009). Eine Tatsache, die die verminderte Längsausdehnung des Neurocraniums erklärt. Warum es zu dieser Verkürzung kommt, ist bisher nicht hinreichend geklärt. STOCKARD (1941) sieht eine Chondrodystrophie im Bereich der Synchronosen als Auslöser und HUBER und LÜPS (1968) vermuten aufgrund von Ergebnissen kranio-metrischer Messungen eine Hemmung des Längenwachstums im Bereich der Schädelbasis.

Zusammenfassend betrachtet zeigt sich, dass die verkürzte Schädellängsachse bei brachyzephalen Hunden schon lange bekannt ist und die Ursache in einer Wachstumshemmung der Schädelbasis vermutet wurde. Dennoch wurden beim Hund bisher keine Untersuchungen zum Ossifikationszeitpunkt der Synchronosen der Basis cranii durchgeführt, um diese Vermutung zu verifizieren. Eine Studie, welche den Fugenschluss der Wachstumsfugen der Schädelbasis untersucht, ist somit indiziert. Die Verfügbarkeit moderner bildgebender Verfahren bietet dabei den Vorteil, dass auf Tierversuche verzichtet werden kann und die Erkenntnisse am lebenden Individuum gewonnen werden können.

5.2 Erläuterungen zur Einteilung der Studiengruppen und zum Studiendesign

Die Studienteilnehmer wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die Gruppierung erfolgte anhand der Kopfform bei der Mesozephalen- und Brachyzephalen-Gruppe. Weiterhin wurden Tiere der Rasse CKCS separat gruppiert.

Bei brachyzephalen Hunden tritt eine Verkürzung der Ausdehnung der Schädellängsachse mit kompensatorischer Verbreiterung ein und das Neurocranium hat den dominierenden Anteil am Gesamtschädel. Im Gegensatz dazu ist bei Vertretern mesozephaler Rassen das Verhältnis zwischen Neuro- und Viscerocranium ausgewogen (BREHM et al., 1985). Da die aufgestellte Arbeitshypothese besagt, dass bei brachyzephalen Hunden die Ossifikation im Bereich der Synchronosen der Schädelbasis früher eintritt, ist die Gruppierung in eine Brachyzephalen- und eine Mesozephalen-Gruppe zwingend erforderlich, um Unterschiede im Zeitpunkt des Fugenschlusses zwischen den beiden Schädeltypen

aufzuzeigen.

Der CKCS gehört ebenfalls zu den Hunden, die eine brachycephale Kopfform aufweisen. Allerdings treten bei dieser Rasse zwei Besonderheiten auf, die eine gesonderte Gruppierung indizieren. Erstens zeigt sich beim CKCS eine extreme Form der Brachyzehalie. Im Vergleich zu anderen Brachycephalen ist der Schädel des CKCS extrem breit, was sich in einem signifikant erhöhten kranialen Index niederschlägt (SCHMIDT et al., 2011). Daneben ist die Chiari-ähnliche Malformation (CM) ein Erkrankungskomplex, der nur bei brachycephalen Hunden, mit einer deutlichen Häufung beim CKCS, auftritt (DEWEY et al., 2004). Somit erscheint eine gesonderte Gruppierung des CKCS angezeigt, um mögliche Unterschiede zu den anderen brachycephalen Rassen herauszustellen. Im Bezug auf die Pathogenese der Syringomyelie, welche häufig mit der CM vergesellschaftet ist, wäre eine Gruppierung der CKCS in Tiere mit und ohne Syringomyelie sinnvoll. Dennoch wurde auf eine weitere Unterteilung der CKCS-Gruppe verzichtet. In zahlreichen Studien zeigt sich, dass es sich bei der Syringomyelie um eine Erkrankung handelt, die erst mit zunehmendem Alter auftritt (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004; COUTURIER et al., 2008). Dadurch besteht die Gefahr, dass Tiere als frei von einer Syringomyelie beurteilt werden, diese aber mit einem maximalen Alter von 18 Monaten noch nicht ausgebildet haben und im Laufe des Lebens durchaus entwickeln können. Eine Berücksichtigung des Vorliegens einer Syringomyelie zu solch einem frühen Zeitpunkt führt zwangsläufig zu Fehlinterpretationen, weshalb diese Veränderung nicht berücksichtigt wurde.

Auf eine vierte Gruppe, welche aus Hunden dolichocephaler Rassen besteht, wurde verzichtet, da hierzu nur wenige Studienteilnehmer zur Verfügung gestanden hätten, was zu einer Verzerrung der Datenlage führen kann. Außerdem zeigt eine Studie von LÜPS und HUBER (1968), dass der Schädel des Barsois, welcher zu den dolichocephalen Rassen zählt, v. a. eine verminderte Schädelbreite aufweist. Der Eindruck der extremen Schädellänge wird demnach durch die verminderte Breite hervorgerufen. Somit scheinen die Wachstumsverhältnisse am Schädel der dolichocephalen Rassen eine weitere Sonderform darzustellen. Weiterhin war das Ziel der vorliegenden Studie, die Abweichungen im Rahmen der Brachyzehalie im Vergleich zum mesozephalen Typus, der der Wildform Wolf am nächsten steht, darzustellen.

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied im Ossifikationszeitpunkt der Synchronosis sphenoccipitalis zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Dies ist interessant im Hinblick darauf, dass es Unterschiede in der Morphologie des Os basioccipitale beim Hund gibt, welche die Zuordnung des Schädels zum entsprechenden Geschlecht ermöglichen. Auf der Ventralfläche des Os basioccipitale entsteht durch die Verbindung des Basions mit den beiden medialen Ausläufern der Foramina jugularia ein Dreieck, welches bei Rüden schmaler erscheint, als bei Hündinnen. Allerdings erfolgt die Auswertung lediglich an Schädeln, die von dolichocephalen Hunden stammen. Eine Aussage über die Verhältnisse bei den anderen beiden Schädeltypen ist damit nicht zu treffen (TROUGH et al., 1977).

Das Geschlechterverhältnis ist nicht in allen Gruppen ausgewogen. In der Mesozephalen-Gruppe dominiert das männliche Geschlecht, wohingegen in der CKCS-Gruppe vornehmlich weibliche Tiere vorkommen. In der Brachyzephalen-Gruppe ist das Geschlechterverhältnis ausgewogen. Jedoch zeigt sich in der multiplen logistischen Regression, dass die Variable „Geschlecht“ beim Hund in dieser Studie keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Fugenschlusses der Synchronosis sphenoccipitalis hat.

Beim Menschen existiert ein Unterschied im Zeitpunkt des Fugenschlusses zwischen Männern und Frauen. Bei weiblichen Individuen erfolgt die Ossifikation der Synchronosis sphenoccipitalis circa drei Jahre früher als bei männlichen Individuen, etwa mit dem Einsetzen der Pubertät (POWELL und BRODIE, 1963). Die aktuellen Ergebnisse sprechen dafür, dass beim Hund ein Wachstum der Schädelbasis auch nach Erlangen der Geschlechtsreife möglich ist, welche bei dieser Spezies zwischen dem siebten und zehnten Monat eintritt (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Aber auch das Wachstum des übrigen Skelettes reicht über den Zeitpunkt der Pubertät hinaus. Beispielsweise kann die proximale Humerusepiphyse bis zum 13. Lebensmonat offen bleiben (SUMNER-SMITH, 1966). Generell scheint die Ossifikation der caninen Epiphysenfugen vielmehr von der anatomischen Lokalisation und der Rasse abhängig zu sein, als von dem Geschlecht der Tiere (PFEIL und DeCAMP, 2009).

Untersuchungen an Mäusen zum Einfluss von Geschlechtshormonen auf den Fugenschluss zeigen, dass die Ossifikation der Epiphysenfugen bei diesen Tieren ebenfalls nicht mit der sexuellen Reife eintritt und die zeitlichen Abläufe während der

Ossifikation zwischen Menschen und anderen Säugern nicht übertragbar sind (NILSSON et al., 2005). Überdies scheinen die Synchondrosen der Schädelbasis weniger sensibel auf den Einfluss von Geschlechtshormonen während der Ossifikationsphase zu reagieren, als das Schädeldach (VERDONCK et al., 1998). Diesbezüglich sind Untersuchungen eines intrinsischen, genetisch determinierten Wachstums der Epiphysenfugen aufschlussreich. In einer Studie zur Transplantation von Epiphysenfugen bei Kaninchen beobachteten die Autoren, dass eine Transplantation zwischen Tieren verschiedenen Alters unproblematisch verläuft. Interessanterweise ist das Wachstumspotential der transplantierten Fugen vom Alter des Spenders und nicht vom Alter des Empfängers abhängig. Eine Beobachtung, welche die vermutete intrinsische Aktivität der Wachstumsfugen unterstreicht (STEVENS et al., 1999). Befunde, die diese Hypothese bestätigen, liefert eine Studie von GAFNI und Mitarbeitern (2001). Diese Arbeitsgruppe induziert bei Kaninchen experimentell einen Wachstumsstopp durch die Gabe von Dexamethason. Nach Beendigung der Dexamethasonapplikation zeigen die Epiphysenfugen eine verstärkte Aktivität im Sinne eines Aufholwachstums. Dabei treten eine Vergrößerung von Proliferationszone und hypertropher Zone sowie eine Zunahme der Gesamthöhe der Wachstumsfugen auf. Die Erklärung hierfür wird in dem Phänomen der Seneszenz vermutet. Der Terminus Seneszenz bezeichnet Alterungsprozesse, die durch die Beendigung des Zellteilungszyklus entstehen. Aktuelle Hypothesen machen hierfür v. a. die Schädigung der Telomere, welche für die Chromosomenreplikation essentiell sind, sowie oxidative Schäden verantwortlich (MARTIN und BUCKWALTER, 2002).

Die wenigen Angaben, die in der Literatur zum Ossifikationszeitpunkt der Wachstumsfugen der caninen Basis cranii bestehen, besagen, dass der Fugenschluss etwa mit dem 12. Lebensmonat eintritt (USSOW, 1901; STOCKARD, 1941). Diese Angaben beruhen jedoch nicht auf fundierten Studien und sind somit eher als Erfahrungswerte der jeweiligen Autoren zu interpretieren. Somit erscheint es sinnvoll ein größeres Zeitfenster zu betrachten, weshalb Tiere bis zum 18. Lebensmonat in die Studie eingingen. Rückblickend zeigt sich, dass auch dieses Zeitfenster zu klein bemessen war, da bei 77,61 % der mesozephalen Hunde, bei 41,67 % der brachyzephalen Hunde und bei 22,41 % der CKCS die Synchondrosis sphenoccipitalis offen war. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, dass diese Prozentzahlen jeweils für alle Studienteilnehmer der jeweiligen Gruppen gelten.

Schaut man die Studienteilnehmer an, bei denen die Fuge auch über den 12. Lebensmonat hinaus offen war (siehe Tab. 4-6 im Anhang), so zeigt sich, dass dies für 4 Tiere der Mesozephalen-Gruppe und jeweils für ein Tier der beiden anderen Gruppen zutrifft. Abgesehen davon scheint bei der Mehrzahl der Studienteilnehmer der Fugenschluss im Mittel zwischen dem fünften und 13. Lebensmonat einzutreten. Da es sich um eine Querschnittsstudie handelt, bei der jeder Studienteilnehmer nur einmalig bewertet wird, lässt sich der exakte Zeitpunkt des Fugenschlusses nicht bestimmen.

Die Gruppe der mesozephalen Hunde ist bezüglich der Zusammensetzung sehr heterogen. Dies bezieht sich sowohl auf die Rassenzusammensetzung als auch auf das Gewicht der einzelnen Studienteilnehmer. Generell ist festzustellen, dass mesozephalere Hunde größer sind als brachycephale (ALPAK et al., 2004). Im Hinblick darauf wäre es aufschlussreich gewesen, eine zusätzliche Gruppierung in Gewichtsklassen vorzunehmen. Die Berücksichtigung des Körpergewichts ist jedoch aus verschiedenen Gründen problematisch. Bei einer retrospektiven Studie liegt nicht immer das aktuelle Körpergewicht zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt vor. Überdies belegen neuere Studien zur Adipositas bei Hunden, dass diese Erkrankung eine Prävalenz zwischen 38,8 und 66,1 % in der Hundepopulation aufweist (COLLIARD et al., 2006; PEÑA et al., 2008). Dahingehend ist es von Interesse, dass beispielsweise bei allometrischen Untersuchungen der Gehirngröße keine Korrelation zum Körpergewicht, sondern nur zum fettfreien Körpergewicht besteht (SCHOENEMANN, 2004). Gehirn und Schädel sind als funktionelle, ontogenetische Einheit zu betrachten und beeinflussen sich gegenseitig (RICHTSMEIER et al., 2006). Aufgrund dessen erscheint es plausibel, dass eine kausale Beziehung zwischen Gehirngröße und fettfreier Körpermasse besteht und durch die gegenseitige Beeinflussung von Gehirn und Schädel auch Einfluss auf die Schädelentwicklung ausgeübt wird. Somit ist eine Gruppierung der Mesozephalen-Gruppe anhand des Körpergewichtes zwar wünschenswert, aufgrund der zuvor geschilderten Sachverhalte jedoch fehlerbehaftet, weshalb darauf verzichtet wurde. Eine Bestimmung der fettfreien Körpermasse könnte für weitere Studien interessant sein, da sich dieser Parameter in der Computertomographie mittels der sogenannten „Dual energy X-ray absorptimetry“ (DEXA) bestimmen lässt (BUELUND et al., 2011).

In die Mesozephalen-Gruppe wurden auch Mischlinge mitaufgenommen, wenn diese zweifelsfrei als mesozephal identifiziert werden konnten. Auf den magnetresonanztomographischen Schnittbildern lässt sich anhand der Konformation des Schädels, beispielsweise dem Verhältnis von Neuro- und Viscerocranium, erkennen, ob es sich um ein mesozephal Tier handelt (NICKEL et al., 2004a). Weiterhin ist die Gestalt des Gehirnes im Vergleich zwischen brachy- und mesozephalen Tieren abweichend. Bei brachyzephalen Hunden erfolgt eine Verlagerung des Bulbus olfactorius und der gesamten Longitudinalachse des Gehirnes nach ventral (ROBERTS et al., 2010). Außerdem verjüngt sich das Gehirn mit zunehmender Schädellänge nach rostral, wohingegen es bei brachyzephalen Rassen eine eher gedrungene, rundliche Gestalt aufweist (SEIFERLE, 1966).

Die Beurteilung des Fugenschlusses als offen oder geschlossen, ohne Zwischenstadium, wurde gewählt, da dies aufgrund anderer Untersuchungen als sinnvoll erscheint. Manche Quellen in der Literatur definieren bei der Auswertung des Fugenschlusses ein Zwischenstadium, das als „schließend“ bezeichnet wird, wenn erste Anzeichen der Ossifikation, beispielsweise von einzelnen Ossifikationszentren, auftreten (OKAMOTO et al., 1996; RAJWANI et al., 2002; SHIRLEY und JANTZ, 2011). Es stellt sich dabei die Frage nach der Konsequenz dieses Vorgehens, da eine Fuge, die erste Anzeichen der Ossifikation zeigt, nicht mehr als offen gewertet werden kann, da kein Längenwachstum mehr stattfindet (PRITCHARD et al., 1956).

Durch den retrospektiven Charakter der Studie ist es nicht möglich, dass ausschließlich gesunde Tiere einbezogen werden. Die Studienteilnehmer weisen zum Teil neurologische Erkrankungen, wie etwa Epilepsie oder ein Vestibularsyndrom auf. Auch Patienten mit nicht neurologischen Krankheitsbildern, etwa Otitiden, wurden in die Studie aufgenommen. Bei der Gruppe der CKCS ist die Detektion der Chiari-ähnlichen Malformation im Rahmen einer Zuchtuntersuchung vorgenommen worden.

Tiere, bei denen es in Anbetracht der Grunderkrankung zu einer potenziellen Beeinflussung der osseären Komponenten des Schädels kommen kann, wurden aus der Studie ausgeschlossen, um eine mögliche Verzerrung der Daten zu verhindern. Beispielsweise zeigt sich in einer Studie, dass Meningiome BMP 2 und 4 sezernieren und BMP-Rezeptoren (BMPR) exprimieren. Dadurch scheinen Meningiome ihr eigenes Wachstum autokrin regulieren zu können. Außerdem erklären diese Befunde

möglicherweise die Hyperostosen, welche in den an Meningiomen anliegenden Schädelbereichen beobachtet werden (JOHNSON et al., 2009). In Anbetracht dessen erscheint es möglich, dass BMP-sezernierende Meningiome das Schädelwachstum beeinflussen, da BMP an der Chondrozytendifferenzierung im Rahmen der enchondralen Ossifikation beteiligt ist (GRIMSRUD et al., 1999; SHUM et al., 2003).

5.3 Wahl der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren

Die Wahl der Magnetresonanztomographie als bildgebendes Verfahren zur Darstellung der Synchondrosen bietet diverse Vorteile, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Ältere Verfahren zur Darstellung der Synchondrosen sind mit zahlreichen Nachteilen behaftet. Die makroskopische Beurteilung der Synchondrosen, wie sie heute beispielsweise in der Forensik weiterhin von Interesse ist, ist aufgrund der retrospektiv angelegten Studie nicht realisierbar (SHIRLEY und JANTZ, 2011). Da die Untersuchung an Patienten der Klinik für Kleintiere, Chirurgie der JLU Gießen durchgeführt wurde, die als Haus- und Begleittiere dienen, ist es nicht möglich eine ausreichende Zahl von Studienobjekten zu erhalten, zudem verbietet es sich aus ethischen Gründen.

Die radiologische Darstellung der Synchondrosen ist fehlerbehaftet, da es zu Überlagerungen mit umliegenden Strukturen des Schädels kommen kann. Dies wiederum kann zu falsch-positiven bzw. falsch-negativen Bewertungen führen (NAKAMURA et al., 1999; JEFFERY, 2002).

Die Schnittbilddiagnostik verhindert durch die Darstellung einzelner Schichten die Problematik der Überlagerung und der Fehlinterpretation. In der Humanmedizin ist die Darstellung der Schädelbasis mittels CT oder MRT in den Fokus des Interesses gerückt, da der chirurgische Fortschritt den Zugang zu ehemals inoperablen Läsionen der Schädelbasis erlaubt (LAINE et al., 1990). Die Computertomographie wird dabei von einigen Autoren zur Beurteilung der Wachstumsfugen der Schädelbasis eingesetzt (OKAMOTO et al., 1996; NEMZEK et al., 2000; BASSED et al., 2010), da die knöchernen Strukturen hier besser als in der Magnetresonanztomographie beurteilt werden können (LAUBENBERGER und

LAUBENBERGER, 1999).

Vorteilhaft bei der Magnetresonanztomographie ist, dass diese ohne Röntgenstrahlung auskommt. Daher findet dieses Schnittbildverfahren in der Humanmedizin bereits beim Fetus Anwendung, um pränatal Anomalien des Gehirnes, wie beispielsweise einen Hydrozephalus oder die Dandy-Walker-Malformation, zu diagnostizieren (SCHIERLITZ et al., 2001).

Speziell im Rahmen der hier vorliegenden Studie erweist sich die Magnetresonanztomographie als adäquate Untersuchungsmethode, da die im Wachstum befindliche Schädelbasis nicht ausschließlich aus knöchernen Komponenten aufgebaut ist. An der Bildung der untersuchten Wachstumsfugen sind Komponenten aus hyalinem Knorpel, knöchernen Komponenten und die angrenzende Markhöhle mit rotem Knochenmark beteiligt (OPPERMAN et al., 2005).

Die hyaline Knorpelzone absorbiert Röntgenstrahlen schlecht, so dass die Darstellung der Synchronrose im CT unvollständig ist. Die Magnetresonanztomographie hingegen kann sowohl Knorpel als auch Knochen darstellen (JEFFERY, 2002).

In der vorliegenden Studie erscheinen offene, noch wachstumsaktive Fugen in der angewendeten T2-Wichtung als hypointense bis signallose Areale, die die Schädelbasis in der Vertikalen durchbrechen. Bei einigen Studienteilnehmern ist im Zentrum der hypointensen Zone ein schmaler Saum von erhöhter Signalintensität sichtbar. Das sich bilateral an die hypointensen Areale anschließende Gewebe ist von gemischter, vornehmlich erhöhter Signalintensität. Die Ossifikation der Fuge geht mit dem Verlust der hypointensen Areale einher. Eine Untersuchung der Synchronrosen der Schädelbasis beim Hund ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Die Ergebnisse aus humanmedizinischen Untersuchungen der Wachstumsfugen der Schädelbasis stimmen mit den hier beschriebenen Befunden überein. JEFFERY (2002) beschreibt das Erscheinungsbild der Wachstumsfugen der fetalen Schädelbasis in der T2-Wichtung. Eine Zone von intermediärer Signalintensität im Bereich des Knorpels grenzt an eine hypointense Zone im Bereich der osseären Komponenten. NAKAMURA und Mitarbeiter untersuchen 1996 die Synchronrosis sphenooctipalis bei 25 weiblichen Individuen ab einem Alter von acht Jahren bis ins Adultstadium. Die offene Synchronrose wird von den Autoren als eine Zone von geringer Signalintensität beschrieben, die senkrecht die Schädelbasis durchläuft und bilateral von signallosen Zonen flankiert wird. Ebendieses

Erscheinungsbild weisen NAKAMURA et al. (1999) auch bei Makaken nach. Insgesamt existieren wenige Untersuchungen zu den Synchronosen der Schädelbasis mithilfe der Magnetresonanztomographie. Untersuchungen an den Wachstumsfugen der Wirbel, welche sich zwischen Wirbelkörper und Arcus vertebrae befinden, identifizieren diese gleichermaßen als hypointense bis signallose Zonen im geöffneten Zustand (YAMAZAKI et al., 1998; RAJWANI et al., 2002 und 2005; ZHANG et al., 2009).

Das Erscheinungsbild der Synchronosen in der Magnetresonanztomographie wird in den genannten Veröffentlichungen zu dieser Thematik diskutiert. Bezüglich der Verwendung von T1- und T2-Wichtung existieren unterschiedliche Meinungen. Die T2-Wichtung wird in einer der Studien zur Darstellung der Schädelbasis bevorzugt, da sie einen guten Kontrast zwischen dem flüssigkeitsgefüllten Liquorraum und der endokraniellen Oberfläche der Basis cranii bietet (JEFFERY, 2002). Dieser Sachverhalt zeigt sich ebenfalls in der hier vorliegenden Studie, weshalb T2-gewichtete Aufnahmen zur Auswertung verwendet wurden.

Im nun folgenden Abschnitt soll das Erscheinungsbild der verschiedenen Bestandteile der Synchronose näher erläutert werden.

Das Signalverhalten von hyalinem Knorpel in der Magnetresonanztomographie ist bisher nicht hinreichend geklärt. In der Literatur wird hauptsächlich das Erscheinungsbild des Gelenkknorpels anhand des histologischen Aufbaues erörtert. Der Gelenkknorpel besteht in der T2-gewichteten Sequenz aus drei Lagen. Dabei wird eine zentrale, hyperintense Zone von zwei hypointensen Lagen flankiert. Die Anordnung der Kollagenfasern in den verschiedenen Zonen des Gelenkknorpels wird als Ursache für das Signalverhalten gesehen. So besitzen organisiert vorliegende Kollagenfasern eine kürzere T2-Relaxationszeit als ungeordnete Faserbündel. Die Anordnung der kollagenen Fasern zum externen Magnetfeld beeinflusst ebenfalls die Signalintensität. Fasern, die in einem Winkel von 55° zum äußeren Magnetfeld verlaufen, zeigen ein hyperintensives Signalverhalten. Dieses Phänomen wird als „magic angle“-Effekt bezeichnet (EDELMAN et al., 2006). Problematisch bei dieser Interpretation ist, dass der Gelenkknorpel nicht drei, sondern vier Schichten besitzt. UHL und Kollegen (1998) können die histologische Struktur nicht mit dem Erscheinungsbild in der Magnetresonanztomographie in Einklang bringen. Weiterhin kommt der „magic-angle“-Effekt in den magnetresonanztomographischen Bildern dieser Studie als Ursache für mögliche Artefakte nicht in Frage, da der Effekt

ausschließlich in Sequenzen mit einer kurzen Echozeit, wie etwa der T1-Wichtung, auftritt (EDELMAN et al., 2006; WESTBROOK et al., 2011).

Bei dem Versuch das magnetresonanztomographische Erscheinungsbild der Synchronrosen zu erklären, besteht zusätzlich die Problematik, dass dieser Knorpel nicht dem Aufbau des Gelenkknorpels in Schichten entspricht. Die Epiphysenfugen und auch die Synchronrosen der Schädelbasis besitzen eine dreigeteilte Gliederung, bestehend aus Reservezone, Proliferationszone und hypertropher Zone. Der Gelenkknorpel hingegen ist aus vier Zonen aufgebaut. Die zur Artikulationsfläche ausgerichtete Tangentialfaserzone wird in Richtung der Diaphyse von Übergangs-, Radiär- und Mineralisationszone gefolgt. Die verschiedenen Zonen sind durch Unterschiede in Verlauf und Anordnung der kollagenen Fasern gegeben (SALOMON et al., 2005).

In der vorliegenden Studie konnte beobachtet werden, dass die offenen Synchronrosen ein hypointenses bis signalloses Erscheinungsbild zeigen. Dabei ist zu vermuten, dass die signallosen Bereiche ossifizierten Arealen entsprechen, da mineralisierter Knochen eine schnelle Relaxation des MRT-Signals bewirkt (JEFFERY, 2002). Der hyaline Knorpel an sich könnte in Form des bei manchen Patienten auftretenden, hyperintensiven Saumes sichtbar sein. Knorpelgewebe weist einen hohen Wassergehalt auf (bis zu 70 %), weshalb ein intermediäres bis hyperintenses Signal zu erwarten ist (KÖNIG und LIEBICH, 2005; EDELMAN et al., 2006). Möglicherweise ist die hyaline Knorpelzone aufgrund von Artefakten nicht immer sichtbar. Dafür werden u. a. Partialvolumeneffekte als mögliche Ursache gesehen (UHL et al., 1998). Partialvolumeneffekte entstehen, wenn ein Voxel zwei oder mehr Arten von Gewebe enthält. Das sichtbare Signal entspricht dann der Summe der Signalintensitäten der verschiedenen Gewebe (McROBBIE et al., 2007). Dafür spricht, dass die Signalintensität der Fugen in den meisten Fällen der vorliegenden Studie hypointens, jedoch nicht signallos, erscheinen. Das hypointense Signalverhalten könnte demnach aus der Summation des signallosen Knochens und der hyperintensiven Fuge entstehen.

Ein weiteres Artefakt, welches bei der ohnehin schon anspruchsvollen Darstellung des Knorpels mittels MRT, beschrieben wird, ist das Trunkationsartefakt (REISER und SEMMLER, 2002). Trunkationsartefakte entstehen durch eine zu geringe Abtastung des k-Raumes, so dass die Grenzen von hyper- und hypointensen Geweben nicht korrekt in dem entstehenden Bild wiedergegeben werden. Die

Artefakte erscheinen als abwechselnd hypo- und hyperintense, nebeneinander auftretende Linien (WESTBROOK et al., 2011). Dieses Erscheinungsbild konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht beobachtet werden, so dass das Auftreten von Trunktionsartefakten als Erklärung für das magnetresonanztomographische Erscheinungsbild der Synchronrosen nicht plausibel ist.

Eine eindeutige Korrelation von Magnetresonanztomographie und dem realen Aufbau der Synchronrosen scheint demnach nicht möglich. Dennoch erweist sich die Magnetresonanztomographie als adäquates Verfahren zur Beurteilung des Fugenschlusses. Belege dafür liefern auf histologischen Untersuchungen basierende Studien, die sowohl für den Bereich der Schädelbasis (NAKAMURA et al., 1999), als auch für die Synchronrosen der Wirbel (RAJWANI et al., 2005) vorliegen. Die histologische Untersuchung der Synchronrosis sphenoccipitalis eines Teilnehmers der vorliegenden Studie bestätigt die Ergebnisse der zuvor genannten Arbeiten erstmals auch für den Hund, wobei eine so geringe Fallzahl der Validierung durch weitere Untersuchungen bedarf.

Die angrenzende Markhöhle zeigt sich von unregelmäßiger Signalintensität, wobei ein hyperintenses Signalverhalten dominierend ist. Das Signalverhalten der Markhöhle bietet den Vorteil, dass die hypointensen Fugen in ihrer Sichtbarkeit weiter akzentuiert werden. In der Literatur wird bei magnetresonanztomographischen Untersuchungen des Knochenmarks beim Hund ein ähnliches Signalverhalten wie in der vorliegenden Studie beobachtet. Lediglich im Bereich der Femura werden Zonen mit ausschließlich hyperintensem Signal beobachtet (ARMBRUST et al., 2004). Die Markhöhle der Studienteilnehmer, mit einem Alter bis zum 18. Lebensmonat, weist das für Jungtiere typische rote Knochenmark auf. Dieses ist gekennzeichnet durch eine Hyperzellularität mit einem Fettanteil von unter 25 %. Mit zunehmendem Alter verschwinden die erythroiden Vorläuferzellen und das rote Knochenmark wird durch gelbes Knochenmark ersetzt, welches sich durch einen Fettgehalt von über 75 % auszeichnet (RASKIN, 2003).

Die Hyperzellularität beim Jungtier erklärt das hyperintense Signal. Da insgesamt betrachtet jedoch ein unregelmäßiges Signalverhalten beobachtet wird, reicht dieser Erklärungsansatz nicht aus. Rotes Knochenmark ist durchsetzt von zahlreichen Blutgefäßen, die an der Bildung eines sinusoidalen Systems beteiligt sind (RASKIN, 2003). Das in den Erythrozyten enthaltene Eisen besitzt eine hohe Suszeptibilität, d. h. die Eisenatome werden gegenüber den anderen, umgebenden Atomen, sehr

stark magnetisiert. Der unterschiedliche Magnetisierungsgrad der verschiedenen Gewebetypen verursacht eine Dephasierung der Spins, die letztendlich in einem Signalverlust resultiert (McROBBIE et al., 2007; WESTBROOK et al., 2011).

5.4 Bedeutung der Ergebnisse für die Pathogenese der CM

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es beim CKCS zu einer signifikant verfrühten Ossifikation der Synchondrosis sphenoccipitalis im Vergleich zu mesozephalen Hunden und auch im Vergleich zu anderen Vertretern barchyzephaler Rassen kommt. Dies erklärt die Ergebnisse einer Studie von CARRERA und Kollegen (2009), in der beim CKCS ein signifikant verkürztes Os basioccipitale auftritt. Auch die Tatsache, dass der CKCS einen extrem kurzen und breiten Schädel besitzt, was sich in einem hohen kranialen Index niederschlägt, wird dadurch erklärt (SCHMIDT et al., 2011). Durch die verfrühte Ossifikation der Wachstumsfuge zwischen Os basioccipitale und Os basisphenoidale ist die Längenausdehnung des Schädels vermindert. Die Druckkräfte, welche das wachsende Gehirn ausübt, müssen durch ein kompensatorisches Wachstum zu den Seiten hin ausgeglichen werden, was eine Verbreiterung von Schädelbasis und Calvaria induziert (DYE und KINDER, 1934).

Eine Minderentwicklung des Os basioccipitale wird ebenfalls in der Humanmedizin beobachtet. NOUDEL et al. (2009) weisen bei Patienten mit einer Chiari-Malformation Typ I eine signifikante Längenreduktion des Os basioccipitale im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nach. Die Größen von Os supraoccipitale, Foramen magnum sowie den enthaltenen Parenchymanteilen (Hirnstamm und Cerebellum) sind unverändert zur Vergleichsgruppe. Zuvor ist eine reduzierte Clivuslänge durch VEGA und Kollegen beobachtet worden, welche mit einer Volumenreduktion der Fossa posterior einhergeht (VEGA et al., 1990).

Eine andere Untersuchung zeigt, dass die Längenreduktion des Os basioccipitale nur bei Patienten mit gleichzeitiger basilarer Invagination vorliegt. Die übrigen Patienten, bei denen ausschließlich die Chiari-Malformation auftritt, weisen verkleinerte Volumina von Os exoccipitale und Os supraoccipitale auf (NISHIKAWA et al., 1997). Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Beobachtungen von NOUDEL et al. (2009) und VEGA et al. (1990).

Trotz der unterschiedlichen Ergebnisse der drei aufgeführten Studien ist ihnen gemein, dass alle eine Hypoplasie des Os occipitale, wenn auch in unterschiedlichen Anteilen, bei der Chiari-Malformation feststellen. Beim CKCS ist trotz der reduzierten Länge des Os basioccipitale insgesamt ein unverändertes Volumen des gesamten Os occipitale zu beobachten (SCHMIDT et al., 2012a). Passend zu diesen Ergebnissen zeigt sich, dass beim CKCS das Volumen der Fossa cranii caudalis nicht vermindert ist (SCHMIDT et al., 2009), wohingegen dies beim Menschen der Fall ist (VEGA et al., 1990).

Die Längenreduktion des Os basioccipitale beim CKCS, welche durch die verfrühte Ossifikation der Synchondrosis sphenoccipitalis erklärbar ist, verursacht bekanntermaßen aber keine Volumenreduktion der hinteren Schädelgrube. Daher stellt sich die Frage, wie sich der verfrühte Fugenschluss auf die Pathogenese der CM beim CKCS auswirkt.

Relevante Erklärungsansätze finden sich in humanmedizinischen Studien über die Pathomechanismen bei Kraniosynostosen. Hierbei kommt es zur verfrühten Ossifikation der Suturen des Schädeldaches. Dabei können einzelne Suturen betroffen sein und man spricht von einer einfachen Kraniosynostose. Daneben treten komplexe Synostosen auf, bei denen mehrere Suturen betroffen sind und auch morphologische, den Gesichtsschädel betreffende Veränderungen, vorliegen. Hier sind als Beispiele Crouzon-, Apert- oder Pfeiffer-Syndrom zu nennen (RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005).

Kraniosynostosen sind teilweise mit dem Auftreten einer Chiari-Malformation vergesellschaftet. Auffällig dabei ist, dass die Chiari-Malformation hier nicht von Geburt an auftritt, sondern sich parallel mit einem verfrühten Fugenschluss von Suturen und Synchondrosen entwickelt (CINALLI et al., 2005). Die Inzidenz einer Herniation der Kleinhirntonsillen liegt beim Crouzon-Syndrom bei ca. 70 %. Bei diesem Syndrom kommt es zu einem verfrühten Schluss von Sutura sagittalis und Sutura lambdoidea. Durch den verfrühten Fugenschluss, besonders der Lambdanaht, aber auch der Synchondrosen der Schädelbasis, entsteht ein Missverhältnis im Wachstum von hinterer Schädelgrube und Cerebellum, was das Risiko einer Chiari-Malformation erhöht (CINALLI et al., 1995). Außerdem wird vermutet, dass der verfrühte Schluss der Suturen auch zu Veränderungen im Wachstumsmuster von Schädelbasis und Viscerocranium führt (RICHTSMEIER und DeLEON, 2009). CHEVERUD und Mitarbeiter (1992) untersuchen Schädel von

indigenen Völkern Nord- und Südamerikas in Sammlungen von Museen, bei denen das Wachstum der Calvaria artifiziell durch Anbringen von Seilen oder Brettern am Schädel verändert wurde. Die entstehende Einschränkung des Längenwachstums am Schädeldach führt zur Expansion in mediolateraler Richtung, sowohl im Bereich der Schädelbasis als auch im Bereich des Viscerocraniums.

Computertomographische, morphometrische Untersuchungen bei Kraniosynostosepatienten, in denen prä- und postoperative Befunde miteinander verglichen werden, zeigen, dass die Veränderungen der Schädelbasis spezifisch für die verschiedenen Kraniosynostosen sind und postoperativ eine Normalisierung der Schädelbasismorphologie eintritt (MARSH und VANNIER, 1986; PERLYN et al., 2001). Experimentelle Studien im Tiermodell liefern vergleichbare Ergebnisse. BURROWS et al. (1999) induzieren bei Kaninchen chirurgisch eine Kraniosynostose der Sutura coronalis mit dem Resultat einer reduzierten Ausdehnung der Schädellängsachse. Das Anbringen einer Cerclage um den Uterus gravidar Mäuse soll bei den Nachkommen eine Einschränkung im Wachstum des Schädeldaches herbeiführen, welche die Bedingungen einer Kraniosynostose simulieren. Begleitend wird eine Apoptose der Chondrozyten in der Synchronosis sphenoccipitalis beobachtet und die Ossifikation der Fuge tritt verfrüht ein (SMARTT et al., 2005). Ältere Studien favorisieren den umgekehrten Weg, also eine primäre Störung in der Entwicklung der Schädelbasis mit sekundär auftretender Kraniosynostose (MOSS, 1959).

Ob die primäre Ursache nun auf Schädelbasisebene oder dorsal davon, in den Suturen der Calvaria liegt, konnte bisher nicht abschließend geklärt werden. In der vorliegenden Studie sind die Suturen in den Standardaufnahmen nicht zwingend zuverlässig erkennbar. Damit ist retrospektiv keine Beurteilung möglich.

Unabhängig davon scheint die Schädelbasis gegenüber Veränderungen des kraniofazialen Komplexes resistenter zu sein, als Calvaria und Viscerocranium. Dies erscheint sinnvoll, da die Schädelbasis wichtige integrative Funktionen am Schädel innehat und u. a. dem Schutz neurovaskulärer Strukturen dient (RICHTSMEIER und DeLEON, 2009). Die Betrachtung der aufgeführten Studien zeigt, dass die einzelnen Komponenten des Schädels und die hierin auftretenden Pathologien nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Ebenso muss der Einfluss des wachsenden Gehirns auf die Schädelentwicklung und -morphologie berücksichtigt werden (RICHTSMEIER et al., 2006).

Außerdem ist bisher wenig über die regulatorischen Mechanismen und die Kommunikation zwischen Schädelbasis, Schädeldach und Gehirn bekannt. Obwohl sich die Synchronosen und die Suturen in ihrem Aufbau und ihrer histologischen Zusammensetzung unterscheiden, scheinen die Reifungs- und Ossifikationsvorgänge ähnlich zu sein. Mutationen, welche die Familie der Fibroblastenwachstumsfaktoren betreffen, bedingen Ossifikationsstörungen von Schädelbasis und Schädeldach. Defekte des Fibroblast Growth Factor-Rezeptor 2 (FGFR2) verursachen eine Ossifikationsstörung in den Synchronosen der Schädelbasis (ESWARAKUMAR et al., 2002). Gleichzeitig treten Mutationen des FGFR2 bei den komplexen Kraniosynostosen Pfeiffer- und Apert-Syndrom auf (BRITTO et al., 2001).

Vitamin A verursacht eine verstärkte Expression von alkalischer Phosphatase und induziert eine verstärkte Kalziumakkumulation. Dadurch begünstigt dieses Vitamin die Reifung und Kalzifizierung von Chondrozyten im Rahmen der enchondralen Ossifikation (IWAMOTO et al., 1993). Ebendiesen Effekt übt Vitamin A auch in Zellkulturen aus, welche aus den Suturen von Mäusen gewonnen wurden. Supplementierung von Vitamin A führt in den Zellkulturen ebenfalls zu einer erhöhten Expression der alkalischen Phosphatase (JAMES et al., 2010). Weiterhin sind Störungen in der enzymatischen Umsetzung von Vitamin A an der Entstehung von Kraniosynostosen beteiligt (LAUE et al., 2011). Eine während der Gravidität experimentell induzierte Hypervitaminose A führt bei Goldhamstern zu einer Minderentwicklung der hinteren Schädelgrube, einhergehend mit einer Hypoplasie des Os basioccipitale, die der Chiari-Malformation Typ I entspricht (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981).

Insgesamt ist zu vermuten, dass die verfrühte Ossifikation der Synchronosis spenooccipitalis beim CKCS mit der Pathogenese der Chiari-ähnlichen Malformation in Verbindung steht, auch wenn die hier vorliegenden Ergebnisse dies lediglich implizieren, ohne den genauen Zusammenhang erklären zu können. Morphometrische und tierexperimentelle Studien verdeutlichen, dass die Veränderungen an einer der Schädelkomponenten nicht isoliert betrachtet werden dürfen. Für die Erforschung der Pathomechanismen der CM des CKCS bedeutet dies, dass in Zukunft auch Untersuchungen der Wachstumsfugen der Calvaria beim Haushund durchgeführt werden müssen, um mögliche Veränderungen im Vergleich zu mesozephalen und ggf. anderen brachycephalen Rassen aufzudecken. Die

dadurch gewonnenen Erkenntnisse können zur Klärung der Pathogenese der CM als multifaktorielles Geschehen beitragen.

5.5 Bedeutung der Ergebnisse für die Pathogenese der Syringomyelie

Ein neuerer Ansatz in der Forschung zur Pathogenese der Syringomyelie ist im Zusammenhang mit der genannten Verbreiterung der Schädelbasis des CKCS, die das Resultat der verfrühten Ossifikation der Synchronosis sphenoccipitalis ist, von Interesse.

Zahlreiche Studien suchen nach Merkmalen, die mit dem Auftreten einer Syringomyelie beim CKCS korrelieren. Dabei zeigt sich, dass weder der Grad der cerebellären Herniation noch das Volumen der Fossa cranii caudalis mit der Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Syringomyelie korrelieren (LU et al., 2003; CROSS et al., 2009). Ein turbulenter Liquorfluss scheint jedoch mit der Entwicklung der Syringomyelie vergesellschaftet zu sein (RUSBRIDGE et al., 2006).

SCHMIDT et al. (2012b) zeigen, dass es beim CKCS, und hier insbesondere bei Individuen mit einer Syringomyelie, zu einer Volumenreduktion der Foramina jugularia kommt. In den Foramina jugularia verläuft ein venöser Blutleiter, der Sinus sigmoideus, über den der Großteil des venösen Abflusses aus der Schädelhöhle erfolgt (NICKEL et al., 2004b). Beim Menschen ist bekannt, dass die daraus resultierende venöse Hypertension zu einer Minderung der Absorptionsrate des Liquor cerebrospinalis an den Granulationes arachnoidales führt und eine Akkumulation von Liquor cerebrospinalis im Ventrikelsystem bedingt (MORITANI et al., 2006).

Dieser Ansatz begründet, warum Menschen mit geringgradiger oder abwesender Kleinhirnherniation trotzdem die für die Chiari-Malformation typischen Symptome zeigen (SEKULA et al., 2005). In der Veterinärmedizin wird bei Hunden der Rasse Griffon Bruxellois eine Syringomyelie diagnostiziert, obwohl keine CM, sprich keine Verlegung des Foramen magnum durch eine Kleinhirnherniation, vorliegt (RUSBRIDGE et al., 2009).

Zudem erklärt sich durch die Abflussminderung des Liquors der erhöhte intrakranielle Druck bei Patienten mit Achondroplasie, in dessen Folge Ventrikulomegalie oder Hydrozephalus beobachtet werden (GORDON, 2000; FERNANDEZ et al., 2009).

CKCS mit einer Syringomyelie besitzen größere Ventrikel, als Hunde ohne flüssigkeitsgefüllte Kavitäten im Rückenmark. Es besteht eine positive Korrelation zwischen Breite der Syringomyelie und Ventrikelgröße. Die Autoren der Studie, welche diesen Sachverhalt aufzeigt, vermuten eine erhöhte Parenchymmenge, welche zusätzlich den intrakraniellen Druck steigert (DRIVER et al., 2010b).

Abschließend lässt sich sagen, dass die signifikant verfrühte Ossifikation der Synchrondrosis sphenoccipitalis beim CKCS die kompensatorische Verbreiterung des Schädels erklärt. Als Konsequenz dieser vergrößerten Breite tritt eine Einengung der Foramina jugularia ein, die über die zuvor erläuterten Mechanismen an der Formation der Syringomyelie beteiligt ist. Im Hinblick auf therapeutische Maßnahmen ist das Wissen um die Ursache der Syringomyelie von imenser Bedeutung.

5.6 Bedeutung der Ergebnisse für die Entstehung der Brachycephalie

In der vorliegenden Studie wird erstmals der Zeitpunkt der Ossifikation der Synchrondrosis sphenoccipitalis am Schädel des Hundes untersucht. Dabei zeigen sich bedeutende Unterschiede zwischen den verschiedenen Schädeltypen. Der Fugenschluss erfolgt bei brachyzephalen Hunden zu einem signifikant früheren Zeitpunkt als bei mesozephalen Hunden. Den vorliegenden Ergebnissen nach tritt der Fugenschluss im Mittel zwischen dem fünften Lebensmonat beim CKCS und dem 13. Lebensmonat bei mesozephalen Hunden ein. Etwa in der Mitte dieses Zeitfensters manifestiert sich die Ossifikation der Synchrondrosis sphenoccipitalis bei brachyzephalen Rassen. Diese Angaben widerlegen somit die bisher geltenden Literaturangaben (USSOW, 1901; STOCKARD, 1941) und weisen erstmals einen Unterschied im Ossifikationszeitpunkt zwischen den verschiedenen Schädeltypen nach.

Die Synchrondrosis sphenoccipitalis ist entscheidend für das Längenwachstum des Schädels (MAO und NAH, 2004). Damit untermauern die vorliegenden Ergebnisse die Beobachtungen aus morphometrischen Studien, die eine verkürzte Ausdehnung der Schädellängsachse sowie eine kompensatorische Verbreiterung des Schädels bei brachyzephalen Hunden beschreiben (HUBER und LÜPS, 1968; BREHM et al., 1985; EVANS, 1993) und lokalisieren als einen Ort dieser Veränderungen die Synchrondrosis sphenoccipitalis.

Eine Ursache für den verfrühten Fugenschluss lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen jedoch nicht ableiten.

MONTAVON (2000) vermutet als Ursache des nun bewiesenen und schon lange angenommenen, verfrühten Fugenschlusses bei brachyzephalen Hunden eine lokale Form der Achondroplasie im Bereich der Wachstumsfugen der Schädelbasis. Beim Menschen führen Mutationen des Fibroblastenwachstumsfaktor-Rezeptors 3 (FGFR 3) zu achondroplastischen Veränderungen. Eine Analyse der DNS-Sequenz des FGFR3 bei verschiedenen Hunderassen, u. a. Dackel, Basset und deutscher Schäferhund, widerlegt dies als mögliche Ursache beim Hund (MARTINEZ et al., 2000). Da FGFR3 für das Wachstum aller enchondral ossifizierenden Knochen verantwortlich ist, wird dieser Rezeptor auch in den Epiphysenfugen der langen Röhrenknochen gefunden. Hunde zeigen nicht nur eine starke Variation der Schädelformen, sondern auch der Körpergröße. Die genetische Sequenz des FGFR3 bei Hunden verschiedener Größen ist untersucht worden. Dabei zeigt sich, dass das Gen, welches für den FGFR3 kodiert keine Sequenzunterschiede bei Hunden verschiedener Körpergröße aufweist und über die verschiedenen Größenstufen konserviert ist (SMITH et al., 2008). Allerdings sind noch weitere FGFs an der Entstehung der Achondroplasie beteiligt. Als Beispiel sei hier FGF 18 genannt. Dessen fehlende Expression führt bei Knockout-Mäusen zu den gleichen Veränderungen, die auch bei Abwesenheit von FGFR3 zu beobachten sind (LIU et al., 2002).

Neben der Achondroplasie vermutet schon STOCKARD (1941) einen ateliotischen Zwergenwuchs für manche der brachyzephalen Rassen, etwa den Chihuahua. SCHOENEBECK et al. (2012) detektieren bei brachyzephalen Hunden eine Punktmutation des Bone Morphogenetic Protein 3 (BMP3), welches für die Chondrozytendifferenzierung in den Wachstumsfugen wichtig ist. Interessanterweise kommt diese Mutation sowohl bei kleinen, als auch bei großen brachyzephalen Rassen vor, was ebenfalls in anderen, genetischen Untersuchungen zur Brachyzephalie des Hundes festgestellt wurde (BANNASCH et al., 2010; BOYKO et al., 2010). Generell sind brachyzephale Rassen von kleinerem Wuchs als mesozephale Hunde (ALPAK et al., 2004). Es existieren aber Ausnahmen, wie beispielsweise Dackel oder Boxer, bei denen diese Korrelation zwischen Körpergröße und Kopfform nicht gilt. Die Ursache, warum diese achondroplastischen Veränderungen bei manchen Rassen im Bereich des Schädels, nicht aber im Bereich

des Gliedmaßenskeletts und umgekehrt wirken, ist nicht bekannt. Korrelate finden sich in der Humanmedizin. Beispielsweise ist bei den einfachen Kraniosynostosen nur eine der Schädelnähte betroffen, obwohl alle Suturen eine identische Zusammensetzung aufweisen. Des Weiteren treten bei manchen komplexen Kraniosynostosen, etwa dem Crouzon-Syndrom, isolierte Veränderungen des kraniofazialen Komplexes auf, wohingegen bei anderen Formen auch das Gliedmaßenskelett mit betroffen ist (RENGACHARY und ELLENBOGEN, 2005).

Somit zeigt sich, dass die Brachyzephalie zunächst lediglich ein Symptom darstellt, jedoch keine Diagnose und möglicherweise verschiedene Grundursachen in diesem Terminus subsumiert werden. Es ist zu erwarten, dass die Untersuchungen auf molekularer und genetischer Ebene in Zukunft zu einem besseren Verständnis dieses Symptoms beitragen. Dies ist im Hinblick auf die aktuelle Diskussion über die Brachyzephalie als eine Form der Qualzucht wünschenswert, da die betroffenen Tiere häufig schwerwiegende Leiden und Schäden durch die veränderte Schädelmorphologie erfahren (BLAHA, 2013).

5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, dass es bei brachyzephalen Hunden zu einem signifikant früheren Fugenschluss kommt, als bei mesozephalen Hunden. Innerhalb der Gruppe der brachyzephalen Rassen wird die Sonderstellung des CKCS durch die vorliegenden Ergebnisse untermauert, da die Ossifikation der Synchrondrosis sphenoccipitalis zeitiger als bei den übrigen brachyzephalen Studienteilnehmern auftritt.

Der in der Literatur angegebene Ossifikationszeitpunkt mit dem 12. Lebensmonat konnte durch die vorliegenden Ergebnisse widerlegt werden. Allerdings hat sich herausgestellt, dass der Untersuchungszeitraum weiter ausgedehnt werden muss, um den exakten Zeitpunkt des Fugenschlusses zu bestimmen. Einige Studienteilnehmer zeigen auch mit Vollendung des 18. Lebensmonates noch eine offene Synchrondrosis sphenoccipitalis.

Die morphometrischen Untersuchungen an Hunden unterschiedlicher Schädeltypen werden durch die vorliegenden Ergebnisse gestützt.

Im Folgenden ist es notwendig, weitere Studien zur Korrelation von Schnittbilddiagnostik und Histologie durchzuführen. Dabei gilt es zu untersuchen, ob die Synchrondrosia sphenoccipitalis bei brachycephalen Hunden ebenfalls eine veränderte histologische Morphologie zeigt, wie sie bei den Epiphysenfugen achondroplastischer Rassen auftritt (MARTINEZ et al., 2007). Durch Anwendung moderner, bildgebender Verfahren kann möglicherweise die Aussagekraft der Beurteilung des Fugenschlusses auch ohne histologisches Korrelat weiter verbessert werden. So wird etwa die Ossifikation der Suturen in einer CT-gestützten Untersuchung beurteilt, indem der Mineralisationsgrad anhand des Vergleiches mit einem bekannten Hydroxylapatit-Standard bestimmt wird (HERMANN et al., 2012). Außerdem müssen die zugrunde liegenden Mechanismen auf genetischer und molekularer Ebene weiter erforscht werden, um die Ursachen der Brachycephalie sowie der CM bei unserem Haushund aufzuklären.

6 Zusammenfassung

Die Schädelbasis ist als Fundament des gesamten Schädels von großer Bedeutung, sowohl für die gesamte kraniofaziale Entwicklung als auch für die Entwicklung des zentralen Nervensystems. Das Wachstum der Basis cranii findet in den Wachstumsfugen, den sogenannten Synchronosen, statt und endet mit der Ossifikation der Synchronosen, welche fortan als Synostosen erhalten bleiben.

Beim Menschen ist der Zeitpunkt des Fugenschlusses bekannt und in zahlreichen Studien untersucht worden. Die Regulation des Wachstums der Synchronosen und deren Verknöcherung werden durch zahlreiche Wachstums- und Transkriptionsfaktoren kontrolliert. Abweichungen in diesem komplexen Regulationssystem, beispielsweise durch Mutationen, führen zu pathologischen Erscheinungsbildern, wie sie bei kraniofazialen Malformationen beobachtet werden. Der Fugenschluss beim Haushund ist in der veterinärmedizinischen Literatur bis dato kaum untersucht worden. Es existieren nur wenige Angaben, die keine Differenzierung zwischen den verschiedenen Hunderassen vornehmen. Im Hinblick auf die mannigfaltigen Schädelformen, die der Hund im Laufe der Domestikation durch den Menschen entwickelt hat, ist dies verwunderlich. Einen extremen Schädeltypus zeigen brachycephale Hunde, bei denen eine Verkürzung der Schädelängsachse mit kompensatorischer Verbreiterung auftritt. Beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) ist diese verminderte, longitudinale Ausdehnung besonders stark ausgeprägt. Der CKCS weist außerdem eine Rasseprädisposition für den Erkrankungskomplex der Chiari-ähnlichen Malformation (CM) auf.

Angesichts der geschilderten Sachlage erschien die Untersuchung des Ossifikationszeitpunktes der Synchronosis sphenoccipitalis, welche maßgeblich am Längenwachstum des Schädels beteiligt ist, beim Hund unerlässlich.

Das Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, den Ossifikationszeitpunkt der Synchronosis sphenoccipitalis beim Hund zu bestimmen. Aufgrund der verschiedenen Schädeltypen wurde eine Einteilung der Studienteilnehmer in drei Gruppen vorgenommen. Gruppe 1 bestand aus Hunden mesozephaler Rassen, deren Schädeltypus der Urfom Wolf am nächsten kommt. Die zweite Gruppe bildeten Hunde brachycephaler Rassen. In Anbetracht der extremen Brachyzehalie des CKCS und der Häufung der CM bei dieser Rasse, war eine gesonderte Gruppierung dieser Hunde indiziert.

In die Studie gingen insgesamt 67 mesozephe und 24 brachyzepe Hunde, sowie 58 Tiere der Rasse CKCS ein. Die Tiere durften nicht älter als 18 Monate sein.

Von allen Studienteilnehmern existierte ein midsagittales T2-gewichtetes, magnetresonanztomographisches Schnittbild. Bei jedem Studienteilnehmer wurde die Synchronosis sphenoccipitalis auf dem midsagittalen Schnittbild identifiziert und der Zustand der Fuge als offen oder geschlossen beurteilt. Offene Fugen stellten sich als hypointense, unregelmäßig begrenzte Linie dar, welche die Kontinuität der Schädelbasis mittig bis ventral der Pons durchbrach. Geschlossene Fugen zeigten einen Verlust des hypointensen Signals bei gleichzeitiger Annäherung des fleckig-hyperintensiven Signals der angrenzenden Markhöhlen.

Der Vergleich zwischen dem magnetresonanztomographischen Erscheinungsbild der Synchronosis sphenoccipitalis und des realen Zustandes der Fuge mithilfe der Histologie erfolgte lediglich bei einem Studienteilnehmer und fiel positiv aus. Dieses Ergebnis bedarf jedoch der weiteren Verifizierung durch eine größere Zahl an Untersuchungen.

Die Ergebnisse der statistischen Auswertung zeigten deutliche Unterschiede im Ossifikationszeitpunkt der Synchronosis sphenoccipitalis zwischen den drei Studiengruppen. Beim CKCS trat der Fugenschluss im Mittel mit dem fünften Lebensmonat, und somit am frühesten, ein. Es folgte Gruppe 2, die von den brachyzepehen Studienteilnehmern gebildet wurde. Hier fand der Fugenschluss durchschnittlich mit 9,5 Monaten statt. Zuletzt ossifizierte die Synchronosis sphenoccipitalis bei Vertretern mesozepeher Rassen, etwa mit 13,5 Monaten. Die zeitlichen Abstände zwischen den drei Gruppen zeigen sich im paarweisen Gruppenvergleich signifikant bis hochsignifikant ($p_{CKCS/BC} = 0,014$; $p_{BC/MC} = 0,016$; $p_{CKCS/MC} < 0,0001$).

Allerdings erschien der Beobachtungszeitraum bis zum 18. Lebensmonat als nicht ausreichend, da bei einigen Studienteilnehmern die Synchronosis sphenoccipitalis noch nicht geschlossen war. Somit konnte keine abschließende Aussage über den Ossifikationszeitpunkt getroffen werden. Jedoch bestätigten die Ergebnisse die Vermutung, dass die verfrühte Ossifikation der Synchronosis sphenoccipitalis die Ursache der reduzierten Schädelänge bei brachyzepehen Rassen ist.

Dennoch ist eine weitere Erforschung der Mechanismen, die der Brachyzepehalie des Haushundes zugrunde liegen, zwingend erforderlich. Der brachyzepehe Schädeltypus repräsentiert lediglich den Phänotyp einer Reihe von verschiedenen,

multifaktoriellen Grundursachen. Angesichts der Leiden und Schäden, die bei brachyzephalen Rassen auftreten, ist dies von besonderer Bedeutung.

Im Hinblick auf die Pathogenese der CM stützen die vorliegenden Ergebnisse die Sonderstellung, die der CKCS unter den brachyzephalen Rassen einnimmt. Auch werden Ergebnisse anderer Studien, die Veränderungen des Os basioccipitale bei CKCS mit CM postulieren, erklärt. Ferner werden aktuellere Thesen zur Entstehung der Syringomyelie durch Störungen des venösen Abflusses im Bereich der Foramina jugularia untermauert.

Weitere Studien, auch im Bereich der Suturen der Calvaria sind nötig, um zur Klärung des multifaktoriellen Geschehens beizutragen, das für die Entstehung der CM beim CKCS verantwortlich ist.

7 Summary

The cranial base has a significant role for the development of the entire craniofacial as well as for the central nervous system. Growth of the skull base occurs in the growth plates, the so-called synchondroses, and ends with the ossification of the synchondroses, which remain as synostoses.

The closure time of the growth plate is well determined in humans and has been investigated in several studies. Regulation of the growth of the synchondroses and its ossification is controlled via many growth- and transcription factors. Aberrances of this complex regulatory system can lead to pathologic conditions as seen in craniofacial malformations.

In comparison the closure of the growth plate in the dog has not yet been thoroughly investigated. There are only few studies that do not take any differences between the various dog breeds into account. This is remarkable with regard to the multiple skull types which the dog developed in the course of human domestication. An extreme type of skull is shown by dogs with a brachycephaly in which a shortening of the longitudinal axis with compensatory broadening occurs. The Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) shows a very pronounced form of this reduced longitudinal expansion. Furthermore, the CKCS shows a predisposition for the disease complex of Chiari-like malformation (CM).

In light of the lacking data the examination of the exact ossification time in the sphenoccipital synchondrosis in the dog seemed essential. The sphenoccipital synchondrosis is the main contributor to the longitudinal growth of the skull.

The objective of the present study was to determine the closure time in which ossification for the dogs sphenoccipital synchondrosis occurs. In regards to the different skull types the decision was made to divide the participants into three groups. Group 1 consisted of mesocephalic dogs which have a skull type close to the prototype of the wolf. The second group was composed of brachycephalic breeds. Considering the extreme brachycephaly of the CKCS and the cumulation of CM in this breed, a separate grouping of these dogs seemed necessary.

The study population consisted of 67 mesocephalic and 24 brachycephalic dogs as well as of 58 animals belonging to the CKCS breed. The maximum age was 18 months.

A midsagittal T2-weighted magnetic resonance (MR) image was available for all

dogs. For each dog the sphenoccipital synchondrosis could be identified on the midsagittal image. The condition of the growth plate, whether it was open or closed, was assessed. Open growth plates were characterised as hypointense signal zones with irregular boundaries. They run perpendicularly through the cranial base ventral of the rostral pons border or in the middle of the pons. Closed growth plates showed a loss of the hypointense signal with a concurrent approximation of the irregular hyperintense signal of the adjacent medullary cavity.

The comparison between the appearance of the sphenoccipital synchondrosis in the MRI and of the actual condition of the growth plate using histologic examination was performed in only one dog. This result has yet to be verified by a larger group of dogs in following studies.

The statistical analysis results clearly showed a difference of the ossification time at the sphenoccipital synchondrosis between the three groups. In the CKCS the growth plate closure occurred about the 5th month of life. The second group which was composed of the brachycephalic participants of the study followed next. Finally the synchondrosis sphenoccipitalis ossificated in representatives of mesocephalic breeds around the 13.5th month. The temporal interval between the three groups showed to be significant to highly significant in the pair-wise group comparison ($p_{CKCS/BC} = 0.014$; $p_{BC/MC} = 0.016$; $p_{CKCS/MC} < 0.0001$).

However the observation period until the 18th month of life seemed to short. For some participants the sphenoccipital synchondrosis was not closed yet. Therefore it was not possible to make a terminal conclusion on the time of ossification with an observation time of 18 months. However the results confirm the assumption that the premature ossification of the sphenoccipital synchondrosis is the cause of the reduced skull length for brachycephalic breeds.

Nevertheless, a further exploration of the mechanisms which are responsible for the brachycephaly of domestic dogs is necessary. This skull type only represents a phenotype since there are many diverse primary reasons for brachycephaly. It is of particular importance in the light of the sufferings and harms that brachycephalic breeds have to endure.

With regard to the pathogenesis of the CM the present results support the exceptional position which the CKCS possesses among the brachycephalic breeds. Results of other studies which showed alterations in the basioccipital bone of CKCS suffering from CM are explained. Furthermore current concepts dealing with the

development of syringomyelia through disturbances in the venous drainage in the region of the jugular foramen are confirmed.

Continuing studies on the sutures of the calvaria are still required to clarify the numerous parameters which contribute to the development of CM in the CKCS.

8 Literaturverzeichnis

Alpak H, Mutus R und Onar V (2004): Correlation analysis of the skull and long bone measurements of the dog. *Ann. Anat.* 186: 323-330.

Alroy J, Orgad U, DeGasperi R, Richard R, Warren CD, Knowles K, Thalhammer JG und Raghavan SS (1992): Canine G_{M1}-gangliosidosis-a clinical, morphological, histochemical, and biochemical comparison of two different models. *Am. J. Pathol.* 140: 675-689.

Amling M, Neff L, Tanaka S, Inoue D, Kuida K, Weir E, Philbrick WM, Broadus AE und Baron R (1997): Bcl-2 lies downstream of parathyroid hormone-related peptide in a signaling pathway that regulates chondrocyte maturation during skeletal development. *The Journal of Cell Biology* 136(1): 205-213.

Armbrust LJ, Hoskinson JJ, Biller DS und Wilkerson M (2004): Low-field magnetic resonance imaging of bone marrow in the lumbar spine, pelvis, and femur in the adult dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 45(5): 393-401.

Ballock RT und O'Keefe RJ (2003): Physiology and pathophysiology of the growth plate. *Birth Defects Research (Part C)* 69: 123-143.

Bannasch D, Young A, Myers J, Truvé K, Dickinson P, Gregg J, Davis R, Bongcam-Rudloff E, Webster MT, Lindblad-Toh K und Pedersen N (2010): Localization of canine brachycephaly using an across breed mapping approach. *PLoS ONE* 5(3): 1- 9.

Bassed RB, Briggs C und Drummer OH (2010): Analysis of time of closure of the spheno-occipital synchondrosis using computed tomography. *Forensic Science International* 200: 161-164.

Berry JL, Farquharson C, Whitehead CC und Mawer EB (1996): Growth plate chondrocyte vitamin D receptor number and affinity are reduced in avian tibial dyschondroplastic lesions. *Bone* 19(2): 197-203.

Blaha T (2013): Qualzuchten bei Hunden. *Deutsches Tierärzteblatt*, 61: 32.

Böhme K, Conscience-Egli M, Tschan T, Winterhalter KH und Bruckner P (1992): Induction of proliferation or hypertrophy of chondrocytes in serum-free culture: the role of insulin-like growth factor-I, insulin, or thyroxine. *The Journal of Cell Biology* 116 (4): 1035-1042.

Boyko AR, Quignon P, Li L, Schoenebeck JJ, Degenhardt JD, Lohmueller KE, Zhao K, Brisbin A, Parker HG, vonHoldt BM, Cargill M, Auton A, Reynolds A, Elkahoun AG, Castelhan M, Mosher DS, Sutter NB, Johnson GS, Novembre J, Hubisz MJ, Siepel A, Wayne RK, Bustamante CD und Ostrander EA (2010): A simple genetic architecture underlies morphological variation in dogs. *PLoS Biol.* 8(8): 1-13.

Brehm H, Loeffler K und Komeyli H (1985): Schädelformen beim Hund. *Zbl. Vet. Med. C. Anat. Histol. Embryol.* 14: 324-331.

Britto JA, Moore RL, Evans RD, Hayward RD und Jones BM (2001): Negative autoregulation of fibroblast growth factor receptor 2 expression characterizing cranial development in cases of Apert (P253R mutation) and Pfeiffer (C278F mutation) syndromes and suggesting a basis for differences in their cranial phenotypes. *J. Neurosurg.* 95: 660-673.

Buelund LE, Nielsen DH, McEvoy FJ, Svalastoga EL und Bjornvad CR (2011): Measurement of body composition in cats using computed tomography and dual energy x-ray absorptiometry. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52(2): 179-184.

Burrows AM, Richtsmeier JT, Mooney MP, Smith TD, Losken HW und Siegel MI (1999): Three-dimensional analysis of craniofacial form in a familial rabbit model of nonsyndromic coronal suture synostosis using euclidean distance matrix analysis. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 36(3): 196-206.

Buschmann MD, Kim YJ, Wong M, Frank E, Hunziker EB und Grodzinsky AJ (1999): Stimulation of aggrecan synthesis in cartilage explants by cyclic loading is localized to regions of high interstitial fluid flow. *Archives of Biochemistry and Biophysics* 366(1): 1-7.

Bynevelt M, Rusbridge C und Britton J (2000): Dorsal dens angulation and a Chiari type malformation in a cavalier King Charles spaniel. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 41(6): 521-524.

Cappello R und 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 DJ, Penderis J und Sullivan M (2009): Use of magnetic resonance imaging for morphometric analysis of the caudal cranial fossa in cavalier King Charles spaniels. *Am. J. Vet. Res.* 70: 340-345.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCollough S, Pease AP, Broadstone R und Osborne JA (2009): Morphology of the caudal fossa in cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50(1): 37-46.

Cheverud JM, Kohn LAP, Konigsberg LW und Leigh SR (1992): Effects of fronto-occipital artificial cranial vault modification on the cranial base and face. *American Journal of Physical Anthropology* 88: 323-345.

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

Cho DY und Leipold HW (1977): Arnold-Chiari malformation and associated anomalies in calves. *Acta neuropath.* 39: 129-133.

Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E und Pierre-Kahn A (1995): Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture. *J. Neurosurg.* 83: 575-582.

Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C, Arnaud E, Aliberti F, Brunelle F, Cianciulli E und Renier D (2005): Chiari malformation in craniosynostosis. *Childs. Nerv. Syst.* 21: 889-901.

Colliard L, Ancel J, Benet JJ, Paragon BM und Blanchard G (2006): Risk factors for obesity in dogs in France. *J. Nutr.* 136: 1951S-1954S.

Couly GF, Coltey PM und Le Douarin NM (1993): The triple origin of skull in higher vertebrates: a study in quail-chick chimeras. *Development* 117: 409-429.

Couturier J, Rault D und Cauzinille L (2008): Chiari-like malformation and syringomyelia in normal cavalier King Charles spaniels: a multiple diagnostic imaging approach. *Journal of Small Animal Practice* 49: 438-443.

Cross HR, Cappello R und 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.

Dewey CW, Berg JM, Stefanacci JD, Barone G und Marino DJ (2004): Caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Compendium* 26: 886-896.

Dewey CW, Berg JM, Barone G, Marino DJ und Stefanacci JD (2005): Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *JAVMA* 227: 1270-1275.

Dewey CW, Marino DJ, Bailey KS, Loughin CA, Barone G, Bolognese P, Milhorat TH und Poppe DJ (2007): Foramen magnum decompression with cranioplasty for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs. *Veterinary Surgery* 36: 406-415.

Dixon WJ (1993): BMDP statistical software manual. *Volume 1 and 2. University of California Press: Berkeley, Los Angeles, London.*

Drake AG und Klingenberg CP (2010): Large-scale diversification of skull shape in domestic dogs: disparity and modularity. *The American Naturalist* 175(3): 289-301.

Drake AG (2011): Dispelling dog dogma: an investigation of heterochrony in dogs using 3D geometric morphometric analysis of skull shape. *Evolution & Development* 13(2): 204-213.

Drews M (1933): Über Ossifikationsvorgänge am Katzen- und Hundeschädel. *Morphologisches Jahrbuch* 7: 185-237.

Driver CJ, Rusbridge C, McGonnell IM und Volk HA (2010a): Morphometric assessment of cranial volumes in age-matched cavalier King Charles spaniels with and without syringomyelia. *Veterinary Record* 167: 978-979.

Driver CJ, Rusbridge C, Cross HR, McGonell IM und Volk HA (2010b): 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: 382-386.

Ducreux D, Attal N, Parker F und Bouhassira D (2006): Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* 129: 963-976.

Dye JA und Kinder FS (1934): A prepotent factor in the determination of skull shape. *The American Journal of Anatomy* 54(2): 333-346.

Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB und Crues JV (2006): Clinical magnetic resonance imaging. 3rd edition, volume 1 and 3, Philadelphia: Saunders Elsevier, 23-57 und 3545-3580.

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

Ertl-Wagner B (2007): Pädiatrische Neuroradiologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 41-44.

Eswarakumar VP, Monsonogo-Ornan E, Pines M, Antonopoulou I, Morriss-Kay GM und Lonai P (2002): The *Il1c* alternative of *Fgfr2* is a positive regulator of bone formation. *Development* 129: 3783-3793.

Evans HE (1993): Miller's anatomy of the dog. 3rd edition, Philadelphia: Saunders, 48-71 und 128-165.

Evans HE und de Lahunta A (2010): Guide to the dissection of the dog. 7th edition, St. Louis: Saunders, 209-256.

Fernández AA, Guerrero AI, Martínez MI, Vázquez MEA, Fernández JB, Octavio EC, Labrado JL, Silva ME, De Araoz MF, García-Ramos R, Ribes MG, Gómez C, Valdivia JI, Valbuena RN und Ramón JR (2009): Malformations of the craniocervical junction (Chiari type I and syringomyelia: classification, diagnosis and treatment). *BMC Muskuloskeletal Disorders* 10(Suppl 1): S1.

Fondon JW und Garner HR (2004): Molecular origins of rapid and continuous morphological evolution. *PNAS* 101(52): 18058-18063.

Gafni RI, Weise M, Robrecht DT, Meyers JL, Barnes KM, De-Levi S und Baron J (2001): Catch-up growth is associated with delayed senescence of the growth plate in rabbits. *Pediatr. Res.* 50: 618-623.

Gardner WJ und Goodall RJ (1950): The surgical treatment of Arnold-Chiari malformation in adults - an explanation of its mechanisms and importance of encephalography in diagnosis. *J. Neurosurg.* 7: 199-206.

Goodwin D, Bradshaw JWS und Wickens SM (1997): Paedomorphosis affects agonistic visual signals of domestic dogs. *Anim. Behav.* 53: 297-304.

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

Gould SJ (1977): Ontogeny and phylogeny. *Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press*, 209-262.

Grimsrud CD, Romano PR, D'Souza M, Puzas E, Reynolds PR, Rosier RN und O'Keefe RJ (1999): BMP-6 is an autocrine stimulator of chondrocyte differentiation. *J. Bone Miner. Res.* 14(4): 475-482.

Hall AC, Urban JPG und Gehl KA (1991): The effects of hydrostatic pressure on matrix synthesis in articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research* 9: 1-10.

Haskins ME, Aguirre GD, Jezyk PF, Schuchman EH, Desnick RJ und Patterson DF (1991): Animal model of human disease - mucopolysaccharidosis type VII (Sly syndrome) – beta-glucuronidase-deficient mucopolysaccharidosis in the dog. *American Journal of Pathology* 138(6): 1553-1555.

Haworth KE, Islam I, Breen M, Putt W, Makrinou E, Binns M, Hopkinson D und Edwards Y (2001): Canine TCOF1; cloning, chromosome assignment and genetic analysis in dogs with different head types. *Mammalian Genome* 12: 622-629.

Henderson JE, Amizuka N, Warshawsky H, Biasotto D, Lanske BM, Goltzman D und Karaplis AC (1995): Nucleolar localization of parathyroid hormone-related peptide enhances survival of chondrocytes under conditions that promote apoptotic cell death. *Mol. Cell. Biol.* 15(8): 4064-4075.

Hermann CD, Lee CSD, Gadepalli S, Lawrence KA, Richards MA, Olivares-Navarrete R, Williams JK, Schwartz Z und Boyan BD (2012): Interrelationship of cranial suture fusion, basicranial development, and resynostosis following suturectomy in *twist1*^{+/-} mice, a murine model of Saethre-Chotzen syndrome. *Calcif. Tissue Int.* 91: 255-266.

Herring SW (1993): Epigenetic and functional influences on skull growth. *In: Hanken J und Hall BK (Hrsg.): The skull. Volume 1 - Development. Chicago und London: The University of Chicago Press, 153-206.*

Huber W und Lüps P (1968): Biometrische und entwicklungsmechanische Kennzeichnung der Brachycephalie beim Haushund. *Arch. Jul. Klaus-Stiftung 43: 57-65.*

Iwamoto M, Shapiro IM, Yagami K, Boskey AL, Leboy PS, Adams SL und Pacifici M (1993): Retinoic acid induces rapid mineralization and expression of mineralization-related genes in chondrocytes. *Experimental Cell Research 207: 413-420.*

James AW, Levi B, Xu Y, Carre AL und Longaker MT (2010): Retinoic acid enhances osteogenesis in cranial suture-derived mesenchymal cells: potential mechanisms of retinoid-induced craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg. 125(5): 1352–1361.*

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

Johnson MD, O'Connell MJ, Vito F und Pilcher W (2009): Bone morphogenetic protein 4 and its receptors are expressed in the leptomeninges and meningiomas and signal via the smad pathway. *J. Neuropathol. Exp. Neurol. 68(11): 1177-1183.*

Julien LM, Tyler WS, Hage TJ und Gregory PW (1957): Premature closure of the spheno-occipital synchondrosis in the horned Hereford dwarf of the „short-headed“ variety. *Am. J. Anat. 100: 269-287.*

Karaplis AC, Luz A, Glowacki J, Bronson RT, Tybulewicz VLJ, Kronenberg HM und Mulligan RC (1994): Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev. 8: 277-289.*

Klatt B (1950): Mitteilungen aus dem Hamburgischen Zoologischen Museum und Institut. *Band 50, Hamburg: Kommissionsverlag Cram, De Gruyter & Co., 52-64.*

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

König HE und Liebich HG (2005): Anatomie der Haussäugetiere. Lehrbuch und Farbatlas für Studium und Praxis. 3., überarbeitete und erweiterte Auflage, Stuttgart: Schattauer, 8-23 und 48-79; 100; 318.

Laine FJ, Nadel L und Braun IF (1990): CT and MR imaging of the central skull base. Part 1: techniques, embryologic development, and anatomy. *RadioGraphics* 10: 591-602.

Laubenberger T und Laubenberger J (1999): Technik der medizinischen Radiologie. 7. überarbeitete Auflage, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 355-372.

Laue K, Pogoda HM, Daniel PB, Van Haeringen A, Alanay Y, Von Ameln S, Rachwalski M, Morgan T, Gray MJ, Breuning MH, Sawyer GM, Sutherland-Smith AJ, Nikkels PG, Kubisch C, Bloch W, Wollnik B, Hammerschmidt M und Robertson SP (2011): Craniosynostosis and multiple skeletal anomalies in humans and zebrafish result from a defect in the localized degradation of retinoic acid. *The American Journal of Human Genetics* 89: 595-606.

Lauruschkus G (1942): Über Riechfeldgröße und Riechfeldkoeffizient bei einigen Hunderassen und der Katze. *Arch. F. Tierheilk.* 77: 473-497.

Leboy PS, Vaias L, Uschmann B, Golub E, Adam SL und Pacifici M (1989): Ascorbic acid induces alkaline phosphatase, type X collagen, and calcium deposition in cultured chick chondrocytes. *The Journal of Biological Chemistry* 264(29): 17281-17286.

Leboy PS, Sullivan TA, Nooreyazdan M und Venezian RA (1997): Rapid chondrocyte maturation by serum-free culture with BMP-2 and ascorbic acid. *Journal of Cellular Biochemistry* 66: 394-403.

Lee K, Lanske B, Karaplis AC, Deeds JD, Kohno H, Nissenson RA, Kronenberg HM und Segre GV (1996): Parathyroid hormone-related peptide delays terminal differentiation of chondrocytes during enchondral bone development. *Endocrinology* 137(11): 5109-5118.

Lieberman DE, Ross CF und Ravosa MJ (2000): The primate cranial base: ontogeny, function, and integration. *Yearbook of Physical Anthropology* 43: 117-169.

Liebich HG (2010): Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. 5. Auflage, Stuttgart: Schattauer, 82-97.

Liu Z, Xu J, Colvin JS und Ornitz DM (2002): Coordination of chondrogenesis and osteogenesis by fibroblast growth factor 18. *Genes Dev.* 16: 859-869.

Loderstedt S, Benigni L, Chandler K, Cardwell JM, Rusbridge C, Lamb CR und Volk HA (2011): Distribution of syringomyelia along the entire spinal cord in clinically affected cavalier King Charles spaniels. *The Veterinary Journal* 190: 359-363.

Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU und Targett MP (2003): Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations. *Veterinary Record* 153: 260-263.

Lundar T, Bakke SJ und Nornes H (1990): Hydrocephalus in an achondroplastic child treated by venous decompression at the jugular foramen. *J. Neurosurg.* 73: 138-140.

Lüps P und Huber W (1968): Biometrische Analyse des Barsoi-Schädels. *Arch. Jul. Klaus-Stiftung* 43: 1-8.

Ma W und Lozanoff S (1999): Spatial and temporal distribution of cellular proliferation in the cranial base of normal and midfacially retrusive mice. *Clinical Anatomy* 12: 315-325.

Mao JJ und Nah HD (2004): Growth and development: hereditary and mechanical modulations. *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 125: 676-689.

Marin-Padilla M und Marin-Padilla TM (1981): Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation. *J. Neurol. Sci.* 50: 29-55.

Marsh JL und Vannier MW (1986): Cranial base changes following surgical treatment of craniosynostosis. *Cleft Palate J.* 23: 9-18.

Martin RB, Burr DB und Sharley NA (1998): Skeletal tissue mechanics. *New York: Springer-Verlag*, 50-59.

Martin JA und Buckwalter JA (2002): Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogerontology* 3: 257-264.

Martínez S, Valdés J und Alonso RA (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.

Martínez S, Fajardo R, Valdés J, Ulloa-Arvizu R und Alonso R (2007): Histopathologic study of long-bone growth plates confirms the basset hound as an osteochondrodysplastic breed. *The Canadian Journal of Veterinary Research* 71: 66-69.

McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ und Prince MR (2007): MRI - from picture to proton. 2nd edition, New York: Cambridge University Press, 96-103.

Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C und Speer MC (1999): Chiari I malformation redefined: clinical and radiographic findings for 364 symptomatic patients. *Neurosurgery* 44: 1005-1017.

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

Moritani T, Aihara T, Oguma E, Makiyama Y, Nishimoto H, Smoker WRK und Sato Y (2006): Magnetic resonance venography of achondroplasia: correlation of venous narrowing at the jugular foramen with hydrocephalus. *Clinical Imaging* 30: 195-200.

Morriss-Kay GM und Wilkie AOM (2005): Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J. Anat.* 207: 637-653.

Moss M (1959): The pathogenesis of premature cranial synostosis in man. *Acta Anat.* 37: 351.

Moss ML und Young RW (1960): A functional approach to craniology. *Am. J. Phys. Anthropol.* 18: 281-292.

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

Nakamura Y, Kawasaki K, Sekiya T, Kuwahara Y und Kobayashi K (1996): Observation of human sphenoid-occipital synchondrosis with magnetic resonance imaging. *J. Japan. Orthod. Soc.* 55: 282-286.

Nakamura Y, Noda K, Kuwahara Y, Minyeong L, Tanaka S, Kawasaki K und Kobayashi K (1999): Magnetic resonance images and histology of the sphenoid-occipital synchondrosis in young monkeys (*Macaca fuscata*). *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 115: 138-142.

Naski MC, Colvin JS, Coffin JD und Ornitz DM (1998): Repression of hedgehog signaling and BMP4 expression in growth plate cartilage by fibroblast growth factor receptor 3. *Development* 125: 4977-4988.

Nelson RW und Couto CG (2006): Innere Medizin der Kleintiere. 1. Auflage, München: Urban & Fischer Verlag, 723-726.

Nemzek WR, Brodie HA, Hecht ST, Chong BW, Babcock CJ und Seibert JA (2000): MR, CT, and plain film imaging of the developing skull base in fetal specimens. *Am. J. Neuroradiol.* 21: 1699-1706.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E, Frewein J und Wille KH (2004a): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 1: Bewegungsapparat. 8. unveränderte Auflage, Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, 128-186.

Nickel R, Schummer A und Seiferle E (2004b): Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 4: Nervensystem, Sinnesorgane, endokrine Drüsen. 4. unveränderte Auflage, Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey, 221-226.

Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M und Baron J (2005): Endocrine regulation of the growth plate. *Horm. Res.* 64: 157-165.

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

Nöller C, Hueber J, Aupperle H, Seeger J, Oechtering TH, Niestrock C und Oechtering GU (2002): New aspects of brachycephalia in dogs and cats - basics: insights into embryology, anatomy and pathophysiology. Granada, Spain.

Noudel R, Jovenin N, Eap C, Scherpereel B, Pierot L und Rousseaux P (2009): Incidence of basioccipital hypoplasia in Chiari malformation type I: comparative morphometric study of the posterior cranial fossa. *J. Neurosurg.* 111: 1046-1052.

Okamoto K, Ito J, Tokiguchi S und Furusawa T (1996): High-resolution CT findings in the development of the sphenoccipital synchondrosis. *Am. J. Neuroradiol.* 17: 117-120.

Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH und Patronas NJ (1994): Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari I malformation of the cerebellar tonsils – implications for diagnosis and treatment. *J. Neurosurg.* 80: 3-15.

Olmstead MP (1911): Das Primordialkranium eines Hundeembryos. Ein Beitrag zur Morphologie des Säugetierschädels. *Anatomische Hefte* 130: 339-375.

Onar V, Özcan S und Pazvant G (2001): Skull typology of adult male kangal dogs. *Anat. Histol. Embryol.* 30: 41-48.

Onar V und Günes H (2003): On the variability of skull shape in German shepherd (alsatian) puppies. *The Anatomical Record Part A* 272A: 460-466.

Opperman LA, Gakunga PT und Carlson DS (2005): Genetic factors influencing morphogenesis and growth of sutures and synchondroses in the craniofacial complex. *Semin. Orthod.* 11: 199-208.

O’Rahilly R und Müller F (1984): The early development of the hypoglossal nerve and occipital somites in staged human embryos. *The American Journal of Anatomy* 169: 237-257.

Peña C, Suárez L, Bautista I, Montoya JA und Juste MC (2008): Relationship between analytic values and canine obesity. *Journal of Animal Physiology and Animal Nutrition* 92: 324-325.

Perlyn CA, Marsh JL, Pilgram TK und Kane A (2001): Plasticity of the endocranial base in nonsyndromic craniosynostosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 108: 294-301.

Pfeil DJF und DeCamp CE (2009): The epiphyseal plate: physiology, anatomy, and trauma. *Compendium: Continuing Education for Veterinarians®*: E1-E12.

Poeck K und Hacke W (2006): Neurologie. 12. Auflage, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 741.

Pollinger JP, Bustamante CD, Fiedel-Alon A, Schmutz S, Gray MM und Wayne RK (2005): Selective sweep mapping of genes with large phenotypic effects. *Genome Research* 15: 1809-1819.

Powell TV und Brodie AG (1963): Closure of the sphenoccipital synchondrosis. *Anat. Rec.* 147: 15-23.

Pritchard JJ, Scott JH und Girgis FG (1956): The structure and development of cranial and facial sutures. *J. Anat.* 90: 73-86.

Quarto R, Campanile G, Cancedda R und Dozin B (1992): Thyroid hormone, insulin, and glucocorticoids are sufficient to support chondrocyte differentiation to hypertrophy: a serum-free analysis. *The Journal of Cell Biology* 119 (4): 989-995.

Radinsky LB (1984): Basicranial axis length v. skull length in analysis of carnivore skull shape. *Biological Journal of the Linnean Society* 22: 31-41.

Rajwani T, Bhargava R, Moreau M, Mahood J, Raso VJ, Jiang H und Bagnall KM (2002): MRI characteristics of the neurocentral synchondrosis. *Pediatr. Radiol.* 32: 811-816.

Rajwani T, Bagnall KM, Lambert R, Huang EM, Secretan C, Moreau M, Mahood J, Raso VJ und Bhargava R (2005): Evaluating MRI as a technique for visualizing the neurocentral junction. *Spine* 30(7): 807-812.

Raskin RE (2003): Bone marrow. In: Slatter D. (Editor): *Textbook of small animal surgery*. 3rd edition, Philadelphia: Saunders, 1038-1039.

Regodón S, Vivo JM, Franco A, Guillén MT und Robina A (1993): Craniofacial angle in dolicho-, meso- and brachycephalic dogs: radiological determination and application. *Ann. Anat.* 175: 361-363.

Reiser M und Semmler W (2002): Magnetresonanztomographie. 3., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 4-29 und 873-875.

Rengachary SS und Ellenbogen RG (2005): Principles of neurosurgery. *Second edition, Edinburgh, London: Elsevier Mosby, 157-160 und 181-195.*

Richtsmeier JT, Aldridge K, DeLeon VB, Panchal J, Kane AA, Marsh JL, Yan P und Cole TM (2006): Phenotypic integration of neurocranium and brain. *J. Exp. Zool. B. Mol. Dev. Evol. 306(4): 360-378.*

Richtsmeier JT und DeLeon VB (2009): Morphological integration of the skull in craniofacial anomalies. *Orthod. Craniofac. Res. 12: 149-158.*

Roberts T, McGreevy P und Valenzuela M (2010): Human induced rotation and reorganization of the brain of domestic dogs. *PLoS ONE 5(7): 1-7.*

Rodan SB, Insogna KL, Vignery AMC, Stewart AF, Broadus AE, D'Souza SM, Bertolini DR, Mundy GR und Rodan GA (1983): Factors associated with humoral hypercalcemia of malignancy stimulate adenylate cyclase in osteoblastic cells. *J. Clin. Invest. 72: 1511-1515.*

Rusbridge C, MacSweeney JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R und Wheeler SJ (2000): Syringohydromyelia in cavalier King Charles spaniels. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc. 36: 34-41.*

Rusbridge C und Knowler SP (2003): Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Record 153: 107-112.*

Rusbridge C und Knowler SP (2004): Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels. *J. Vet. Intern. Med. 18: 673-678.*

Rusbridge C, Greitz D und Iskandar BJ (2006): Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J. Vet. Intern. Med. 20(3): 469-479.*

Rusbridge C und Knowler SP (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, Carruthers H, Dubé MP, Holmes M und Jeffery ND (2007): Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain. *Journal of Small Animal Practice 48: 432-436.*

Rusbridge C und Jeffery ND (2008): Pathophysiology and treatment of neuropathic pain associated with syringomyelia. *The Veterinary Journal* 175: 164-172.

Rusbridge C, Knowler SP, Pieterse L und McFadyen AK (2009): Chiari-like malformation in the griffon bruxellois. *Journal of Small Animal Practice* 50: 386-393.

Rüsse I und Sinowatz F (1998): Lehrbuch der Embryologie der Haustiere. 2., unveränderte Auflage, Berlin: Parey Buchverlag, 379-394.

Salomon FV, Geyer H und Gille U (2005): Anatomie für die Tiermedizin. Stuttgart: Enke Verlag, 26-147.

Schierlitz L, Dumanli H, Robinson JN, Burrows PE, Schreyer AG, Kikinis R, Jolesz FA und Tempany CMC (2001): Three-dimensional magnetic resonance imaging of fetal brains. *The Lancet* 357: 1177-1178.

Schild HH (1990): MRI made easy (...well almost). Berlin: Schering AG, 6-101.

Schliemann H (1966): Zur Morphologie und Entwicklung des Craniums von Canis lupus f. familiaris L. *Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch* 109: 501-603.

Schmidt MJ, Biel M, Klumpp S, Schneider M und Kramer M (2009): Evaluation of the volumes of cranial cavities in cavalier King Charles spaniels with Chiari-like malformation and other brachycephalic dogs as measured via computed tomography. *Am. J. Vet. Res.* 70: 508-512.

Schmidt MJ, Neumann AC, Amort KH, Failing K und Kramer M (2011): Cephalometric measurements and the determination of general skull type of cavalier King Charles spaniels. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 52(4): 436-440.

Schmidt MJ, Kramer M und Ondreka N (2012a): Comparison of the relative occipital bone volume between cavalier King Charles spaniels with and without syringohydromyelia and French bulldogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 53(5): 540-544.

Schmidt MJ, Ondreka N, Sauerbrey M, Volk HA, Rummel C und Kramer M (2012b): Volume reduction of the jugular foramina in cavalier King Charles spaniels with syringomyelia. *BMC Veterinary Research* 8: 158.

- Schmidt MJ, Roth J, Ondreka N, Rummel CD und Kramer M (2013):** A potential role for substance P and interleukin 6 in the cerebrospinal fluid of cavalier King Charles spaniels with neuropathic pain. *Journal of Veterinary Internal Medicine: In press.*
- Schnorr B und Kressin M (2001):** Embryologie der Haustiere. 4., völlig neu gestaltete Auflage, Stuttgart: Enke Verlag, 227-230.
- Schoenebeck JL, Hutchinson SA, Byers A, Beale HC, Carrington B, Faden DL, Rimbault M, Decker B, Kidd JM, Sood R, Boyko AR, Fondon JW, Wayne RK, Bustamante CD, Ciruna B und Ostrander EA (2012):** Variation of BMP3 contributes to dog breed skull diversity. *PLoS Genet.* 8(8): 1-11.
- Schoenemann PT (2004):** Brain size scaling and body composition in mammals. *Brain Behav. Evol.* 63: 47-60.
- Scott JH (1958):** The cranial base. *American Journal of Physical Anthropology* 16: 319-348.
- Scrivani PV, Thompson MS, Winegardner KR, Dewey CW and Scarlett JM (2007):** Association between frontal sinus size and syringohydromyelia in small breed dogs. *Am. J. Vet. Res.* 68: 610-613.
- Scrivani PV, Freer SR, Dewey CW und Cerda-Gonzalez S (2009):** Cerebrospinal fluid signal-void sign in dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 50(3): 269-275.
- Sears KE, Goswami A, Flynn JJ und Niswander LA (2007):** The correlated evolution of Runx2 tandem repeats, transcriptional activity, and facial length in carnivora. *Evolution & Development* 9(6): 555-565.
- Seiferle E (1966):** Zur Topographie des Gehirns bei lang- und kurzköpfigen Hunderassen. *Acta anat.* 63: 346-362.
- Sekula RF, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK und McCrady CS (2005):** Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent. *Cerebrospinal Fluid Res.* 2: 1-7.
- Shamir MH, Horowitz IH, Yakobson B und Ofri R (1998):** Arnold-Chiari malformation in a captive African lion cub. *Journal of Wildlife Diseases* 34(3): 661-666.

Shaw TA, McGonnell IM, Driver CJ, Rusbridge C und Volk HA (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.

Sheldon P (1993): The evolution of form. In: **Skelton P** (Hrsg.): Evolution: a biological and palaeontological approach. *Wokingham: Addison- Wesley*, 723-732.

Shirley NR und Jantz RL (2011): Spheno-occipital synchondrosis fusion in modern Americans. *J. Forensic Sci.* 56(3): 580-585.

Shum L, Wang X, Kane AA und Nuckolls GH (2003): BMP4 promotes chondrocyte proliferation and hypertrophy in the enchondral cranial base. *Int. J. Dev. Biol.* 47: 423-431.

Smartt JM, Karmacharya J, Gannon FH, Teixeira C, Mansfield K, Hunenko O, Shapiro IM und Kirschner RE (2005): Intrauterine fetal constraint induces chondrocyte apoptosis and premature ossification of the cranial base. *Plast. Reconstr. Surg.* 116: 1363-1369.

Smith LB, Bannasch DL, Young AE, Grossman DI, Belanger JM und Oberbauer AM (2008): Canine fibroblast growth factor receptor 3 sequence is conserved across dogs of divergent skeletal size. *BMC Genetics* 9: 67.

Spee F (1886): Skelettehre, Abteilung II, Kopf. In: **Von Bardeleben K** (Hrsg.): Handbuch der Anatomie in acht Bänden. 1. Auflage, *Jena: Gustav Fischer*, 93-372.

Speer MC, George TM, Enterline DS, Franklin A, Wolpert CM und Milhorat TH (2000): A genetic hypothesis for Chiari I malformation with or without syringomyelia. *Neurosurg. Focus* 8(3): 1-4.

Stevens DG, Boyer MI und Bowen CV (1999): Transplantation of epiphyseal plate allografts between animals of different ages. *J. Pediatr. Orthop.* 19(3): 398-403.

Stockard CR (1941): The genetic and endocrinic basis for differences in form and behavior. *Am. Anat. Mem.* 19: 153-195.

Sumner-Smith G (1966): Observations on epiphyseal fusion of the canine appendicular skeleton. *Journal of Small Animal Practice* 7: 303-311.

Sutter NB, Bustamante CD, Chase K, Gray MM, Zhao K, Zhu L, Padhukasahasram B, Karlins E, Davis S, Jones PG, Quignon P, Johnson GS, Parker HG, Fretwell N, Mosher DS, Lawler DF, Satyaraj E, Nordborg M, Lark KG, Wayne RK und Ostrander EA (2007): A single IGF1 allele is a major determinant of small size in dogs. *Science* 316: 112-115.

Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, Drayer BP, Hadley DM, Levesque DC, Gainsburg LA, Lane SB, Sharp NJH und Wheeler SJ (1993): Magnetic resonance imaging – a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis. *Veterinary Radiology & Ultrasound* 34(1): 2-17.

Trouth CO, Winter S, Gupta KC, Millis RM und Holloway JA (1977): Analysis of the sexual dimorphism in the basioccipital portion of the dog's skull. *Acta Anatomica* 98: 469-473.

Uhl M, Ihling C, Allmann KH, Laubenberger J, Tauer U, Adler CP und Langer M (1998): Human articular cartilage: *in vitro* correlation of MRI and histologic findings. *Eur. Radiol.* 8: 1123-1129.

Ussow SS (1901): Über Alters- und Wachstumsveränderungen am Knochengestüt der Haussäugetiere. *Arch. prakt. Tierheilkd.* 27: 341-394.

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

Verdonck A, De Ridder L, Verbeke G, Bourguignon JP, Carels C, Kühn ER, Darras V und de Zegher F (1998): Comparative effects of neonatal and prepubertal castration on craniofacial growth in rats. *Archives of Oral Biology* 43: 861-871.

Volk SW und Leboy PS (1999): Regulating the regulators of chondrocyte hypertrophy. *J. Bone Miner. Res.* 14(4): 483-486.

Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM und Tabin CJ (1996): Regulation of rate of cartilage differentiation by indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 273: 613-621.

Wang X und Mao JJ (2002): Chondrocyte proliferation of the cranial base cartilage upon *in vivo* mechanical stresses. *J. Dent. Res.* 81: 701-705.

Wayne RK, Lehman N, Allard MW und Honeycut RL (1992): Mitochondrial DNA variability of the gray wolf: genetic consequences of population decline and habitat fragmentation. *Conserv. Biol.* 6: 559-580.

Westbrook C, Roth CK und Talbot J (2011): MRI in practice. 4th edition, Oxford: Wiley-Blackwell, 249-258.

Yamazaki A, Mason DE und Caro PA (1998): Age of closure of the neurocentral cartilage in the thoracic spine. *J. Pediatr. Orthop.* 18: 168-172.

Zhang H, Sucato DJ, Nurenberg P und McClung A (2009): Morphometric analysis of neurocentral synchondrosis using magnetic resonance imaging in the normal skeletally immature spine. *Spine* 35: 76-82.

9 Anhang

Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse der Mesozephalen-Gruppe (Gruppe 1). Patient = fortlaufende Nummer; Altersangabe in Monaten; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; EP = Synchondrosis ethmosphenoidalis; PB = Synchondrosis intersphenoidalis; SO = Synchondrosis sphenoccipitalis; Zustand der Fugen: O = offen, G = geschlossen, * = fraglich. Berner Sennenhnd. = Berner Sennenhund; Rhodesian Ridgeb. = Rhodesian Ridgeback; Bayer. Gebirgsschw. = Bayerischer Gebirgsschweißhund.

Patient	Rasse	Alter	Geschlecht	EP	PB	SO
1	Golden Retriever	8	m	O	O	O
2	Mischling	1	w	O	O	O
3	Golden Retriever	17	w	G	O	G
4	Hovawart	2	m	O	O	O
5	Berner Sennenhnd.	9	w	G	O	O
6	Entlebucher	12	w	O	O	O
7	Dobermann	14	w	O	O	G
8	Weimaraner	5	w	O	O	O
9	Labrador Retriever	2	w	O	O	O
10	Tervueren	7	m	*	O	O
11	Australian Shepherd	3	m	G	O	O
12	Rottweiler	6	m	O	O	O
13	Dobermann	11	w	O	O	G
14	Jack Rusell Terrier	12	m	O	O	G
15	Mischling	18	m	O	O	O
16	Dt. Schäferhund	3	m	O	O	O
17	Golden Retriever	8	m	O	O	O
18	Dalmatiner	6	w	*	O	O
19	Riesenschnauzer	15	m	O	O	O
20	Mischling	12	m	O	O	O
21	Langhaardackel	12	w	O	O	G
22	Mischling	12	m	O	O	O
23	Mischling	10	w	O	O	O
24	Eurasier	2	m	O	O	O
25	Langhaardackel	3	m	G	O	O
26	Jack Rusell Terrier	4	m	O	O	*
27	Mischling	16	m	G	O	G
28	Rhodesian Ridgeb.	6	m	O	O	O
29	English Setter	11	w	O	O	G
30	Golden Retriever	3	m	O	O	O
31	Rhodesian Ridgeb.	7	w	O	O	O
32	Dt. Schäferhund	13	m	O	O	O
33	Viszla	6	m	O	O	O
34	Golden Retriever	8	m	O	O	O
35	Husky	17	m	O	O	G
36	Border Collie	3	w	O	O	O

37	Mischling	2	m	*	O	O
38	Australian Shepherd	3	m	O	O	O
39	Bayer. Gebirgsschw.	14	m	O	O	O
40	Rottweiler	2	m	O	O	O
41	Dt. Langhaar	1	m	*	O	O
42	Australian Shepherd	6	m	O	O	O
43	Groenendael	12	w	O	O	O
44	Appenzeller	17	m	O	O	G
45	Boxer	7	w	O	O	O
46	Golden Retriever	4	m	O	O	O
47	Rhodesian Ridgeb.	12	m	O	O	G
48	Kl. Münsterländer	5	w	O	O	O
49	Labrador Retriever	12	w	O	O	O
50	Mischling	7	m	O	O	O
51	Australian Shepherd	4	m	O	O	O
52	American Stafford	6	w	O	O	O
53	Mischling	2	m	O	O	O
54	Labrador Retriever	6	m	O	O	O
55	Mischling	15	m	O	O	G
56	Golden Retriever	11	m	O	O	O
57	Golden Retriever	1	m	O	O	O
58	Hovawart	7	m	O	O	O
59	Viszla	3	w	*	O	O
60	Mischling	3	m	*	O	O
61	Mischling	8	m	O	O	O
62	Weimaraner	6	m	O	O	G
63	Bernhardiner	14	m	O	O	G
64	Mischling	2	w	O	O	O
65	Bull Terrier	18	m	O	O	G
66	Golden Retriever	8	m	O	O	O
67	Rottweiler	5	m	*	O	O

Tabelle 5: Übersicht der Ergebnisse der Brachyzephalen-Gruppe (Gruppe 2). Patient = fortlaufende Nummer; Altersangabe in Monaten; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; EP = Synchondrosis ethmosphenoidalis; PB = Synchondrosis intersphenoidalis; SO = Synchondrosis sphenoccipitalis; Zustand der Fugen: O = offen, G = geschlossen, * = fraglich.

Patient	Rasse	Alter	Geschlecht	EP	PB	SO
68	Mops	4	m	O	O	O
69	Yorkshire Terrier	17	m	G	O	G
70	Frz. Bulldogge	5	w	O	O	O
71	Zwergspitz	14	w	O	O	O
72	Chihuahua	6	m	O	O	*
73	Chihuahua	18	m	O	O	G
74	Mops	7	m	O	O	O
75	Mops	9	m	O	O	O
76	Rehpinscher	10	m	G	O	G
77	Chihuahua	12	w	O	O	G
78	Tibet Terrier	3	m	*	O	O
79	Papillon	7	w	O	O	O
80	Yorkshire Terrier	2	m	*	*	G
81	Engl. Bulldogge	9	w	O	O	O
82	Malteser	11	w	O	O	G
83	Papillon	14	w	O	G	G
84	Mops	11	m	O	O	G
85	Mops	12	w	O	O	G
86	Chihuahua	9	w	O	O	G
87	Mops	8	w	O	O	G
88	Lhaso Apso	2	w	O	O	O
89	Chihuahua	9	m	O	O	G
90	Löwchen	10	m	O	O	O
91	Chihuahua	3	m	O	*	G

Tabelle 6: Übersicht der Ergebnisse der CKCS-Gruppe (Gruppe 3). Patient = fortlaufende Nummer; Altersangabe in Monaten; Geschlecht: m = männlich, w = weiblich; EP = Synchronos ethmosphenoidalis; PB = Synchronos intersphenoidalis; SO = Synchronos sphenoccipitalis; Zustand der Fugen: O = offen, G = geschlossen, * = fraglich. Die Patienten bis einschließlich Nr. 114 sind aus dem Patientengut der JLU, die folgenden Patienten vom RVC.

Patient	Rasse	Alter	Geschlecht	EP	PB	SO
92	CKCS	6	w	O	O	G
93	CKCS	11	w	O	O	G
94	CKCS	17	m	O	O	O
95	CKCS	9	w	O	O	O
96	CKCS	4	w	O	O	O
97	CKCS	13	w	*	O	G
98	CKCS	15	w	O	*	G
99	CKCS	17	m	O	O	G
100	CKCS	5	w	O	O	O
101	CKCS	5	w	O	O	G
102	CKCS	8	m	O	O	G
103	CKCS	10	w	*	O	O
104	CKCS	14	m	O	O	G
105	CKCS	18	m	O	O	G
106	CKCS	11	w	O	O	G
107	CKCS	18	w	O	O	G
108	CKCS	11	m	O	O	G
109	CKCS	5	w	O	O	G
110	CKCS	6	w	O	O	G
111	CKCS	8	w	O	O	G
112	CKCS	6	w	O	O	G
113	CKCS	9	m	O	O	G
114	CKCS	14	w	O	O	G
115	CKCS	18	w	O	O	G
116	CKCS	3	m	O	O	O
117	CKCS	13	m	O	O	G
118	CKCS	3	m	O	O	O
119	CKCS	3	w	O	O	O
120	CKCS	15	m	O	O	G
121	CKCS	12	w	O	O	G
122	CKCS	11	w	O	O	G
123	CKCS	9	m	O	O	G
124	CKCS	17	w	G	O	G
125	CKCS	15	m	O	O	G
126	CKCS	16	m	O	O	G
127	CKCS	11	w	O	O	G
128	CKCS	12	m	O	O	G
129	CKCS	14	w	*	O	G
130	CKCS	17	w	O	O	G
131	CKCS	16	w	O	O	G
132	CKCS	10	m	O	O	G

133	CKCS	2	w	O	O	O
134	CKCS	12	w	O	O	G
135	CKCS	10	m	O	O	G
136	CKCS	3	m	O	O	G
137	CKCS	6	w	O	O	G
138	CKCS	9	w	O	O	O
139	CKCS	18	w	O	O	G
140	CKCS	16	m	O	O	G
141	CKCS	7	w	O	O	G
142	CKCS	7	m	O	O	G
143	CKCS	11	w	O	O	G
144	CKCS	7	m	O	O	G
145	CKCS	5	w	O	O	O
146	CKCS	5	m	O	O	O
147	CKCS	3	w	O	O	O
148	CKCS	8	m	O	O	G
149	CKCS	9	m	O	O	G

Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Martin Kramer bedanke ich mich für Korrekturen und Anregungen bei der vorliegenden Arbeit.

Ein großes Dankeschön gilt Herrn PD Dr. habil. Martin Schmidt, der meine Dissertation, angefangen bei Ideen und Anregungen bis hin zu unglaublich schnellen Korrekturen, exzellent betreut hat und durch seine Motivation und seinen Enthusiasmus maßgeblich zu einem angenehmen Arbeitsalltag beigetragen hat.

Herrn Dr. Klaus Failing danke ich für die statistische Auswertung der Daten und den Erklärungen dazu.

Herrn Dr. Kernt Köhler danke ich für die Anfertigung und freundliche Überlassung der histologischen Präparate und für die Ratschläge und Anregungen zu deren Auswertung.

Herrn Dr. Holger Volk gilt mein Dank für die freundliche Überlassung von MRT-Daten aus seinem Patientengut.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Kollegen der Kleintierchirurgie, insbesondere bei der „Neuro-Gruppe“ und der Abteilung für Bildgebung. Mein besonderer Dank gilt Angelika Fiedler und Luisa Wiesner.

Susanne Deutschmeyer danke ich herzlich für die Unterstützung bei der Bearbeitung der Graphiken.

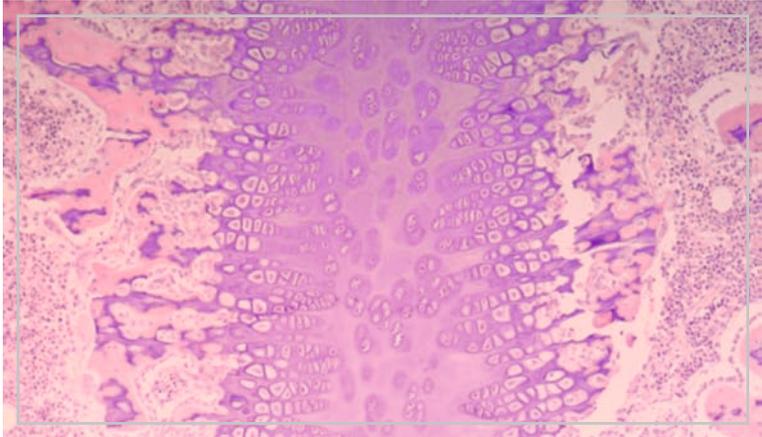
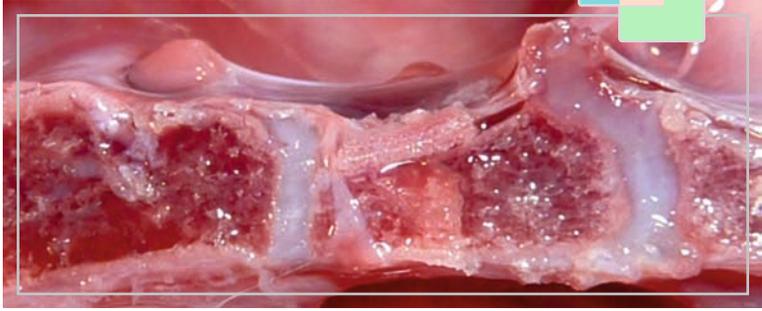
Tausend Dank an Kathrina Latsch, Heiko Rücker, Benedikt Stapel und Stefan Müller fürs Korrekturlesen.

Mein herzlicher Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich immerwährend bei der Verfolgung und Durchführung meiner Ziele ermutigen und mir eine unentbehrliche Stütze sind. Zuletzt möchte ich mich an dieser Stelle bei Benedikt Stapel bedanken, der mich stets unterstützt hat und dafür sorgt, dass ich die wesentlichen Dinge nicht aus den Augen verliere.

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.“

Melanie Klingler



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: 978-3-8359-6046-6



9 783835 196046 6