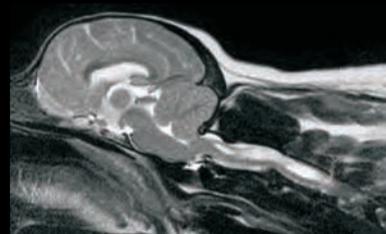
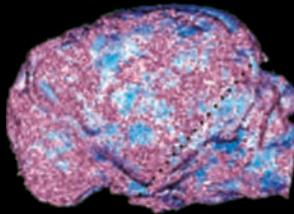


**MIRIAM BIEL**

**VOLUMENBERECHNUNG DER SCHÄDELHÖHLE  
MIT HILFE DER COMPUTERTOMOGRAPHIE  
BEI VERSCHIEDENEN HUNDERASSEN  
UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG  
DES CAVALIER KING CHARLES SPANIEL**



**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 2009

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.

1<sup>st</sup> Edition 2009

© 2009 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](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

Aus dem Klinikum Veterinärmedizin  
Klinik für Kleintiere, Chirurgie  
der Justus-Liebig-Universität Gießen  
Betreuer: Prof. Dr. M. Kramer

**Volumenberechnung der Schädelhöhle mit Hilfe der  
Computertomographie  
bei verschiedenen Hunderassen 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  
**Miriam Biel**  
Tierärztin aus Fulda

Gießen 2009

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

Dekan: Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer

Gutachter: Prof. Dr. M. Kramer

Prof. Dr. R. Brehm

Tag der Disputation: 4. Juni 2009

## Verzeichnis der Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
BC	Brachyzephalengruppe
bzw.	beziehungsweise
C	Zervikalwirbel
ca.	circa
CF	Caudale Fossa
CKCS	Cavalier King Charles Spaniel
CM/CM 1	Chiari-ähnliche Malformation bzw. Chiari Malformation Typ 1
CM 2	Chiari Malformation Typ 2 (Arnold-Chiari-Malformation)
CSF	cerebrospinal fluid (Liquor cerebrospinalis)
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
FCC	Fossa cranii caudalis
FCM	Fossa cranii media
FCR	Fossa cranii rostralis
For.	Foramen
h	Höhe Fossa cranii caudalis
H	Höhe der vorderen Schädelhöhle
HF	Hochfrequenz
HU	Hounsfield Units
JLU	Justus-Liebig-Universität
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
kV	Kilovolt
LMN	lower motor neuron
mAs	Milliampere-Sekunde
mg	Milligramm
mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
ms	Millisekunde
MSCT	Mehrschichtcomputertomographie
p-Wert	probability Wert
RMF	rostrale und mittlere Fossa cranii
SM	Syringomyelie
SSL	Scheitelsteißlänge
T	Tesla
TE	Time of echo
TIFF	Tagged Image File Format
TR	Time of repetition
Tw	Twining´s line
u.a.	unter anderem
VCT	Volumencomputertomographie
VI	Volumenindex
z.B.	zum Beispiel

---

<b>VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN:</b>	<b>I</b>
<b>1 EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>2 LITERATURÜBERSICHT</b>	<b>3</b>
<b>2.1 ANATOMISCHE GRUNDLAGEN</b>	<b>3</b>
2.1.1 DER HUNDESCHÄDEL	3
2.1.2 NEUROCRANIUM	6
2.1.3 ABTEILUNGEN DER SCHÄDELHÖHLE (CAVUM CRANII)	7
<b>2.2 EMBRYOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER SCHÄDEL- UND GEHIRNENTWICKLUNG</b>	<b>9</b>
2.2.1 ALLGEMEINE EMBRYOLOGIE	10
2.2.2 FORMATION DES SCHÄDELS	12
2.2.3 WACHSTUMSSTÖRUNGEN	16
<b>2.3 CHIARI MALFORMATION</b>	<b>17</b>
2.3.1 ERKRANKUNG BEIM MENSCHEN	17
2.3.2 CHIARI MALFORMATION BEIM HUND („CHIARI-LIKE MALFORMATION“)	19
2.3.2.1 Diagnostik	22
2.3.2.2 Klinisch neurologische Symptome	23
2.3.3 SYRINGOMYELIE	25
2.3.4 THEORIEN ZUR PATHOGENESE DER CM	33
<b>2.4 MORPHOMETRISCHE STUDIEN</b>	<b>37</b>
2.4.1 HUMANMEDIZIN	37
2.4.2 VETERINÄRMEDIZIN	44
<b>2.5 PHYSIKALISCHE GRUNDLAGEN DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN</b>	<b>50</b>
2.5.1 COMPUTERTOMOGRAPHIE	50
2.5.1.1 Computertomograph	52
2.5.1.2 Geräte	53
2.5.1.3 Bildrekonstruktion	55
2.5.2 MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE	57
2.5.2.1 Physikalische Grundlagen	57
2.5.2.2 Anregung des Systems	59
2.5.2.3 Relaxation	59
2.5.2.4 Bildkontrast	60
2.5.2.5 Gewichtung	61
2.5.2.6 Bildqualität	62
2.5.2.7 Aufbau des Magnetresonanztomographen	62

---

<b>3</b>	<b><u>EIGENE UNTERSUCHUNGEN</u></b>	<b>66</b>
<b>3.1</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>66</b>
3.1.1	PATIENTENGRUPPEN	66
3.1.2	VORBEREITUNG DER PATIENTEN	68
3.1.3	BILDGEBENDE VERFAHREN	68
3.1.4	AUSWERTUNG DER BILDER UND BERECHNUNG DER VOLUMINA DER SCHÄDELGRUBEN	72
3.1.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG	78
<b>4</b>	<b><u>ERGEBNISSE</u></b>	<b>80</b>
<b>4.1</b>	<b>CHIARI-ÄHNLICHE MALFORMATION UND SYRINGOMYELIE</b>	<b>80</b>
<b>4.2</b>	<b>BESTIMMUNG DES VOLUMENS DER SCHÄDELGRUBEN</b>	<b>88</b>
<b>4.3</b>	<b>STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>93</b>
<b>5</b>	<b><u>DISKUSSION</u></b>	<b>98</b>
<b>5.1</b>	<b>NOTWENDIGKEIT EINER VOLUMENBESTIMMUNG DER HINTEREN SCHÄDELGRUBE</b>	<b>98</b>
<b>5.2</b>	<b>BILDGEBENDE VERFAHREN</b>	<b>100</b>
<b>5.3</b>	<b>DER VOLUMENINDEX ALS RELATIVE GRÖÖE</b>	<b>101</b>
<b>5.4</b>	<b>PATIENTENGRUPPEN</b>	<b>102</b>
<b>5.5</b>	<b>MORPHOLOGISCHE UND KLINISCHE VERÄNDERUNGEN</b>	<b>103</b>
<b>5.6</b>	<b>ROLLE DES SCHÄDELWACHSTUMS FÜR DIE PATHOGENESE DER CM</b>	<b>105</b>
<b>5.7</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNGEN AUS DER VOLUMENMESSUNG FÜR EINE MÖGLICHE THERAPIE</b>	<b>109</b>
<b>5.8</b>	<b>SCHLUSSFOLGERUNG</b>	<b>111</b>
<b>6</b>	<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>112</b>
<b>7</b>	<b><u>SUMMARY</u></b>	<b>114</b>
<b>8</b>	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b>116</b>



## 1 Einleitung

Die Chiari Malformation ist eine Erkrankung des Menschen, die mit morphologischen Veränderungen des kraniospinalen Übergangs einhergeht. Da nicht alle Patienten klinische Symptome aufweisen, ist die Inzidenz der Chiari Malformation unbekannt. Der Straßburger Pathologe Hans Chiari (1851-1916) war einer der ersten Wissenschaftler, der sich mit dieser Erkrankung vor ca. 100 Jahren beschäftigte, daher wurde das Krankheitsbild nach seinem Namen benannt. Mittlerweile wird die Malformation in 2 Typen unterteilt, wobei Typ 1 häufiger auftritt und durch eine Verlagerung von kaudalen Kleinhirnanteilen (Pyramis und Uvula) in das Foramen occipitale magnum oder darüber hinaus in den Wirbelkanal charakterisiert ist. Durch die veränderte Lage des Kleinhirns wird die physiologische Liquorflussdynamik beeinträchtigt und es entstehen Läsionen im Rückenmark, so genannte Syringomyelien (flüssigkeitsgefüllte Höhlen im Parenchym), die für die klinischen Symptome wie Ataxien und Parästhesien verantwortlich sind. Der 2. Typ ist eine komplexere Störung, die mit Verlagerungen von großen Teilen des Rhombenzephalons, einschließlich des 4. Ventrikels, in den Spinalkanal einhergeht. Dazu kommt häufig ein Hydrocephalus internus occlusus oder es treten Enzephalo- und Meningomyelozelen auf (POECK und HACKE, 2006).

Obwohl die Chiari Malformation schon lange bekannt ist, konnten bis zum heutigen Tag die Pathogenitätsmechanismen, die zu dieser Veränderung führen, nicht eindeutig geklärt werden. Für den Typ 1 der Erkrankung wird eine Entwicklungsstörung des Mesoderms vermutet, die zu einer Hypoplasie der hinteren Schädelgrube führt, während beim Typ 2 eine neuroektodermale Missbildung diskutiert wird (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981).

Ein ähnliches Krankheitsbild wird auch beim Hund beschrieben, das im englischsprachigen Raum als „Chiari-like malformation“ bezeichnet wird und dem Chiari Typ 1 ähnelt (RUSBRIDGE et al., 2000; CAPPELLO und RUSBRIDGE, 2007). Es findet sich bei kleinen Toy-Rassen mit brachyzephaler Kopfform, wobei vor allem der Cavalier King Charles Spaniel (CKCS) betroffen ist. Auch beim Hund wird als Ursache der Veränderungen eine Entwicklungsstörung des paraxialen Mesoderms angenommen, was zu einer Volumenreduktion der Fossa cranii caudalis führt (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2006).

Vorangegangene Untersuchungen zur Größenbestimmung der hinteren Schädelgrube beim Menschen und beim Hund stützen ihre Ergebnisse meist auf lineare Vermessungen (BADIE et al., 1995; NISHIKAWA et al., 1997; KARAGÖZ et al., 2002). Da es jedoch bei Entwicklungsstörungen des Schädels zu einem kompensatorischen Mehrwachstum der unbeteiligten Strukturen kommen kann, ist eine rein lineare Bestimmung des Volumens nicht ausreichend (DYE und KINDER, 1934). Das Ziel der vorliegenden Studie ist daher, eine volumetrische Berechnung der Abteilungen der Schädelhöhle von gesunden Hunden und von an der Chiari-ähnlichen Malformation erkrankten Hunden durchzuführen, um anschließend die relativen Volumina der einzelnen Abteilungen zwischen verschiedenen Gruppen (Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie, Cavalier King Charles Spaniel ohne Syringomyelie und Hunden anderer brachyzephaler Rassen) zu vergleichen. Im Hinblick darauf soll vor allem der Unterschied zwischen der brachyzephalen Rasse Cavalier King Charles Spaniel und anderen brachyzephalen Rassen, bei denen die Erkrankung deutlich seltener auftritt, untersucht werden.

## 2 Literaturübersicht

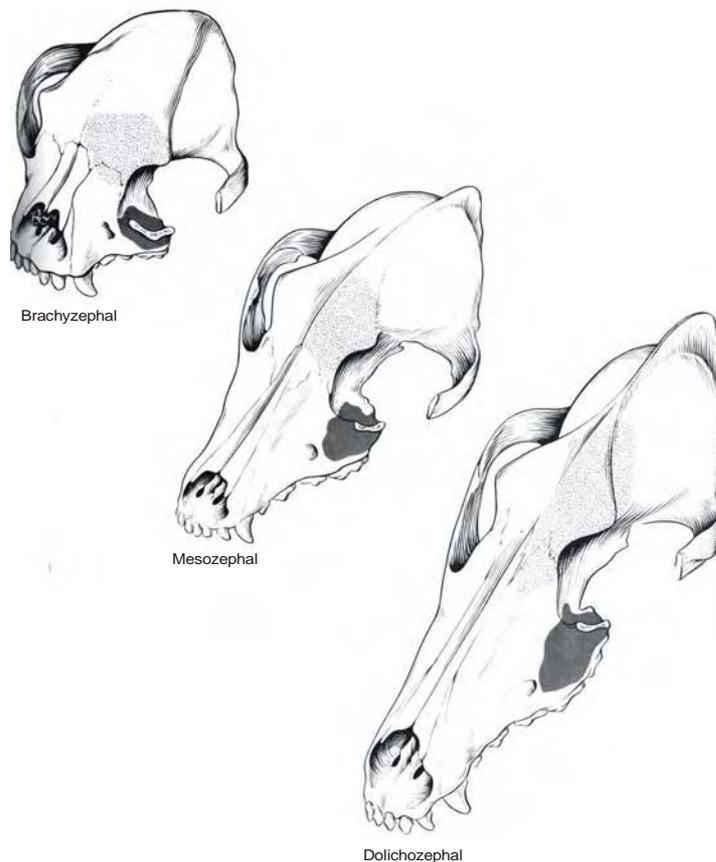
### 2.1 Anatomische Grundlagen

#### 2.1.1 Der Hundeschädel

Der Schädel wird nach funktionellen Gesichtspunkten in zwei Bereiche unterteilt: in den kaudalen Teil, der das Gehirn umschließt (Neurocranium) und in den rostralen Anteil, der das Gesicht formt (Viscerocranium) (NICKEL et al., 2004; EVANS, 2003). Die Entwicklung des Neurocraniums wird maßgeblich durch das schon frühzeitig ausgebildete Gehirn beeinflusst (DYE und KINDER, 1934; NICKEL et al., 2004). Der Hund ist im Bezug auf seinen Schädel eine besondere Spezies, da bei dieser Tierart rasseabhängig sehr große Unterschiede in der Form und der Größe des Schädels bestehen (EVANS, 2003). Die Dominanzverteilung einzelner Schädelanteile bildet die Grundlage für die Einteilung in drei Gruppen (Abb. 1): Die langköpfigen (dolichocephalen) Rassen, zu denen unter anderem Wind- und Schäferhunde, Doggenartige, Terrier, Jagdhunde und Pudel gehören, zeigen im Vergleich zum Neurocranium eine Dominanz des Gesichtsschädels (Os frontale, Os nasale, Os lacrimale, Os zygomaticum, Maxilla, Os incisivum, Os palatinum, Os pterygoideum und Vomer) und eine auffällig hohe Crista sagittalis externa. Die kurzköpfigen (brachycephalen) Rassen, wie Mops und Pekinese, besitzen einen kugelförmigen Kopf mit Größenbetonung des Hirnschädels und fehlender Crista sagittalis externa. Eine Mittelstellung nimmt die mesozephal Kopfform ein, die man bei Pinschern, Dackeln und vielen anderen Rassen findet. Auch hier ist vor allem der Hirnschädel von rundlicher Gestalt mit einer fehlenden oder nur undeutlich ausgeprägten Crista sagittalis externa (ELLENBERGER und BAUM, 1891; SEIFERLE, 1966; EVANS, 2003).

In der Literatur findet man noch ein weiteres Klassifizierungsmerkmal. Als Grundlage für die Zuordnung einzelner Rassen zu einem Kopftypen wird hierbei das Verhältnis von Gesamtschädellänge zu Gesamtschädelbreite gewählt (BREHM et al., 1985). BREHM et al. (1985) haben zu dieser Thematik Untersuchungen durchgeführt, die verschiedene Indizes zu Grunde legen, ermittelt aus Längen- und Breitenvermessungen, um zu überprüfen, welcher der beiden Ansätze zur

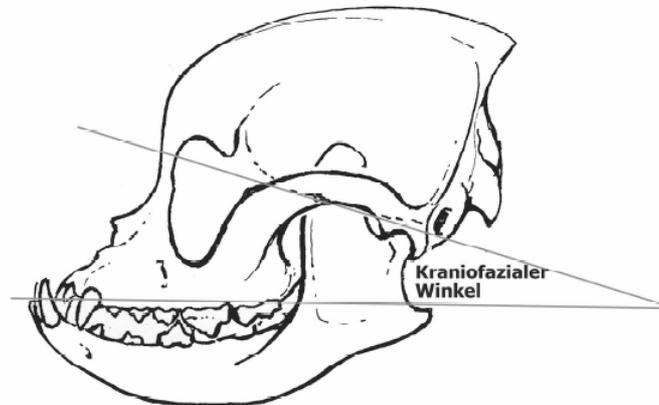
Typuseinordnung geeignet erscheint. Dabei kommen sie zu dem Ergebnis, dass die Ausprägung des Gesichtsschädels im Vergleich zum Neurocranium mit Einbeziehung der Crista sagittalis externa den besten Hinweis gibt, ob eine Rasse als dolicho-, meso- oder brachycephal eingestuft werden sollte.



**Abb. 1: Vergleich der Schädelformen des Hundes (modifiziert nach Evans, 2003). Beim brachycephalen Hund erkennt man deutlich die rundliche Gestalt des Neurocraniums, die durch die Verkürzung des Viszerocraniums und die Ausdehnung des Neurocraniums in lateraler Richtung hervorgerufen wird. Zudem kommt es zu einer Verkürzung des Neurocraniums in kranio-kaudaler Richtung und zu einem Verschwinden der Crista sagittalis externa. Die Verkürzung des Gesichtsschädels (Ossa faciei) geht mit einer Verkleinerung des Sinus frontalis (hellgrau) und des Recessus maxillaris (dunkelgrau) einher.**

In klinischen Untersuchungen konnte des Weiteren festgestellt werden, dass anhand von Winkel- und Längenmessungen, erhoben an Röntgenbildern (Abb. 2), ebenfalls eine Aussage über den Schädeltypus getroffen werden kann (REGODON et al., 1991a). Dabei ist ein kleinerer kraniofazialer Winkel typisch für brachycephale Rassen. Andersherum führt ein zunehmendes Längenwachstum entlang der fazialen

Achse zu einer Vergrößerung des Winkels, wie man bei dolichocephalen Rassen beobachten kann (REGODON et al., 1993).



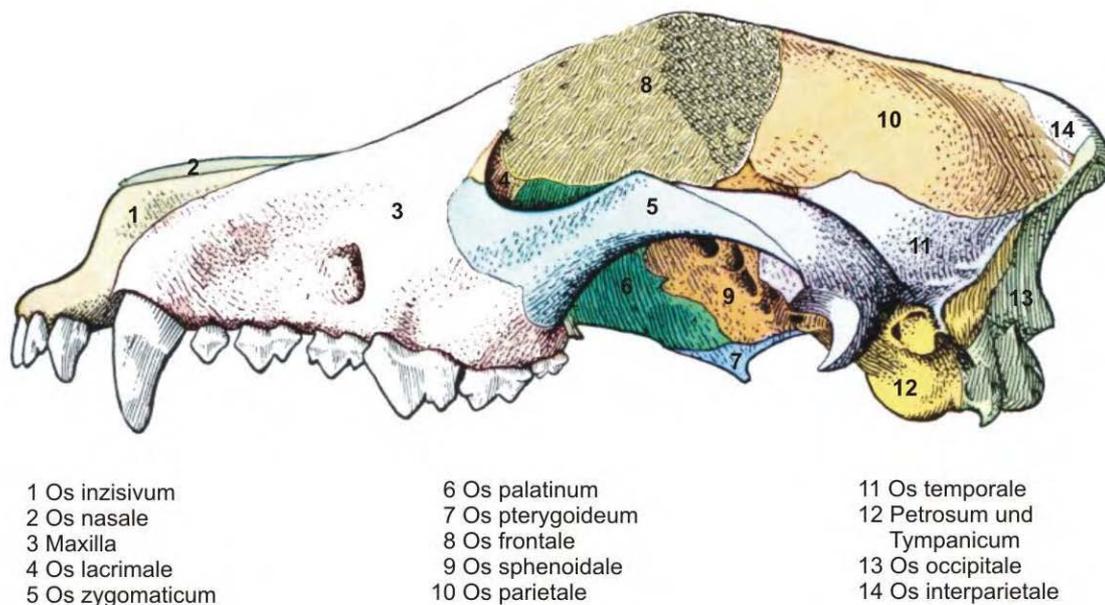
**Abb. 2: Bestimmung des kraniofazialen Winkels an der Skizze eines lateralen Röntgenbildes des Schädels eines Pekinesen (nach Regodon et al., 1993). Der Winkel wird durch eine basilare Achse, die von einer Gerade durch das Os basisphenoidale und den Sulcus chiasmatis repräsentiert wird, und durch eine faziale Achse, die die Verlängerung des harten Gaumens darstellt, gebildet.**

Die charakteristische Kopfform von brachycephalen Hunderassen kann auf eine knöcherne Minderentwicklung der Schädelbasis zurückgeführt werden, man spricht auch von einer lokalen Chondrodysplasie (MONTAVON, 2000). Eine zu frühe Ankylosierung führt zu einer Verkürzung der Schädelachse und damit zu einer gestörten Entwicklung und zur Rotation des Neurocraniums (MONTAVON, 2000). Von der Minderentwicklung beim brachycephalen Schädel sind in erster Linie die Knochen betroffen, die durch chondrale und nicht durch desmale Ossifikation entstehen. Daher führt die Veränderung zu Wachstumsstörungen des Os basisphenoidale, Teilen des Os occipitale und des Os ethmoidale (DYE und KINDER, 1934).

Die Einschränkung des Schädelwachstums in der anterior-posterior Achse bedingt eine kompensatorische Ausdehnung nach lateral, forciert durch das schneller wachsende Gehirn, das ausreichend Raum benötigt (DYE und KINDER, 1934).

### 2.1.2 Neurocranium

Die Knochen des Hirnschädels (Ossa cranii) bilden die Hirnkapsel, die das Gehirn vor Schädigungen schützen soll (Abb. 3). Dabei wird das Dach durch das Os interparietale (Zwischenscheitelbein), durch das Os parietale (Scheitelbein) und durch das Os frontale gebildet. Das Schläfenbein (Os temporale) begrenzt die Hirnkapsel seitlich. Der Boden besteht aus dem Os sphenoidale und der Pars basilaris des Os occipitale (Hinterhauptsbein), während der kaudale Anteil von der Squama occipitalis und von den Partes laterales occipitales gebildet wird. Das Os ethmoidale schiebt sich zwischen Nasen- und Hirnkapsel und bildet damit ihre Begrenzung (NICKEL et al., 2004).

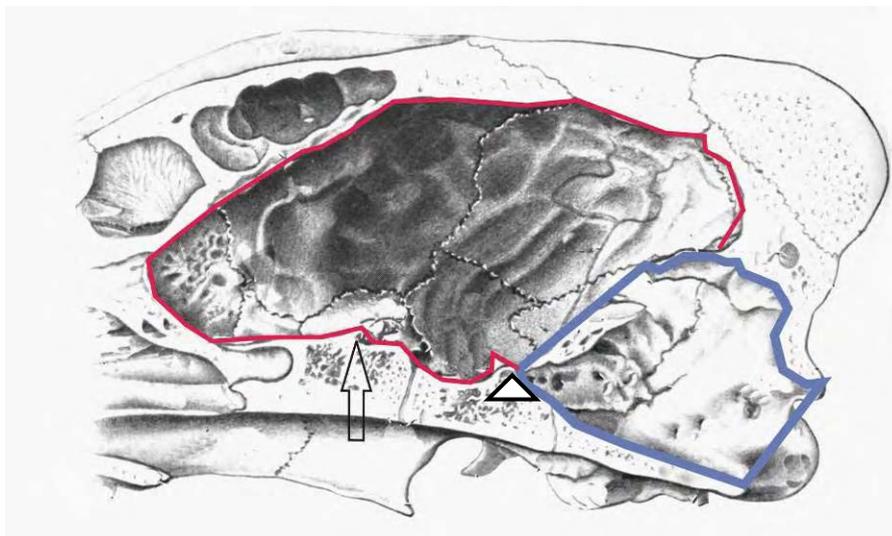


**Abb. 3: Schädel eines Hundes, seitliche Ansicht (modifiziert nach Nickel et al., 2004). Farbig dargestellt sind die einzelnen Knochen des Gesichts- (1-7) und Hirnschädels (8-14).**

### 2.1.3 Abteilungen der Schädelhöhle (Cavum cranii)

Das *Cavum cranii* (Abb. 4) beinhaltet das Gehirn mit seinen Häuten und Blutgefäßen. Dabei wird diese Höhle noch einmal in eine rostrale, größere Abteilung und eine kaudale, kleinere Abteilung unterteilt. Die Abgrenzung erfolgt beim Hund dorsal durch das Tentorium cerebelli osseum, seitlich durch die Crista partis petrosae und basal durch das Dorsum sellae turcicae (SEIFERLE, 1966; NICKEL et al., 2004). Dorsal und seitlich entspringt an den knöchernen Fortsätzen das häutige Hirnzelt aus der Dura mater, das Tentorium cerebelli membranaceum (NICKEL et al., 2004).

An den Innenflächen der Schädelknochen, die die Höhle umschließen, vor allem am Schädeldach (Calvaria) findet man zum einen Eindrücke (Impressiones digitatae), die durch die Gyri cerebri entstehen und zum anderen knöcherne Leisten (Juga cerebralia), die sich an den Stellen der Sulci cerebri ausbilden (EVANS, 2003). Außerdem finden sich Gefäßreliefs, zum Beispiel der Sulcus sinus sagittalis dorsalis, in dem der Sinus sagittalis dorsalis, der Blutleiter des Gehirns, verläuft (NICKEL et al., 2004).



**Abb. 4: Schädelhöhle eines jungen Hundes, Paramedianschnitt. Mediale Ansicht der rechten Hälfte (modifiziert nach Nickel et al., 2004). Blau: hintere Abteilung der Schädelhöhle, rot: vordere Abteilung der Schädelhöhle. Der Pfeil markiert die Crista orbitosphenoidalis, die Grenze zwischen der vorderen und mittleren Schädelgrube. Das Dreieck markiert das Dorsum sellae turcicae, die Grenze zwischen der mittleren und hinteren Schädelgrube.**

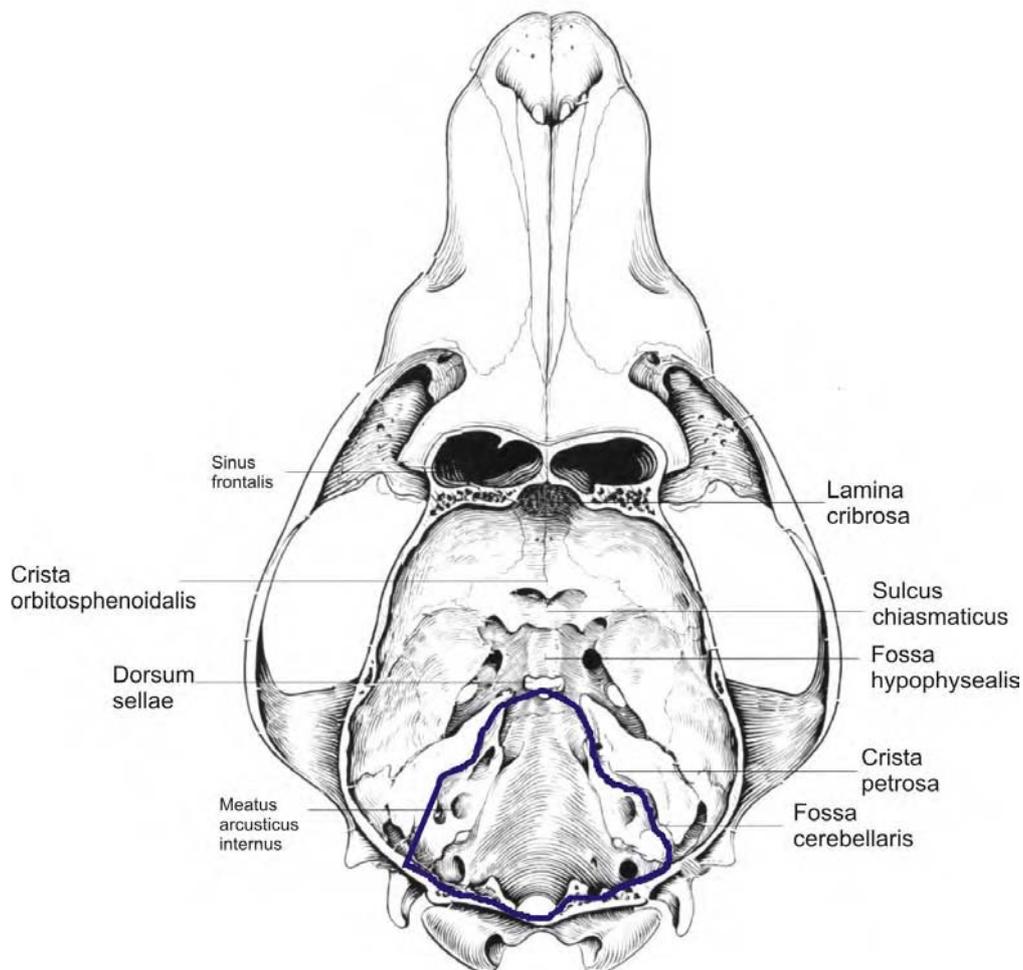
Die Schädelbasis (Basis cranii interna) weist auf ihrer Innenseite drei hintereinander liegende Gruben auf, die Fossae cranii, und ist durch viele Kanäle und Öffnungen unterbrochen, durch welche zum Beispiel die Gehirnnerven den Schädel verlassen (NICKEL et al., 2004) (Abb. 4 und 5).

Die vordere Schädelgrube (Fossa cranii rostralis) ist die am höchsten gelegene und befindet sich auf dem Os praesphenoidale. Sie reicht rostral bis an die Lamina cribrosa des Siebbeins und wird kaudal durch die Crista orbitosphenoidalis begrenzt, die über dem Sulcus chiasmatis verläuft.

Die mittlere Schädelgrube (Fossa cranii media) liegt auf dem Os basisphenoidale und etwas abgesenkter im Vergleich zur rostralen Grube. In ihrer Mitte findet man einen sattelähnlichen Knochenvorsprung, den Türkensattel (Sella turcica), der rostral zur Fossa hypophysialis ausgezogen ist und die Hypophyse beherbergt. Kaudal erhebt sich die Sattellehne, Dorsum sellae turcicae.

Die hintere Schädelgrube, Fossa cranii caudalis, wird durch die Pars basilaris des Os occipitale und beiderseits durch die Pars petrosa des Os temporale gebildet. Sie liegt tiefer als die beiden vorderen und reicht bis zum Foramen magnum. Rostral hat sich die Impressio pontina und kaudal anschließend die Impressio medullaris gebildet, die sich der Form des Hirnstammes anlegen (NICKEL et al., 2004).

Die Fossa cranii rostralis und die Fossa cranii media gehören zur großen, vorderen Abteilung der Schädelhöhle, während die Fossa cranii caudalis zur kleineren, hinteren Abteilung der Schädelhöhle zählt (NICKEL et al., 2004).



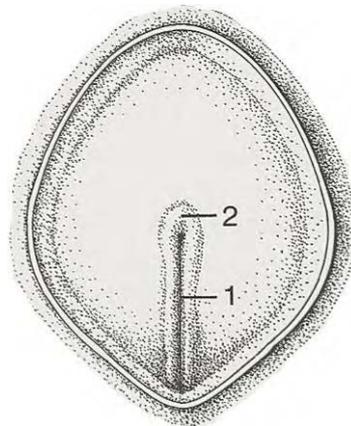
**Abb. 5: Schädelgruben eines Hundes, dorsale Ansicht nach Entfernung des Schädeldaches (modifiziert nach Evans, 2003). Man erkennt die zahlreichen Kanäle und Eindrücke der Schädelbasis. Die hintere Schädelgrube ist blau umrandet.**

## **2.2 Embryologische Grundlagen der Schädel- und Gehirnentwicklung**

Da es sich bei der Chiari Malformation um eine dysraphische Störung handelt, die vermutlich mit Beeinflussung des Schlusses der Neuralrinne und der Ausprägung des paraxialen Mesoderms einhergeht, ist das Verständnis der embryologischen Zusammenhänge unerlässlich.

### 2.2.1 Allgemeine Embryologie

Auf die Furchung der Zygote folgt die Keimblattbildung, auch Gastrulation genannt. Dabei kommt es durch Zellverschiebungen und –verlagerungen zu flächenhaft angeordneten Zellverbänden, den Keimblättern (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Man kann zwei primäre Keimblätter, das äußere Keimblatt, Ektoderm (Ektoblast), und das innere Keimblatt, Entoderm (Entoblast), von einem sekundären Keimblatt, dem Mesoderm (Mesoblast) unterscheiden, das sich zwischen den beiden anderen herausbildet (SCHNORR und KRESSIN, 2001). In der ersten Phase der Gastrulation erfolgt neben der Bildung des Entoderms die Umwandlung des kugeligen Embryonalknotens zur flachen Keimscheibe (SCHNORR und KRESSIN, 2001). In der zweiten Phase treten Primitivbildungen auf, die die Proliferationszentren für das Mesoderm und die Chorda dorsalis darstellen (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Durch Zellverlagerungen im Ektoderm entsteht im kaudalen Teil der Keimscheibe beim 15 Tage alten Hundeembryo der Primitivstreifen, wodurch das erste Mal in der



**Abb. 6: Schematische Darstellung der Keimscheibe eines Säugetieres. Dorsale Ansicht (nach Tuchmann-Duplessis et al, 1980). 1: Primitivstreifen, 2: Primitivknoten.**

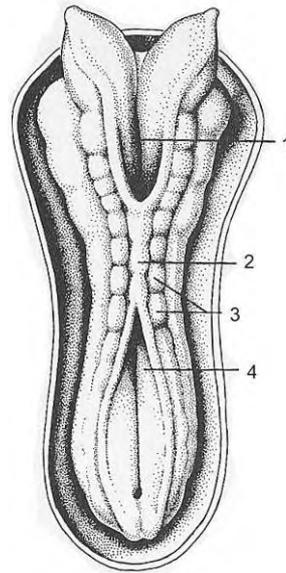
Entwicklung eine Achsenausrichtung erfolgt (HOUSTON, 1968) (Abb. 6). Kranial verdickt sich der Primitivstreifen zum Primitivknoten, aus dem der Kopffortsatz hervorgeht, und durch weitere Zellwanderungen vertieft sich der Primitivstreifen zur Primitivrinne (HOUSTON, 1968; MÜLLER und O´RAHILLY, 1987; SCHNORR und KRESSIN, 2001). Das Mesoderm entwickelt sich, indem sich Zellen vom Primitivstreifen, Primitivknoten und Kopffortsatz in die Tiefe verlagern und sich

zwischen Entoderm und Ektoderm ausbreiten. Aus dem Primitivstreifen geht das paraxiale Mesoderm hervor, das sich nach Verlassen des Streifens zu beiden Seiten der embryonalen Achse anlagert (HOUSTON, 1968). Aus diesem entwickeln sich später kubische, paarig angeordnete Gewebelöcke, die Somiten bzw. Urwirbel (RÜSSE und SINOWATZ, 1998; O'RAHILLY und MÜLLER, 1999; MÜLLER und O'RAHILLY, 2003). Aus den Somiten gehen große Anteile des Achsenskeletts mit der dazugehörigen Muskulatur hervor. Während ihrer Ausbildung kann man das Alter des Embryos mit Hilfe der Somitenanzahl bestimmen (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

An die Gastrulation schließt sich die Bildung der Primitivorgane (Chorda dorsalis, Neuralrohr, Urwirbel und Seitenplatten, sowie primitives Darmrohr) aus den drei Keimblättern und die Abfaltung des Embryos an.

Die Chorda dorsalis wird bei allen Wirbeltieren angelegt und dient als primitives Stützskelett (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Sie geht aus dem Kopffortsatz und der kranial davon gelegenen Prächordalplatte hervor. Bei Säugetieren bildet sich um die Chorda dorsalis die Wirbelsäule aus, aber nach Entstehung der Wirbelkörper bildet sich die Chorda dorsalis wieder zurück und bleibt beim adulten Tier in Resten als Nuclei pulposi in den Bandscheiben erhalten (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Des Weiteren kommt es durch Zellproliferation vor dem Primitivknoten zu einer Verdickung des Ektoderms, der so genannten Neuralplatte, aus der sich durch Aufwölbung der Ränder die Neuralfalten entwickeln (HOUSTON, 1968). Dazwischen befindet sich die Neuralrinne. Da die Neuralfalten immer weiter bogenförmig aufeinander zuwachsen und schließlich verschmelzen, entsteht das Neuralrohr (MÜLLER und O'RAHILLY, 1987; SCHNORR und KRESSIN, 2001). Der folgende Verschluss des Neuralrohres beginnt in der Mitte und schreitet nach kranial und kaudal fort. Am Kopf- und Schwanzende bleiben vorerst Öffnungen bestehen, der Neuroporus rostralis und caudalis (SCHNORR und KRESSIN, 2001). Aus dem kaudalen Anteil des Neuralrohres entsteht das Rückenmark und aus dem kranialen Anteil entwickeln sich als Vorstufe des Gehirns die Gehirnbläschen, die auch die Grundlage der Kopfentwicklung darstellen (HOUSTON, 1968) (Abb. 7). Diesen Prozess bezeichnet man als Neurulation. Er wird durch den vollständigen Schluss der Neuropori und die Trennung des Neuralrohres vom Oberflächenektoderm durch Mesenchym abgeschlossen (O'RAHILLY und MÜLLER, 1999).



**Abb. 7: Entwicklung und erste Umbildung des Neuralrohrs. Dorsale Ansicht (modifiziert nach Rüsse und Sinowatz, 1998)**

**1: Neuroporus rostralis, 2: Neuralrohr, 3: Somiten, 4: Neuroporus caudalis.**

### 2.2.2 Formation des Schädels

Man unterscheidet zwei Formen der Ossifikation: die desmale (direkte) Ossifikation, bei der der Knochen direkt aus dem Mesenchym hervorgeht und auch als Bindegewebsknochen bezeichnet wird, und die chondrale (indirekte) Ossifikation, bei der zuerst ein hyalines Knorpelgerüst angelegt wird, das dann im zweiten Schritt durch Knochen ersetzt wird. In beiden Fällen entsteht vorerst ein Geflechtknochen, der anschließend zum Lamellenknochen umgebaut wird (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

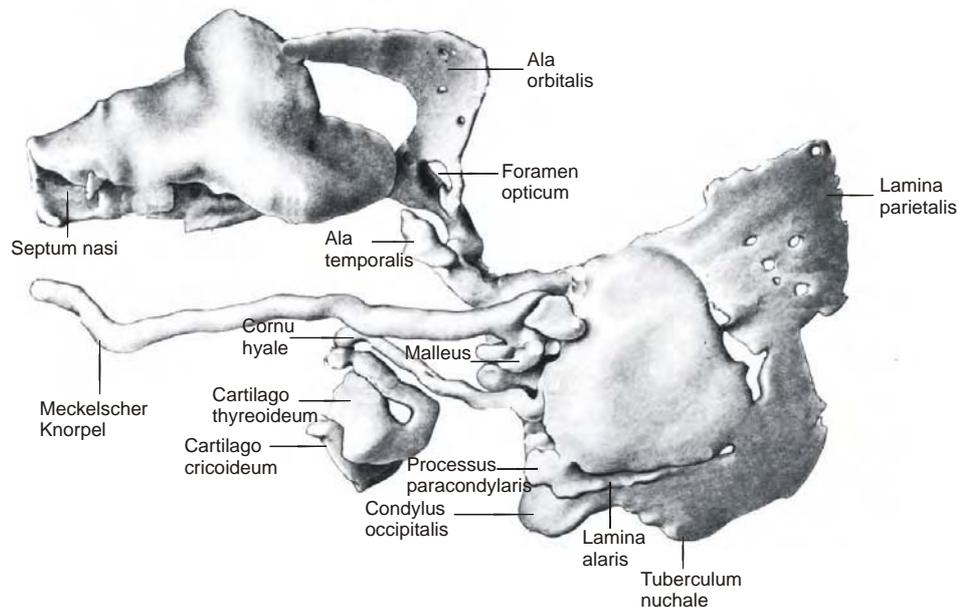
Grob-morphologisch kann man den Schädel in das Neurocranium, welches das Gehirn umschließt, und das Splanchnocranium, das die Grundlage des Gesichtsbereichs bildet, unterteilen (NICKEL et al. 2004). Einige Schädelknochen entwickeln sich über chondrale Ossifikation, während andere wiederum durch desmale Ossifikation entstehen. Am Schädel gibt es darüber hinaus Knochen, die durch beide Ossifikationsarten entstehen, so genannte Mischknochen (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

Der Schädel geht aus dem Mesenchym hervor, das zu Beginn der Entwicklung die Gehirnanlage umschließt. Dieses hat seinen Ursprung in zwei unterschiedlichen Quellen. So stammt ein Teil aus dem Mesoderm der Somiten, während der zweite Teil durch Mesenchym ektodermalen Ursprungs aus der Neuralleiste gebildet wird (RÜSSE und SINOWATZ, 1998).

Das Neurocranium entwickelt sich aus Mesenchym, das aus dem Kopffortsatz und den okzipitalen Sklerotomen stammt. Dabei bilden sich vorerst die so genannten Parachordalia, aus denen wiederum der mittlere Schädelbalken hervorgeht. Dieser wird vom vorderen und hinteren Schädelbalken ergänzt, so dass das Mesenchym bald vollständig die Gehirnanlage umfasst.

Das Mesenchym des Splanchnocraniums geht dagegen auf das Mesektoderm der Kopfneuralleiste zurück, das die ersten drei Kiemenbögen hervorbringt, die den Ausgangspunkt der Gesichtsschädelentwicklung darstellen.

Aus der mesenchymalen Grundlage bildet sich zuerst ein knorpeliges Chondrocranium (Primordialkranium) (Abb. 8), das vor allem durch OLMSTEAD (1911) und SCHLIEMANN (1966) untersucht wurde. Bevor das Chondrocranium allerdings vollständig ausgebildet ist, tauchen die ersten, durch desmale Ossifikation entstandenen, Deckknochen (Dermatocranium) auf. Im Weiteren wird die Knorpelsubstanz in fast allen Bereichen in Knochen umgewandelt, es entsteht Ersatzknochen. Nur wenige Abschnitte bleiben auch nach Abschluss der Entwicklung knorpelig, so zum Beispiel der Nasenknorpel (Os nasale), der rostrale Anteil des Septum nasi und der Paraseptalknorpel. Die Knochen, die durch enchondrale Ossifikation entstehen (Os sphenoidale, Os ethmoidale, Os hyoideum, Ossa conchae, Incus, Stapes) verschmelzen mit denjenigen Knochen, die durch desmale Verknöcherung entstanden sind (Os interparietale, Os parietale, Os frontale, Os nasale, Os lacrimale, Os zygomaticus, Maxilla, Os palatinum, Vomer, Os pterygoideum, Os incisivum, Mandibula) zum definitiven Schädel. Einige Knochen entstehen als Mischknochen, wie das Os occipitale, das Os temporale und der Malleus.



**Abb. 8: Primordialkranium eines Hundeembryos (SSL: 27 mm) nach Olmstead (1911) (modifiziert nach Evans, 2003). Linke laterale Ansicht mit Zungenbein und Larynx.**

Die embryologische Entwicklung des Schädels ist zum Teil genetisch determiniert und teilweise auch von Umweltbedingungen während der Ontogenese abhängig. Das Chondrocranium als knorpeliges Grundgerüst bestimmt die Ausprägung des knöchernen Schädels und ist durch mechanische Faktoren beeinflussbar (O'RAHILLY und MÜLLER, 1999). Während der Gehirnentwicklung ist das Chondrocranium durch interstitielles Wachstum ausdehnbar, so dass die fortschreitende Entwicklung des Gehirns entscheidenden Einfluss auf die spätere Ausprägung des Schädels hat (JEFFERY, 2003). Dies ist zum Beispiel an der veränderten Schädelform nach Ausprägung eines Hydrozephalus nachvollziehbar (RICHTSMEIER et al., 2006).

Eine besondere Rolle spielt das Os occipitale bei der Formation des Neurocraniums. Es entsteht durch die Verschmelzung von vier ossifizierten Bereichen am Ende der fünften und am Anfang der sechsten Fetalwoche beim Hund: dem Basioccipitale, dem Supraoccipitale und zwei Exoccipitalia (DREWS, 1933).

Jedes Teilstück entwickelt sich aus einem eigenen Kern, das Supraoccipitale geht beim Hund sogar aus zwei Kernen hervor, die um den Zeitpunkt des 45. Trächtigkeitstages mit dem sich entwickelnden Interparientale verschmelzen

(DREWS, 1933). Das Basioccipitale geht aus den vier Paaren von Occipital-Somiten (Sklerotomen) hervor (O'RAHILLY und MÜLLER, 1999) und ist mit einem Wirbel homolog (SINGH-ROY, 1967; MÜLLER und O'RAHILLY, 1980). Die Protuberantia occipitalis kann mit dem Processus spinosus verglichen werden, die Hinterhauptschuppe mit der Lamina arcus vertebrae, das Foramen magnum mit dem Foramen vertebrale, die Condyli occipitalis mit den Processus articulares und die Pars basilaris mit dem Corpus vertebrae (O'RAHILLY und MÜLLER, 1984 und 1999).

Allgemein kann festgehalten werden, dass die Knochen der Schädelbasis meist durch enchondrale Ossifikation entstehen, während die Schädeldecke aus desmaler Ossifikation hervorgeht (RÜSSE und SINOWATZ, 1998; MORRISS-KAY und WILKIE, 2005). Der endgültige Schädel entsteht durch die Verschmelzung vieler einzelner Knochen, die so lange voneinander getrennt bleiben und ein Wachstum an ihren Rändern zeigen, bis das Gehirn seine vollständige Größe erreicht hat. Das Os sphenoidale und das Os occipitale entstehen zum Beispiel beim Menschen aus 25 Ossifikationskernen (MADELINÉ und ELSTER, 1995).

Beim Menschen ist darüber hinaus bekannt, dass das Knochenwachstum der bindegewebigen Vorstufen der Schädelkalotte an den so genannten Knochennähten (Sutura) stattfindet, während die knorpelige Schädelbasis an den Synchondrosen ihre Wachstumszentren hat (MORRISS-KAY und WILKIE, 2005). Die Knochennähte befinden sich über Unterbrechungen des Gehirns, also z.B. über der Fissura longitudinalis und transversalis, an denen eine Verstärkung der Dura mater erfassbar ist (OGLE et al., 2004). Das Wachstum der Schädelknochen an den Suturen scheint maßgeblich durch die Dura mater mitbestimmt zu werden. Zum einen kommt es hier zur Übertragung von mechanischen Zugkräften vom Gehirn auf den Schädel und zum anderen werden in der Dura mater, wie auch in den wachsenden Schädelknochenkanten, die Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (Fibroblastic Growth Factors, FGF) gebildet, die größtenteils die Vorgänge an den Knochennähten steuern (OGLE et al., 2004).

Die bindegewebig bedeckten Lücken zwischen den einzelnen Deckknochen, die Fontanellen, schließen sich beim Tier, im Gegensatz zum Menschen, normalerweise schon vor der Geburt (SCHNORR und KRESSIN, 2001).

### 2.2.3 Wachstumsstörungen

Kommt es zu einem vorzeitigen Schluss der Knochennähte, spricht man von einer Kraniosynostose. Eine solche Synostose einer oder mehrerer Suturen geht mit einem kompensatorischen Mehrwachstum der anderen Nähte einher (MORRISS-KAY und WILKIE, 2005). Beim Menschen kommt es, z.B. durch den vorzeitigen Schluss der Koronarnaht, zu einer Brachyzephalie (Crouzon-Syndrom) (LAJEUNIE et al., 1999; CINALLI et al., 2005). Die Ursache einer solchen Missbildung wird vor allem auf Mutationen des Genes für die Rezeptoren des Fibroblasten-Wachstumsfaktors Typ 1-3 (FGFR 1-3) und auf so genannte TWIST 1 Gene zurückgeführt. Das Twist-Gen soll Transkriptionsfaktoren kodieren, die für die Entwicklung des Mesoderms essentiell sind. Mutationen des FGFR 3 gehen gleichzeitig auch mit Wachstumsstörungen der langen Röhrenknochen einher und führen zu Zwergwachstum (REARDON et al., 1994; MORRISS - KAY und WILKIE, 2005).

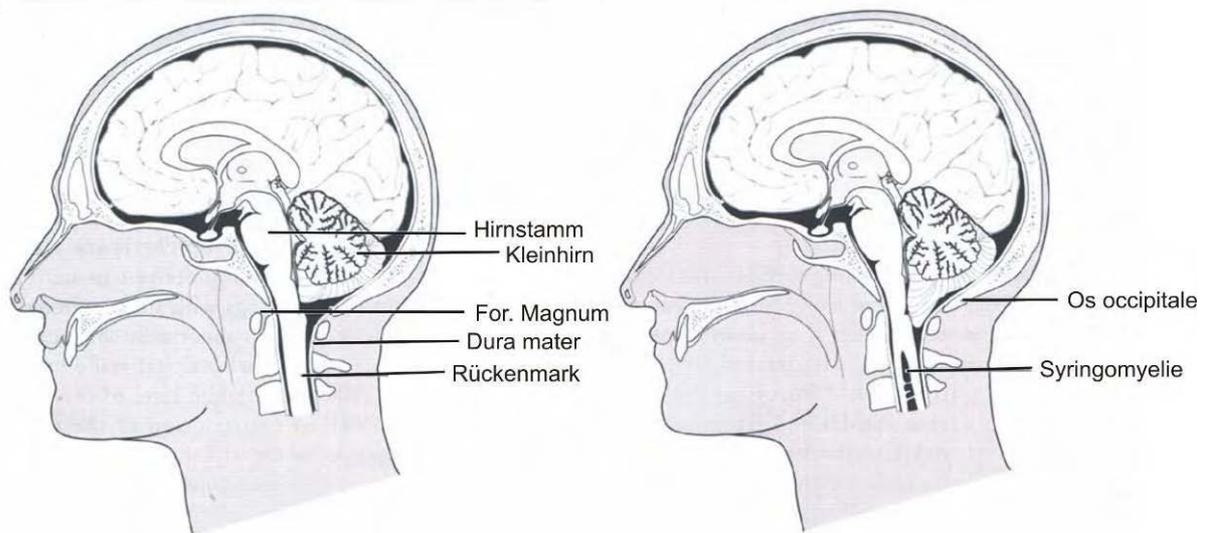
Bei Hunden kleiner, brachyzephaler Rassen konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass eine Erweiterung des Foramen magnum nach dorsal besteht (PARKER und PARK, 1974; WATSON et al., 1989). Diese Veränderung geht meist nicht mit klinischen Symptomen einher und wird als okzipitale Dysplasie bezeichnet (PARKER und PARK, 1974; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2006). Die Ursache ist eine unvollständige Ossifikation des ventromedialen Abschnitts des Os occipitale. Diese wird auf das disproportionale Wachstum des Gehirns beim brachyzephalen Hund im Vergleich zu seinem Neurocranium zurückgeführt. Dadurch übt das Gehirn eine größere Druckwirkung auf den Schädel aus, als das bei „normalen“ Rassen üblich ist, wodurch es zu einer verzögerten oder unvollständigen Ossifikation von Knochen kommen kann (WATSON et al., 1989). Neben der Erweiterung des Foramen magnum kann dieses Phänomen auch an unvollständig verknöcherten Schädeldecken oder persistierenden Fontanellen beobachtet werden (WATSON et al., 1989).

## 2.3 Chiari Malformation

### 2.3.1 Erkrankung beim Menschen

Die Chiari Malformation wird den dysraphischen Störungen zugeordnet und wurde von dem österreichischen Pathologen Hans Chiari Ende des 19. Jahrhunderts erstmals ausführlich untersucht. Er fand bei der Obduktion von Kindern einen Zusammenhang zwischen einem Hydrozephalus und der Entstehung von Kleinhirnveränderungen (CHIARI 1891 und 1896).

Entsprechend unterschiedlicher neuromorphologischer Veränderungen unterteilten er und seine Mitarbeiter die Missbildungen in vier Typen, die heute noch gelten. Der zuerst beschriebene Typ (CM 1) umfasst lediglich die Verlagerung der kaudalen Kleinhirntonsillenpole in das Foramen occipitale magnum (KUNZE, 1998), die mit einer Syringomyelie (flüssigkeitsgefüllte Höhle im Rückenmarkparenchym) oder einem Hydrozephalus kombiniert sein kann (POECK und HACKE, 2006) (Abb. 9).



**Abb. 9:** Schema eines Paramedianschnittes des menschlichen Kopfes (modifiziert nach Dewey, 2004).

Linke Seite: Physiologischer Zustand.

Rechte Seite: An CM 1 mit Syringomyelie erkrankt. Man erkennt den Vorrang von Anteilen des Cerebellums in das Foramen magnum und eine flüssigkeitsgefüllte Höhle im Rückenmarkparenchym.

Der Typ 2 (CM 2) ist eine komplexere Entwicklungsstörung, die sich meist schon im Embryonalstadium manifestiert. Es findet sich eine hypoplastische Fossa cranii

posterior mit Platybasie (Abflachung der Schädelbasis) und eine Verlagerung von großen Teilen des Rhombenzephalons in den Spinalkanal. Häufig ist diese Form mit einem Hydrozephalus internus occlusus vergesellschaftet. Als Typ 3 und 4 werden verschiedene Formen von okzipitalen Enzephalozelen beschrieben (KUNZE, 1998). Heute wird die Chiari-Missbildung nur noch in 2 Typen unterteilt, wobei Typ 2 synonym auch als Arnold-Chiari-Malformation bezeichnet wird und die ursprünglichen Typen 2 bis 4 zusammenfasst (POECK und HACKE, 2006).

Die Symptome der Erkrankung reichen beim Menschen je nach Ausprägungsgrad von Kopfschmerzen und Schwindel über Ausfälle der kaudalen Hirnnerven bis zu Todesfällen im frühkindlichen Stadium (KUNZE, 1998; POECK und HACKE, 2006). Bei 81% der Patienten ist ein starker Kopfschmerz in der Region des Okzipitale das vorherrschende Symptom. Dieser strahlt teilweise nach kranial bis zum Scheitel und in das Gebiet der Orbita und nach kaudal bis in den Nacken und die Schultergegend. Die Schmerzen zeigen eine Zunahme der Intensität bei körperlicher Anstrengung, bei Veränderungen der Körperhaltung oder bei Betätigung der Bauchpresse. Darüber hinaus registrieren 78% der Patienten Schmerzen in der Augenregion und einen retrobulbären Druckanstieg, sie zeigen zum Teil verschwommenes Sehen oder eine Überempfindlichkeit gegenüber Helligkeit (MILHORAT et al., 1999).

Schwindel, Störungen des Gleichgewichtsinnes und Übelkeit können bei 74% der Patienten beobachtet werden. Ebenso häufig ist das Vorkommen von Schwerhörigkeit, Tinnitus und Druck auf den Ohren. Alle diese Symptome sind ebenfalls von körperlicher Anstrengung beeinflussbar (MILHORAT et al., 1999).

Durch die Kompression der Strukturen in der kaudalen Schädelhöhle kommt es des Weiteren zu zerebellären Symptomen wie Ataxien und Gangstörungen, Nystagmus, Dysphagien und Trigemini-Neuralgien (FRIEDE und ROESSMANN, 1976; MILHORAT et al., 1999). Aber auch Heiserkeit, Lähmungen der Stimmbänder, Apnoe während des Schlafes und Lähmungen der Zunge werden beschrieben (STEINBOK, 2004). Durch Beeinflussung des Tractus corticospinalis können verschiedene Ausprägungen von Schwäche bis hin zu Para- oder Tetraparesen entstehen. Viele Patienten beschreiben Parästhesien, Hyperästhesien, Anästhesien, „brennende“ Schmerzen oder auch einen Verlust der Propriozeption (FRIEDE und ROESSMANN, 1976). Diese Symptome sind in erster Linie bei Patienten mit einer gleichzeitigen Syringomyelie feststellbar (MILHORAT et al., 1999) und beginnen

häufig in den Händen (STEINBOK, 2004). Bei betroffenen Kindern wird in bis zu 30% der Fälle eine progressive Skoliose diagnostiziert (HANIEH et al., 2000).

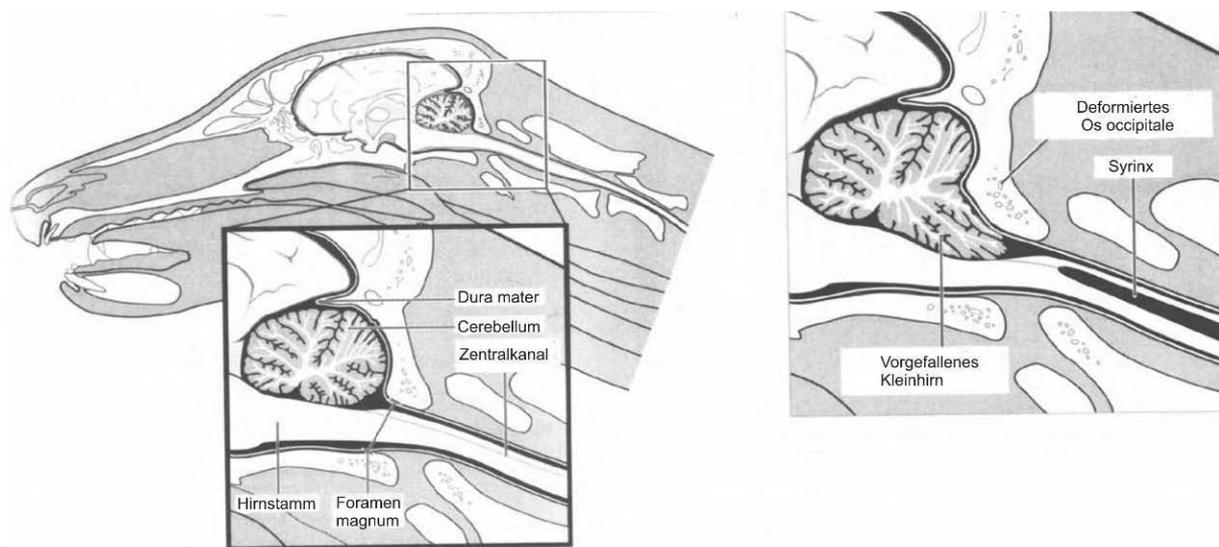
Beim Menschen geht man davon aus, dass 2 % aller CM-Erkrankungen familiär bedingt sind, also einen Gendefekt voraussetzen (CATALA, 1999). Verschiedene Gene kommen hierfür in Frage. Die Hox-Gen-Gruppe ist für die Entwicklung des Os occipitale verantwortlich und bei Mutationen konnten an transgenen Mäusen Missbildungen des Os occipitale, des Basisphenoids und des Atlas nachgewiesen werden (CATALA, 1999; McLAIN et al., 1992). Die Gene der Pax-Familie sind an der Entwicklung des zerviko-okzipitalen Übergangs beteiligt und ihnen wird in der Humanmedizin ebenfalls eine Rolle bei der Entstehung der CM zugewiesen. Dabei spielt vor allem das Gen Pax-1 eine wichtige Rolle bei der Segmentation der Somiten. Veränderungen der Gene Pax-2, Pax-3 und Pax-6 wurden bei anderen Entwicklungsstörungen des Menschen nachgewiesen (SPEER et al., 2000).

### **2.3.2 Chiari Malformation beim Hund („Chiari-like malformation“)**

Seit Ende der 90er Jahre ist in der Tiermedizin zunehmend ein Krankheitskomplex beschrieben worden, der bis dahin nur aus der Humanmedizin bekannt war. Bei Hunden, und hier vor allem beim Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), wird in zunehmendem Maße mit Hilfe von modernen bildgebenden Verfahren wie der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie eine Chiari Typ I-ähnliche Malformation festgestellt. Die Erkrankung wird beim Hund als angeborene Anomalie der kaudalen Okzipitalregion, die zu einer Überfüllung der Fossa cranii caudalis und einer Kompression des Hirnstammes am zervikomedullaren Übergang führt, beschrieben. Die Medulla oblongata erscheint typischerweise angehoben und abgeknickt („Kinking“) (RUSBRIDGE et al., 2000; DEWEY, 2004 und 2005). Die Kompression wird zum einen durch den veränderten Schädelknochen (deformiertes Os occipitale) und zum anderen durch eine Hypertrophie der Hirnhäute in diesem Bereich hervorgerufen und bedingt eine Störung des physiologischen Flusses des Liquor cerebrospinalis, der meist zur Entstehung einer Syringomyelie führt (RUSBRIDGE et al., 2000) (Abb. 10). Des Weiteren können häufig Veränderungen im kranialen Abschnitt der Halswirbelsäule gefunden werden, wie eine Verringerung

der Größe des Processus spinosus des Axis oder eine Erweiterung des atlantoaxialen Gelenkspaltes (STALIN et al., 2008).

Die Benennung des Syndroms beim Tier ist noch umstritten. Einige Autoren benutzen den gleichen Terminus wie in der Humanmedizin, andere bezeichnen die Veränderung als kaudales okzipitales Malformationssyndrom (DEWEY, 2004 und 2005) oder als okzipitale Hypoplasie (RUSBRIDGE et al., 2000). Im Jahr 2007 hat man sich auf die Bezeichnung Chiari-ähnliche Malformation geeinigt (CAPPELLO und RUSBRIDGE, 2007). Die Charakteristika beim erkrankten Hund stimmen mit denen humaner Patienten mit Chiari Malformation Typ I zwar größtenteils überein, es existieren jedoch einige neuromorphologische Unterschiede. Zum Beispiel kommt es beim Hund zum Vorfalle des Vermis cerebelli durch das Foramen magnum und nicht zur Herniation der Kleinhirntonsillen des Lobus posterior cerebelli (Kleinhirnhemisphären) wie beim Menschen (RUSBRIDGE et al., 2006).



**Abb. 10: Paramedianschnitt eines Hundekopfes (modifiziert nach Dewey, 2004).**

**Linke Seite: Physiologischer Zustand.**

**Rechte Seite: An Chiari-ähnlicher Malformation mit Syringomyelie erkrankt. Erkennbar ist der Vorfalle des Cerebellums in das Foramen magnum, ein deformiertes Os occipitale und eine flüssigkeitsgefüllte Höhle im Rückenmarkparenchym (Syringomyelie).**

Auch die Frage, ob es sich bei der Chiari Malformation um eine genetisch determinierte Erkrankung handelt, konnte in der Humanmedizin bisher noch nicht zufrieden stellend aufgeklärt werden. Ganz im Gegensatz dazu deutet eine groß

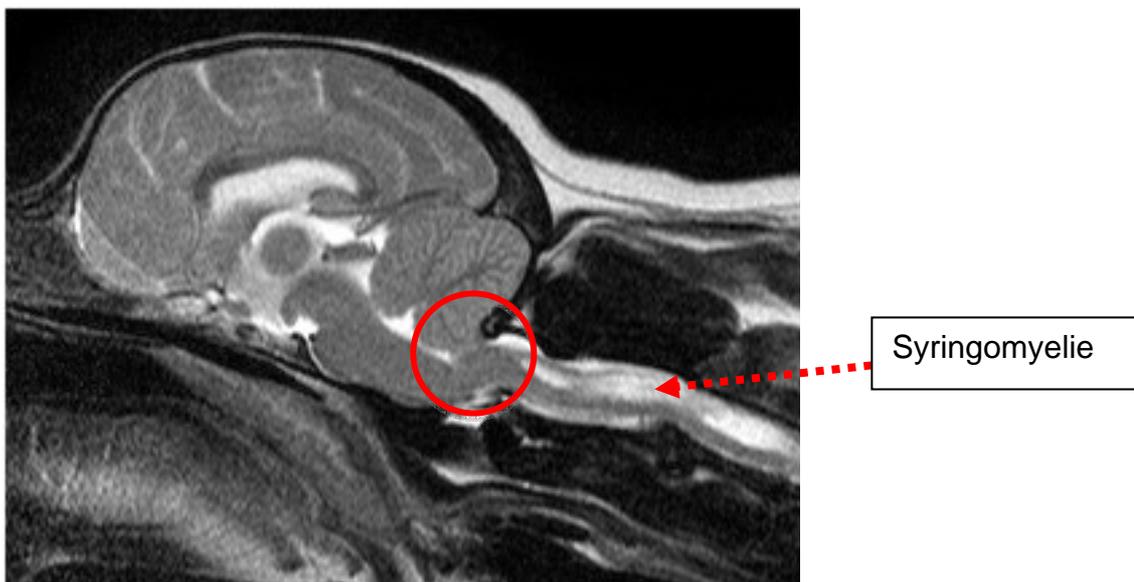
angelegte Studie beim CKCS von RUSBRIDGE und KNOWLER (2004) darauf hin, dass es sich bei der CM um eine Erberkrankung handelt.

Der CKCS leitet sich von einer geringen Anzahl an Individuen ab - man geht von sechs Tieren aus -, so dass in dieser Rasse der Genpool sehr begrenzt ist. Dieser Umstand führt dazu, dass sich auch Merkmale, die rezessiv vererbt werden, in der Rasse weit verbreiten (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004). Eine zusätzliche Einengung der genetischen Breite wird durch die Selektion auf bestimmte Farbvarianten hervorgerufen. Es existieren beim CKCS vier anerkannte Farbschläge: „Ruby“, „Black and Tan“, „Blenheim“ (Ruby mit weiß) und „Tricolor“ (Black and Tan mit weiß). Von diesen vier Farbvarianten wird nur „Black and Tan“ dominant vererbt. Das heißt, sobald eine andere Fellfarbe erwünscht ist, können nur besondere Linien miteinander verpaart werden. Da in der Rasse auch gleichzeitig eine angeborene Mitralklappeninsuffizienz verbreitet ist, die bei Auftreten den Zuchtausschluss bedeutet, wird die Anzahl der Individuen, die zur Zucht rezessiver Farbvarianten genutzt werden können, sehr eingeschränkt (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004). Die Untersuchungen von RUSBRIDGE und KNOWLER (2003) geben Hinweise darauf, dass je enger die Tiere verpaart werden, also je höher die Inzuchtrate, desto wahrscheinlicher wird das Auftreten einer Chiari-ähnlichen Malformation. Dabei sind bestimmte Zuchtlinien und Familien stärker betroffen als andere. Auffällig ist, dass die morphologischen Veränderungen im Sinne einer CM fast bei jedem CKCS nachweisbar sind, während das klinische Bild vor allem durch den genetischen Pool beeinflusst wird. Am häufigsten konnte eine CM mit Syringomyelie bei den Hunden der Farbvarianten „Blenheim“ und „Ruby“ nachgewiesen werden. Interessant ist darüber hinaus, dass bei jeder weiteren Generation die Intensität der Erkrankung zunimmt und mit einem früheren Zeitpunkt des Auftretens einhergeht (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2004). Ob der Erbgang als autosomal rezessiv einzuordnen ist oder ob er sich doch komplexer darstellt, muss noch weiter erforscht werden.

Außer beim Menschen und beim Hund ist die Erkrankung u.a. auch beim Löwen (SHAMIR et al., 1998; CHANDRA et al., 1999) und beim Kalb (CHO und LEIPOLD, 1977) beschrieben worden.

### 2.3.2.1 Diagnostik

Obwohl zur Diagnostik der intrakraniellen Veränderungen die okzipitale Myelographie (KIRBERGER und WRIGLEY, 1993; KIRBERGER et al., 1997; CHURCHER und CHILD, 2000; RUSBRIDGE et al., 2000), eine okzipitale Sonographie (LANG und SEILER, 2005; SCHMIDT et al., 2008; COUTURIER et al., 2008) oder auch eine Computertomographie eingesetzt werden können, lassen sich die Veränderungen des Kleinhirnes und des Rückenmarkes mit größter Sicherheit nur mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) diagnostizieren (DEWEY, 2004 und 2005) (Abb. 11).



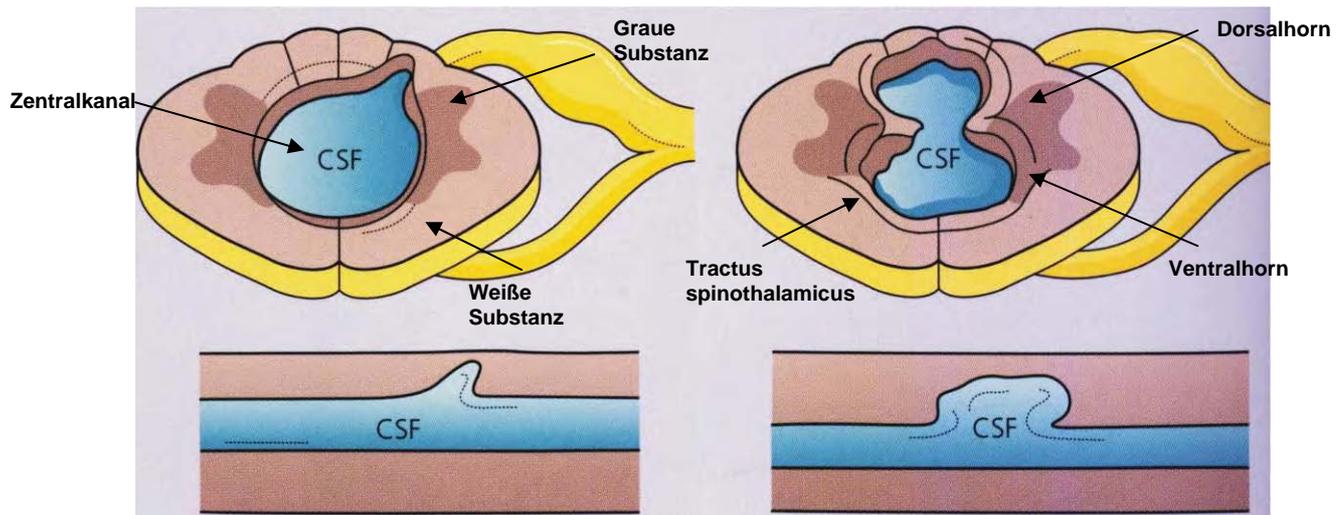
**Abb. 11: Sagittaler T2-gewichteter Schnitt (siehe physikalische Grundlagen) in der MRT eines CKCS mit CM und Syringomyelie (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).  
Rot umrandet: Verlagerung des Kleinhirns in das For. magnum, Anhebung des Hirnstammes.  
Roter Pfeil: Syringomyelie (flüssigkeitsgefüllte Höhle im Rückenmarkparenchym).**

In der MRT kann man einen Vorfall von Kleinhirnanteilen in oder durch das Foramen magnum in den zervikalen Spinalkanal erkennen, der zu einer Einengung des dorsalen Subarachnoidalraums am zervikomedullaren Übergang führt. Zudem fällt häufig eine Abknickung der kaudalen Medulla oblongata und eine Syringomyelie im Zervikal- oder Thorakalmark auf (RUSBRIDGE et al., 2000; LU et al., 2003; DEWEY, 2005). Bei einigen Tieren manifestiert sich die Malformation zusätzlich in einem Hydrozephalus (CHURCHER und CHILD, 2000).

In der Humanmedizin findet man bei 20 – 70% der Patienten mit CM eine Syringomyelie (NAIDICH und ZIMMERMANN, 1987). In den Untersuchungen am CKCS konnten ähnliche Zahlenwerte festgestellt werden (CERDA-GONZALEZ et al., 2006: 37,3%; COUTURIER et al., 2008: 43,7%; LU et al., 2003: 65%; CARRUTHERS et al., 2007: 74,3%). Um die Ausdehnung der Syrinx genauer abzugrenzen sind sagittale und transversale MRT-Aufnahmen nötig (RUSBRIDGE et al., 2006).

### **2.3.2.2 Klinisch neurologische Symptome**

Klinisch manifestiert sich die CM meist im Alter zwischen 6 Monaten und 2 Jahren vor allem in anfallsartigen Kratzattacken im Hals- und Schulterbereich (RUSBRIDGE und KNOWLER, 2003). Die Tiere zeigen immer wieder plötzliches Aufschreien, Hyperästhesien im vorderen Körperabschnitt, Ataxien, Kopfnervenausfälle, wie ventrolateralen Strabismus und abwesende Drohreaktion bei erhaltenem Visus und Paresen, vor allem der Vordergliedmaßen. Auch die Entstehung von Skoliosen ist beschrieben (RUSBRIDGE et al., 2000; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2003 und 2006; DEWEY, 2008). Die Ursache der Symptome liegt in der Reizung von Fasern der Tractus spinothalamicus und von Neuronen des Dorsalhorns im Rückenmark, die durch die Ausdehnung der Syrinx als erstes betroffen werden und Schmerzen sowie Missempfindungen bedingen. Kommt es im weiteren Verlauf zu Irritationen der Neuronen im Ventralhorn des Rückenmarks, so sind Muskelschwächen bis hin zu Lähmungserscheinungen die Folge (RUSBRIDGE et al., 2000) (Abb. 12).



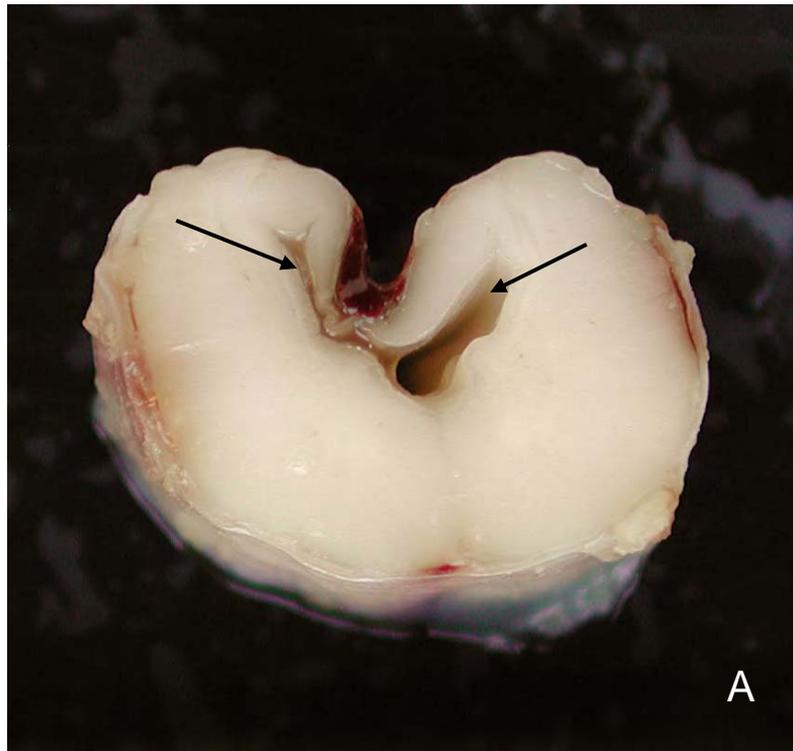
**Abb. 12: Schema eines Rückenmarksquerschnittes und –längsschnittes mit Syringomyelie (modifiziert nach Rengachary und Ellenbogen, 2005). Progressive Ausdehnung des erweiterten Zentralkanals zur Syringomyelie (von links nach rechts) mit Beeinträchtigung des Tractus spinothalamicus und der grauen Substanz (rechts). CSF: cerebrospinal fluid.**

Man spricht in diesem Zusammenhang auch vom zentralen Rückenmarkssyndrom, da die sich ausdehnende Syringomyelie vor allem zu Läsionen in der grauen Substanz führt, anstatt die weiße Substanz zu schädigen. Daher sind die neurologischen Ausfälle in den Vordergliedmaßen oft deutlicher als in den Hintergliedmaßen (DEWEY, 2008).

Die Chiari Malformation wird außer beim CKCS vor allem bei anderen kleinen Hunderassen wie Yorkshire Terrier, Zwergpudel, Malteser, Zwergspitz, Mops, Chihuahua, West Highland White Terrier, Shi Tzu, Pekinese und Französische Bulldogge diagnostiziert (BAGLEY et al., 1996; DEWEY, 2005).

### 2.3.3 Syringomyelie

Der Begriff „Syringomyelie“ geht auf das Wort „Syrinx“ zurück, das aus dem Griechischen kommt und Höhle bedeutet. Seit der Franzose Ollivier D`Angers diese Bezeichnung im Jahre 1827 für ein zystisches Gebilde im Rückenmark einführte, hat sich dieser Name für flüssigkeitsgefüllte Hohlräume in der Medulla spinalis durchgesetzt (KLEKAMP, 2002). Dennoch gibt es in den letzten Jahren Abweichungen von der Nomenklatur, da einige Autoren für das gleiche Krankheitsbild die Begriffe Syringomyelie, Hydromyelie oder auch Syringohydromyelie verwenden. Im engeren Sinne versteht man unter der Hydromyelie eine zentral im Rückenmark gelegene flüssigkeitsgefüllte Höhle, die von Ependymzellen umgeben ist und nach kranial eine Verbindung zum vierten Ventrikel aufweist und somit den Anschein erweckt, dass es sich um eine Erweiterung des Zentralkanals handelt. Diese Form findet man vor allem bei Kindern, die an der Chiari Malformation Typ 2 leiden (LEVINE, 2004). Eine Syringomyelie beschreibt hingegen eine Höhlenbildung im Parenchym ohne Verbindung zum Ventrikelsystem, die erst einige Segmente kaudal der zerviko-okzipitalen Einengung entsteht (Abb. 13).



**Abb. 13: A: Querschnitt vom Rückenmark eines Yorkshire Terriers mit Syringomyelie. Erkennbar ist die laterale Erweiterung des Zentralkanals zu beiden Seiten (Pfeil) (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

**B: Histologischer Schnitt des Rückenmarks eines Menschen mit Syringomyelie (Stern) (Vandeveld, Neuropathology for the clinician, 2002).**

Da häufig begleitende kongenitale Fehlbildungen, wie Spina bifida, basiläre Invaginationen u.a. auftreten, gibt es Hinweise auf eine Störung in der Entwicklung des Neuralrohres (KUNZE, 1998). Andererseits wird eine Syringomyelie auch bei Erkrankungen entdeckt, die den physiologischen Fluss des Liquor cerebrospinalis beeinträchtigen, wie Verklebungen im Bereich der Rückenmarkshäute oder bei einem spinalen Tumor (KLEKAMP, 2002). Die betroffenen Patienten berichten meist von Schmerzen im Halsbereich und in den Armen oder beschreiben Dysästhesien. Während der klinischen Untersuchung fallen Muskelatrophien, Hyporeflexie und Störungen im Schmerz- und Temperaturempfinden der oberen Gliedmaße auf. Gleichzeitig findet man häufig eine Hyperreflexie und Spastizität der unteren Gliedmaßen (LEVINE, 2004).

Die Ursache der Veränderung ist immer noch nicht genau aufgeklärt. Aufgrund der großen Bedeutung der Syringomyelie beim Komplex der CM – ca. 20 -70 % der Patienten leiden unter dieser Veränderung (NAIDICH und ZIMMERMANN, 1987) – kommt aber der Erforschung der Entstehung, und somit auch der möglichen Therapie, eine große Bedeutung zu. So sind im Laufe der letzten Jahrzehnte eine Reihe von Ansätzen zur Erklärung entwickelt worden.

Ende des 19. Jahrhunderts und Anfang des 20. Jahrhunderts wurde die Theorie vertreten, dass die Syringomyelie eine Entwicklungsstörung darstellt, die durch einen ungenügenden Schluss des Neuralrohres und dadurch bedingte Reifungsstörungen der Gliazellen bedingt ist (SIMON, 1875; HOFFMANN, 1893; HASSIN, 1920). SIMON (1875) ging soweit, dass er bei den Veränderungen der Gliazellen von einer tumorösen Entartung spricht. Auch die Möglichkeit einer Entzündung der Ependymzellen und/oder der Meningen wurde diskutiert (HALLOPEAU, 1869). Neuropathologische Untersuchungen konnten diese Ansätze allerdings widerlegen (LEVINE, 2004).

Die hydrodynamische Theorie von GARDNER (GARDNER und ANGEL, 1958; GARDNER, 1965) erlangte dagegen vorübergehend größere Akzeptanz. Der Autor macht eine Abflussstörung des Liquor cerebrospinalis aus dem Ventrikelsystem in den subarachnoidalen Raum für die Veränderungen verantwortlich. Dadurch entsteht einerseits ein Hydrocephalus occlusus und andererseits soll es zu einer Übertragung der Pulsation des Plexus choroideus in den Zentralkanal des Rückenmarkes kommen („water-hammer theory“). Dies führt wiederum zu einer Erweiterung des Zentralkanals, zur Hydromyelie. Sollte es durch den hohen Druck zum Zerreißen der

Wand des Canalis centralis kommen, entsteht aus der Hydromyelia eine Syringomyelia.

Die Theorie von GARDNER wird abgewandelt, indem eine zu geringe Compliance der Cisterna magna durch den Vorfall von Hirnteilen bei Chiari Malformation Patienten angenommen wird. Diese verringerte Compliance soll verantwortlich dafür sein, dass die von kranial kommende Pulswelle mit höherer Energie auf den Zentralkanal trifft und diesen erweitert (CHANG und NAKAGAWA, 2003). In einer Erweiterung ihrer Hypothese gehen CHANG und NAKAGAWA (2004) davon aus, dass die von kranial stammende Pulswelle im spinalen Parenchym weitergeleitet werden kann, während im Subarachnoidalraum die Blockade durch die Hirnteile dieses verhindert. Daraus resultiert ein Druckgradient kaudal der Einengung, der zu einer Erweiterung des Zentralkanals und bei sehr hohem Druck zum Einbrechen von Liquor cerebrospinalis ins Gewebe führt.

Gegen die Theorie von GARDNER spricht die Tatsache, dass nicht jeder Patient mit Chiari Malformation einen Hydrozephalus aufweist. Es zeigt sich in einer Studie von KLEKAMP und SAMII (2001), dass nur 8% der Patienten mit CM 1 und Syringomyelia einen Hydrozephalus zeigen, dagegen 13% der CM 1 Patienten ohne Syringomyelia.

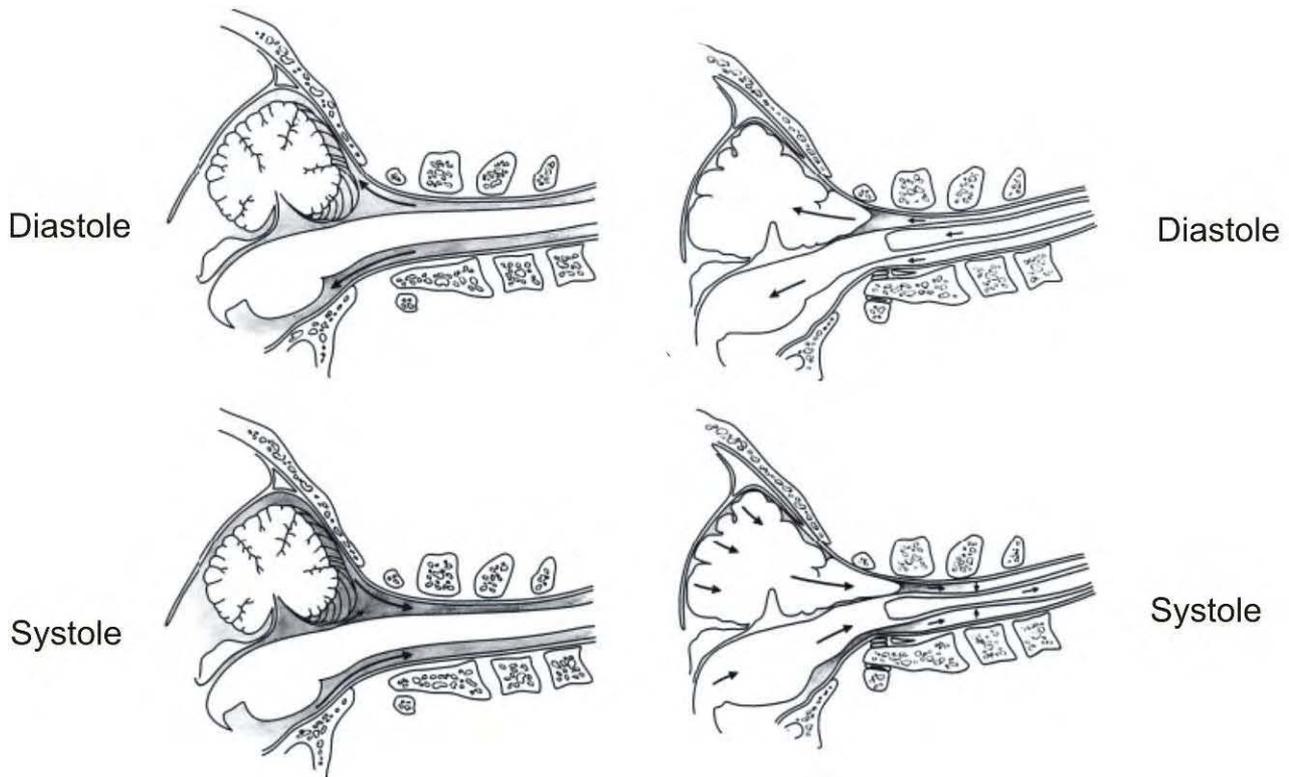
Darüber hinaus spricht gegen die „water hammer“ Theorie, dass umfangreiche pathologische Untersuchungen ergeben haben, dass in den meisten Fällen keine Verbindung zwischen der Syrinx und dem 4. Ventrikel existiert (MILHORAT et al., 1995).

WILLIAMS (1969) vertritt hingegen die „pressure dissociation“ Theorie. Darin postuliert er, dass die Hauptproblematik am kranio-zervikalen Übergang durch die Einengung des Subarachnoidalraums zustande kommt. Durch diese Einengung kann der Liquorfluss leichter in rostrale Richtung als in kaudale stattfinden, so dass ein Klappenmechanismus entsteht. Bei körperlichen Aktivitäten, Husten oder Betätigung der Bauchpresse, so genannten Valsalva-Manövern (forciertes Ausatmen bei geschlossenen Atemwegen), kommt es zu einer Anschwellung der epiduralen Venen und einer Verdrängung des Liquors im Subarachnoidalraum des Rückenmarks nach rostral in den Schädel. Da der Rückfluss nach kaudal erschwert ist, entsteht ein intrakranial erhöhter Druck. Dieser kann sich nur auflösen, indem der Liquor durch den 4. Ventrikel und den Zentralkanal nach kaudal zurück fließt. Auch diese Theorie setzt eine durchgehende Verbindung zwischen Syrinx und 4. Ventrikel voraus. Durch

den erhöhten Druck im Subarachnoidalraum kommt es zur Kompression des Rückenmarks von außen und die Flüssigkeit der Syrix wird immer wieder hoch und runter getrieben, was zur Erweiterung und Ausbreitung der Syringomyelie beiträgt („slosh effect“).

BALL und DAYAN (1972) unterstützen in großen Teilen die Theorie von WILLIAMS. Allerdings gehen sie davon aus, dass bei Erhöhung des intraabdominalen oder des intrathorakalen Druckes durch Valsalva-Manöver aufgrund der Blockade am zerviko-okzipitalen Übergang der Liquor cerebrospinalis nicht nach kranial fließen kann, sondern dass der Liquor transparenchymal durch die Virchow-Robin Räume (Spatium perivascularis) gepresst wird. Besteht die Störung im subarachnoidalen Liquorfluss über längere Zeit, dann kann es durch den Zusammenschluss kleinerer Liquoransammlungen im Rückenmarkparenchym zur Syrixbildung kommen.

Eine weitere Theorie (Abb. 14) stammt von OLDFIELD et al. (1994): Während der Systole des Herzzyklus nimmt das Gehirn durch den Bluteinfluss an Umfang zu. Das führt zur Verdrängung von Liquor cerebrospinalis in den Subarachnoidalraum des Rückenmarks. Aufgrund der Verlegung des Foramen magnum ist dieser Vorgang nur eingeschränkt möglich und die Pulswelle wird auf die Kleinhirnteile übertragen. Diese bewegen sich nun wie ein Kolben im Herzrhythmus auf den Subarachnoidalraum und verstärken die Pulswelle, die dann den Liquor durch die Virchow-Robin Räume ins Parenchym treibt. Gleichzeitig wird das Rückenmark durch den Druck von außen komprimiert und dadurch die schon vorhandene Syrix nach kaudal erweitert. Diese Theorie wird durch Untersuchungen von HEISS et al. (1999) und LEVY et al. (2000) untermauert und kann durch STOODLEY et al. (1997 und 1999) in tierexperimentellen Studien nachgewiesen werden, in denen der Liquorfluss bei gesunden Schafen und bei Schafen mit einer künstlich induzierten Störung des Liquorflusses mit Hilfe eines Tracers (Meerrettichperoxidase) nachvollzogen wird.



**Abb. 14: Zervikomedullärer Übergang in der lateralen Ansicht (modifiziert nach Heiss et al., 1999).**

**Links: Liquorfluss beim gesunden Menschen während der Diastole und Systole (Pfeile).**

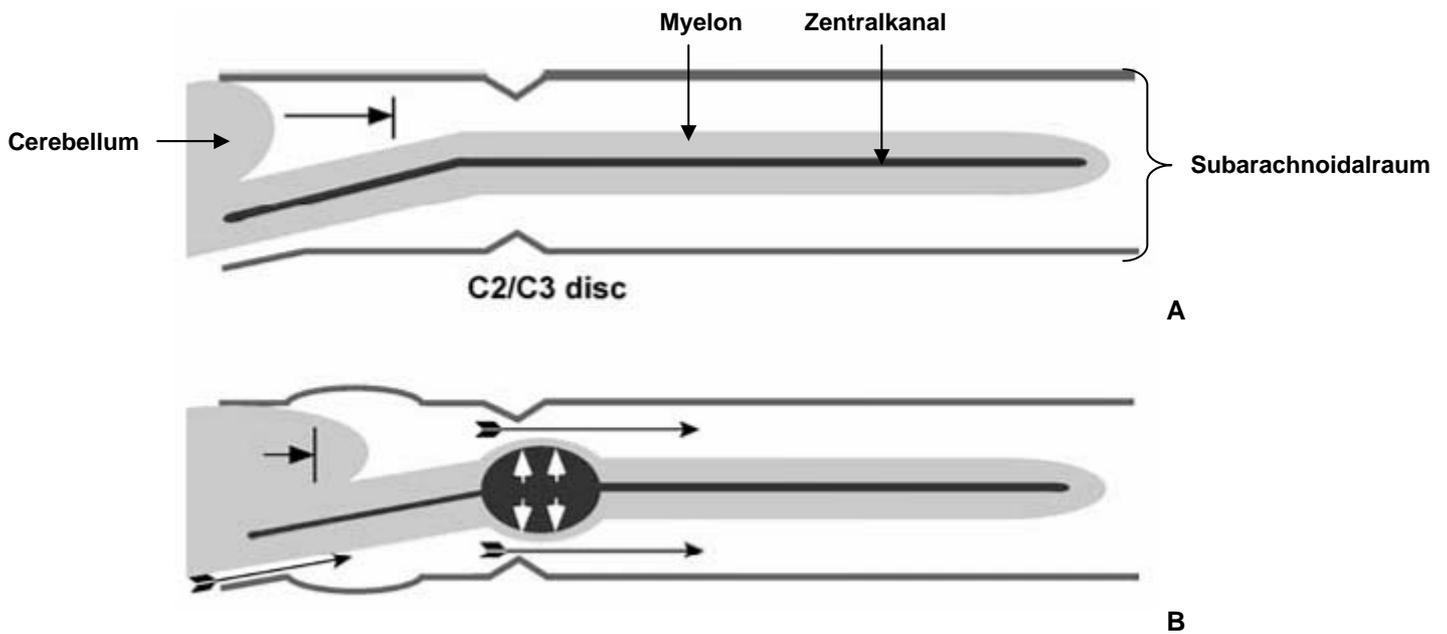
**Rechts: Liquorfluss bei einem an CM 1 erkrankten Menschen während der Diastole und Systole (kleine Pfeile) und Verlagerung der neurogenen Strukturen (große Pfeile).**

Dieser Ansicht steht die Tatsache gegenüber, dass der Druck im Inneren der Syrinx zu jeder Zeit des Herzrhythmus deutlich über dem des Subarachnoidalraums liegt (HALL et al., 1980). Das heißt, es fehlt die treibende Kraft für den Liquorfluss durch die perivaskulären Räume.

Darüber hinaus haben Untersuchungen der Zusammensetzung der Syrinxflüssigkeit ergeben, dass diese nicht identisch mit dem Liquor cerebrospinalis ist, sondern es sich dabei wahrscheinlich um ein proteinarmes Filtrat des Plasmas handelt (ELLERTSON, 1969), was gegen alle bisher bestehenden Theorien spricht.

Daraufhin entwickelte LEVINE (2004) eine neue Hypothese, in der er den vorübergehend unterschiedlichen Druck des Liquor cerebrospinalis bei körperlichen Aktivitäten oder während des Herzzyklus über und unter der Blockade durch eine Kleinhirnherniation verantwortlich dafür macht, dass es auch zu Veränderungen der Druckverhältnisse in den transmuralen Venen und Kapillaren des Rückenmarks kommt. Durch einen erniedrigten Druck entsteht eine Vasodilatation kaudal der

Blockade und entsprechend des erhöhten Drucks kranial der Blockade eine Vasokonstriktion. Diese Veränderungen lösen vor allem hinter der Blockade mechanischen Stress im Parenchym aus, der letztendlich zu Schädigungen der Blut-Rückenmarkbarriere führt und in der Ansammlung eines proteinarmen Transudats gipfelt. Die intramedulläre Pulsdrucktheorie, die am Nagermodell erarbeitet wurde, geht der Theorie von LEVINE voraus und ähnelt ihr (GREITZ et al., 1999; JOSEPHSON et al., 2001; GREITZ und FLODMARK, 2004). Hier gehen die Autoren davon aus, dass die Pulswelle während der Herzaktion vor allem auf das spinale Parenchym übertragen wird, da der Subarachnoidalraum geblockt ist. Hieraus resultiert ein höherer Druck intramedullär, der zu einer Ausdehnung des Rückenmarkes und damit auch des Zentralkanals führt. Bei sich wiederholender Dehnung kommt es zur Ansammlung von extrazellulärer Flüssigkeit im Parenchym, die zu höhlenartigen Gebilden zusammenfließen kann. Kommt es nur zu einer Teilverlegung des Subarachnoidalraums, wie bei der Chiari Malformation, dann trägt der so genannte Venturi-Effekt noch zusätzlich zur Reduktion des Druckes im Subarachnoidalraum bei (RUSBRIDGE et al., 2006) (Abb. 15). Dieser Effekt, der auch als Theorem nach BERNOULLI bekannt ist, beschreibt das Phänomen, dass die mechanische Energie einer Flüssigkeit immer konstant bleibt. An einer Engstelle, wie zum Beispiel dem zervikomedullären Übergang beim Chiari-Patienten, erhöht sich die Geschwindigkeit des Liquorflusses, während sich gleichzeitig der hydrostatische Druck des Liquors im Subarachnoidalraum erniedrigt. Das heißt, der extramedulläre Druck wird zusätzlich gesenkt und übt eine Art Saugwirkung auf das Rückenmark aus, das dadurch erneut gedehnt wird (RUSBRIDGE et al., 2006). Ist nun eine Syringomyelie entstanden, so wird der Subarachnoidalraum weiter eingeengt und der Druck darin in zunehmendem Maße gesenkt, was zu einer Progression der Syrinxbildung beiträgt (RUSBRIDGE et al., 2006).



**Abb. 15:** Schematische Darstellung des Liquorflusses beim an CM erkrankten Hund (modifiziert nach Rusbridge et al., 2006).

**A:** Die Bewegung des Kleinhirns im Wirbelkanal führt zu einer starken systolischen Pulswelle des CSF kaudal des For. magnum (Pfeil) und generiert damit eine schockartige Druckwelle auf das spinale Parenchym, da der Druck im eingegengten subarachnoidalen Raum nicht fortgeleitet werden kann.

**B:** Die Erhöhung des intraspinalen Drucks im Vergleich zum Druck im Subarachnoidalraum führt zu einer Erweiterung des Zentralkanals mit Ansammlungen von extrazellulärer Flüssigkeit. An Engstellen wie dem Intervertebralspalt C2/3 kommt es durch den Venturi-Effekt zu einer zusätzlichen Saugwirkung auf das Rückenmark. Daher entsteht eine Syrinx oft kaudal einer Engstelle im Wirbelkanal.

### 2.3.4 Theorien zur Pathogenese der CM

Bis zum heutigen Tag konnte noch nicht eindeutig geklärt werden, wie es zur Entstehung dieser Erkrankung kommt. Mit hoher Wahrscheinlichkeit handelt es sich aber um eine komplexe Entwicklungsstörung in der embryonalen Phase, die sich in unterschiedlichen Schweregraden manifestieren kann und die vermutlich einen genetischen Hintergrund aufweist (GARDNER et al., 1975). Es muss bei der Ursachenforschung unterschieden werden, ob es sich um die CM 1 oder 2 handelt, da hier unterschiedliche pathogenetische Mechanismen vorliegen könnten. Die meisten Autoren vermuten eine Insuffizienz des paraxialen Mesoderms bei der Entwicklung einer CM 1, während die CM 2 meist als neuroektodermale Missbildung angesehen wird. Neuere Untersuchungen gehen hingegen davon aus, dass eine mesodermale Entwicklungsstörung ebenfalls Einfluss auf das Neuroektoderm und hier vor allem auf den Schluss der Neuralfalten zum Neuralrohr hat (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981; O'RAHILLY und MÜLLER, 1999).

Fast alle gängigen Theorien der letzten Jahrzehnte, die sich mit der Pathogenese befassen, gehen bei der CM 1 von einem Missverhältnis des intrakraniellen Druckes zum herrschenden Druck im Spinalkanal aus. CHIARI selbst beschreibt Typ 1 als eine kegelförmige Verlängerung der Tonsillen des Kleinhirns, die gemeinsam mit der Medulla oblongata in den Spinalkanal ragen. Diesen Typ bringt er nicht in erster Linie mit einem Hydrocephalus internus in Verbindung, auch wenn in einigen Fällen dieser nachgewiesen werden konnte, sondern vermutet ein insuffizientes Knochenwachstum mit unzureichender Ausdehnung des Schädels als eigentliche Ursache (CHIARI 1891 und 1896). MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) zeigen in ihrer Studie am Goldhamster, dass eine Überdosierung von Vitamin A in der Trächtigkeit zu einer Unterentwicklung der Fossa cranii caudalis mit daraus resultierender CM 1 bei den Feten führt. Im Experiment konnte festgestellt werden, dass das Basichondrocranium bei Tieren mit CM 1 deutlich verkürzt ist. Von dieser Veränderung ist vor allem das Basiokzipitale betroffen. Durch diese Verkürzung der Schädelbasis wird die Fossa cranii caudalis in ihrer Größe reduziert, das Kleinhirn findet nicht ausreichend Raum und wird nach kaudal verdrängt. Das Basichondrocranium zeigt oft eine zusätzliche Verbiegung nach ventral, was als Ursache für eine fehlende Flexura pontina und für eine zusätzliche Biegung der Medulla oblongata am Übergang zum Halsmark („kinking“) verantwortlich gemacht wird. Die Autoren vermuten, dass die CM 1 auf eine Insuffizienz des paraxialen

Mesoderms zurückgeht, was zu einer Unterentwicklung der okzipitalen Somiten führt. Mit ihrer Theorie legen sie den Grundstein für volumetrische Vermessungen der Schädelgrube, um die Pathogenese der Erkrankung aufzuklären. Diese wurden von verschiedenen Autoren durchgeführt; dabei konnten NYLAND und KROGNESS, 1978; STOVNER et al., 1993; BADIE et al., 1995; NISHIKAWA et al., 1997; SEKULA et al., 2005 und TRIGYLIDAS et al., 2008 zeigen, dass die hintere Schädelgrube bei Patienten, die an CM 1 erkrankt sind, kleiner ist als bei gesunden Kontrollpersonen.

Die meisten Autoren des 20. Jahrhunderts vertreten die Ansicht, dass die CM 1 primär eine Entwicklungsstörung des zentralen Nervensystems ist und dass sich die Skelettaberrationen erst sekundär entwickeln. Durch ihre Untersuchungen kommen MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) hingegen zu der Annahme, dass die Ursache der CM 1 in einer Störung der skelettalen Entwicklung liegt. Sie gehen sogar noch weiter und beschreiben die CM 1 in erster Linie als Entwicklungsstörung des Achsenskeletts. Sie betonen den Ursprung des Os occipitale aus den Somiten und die Homologie des Okzipitale zu einem Wirbel. Als Beispiel für ihre Hypothese beziehen sie sich auf das Vorkommen von Kraniosynostosen und ähnlichen Missbildungen, bei denen auffällt, dass das Okzipitale nicht wie die anderen Schädelknochen pathologisch verändert ist, sondern sich unabhängig von diesen normal entwickelt (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1977). Daher sehen die Autoren Missbildungen des Os occipitale in enger Verwandtschaft zu Veränderungen der Wirbelsäule, wie z.B. einer Spina bifida. Des Weiteren postulieren MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981), dass die klinischen Symptome der CM 1 meist erst postnatal entstehen und dass das postnatale Wachstum des Cerebellums die Ursache dafür ist. Denn erst bei Überfüllung der zu kleinen hinteren Schädelgrube, kommt es zu Auffälligkeiten. Aufgrund dieser Besonderheit erklären sich die Autoren ihre Befunde im Tierexperiment, in dem keine Verlagerung des Kleinhirns in den Spinalkanal nachgewiesen werden konnte, da die untersuchten Hamsterfeteten schon pränatal getötet wurden.

Durch die Gabe von Vitamin A in der Trächtigkeit wird eine Hypervitaminose induziert, die die Zellen des paraxialen Mesoderms reduziert (MARIN-PADILLA, 1966; MORRIS, 1972). Da die mesodermalen Zellen auch einen Einfluss auf den Schluss des Neuralrohres besitzen, kommt es bei Einwirkungen auf die mesodermale Entwicklung auch zu dysraphischen Störungen. Die unterschiedliche Ausprägung der Befunde der CM 1 wird durch den sekundären Charakter der

neurogenen Veränderungen bedingt und ist abhängig davon, ob und wie stark der Schluss des Neuralrohrs beeinflusst wird (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981). Vor allem der Zeitpunkt des Auftretens der Mesodermveränderungen in der embryonalen Entwicklung ist entscheidend für die Art der Missbildung. Das heißt, die Autoren gehen bei beiden Typen der CM von derselben Pathogenese aus, deren Auswirkung aber je nach Zeitpunkt des Auftretens in der Entwicklung variiert. Sie differenzieren dabei die Stadien vor, während und nach dem Schluss des Neuralrohres.

Den CM Typ 2 studierte CHIARI an einem sechsjährigen Mädchen. Hier war eine Verlagerung des Pons, von Teilen des Cerebellums und des 4. Ventrikels in den Spinalkanal nachvollziehbar. Des Weiteren fiel eine Abknickung der Medulla oblongata am Übergang zum zervikalen Rückenmark und ein Hydrozephalus auf. Insgesamt erschien das zervikale Rückenmark verkürzt und es war eine Syringomyelie im Thorakalmark sowie eine lumbale Meningomyelozele zu erkennen. In diesem Fall machte CHIARI den kongenitalen Hydrozephalus für die Entstehung der Veränderungen verantwortlich. Der Schädel könne sich nicht in ausreichendem Maße ausdehnen, um das, durch den Hydrozephalus vergrößerte Gehirn, vollständig aufzunehmen. Dadurch komme es zur Verlagerung von Hirnanteilen durch das Foramen magnum in den Spinalkanal. Diese Verlagerungen sollen die Ursache für die anderen Veränderungen sein. Die CM Typ 3 beobachtete CHIARI an einem fünf Monate alten Kind. Das Mädchen zeigte einen hochgradigen Hydrozephalus, Strabismus, eine zerebello-zervikale Enzephalozele und eine ausgeprägte Syringohydromyelie. Als Typ 4 identifizierte er zwei Fälle mit Kleinhirnhypoplasie (CHIARI, 1891).

Über die Pathogenese der CM 2 (Arnold-Chiari-Malformation) gibt es neben Chiaris Theorie eine Reihe von Studien in den letzten Jahrzehnten. Als Ursache für die Kaudalverlagerung von Hirnanteilen in den Spinalkanal wird zum Beispiel ein Zug nach ventral verantwortlich gemacht, der durch veränderte Rückenmarkabschnitte (Myelomenigozele) verursacht wird, die mit dem umliegenden Gewebe verwachsen (PENFIELD und COBURN, 1938; LICHTENSTEIN, 1959). Dagegen spricht, dass Untersuchungen nachweisen konnten, dass nur in den kaudalen Rückenmarkabschnitten Anzeichen eines Zuges nach ventral, in Form von nach kranial gerichteten Nervenwurzeln, zu finden sind (BARRY et al., 1957). Auch in tierexperimentellen Untersuchungen, die den Ascensus medullae bei Nagern

verhindern und damit eine Fixation des Rückenmarks wie bei einer Meningomyelozele nachstellen, wird keine Chiari Malformation provoziert (GOLDSTEIN und KEPES, 1966).

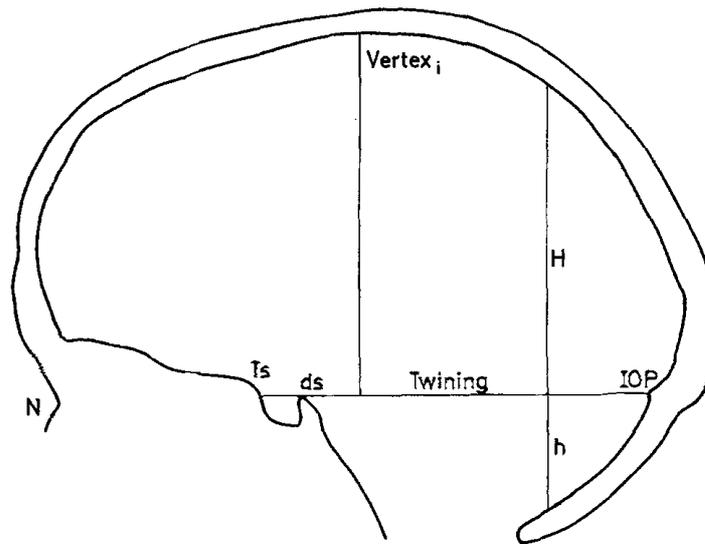
Andere Untersucher sehen die Ursache in einer frühembryonalen Entwicklungsstörung des Stammhirns, was sich durch eine fehlende Entwicklung der Flexura pontina manifestiert. Die fehlende Flexura führt zu einem verlängerten Stammhirn, das schließlich eine Überfüllung der hinteren Schädelgrube verursacht. Eine Folge ist die Abknickung der Medulla oblongata und die Verdrängung des Kleinhirns nach kaudal. Eine verringerte Größe der Fossa cranii posterior und ein vergrößertes Foramen magnum werden als sekundäre Ereignisse der neurogenen Missbildungen angesehen (DANIEL und STRICH, 1958; PEACH, 1965). Eine hydrodynamische Theorie stammt von CAMERON (1957). Er sieht in den auftretenden Meningomyelozelen Fisteln zwischen den Liquorräumen des Embryos und der Amnionhöhle. Er vermutet einen Abfluss des Liquors in diese, so dass es zu einer Entleerung der Hirnventrikel und des Subarachnoidalraumes kommt, was in der Folge zu einem intrakraniellen Unterdruck und damit zu einer Verlagerung von Hirnanteilen nach kaudal führen kann.

EMERY und MACKENZIE (1973) versuchen ebenfalls die Dislokation des Rhombenzephalons bei der Chiari Malformation Typ 2 weiter aufzuklären und vermuten, ähnlich wie CAMERON (1957), die Entstehung eines Druckgradienten zwischen intrakraniell und intrathekalem Gewebe. Sie setzen das Ausmaß der Verlagerung des Rhombenzephalons in Korrelation zu der Größe des spinalen Defekts, der für den Aufbau des Druckgradienten verantwortlich sein soll. Andere Autoren bezweifeln diesen Ansatz, da die Veränderungen auch bei Neugeborenen auftreten, deren Schädel noch sehr weich ist, so dass eine gewisse Kompensation des erhöhten intrakraniellen Druckes gegeben sein sollte (FRIEDE und ROESSMANN, 1976). Eine zu kleine Fossa cranii posterior im Vergleich zur Größe des Cerebellums und des Stammhirns mit einer daraus folgenden Einengung wird auch als mögliche Ursache für eine CM 2 diskutiert (BROCKLEHURST, 1969), so dass sich leicht eine Verbindung zu den Hypothesen von MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) herstellen lässt.

## 2.4 Morphometrische Studien

### 2.4.1 Humanmedizin

Um die Pathogenese der Chiari Malformation zu untersuchen und festzustellen, ob die Ursache dieser Erkrankung im Bereich der knöchernen Strukturen oder im Bereich des Nervengewebes zu suchen ist, beginnt KROGNESS bereits 1978 mit den ersten morphometrischen Untersuchungen des Schädels (KROGNESS, 1978). Er vermisst in laterolateralen Röntgenaufnahmen den Schädel von 67 gesunden Personen. Dazu werden mehrere Referenzpunkte in der mediosagittalen Ebene festgelegt, zu denen das so genannte Nasion (Nasenwurzel), das Tuberculum sellae und die Protuberantia occipitalis interna gehören. Eine gedachte Gerade zwischen dem Tuberculum sellae und der Protuberantia occipitalis interna wird als Twining's line (Tw) bezeichnet (Abb. 16). Diese wird geviertelt und es werden zwei Senkrechten eingezeichnet, die die Höhe des supratentorialen Raumes (Vertex), die Höhe der Fossa cranii posterior (h), die sich unter der Twining's line befindet, und die Höhe der Schädelhöhle (H) im kaudalen Viertel über der Twining's line darstellen sollen. Die gemessenen Abstände setzt KROGNESS (1978) in Verhältnis zueinander, so dass die Quotienten  $h/H$  und  $h/Tw$  hervorgehen. Darüber hinaus werden in dieser Studie auch die Flächen der Schädelhöhlen mit Hilfe von planimetrischen Methoden bestimmt. Dabei wird die Twining's line als Grenze zwischen der Fossa posterior und dem supratentorialen Raum angenommen. Anschließend wird das Verhältnis dieser beiden Flächen zueinander untersucht. Hier findet er heraus, dass bei Kindern unter 7 Jahren die Fossa posterior 16,5 % (+/- 2) der Größe des supratentorialen Raumes beträgt, bei Kindern über 7 Jahren und Erwachsenen nur noch 14 % (+/- 4). Er postuliert, dass bei Werten unter 13 % bei Kindern unter 7 Jahren, beziehungsweise bei Werten unter 9 % bei älteren Kindern und Erwachsenen eine Malformation der hinteren Schädelgrube vorliegt.



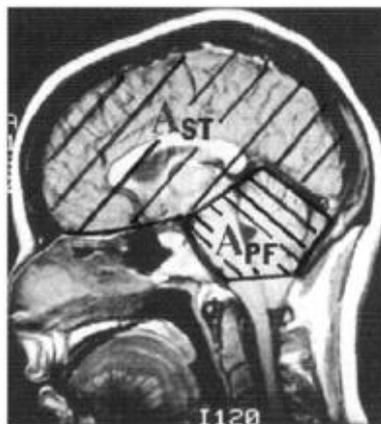
**Abb. 16:** Schema des Schädels in der mediosagittalen Ebene zur Ausmessung eines Röntgenbildes im laterolateralen Strahlengang beim Menschen (Krogness, 1978).  
**N:** Nasion, **Ts:** Tuberculum sellae, **ds:** Dorsum sellae, **IOP:** Protuberantia occipitalis interna, **H:** Höhe der Schädelhöhle, **h:** Höhe der Fossa cranii posterior, **Twining (Tw):** Twining's Linie.

KROGNESS (1978) stellt also mit diesen Untersuchungen Normwerte auf, die er dann in einer weiteren Studie gemeinsam mit NYLAND (1978) mit den Befunden von Patienten mit Chiari Malformation vergleicht.

In dieser gemeinsamen Studie werden die Schädel von 5 Patienten mit CM 1 vermessen. Bei einem dieser Patienten kann zusätzlich noch eine Syringomyelie festgestellt werden. Die gleichen Vermessungen wie in der ersten Studie werden hier wiederum an seitlichen Röntgenbildern durchgeführt. Auffällig ist bei allen Patienten, dass die Höhe der Fossa posterior ( $h$ ) geringer ist im Vergleich zur gesunden Population. Daraus resultiert ein kleineres Verhältnis von  $h/H$  und  $h/Tw$ . Vor allem das letztere weicht auffällig nach unten ab, was neben der geringen Höhe der hinteren Schädelgrube auch durch eine längere Twining's line erklärbar ist. Das heißt, bei Patienten mit CM 1 kommt es wahrscheinlich zu einem kompensatorischen Wachstum in anterior-posterior Richtung, um die verminderte Höhe auszugleichen. Zusätzlich wird erneut eine planimetrische Vermessung der Fossa posterior durchgeführt, wobei die Fläche der hinteren Schädelgrube bei 2 Patienten an der unteren Grenze des Normalwertes liegt und bei 3 Patienten darunter, das heißt, die Schädelgrube ist zu klein.

Eine weitere Untersuchung nach diesem Vorbild stammt von STOVNER et al. (1993). Hier werden die Röntgenbilder von 33 CM 1 Patienten ausgewertet und mit den Bildern von 40 gesunden Kontrollpersonen verglichen. Bei den Messungen stellt sich heraus, dass auch hier die Höhe (h) der Fossa posterior in Patienten geringer ist als in den Kontrollpersonen. Ebenso die nach dem Vorbild von Krogness mit der Höhe (h) errechneten Verhältnisse. In die Studie werden auch die Untersuchungen von VEGA et al. (1990) miteinbezogen, in denen erstmals das Volumen der Fossa posterior mittels Computertomographie ermittelt und anschließend mit der gemessenen Fläche verglichen wird. Hierbei stellt sich zum einen heraus, dass es eine Korrelation zwischen der Fläche und dem Volumen der Schädelgrube gibt. Zum anderen ist auffällig, dass die gemessene Fläche deutlichere Abweichungen von den Normwerten gesunder Vergleichspersonen zeigt als das Volumen. Das versuchen STOVNER et al. (1993) zu begründen, indem sie ähnlich wie KROGNESS (1978) von einem kompensatorischen Wachstum der hinteren Schädelgrube durch den passiven Druck des Kleinhirns sprechen. Daraus folgern sie, dass die Flächenbestimmung bessere Aussagen über die pathologischen Veränderungen der Fossa posterior gibt als die Berechnung des Volumens.

In der Untersuchung von BADIE et al. (1995) wird das Verhältnis der Fläche der Fossa posterior zur Fläche der restlichen Schädelhöhle bestimmt (Abb. 17). Anders als in den vorhergehenden Studien beziehen diese Autoren die Fläche bis zum Tentorium cerebelli mit in die Fläche der hinteren Schädelgrube ein.



**Abb. 17: Sagittaler Schnitt vom Kopf eines Menschen in der MRT (Badie et al., 1995). A<sub>st</sub>: Fläche des supratentorialen Anteils der Schädelhöhle, A<sub>pf</sub>: Fläche der Fossa posterior.**

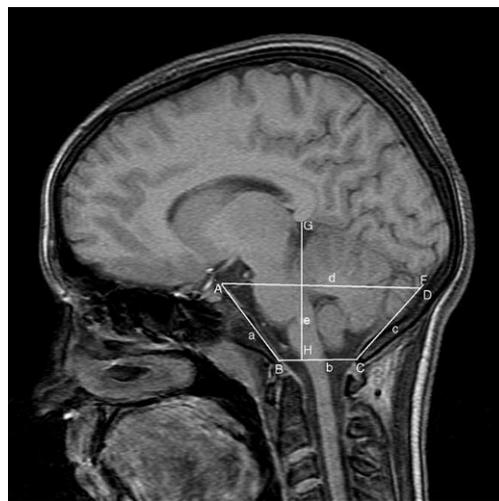
Es werden 20 an CM 1 erkrankte Personen mit einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Personen verglichen. Auch hier ist das berechnete Verhältnis der Größe der Schädelhöhlen im Mittel in der Patientengruppe kleiner. Es wird eine Korrelation zwischen der kleineren Fossa posterior und dem Vorkommen einer Kleinhirnherniation gefunden, aber keine Korrelation mit dem Grad des Kleinhirnvorfalles. Darüber hinaus stellen BADIE et al. (1995) fest, dass je kleiner die hintere Schädelgrube ausfällt, desto früher entwickeln die Patienten entsprechende klinische Symptome.

NISHIKAWA et al. (1997) nutzen computertomographische und magnetresonanztomographische Untersuchungen zur linearen und volumetrischen Vermessung der Schädelhöhlen und der Gehirnteile in der Fossa posterior an 30 CM 1 Patienten und 50 Kontrollpersonen. Ihre Ergebnisse lassen auf eine verringerte Größe von Anteilen des Os occipitale und einen steileren Winkel des Tentorium cerebelli bei erkrankten Menschen schließen. Allerdings finden sich keine signifikanten Unterschiede im Volumen der Fossa posterior und der darin liegenden Hirnteile. Doch das Verhältnis von Hirnteilen zur Schädelgrube ist bei CM 1 Patienten signifikant vergrößert, das heißt, das Volumen des Gehirns ist im Vergleich zum Volumen der Fossa posterior größer als bei gesunden Personen. In diesem Zusammenhang sprechen die Autoren von einer Überfüllung der hinteren Schädelgrube als Ursache für die Kleinhirnherniation. Sie greifen die Theorie von MARIN-PADILLA (1979) und MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) auf, die die CM auf eine Insuffizienz des paraxialen Mesoderms und die damit einhergehende Unterentwicklung der okzipitalen Somiten zurückführen.

KARAGÖZ et al. (2002) vermessen in ihrer Studie sagittale MRT-Schnitte des Schädels von CM 1 Patienten und einer gesunden Vergleichsgruppe nach dem Vorbild von KROGNESS (1978). Zusätzlich führen sie auch lineare Vermessungen der unterschiedlichen Anteile des Os occipitale und Winkelmessungen durch, um die Steilheit des knöchernen Tentoriums zu bestimmen und eine mögliche basiläre Impression nachzuweisen. Sie vergleichen die Flächenvermessungen der Fossa posterior von KROGNESS (1978) und NISHIKAWA (1997) und kommen zu dem Schluss, dass die Messungen ohne Einbeziehung der Fläche zwischen Tentorium und Twining's line besseren Aufschluss über die knöchernen Veränderungen geben. Die Ergebnisse der Studie ähneln den vorhergehenden, da sich auch hier die Höhe der hinteren Schädelgrube (h) als verringert und sich die Twining's line als

vergrößert darstellt. Die Autoren finden bei den erkrankten Personen eine Unterentwicklung aller Anteile des Os occipitale, eine Neigung zur Platybasie und einen im Mittel steileren Winkel des Tentoriums. Die verlängerte anterior-posterior Ausdehnung der Fossa posterior und den steileren Winkel des Tentoriums betrachten sie ebenfalls als Hinweis für ein kompensatorisches Wachstum der umliegenden Strukturen, um den Hirnanteilen zusätzlichen Raum zu bieten.

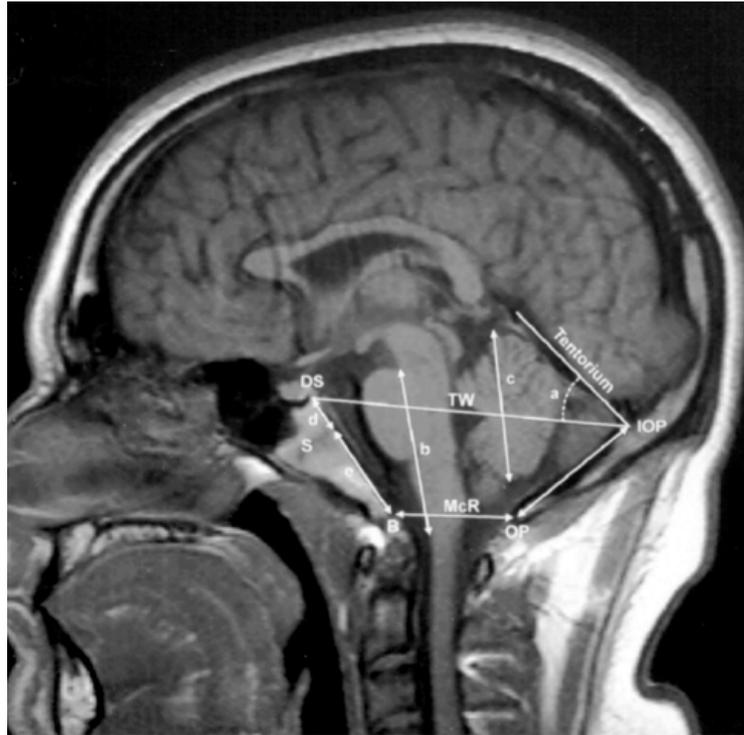
Eine ähnliche Studie von AYDIN et al. (2005) bestätigt die Veränderungen bei den an CM 1 erkrankten Patienten durch entsprechende lineare Messungen (Abb. 18).



**Abb. 18:** Sagittalschnitt eines menschlichen Kopfes in der MRT mit eingezeichneten Messpunkten und -strecken der Fossa posterior (Aydin et al., 2005).

A: Dorsum sellae, B: Basion, C: Opisthion, D: Protuberantia occipitalis interna, F: Punkt 1 cm über D, G: Splenium corporis callosi, H: Ebene durch das Foramen magnum, a: Länge Clivus, b: Durchmesser Foramen magnum, c: Länge Os supraoccipitale, d: Durchmesser Fossa cranii posterior, e: Höhe Fossa cranii posterior.

Eine weitere Studie untersucht Patienten, die klinische Symptome aufweisen, die zu einer CM passen, aber radiologisch keine nachweisbare Herniation des Kleinhirns durch das Foramen magnum von 3-5 mm zeigen (SEKULA et al., 2005). In dieser Untersuchung werden die Schädelhöhlen von 22 Patienten, die Symptome im Sinne einer CM zeigen, mittels MRT untersucht, linear vermessen und mit den Schädelhöhlen von 25 gesunden Kontrollpersonen verglichen (Abb. 19).



**Abb. 19:** T1-gewichtete MRT-Aufnahme des Kopfes einer Kontrollperson mit eingezeichneten Linien zur Ausmessung der Strukturen der Fossa posterior (Sekula et al., 2005).  
 d + e: Länge Clivus, S: Sphenookzipitale Synchondrose, d: Länge des Os basisphenoidale zwischen Dorsum sellae turcicae und Sphenookzipitale Synchondrose, e: Länge des Os basioccipitale zwischen Synchondrose und Basion, b: Länge des Rhombenzephalons, a: Winkel zwischen Tentorium cerebelli und Twining's line, c: Länge Kleinhirnhemisphären, DS: Dorsum sellae turcicae, IOP: Protuberantia occipitalis interna, OP: Opisthion, IOP – OP: Länge Os supraoccipitale, B: Basion, Tw: Twining's line, McR (B – OP): McRae's line.

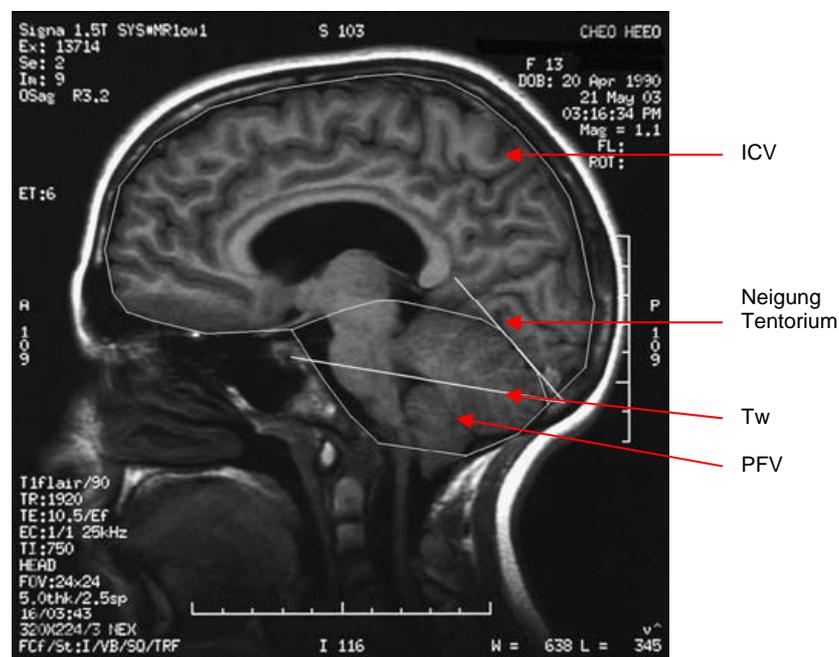
Es zeigt sich in dieser Studie, dass bei den erkrankten Personen eine verringerte Länge des Clivus, des Os basisphenoidale und des Os basioccipitale vorliegt, während der Tentoriumswinkel vergrößert ist. SEKULA et al. sehen diese Ergebnisse ebenfalls als Hinweis auf eine Hypoplasie der hinteren Schädelgrube, die auch bei Patienten aufzutauchen scheint, die keine deutliche Verlagerung des Cerebellums aufweisen.

Die Autoren SGOUROS et al. (2006) versuchen in ihrer Studie das Volumen der Schädelhöhlen mittels Magnetresonanztomographie zu bestimmen. Dabei wählen sie einen anderen Ansatz als die Studien vor ihnen, indem sie drei Gruppen bilden. Neben der üblichen Unterscheidung zwischen gesunden Kontrollpersonen und an CM 1 erkrankten Personen, unterteilen sie die letztere Gruppe in Personen mit und ohne zusätzliche Syringomyelie. Das Ergebnis der Volumenberechnung zeigt, dass

die hintere Schädelgrube nur bei Patienten mit Syringomyelie signifikant verkleinert ist. Daraus schließen sie, dass eine weitere Unterteilung der CM Typ 1 notwendig ist, um bessere Aussagen hinsichtlich Prognose und Therapie machen zu können.

Die Untersuchung einer Familie, in der die CM 1 in vier Generationen vertreten ist, versucht ebenfalls mittels der MRT des Schädels den Nachweis einer verkleinerten Fossa posterior bei erkrankten Personen zu bringen (TUBBS et al., 2008). Mit Hilfe der Methode nach Cavalieri werden die MRT-Bilder von 5 Personen ausgewertet und das errechnete Volumen der Fossa posterior wurde mit dem Volumen von gesunden Kontrollpersonen verglichen. Dabei stellt sich heraus, dass sich das Volumen der Fossa posterior von erkrankten Patienten und Kontrollpersonen nicht unterscheidet. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen, dass bei einem familiär gehäuften Auftreten der CM 1 eine verringerte Größe der hinteren Schädelgrube nicht die Ursache für die Erkrankung darstellt.

Die neueste Studie ist eine retrospektive Untersuchung, die das Volumen der Fossa posterior, das intrakranielle Volumen und die Steilheit des Tentorium cerebelli anhand von MRT-Aufnahmen überprüft (TRIGYLIDAS et al., 2008) (Abb. 20).



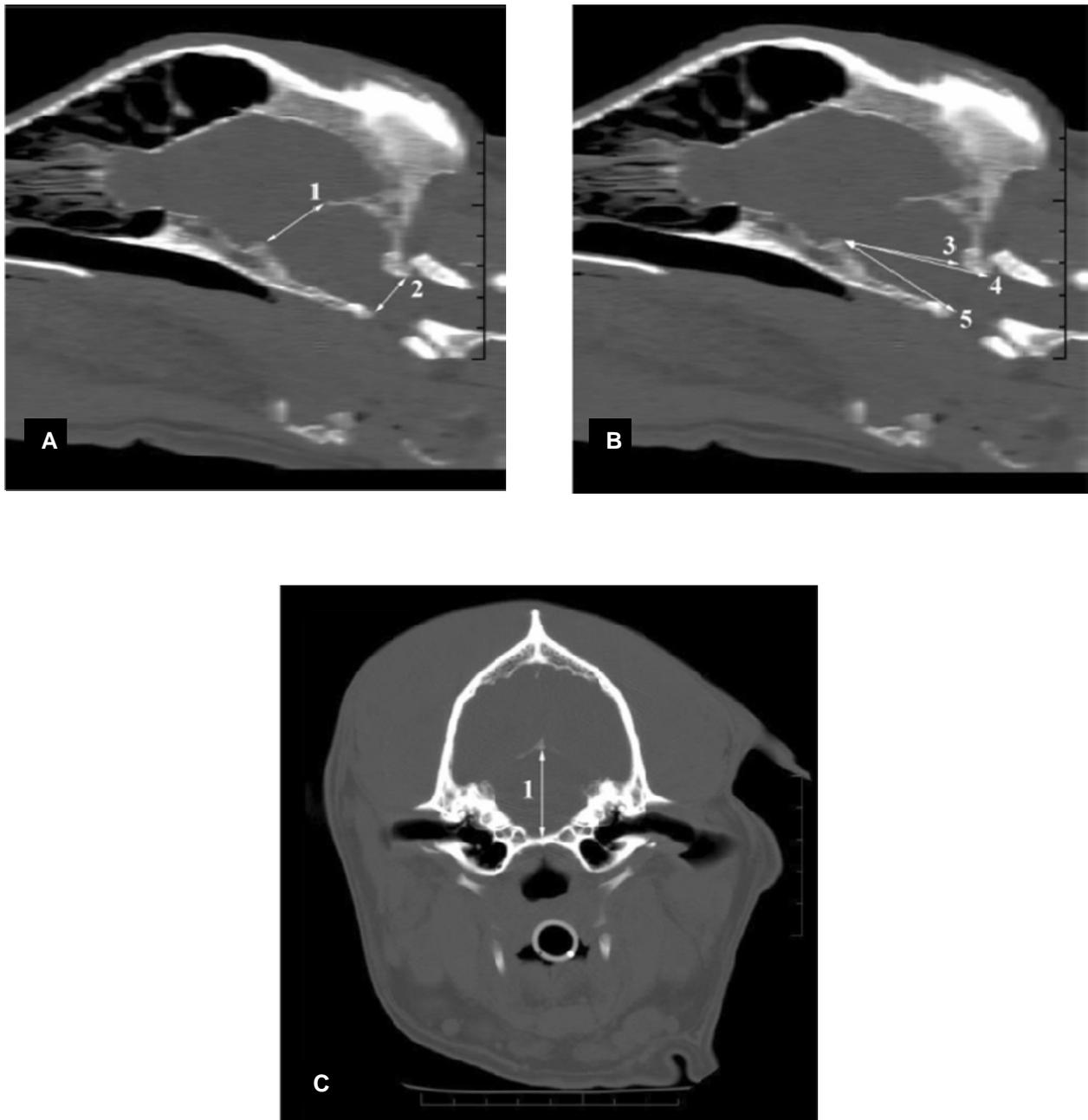
**Abb. 20:** T1-gewichtete sagittale MRT-Aufnahme eines 13-jährigen Mädchens (modifiziert nach Trigylidas et al., 2008). Eingezeichnet sind die Grenzen der Schädelhöhle, die zur Ausmessung benutzt wurden.

ICV: Intrakranielles Volumen, PFV: Volumen Fossa posterior, Tw: Twining's line.

Hierzu wählen die Autoren drei Personengruppen aus, zum einen Patienten, die an der CM 1 leiden und in 16 symptomatische und 16 asymptomatische Patienten unterteilt werden, zum anderen 20 gesunde Kontrollpersonen. Da die Schädelgröße aufgrund des unterschiedlichen Alters der Personen stark variiert, wird aus dem Volumen der Fossa posterior (PFV) und dem Volumen der Schädelhöhle (ICV) ein Quotient gebildet, um mit diesem Verhältnis eine relative Größe zur Verfügung zu haben, die nicht von der Schädelgröße anhängig ist (TRIGYLIDAS et al., 2008). Beim Vergleich der Volumina fällt auf, dass asymptomatische und symptomatische Patienten keinen Unterschied im Volumen aufweisen, auch Patienten mit gleichzeitiger Syringomyelie zeigen kein abweichendes Verhältnis beider Volumina. Allerdings ist das mittlere Volumenverhältnis der Kontrollgruppe größer als das der erkrankten Personen. Auch diese Autoren unterstützen aufgrund ihrer Untersuchungsergebnisse die These, dass eine verringerte Größe der hinteren Schädelgrube die Voraussetzung einer CM 1 darstellt.

#### **2.4.2 Veterinärmedizin**

Die morphometrischen Studien in der Veterinärmedizin stammen zum einen von GARCIA-REAL et al. (2004) (Abb. 21). Sie untersuchen darin den Schädel von 24 gesunden Hunden mittels Computertomographie, um lineare Messungen, Flächenvermessungen und Volumenberechnungen der Schädelhöhle vorzunehmen. Sie stellen darin fest, dass eine starke Korrelation zwischen dem Gewicht des Tieres und dem Volumen seiner Schädelhöhle besteht. Darüber hinaus fällt auf, dass es eine starke Korrelation zwischen dem Volumen der Schädelgruben und der entsprechenden midsagittalen Flächenvermessung gibt. Außerdem finden sie heraus, dass man sehr gut mittels linearen Messungen, vom Dorsum sellae turcicae ausgehend, auf die Größe der Fossa cranii caudalis schließen kann. Im Gegensatz dazu erscheinen die linearen Vermessungen vom Tentorium cerebelli nicht geeignet, um die Größe abschätzen zu können. Zusätzlich stellen die Autoren fest, dass kleine Hunderassen eine, in Relation zur gesamten Schädelhöhle, kleinere Fossa cranii caudalis besitzen.



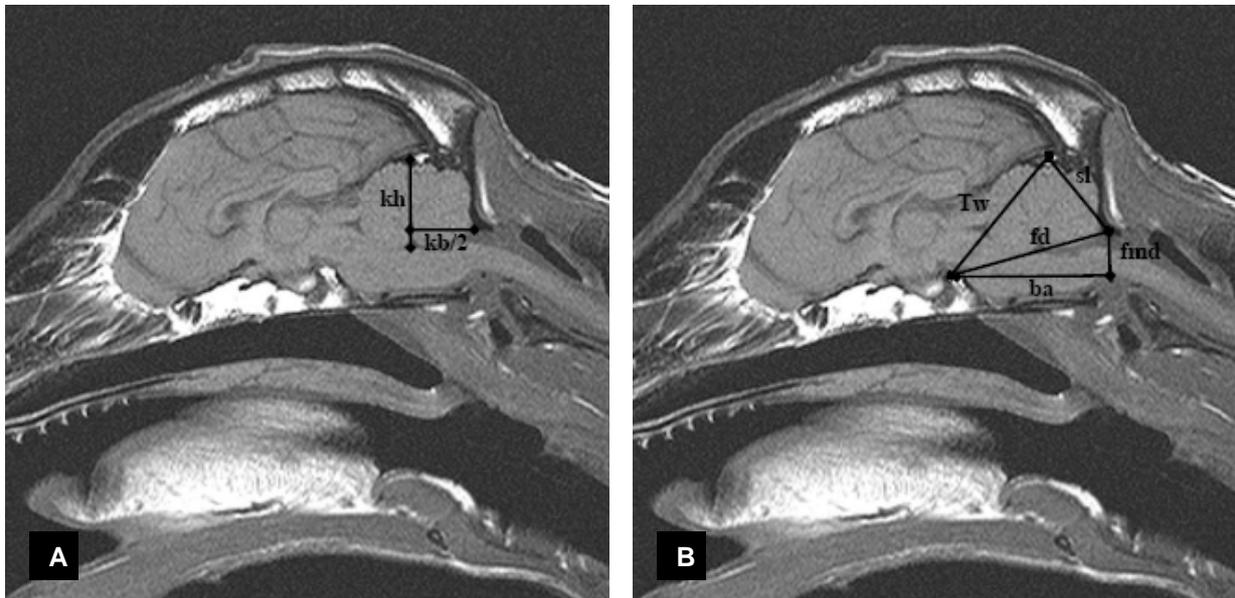
**Abb. 21:** Zwei sagittale Schnitte (A, B) und ein transversaler Schnitt (C) eines Hundekopfes in der Computertomographie mit eingezeichneten Messlinien zur Bestimmung der Größe der hinteren Schädelgrube (Garcia-Real et al., 2004).

**A:** 1: Abstand Dorsum sellae – Tentorium cerebelli, 2: Höhe Foramen magnum.

**B:** 3: Abstand Dorsum sellae – kranialer Punkt des dorsalen Anteils des Foramen magnum, 4: Dorsum sellae – kaudaler Punkt des dorsalen Anteils des Foramen magnum, 5: Abstand Dorsum sellae – kaudaler Punkt des ventralen Anteils des Foramen magnum.

**C:** 1: Abstand kranialer Punkt Tentorium cerebelli osseum – Boden Fossa cranii caudalis.

In der Dissertation von DEUTSCHLAND (2006) wird an den mediasagittalen MRT-Schnittbildern des Kopfes die hintere Schädelgrube von 77 CKCS und 32 Hunden anderer Rassen nach dem Vorbild von KROGNESS (1978) linear vermessen und es werden darüber hinaus der Tentoriumswinkel und der Hinterhauptwinkel bestimmt (Abb. 22). Des Weiteren findet eine lineare Vermessung des Kleinhirns statt. Auffällig in seinen Untersuchungen ist das Vorkommen eines vergrößerten Foramen magnum bei vielen CKCS, ebenfalls ist bei Hunden dieser Rasse häufig die Größe des Kleinhirns verändert. Dieses zeigt eine Zunahme der Höhe und eine vermehrte kaudale Ausdehnung. Die linearen Messungen der Hinterhauptgrube können keine Rassenunterschiede aufzeigen.



**Abb. 22: Sagittale Schnitte des Kopfes eines CKCS in der MRT (Deutschland, 2006).**

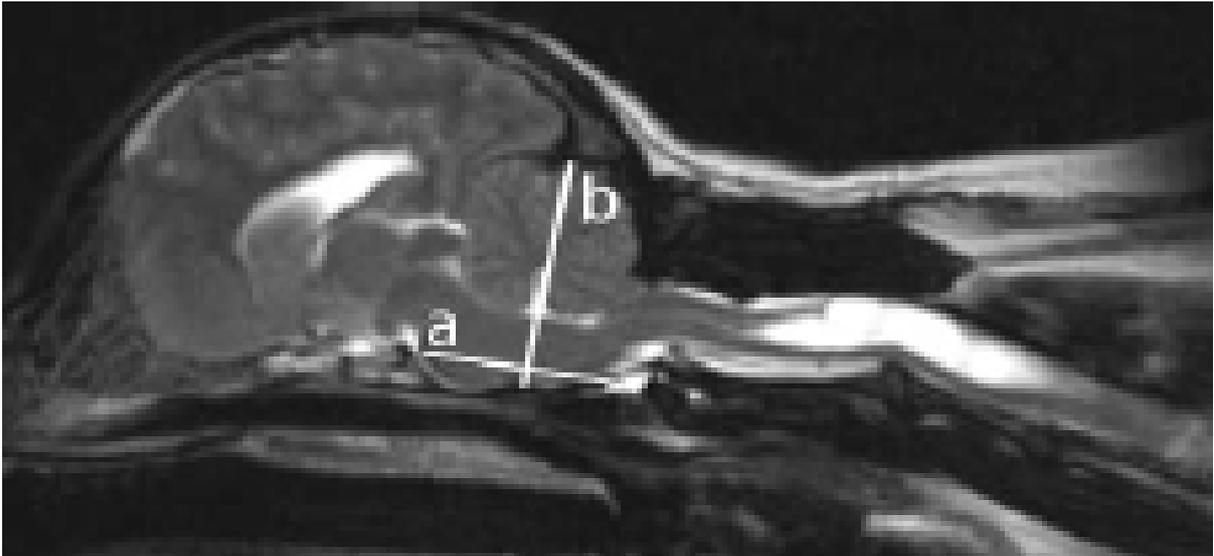
**A: Vermessung der Kleinhirnhöhe und -länge. Kh: Kleinhirnhöhe, kb/2: Kaudale Kleinhirnlänge.**

**B: Vermessung der morphometrischen Parameter der Hinterhauptgrube.**

**Tw: Twining's line, fd: Fossadurchmesser, ba: basaler Abstand, fmd: Foramen-magnum-Durchmesser, sl: Squamalänge.**

Mit Hilfe von MRT-Schnittbildern führen auch CERDA-GONZALEZ et al. (2006) ihre Untersuchungen der Fossa cranii caudalis beim CKCS durch. Von den 59 untersuchten Tieren weisen 51 CKCS Veränderungen im Sinne einer CM auf. Die Autoren bestimmen das Volumen der hinteren Schädelgrube und des Gehirns anhand von sagittalen MRT-Bildern. Anschließend wird das Volumen der hinteren Schädelgrube als prozentualer Anteil des Gehirnvolumens ausgedrückt (relatives Volumen der Fossa cranii caudalis). Die Autoren stellen bei ihren Vermessungen fest, dass kein Unterschied des relativen Volumens der hinteren Schädelgrube zwischen CKCS mit und ohne Syringomyelie existiert. Allerdings ist auffällig, dass ein statistisch signifikanter Unterschied des relativen Volumens der Fossa cranii caudalis zwischen CKCS mit klinischen Symptomen und symptomfreien Hunden besteht. Die CKCS mit der klinischen Symptomatik einer CM zeigen eine deutlich kleinere hintere Schädelgrube. Ihre Ergebnisse bestätigen die Autoren in einer Erweiterung der Untersuchung an 64 CKCS (CERDA-GONZALEZ et al., 2009).

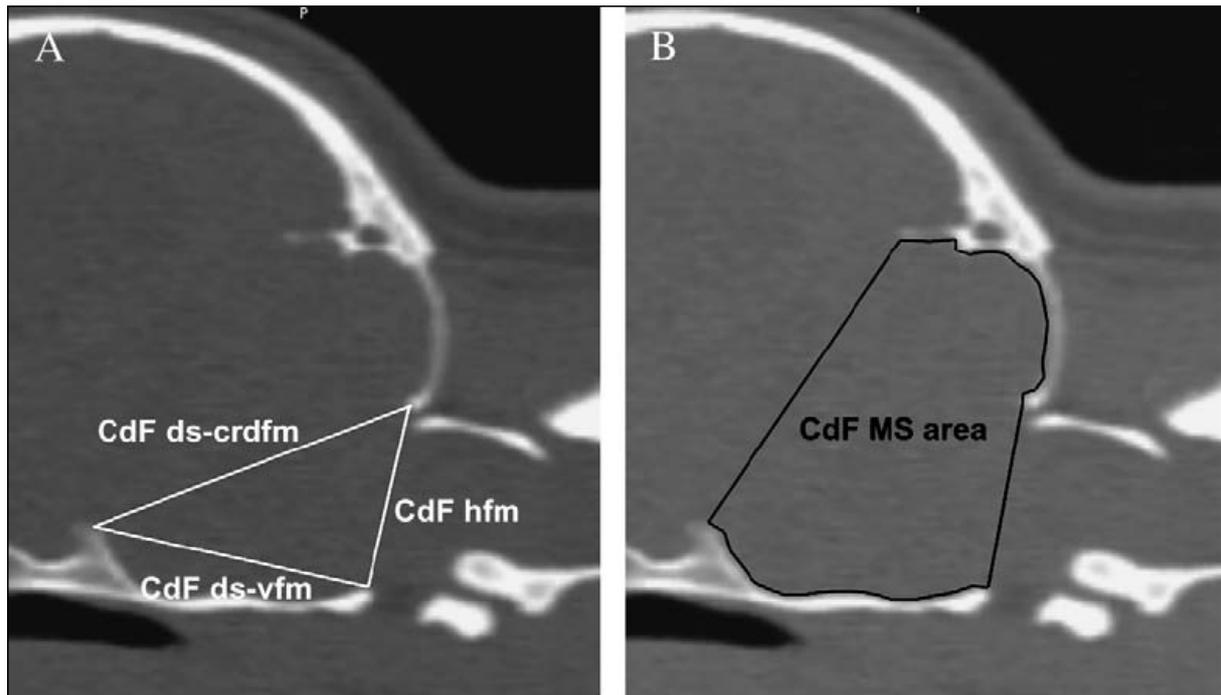
Eine neuere Studie stammt von CARRUTHERS et al. (2007). Hier werden 85 CKCS untersucht, die zum Teil aufgrund klinischer Symptome, zum Teil aber auch aus züchterischem Interesse einer Magnetresonanztomographie unterzogen wurden. Das Ziel ist die Bestimmung der Fläche der Fossa cranii caudalis. Dazu wird einerseits die Länge des Os basioccipitale bestimmt und andererseits, als Höhenmessung der hinteren Schädelgrube, eine senkrechte Linie zum Os basioccipitale gezogen, die vom höchsten Punkt der Fossa caudalis zur Schädelbasis reicht (Abb. 23). Die Fläche der Schädelgrube wird dann als Produkt aus der Länge des Basiocciputs und der Hälfte der gemessenen Höhe festgelegt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Fläche der Fossa cranii caudalis keinen Einfluss auf das Vorliegen einer Syringomyelie hat. Des Weiteren hat auch die Länge der hinteren Schädelgrube keinen Einfluss auf das Vorliegen dieser Erkrankung. Aber bei CKCS mit einer Syringomyelie wird häufiger eine größere Höhe der Fossa cranii caudalis gemessen, wenn auch bei diesen Messungen die Differenzen nur sehr gering sind. Es wird keine Aussage darüber gemacht, ob alle untersuchten Tiere auch an einer CM leiden.



**Abb. 23: Lineare Vermessung der hinteren Schädelgrube an mittsagittalen MRT-Bildern des Kopfes und des Halses eines CKCS.**

**a: Länge der hinteren Schädelgrube; b: Höhe der hinteren Schädelgrube (Carruthers et al., 2007).**

Die neueste morphometrische Studie in der Veterinärmedizin, die die Schädelhöhle untersucht, stammt von COUTURIER et al. (2008). Sie nutzen sagittale CT-Bilder zur linearen Ausmessung der Fossa cranii caudalis nach dem Vorbild von GARCIA-REAL et al. (2004) bei CKCS mit Syringomyelie und ohne Syringomyelie (Abb. 24). Alle 16 untersuchten Hunde sind frei von klinischen Symptomen, zeigen aber morphologische Veränderungen im Sinne einer CM. Sie werden nach einer MRT-Untersuchung in die Gruppe 1 (ohne Syringomyelie) oder in die Gruppe 2 (mit Syringomyelie) eingeordnet. Die Autoren messen den Abstand vom Dorsum sellae zum Foramen magnum und die Höhe des Foramen magnums. Anschließend berechnen sie die Fläche der hinteren Schädelgrube, ebenfalls an einem Sagittalschnitt aus der CT. Auch COUTURIER et al. können keinen Unterschied in der Größe der hinteren Schädelgrube bei CKCS mit und ohne Syringomyelie feststellen.



**Abb. 24: Sagittaler Schnitt der hinteren Abteilung der Schädelhöhle in der Computertomographie mit linearen (A) und Flächenmessungen (B) (Couturier et al., 2008). CdF ds-crdfm: Dorsum sellae – kranialer Punkt des dorsalen Anteils des Foramen magnum; CdF ds-vfm: Dorsum sellae – kaudaler Punkt des ventralen Anteils des Foramen magnum; CdF hfm: Höhe des Foramen magnum; CdF MS area: Fläche der Fossa caudalis.**

## 2.5 Physikalische Grundlagen der Untersuchungsmethoden

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist das zuverlässigste bildgebende Verfahren zur Diagnostik einer CM beim Menschen und beim Hund. Sie wird vor allem eingesetzt, wenn die Ursache einer Erkrankung nicht mit knöchernen Veränderungen von Schädel und Wirbelsäule einhergeht, sondern wenn der Verdacht auf eine strukturelle, parenchymatöse Läsion besteht (KIRBERGER et al., 1997). Mit dieser Technik ist es nicht nur sehr gut möglich, Verlagerungen von Hirnanteilen zu beurteilen, sondern auch eine mögliche Syringomyelie zu entdecken und deren Ausdehnung zu beurteilen (DEWEY, 2005; RUSBRIDGE, 2005). Am aussagekräftigsten sind hierbei midsagittale Schnitte (KIRBERGER et al., 1997).

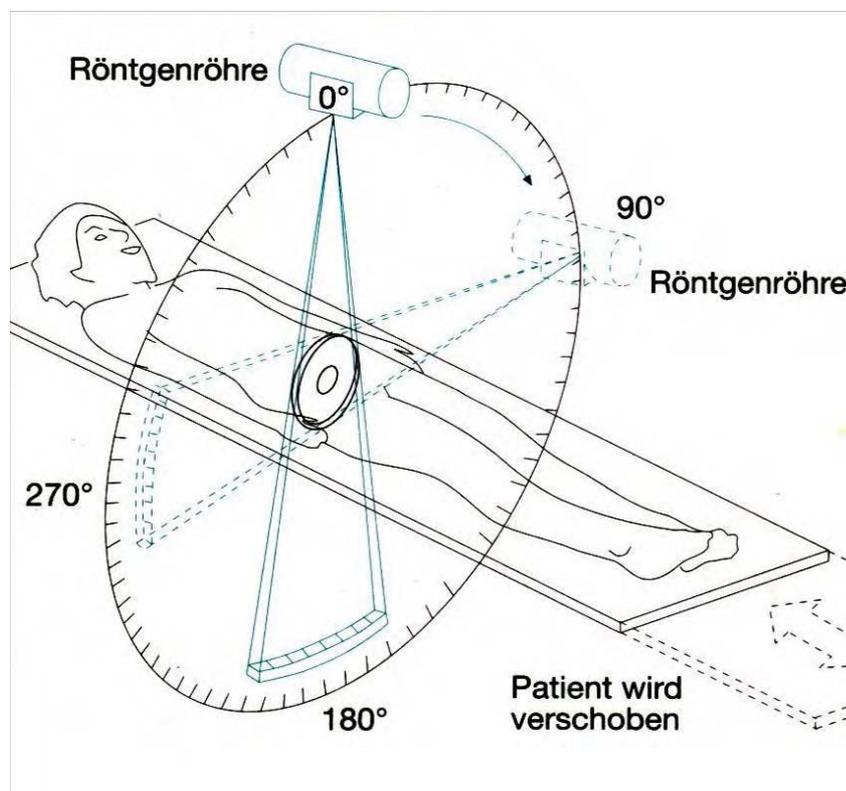
Dem gegenüber ermöglicht es die Computertomographie (CT), hochauflösende Aufnahmen vom Schädel zu erstellen, die es dem Untersucher erlauben, sowohl Oberfläche als auch Volumen des Schädels sehr exakt zu beurteilen und zu vermessen (REGODON et al., 1991b; ROBINA et al., 1991). Gerade die knöchernen Veränderungen im Bereich des Foramen magnum, des kranio-zervikalen Übergangs und der hinteren Schädelgrube, die zum Komplex einer Chiari Malformation zählen, sind nur zuverlässig in der CT zu diagnostizieren (CALDARELLI und DI ROCCO, 2004).

### 2.5.1 Computertomographie

Nach Vorarbeiten durch den Physiker Allan M. Cormack in den 60er Jahren entwickelte der britische Ingenieur G.N. Hounsfield 1972 das diagnostische Verfahren der Computertomographie (CT). Beide Wissenschaftler erhielten für ihre Forschungen 1979 den Nobelpreis für Medizin (DEUTSCHLAND, 2006). Seitdem nimmt die Computertomographie einen festen Platz in der Routinediagnostik der Humanmedizin ein und der Einsatz in der Tiermedizin, vor allem beim Kleintier, gewinnt ebenfalls schnell an Bedeutung.

Die Computertomographie ist ein röntgenologisches Verfahren zur Erstellung von transversalen Schichtaufnahmen (Computertomogramme) (Abb. 25), die differenzierte Körperquerschnitte abbilden (LAUBENBERGER und

LAUBENBERGER, 1999). Die Computertomogramme sind die bildliche Rekonstruktion von Projektionsmessungen der Schwächungsunterschiede, die nach ihrer örtlichen Verteilung rekonstruiert werden. Um diese sichtbar zu machen, ordnet ein Computer rechnerisch den Punkten einer Bildmatrix Werte zu, die auf einem Monitor in ein Grautonbild umgesetzt werden. Im Computertomogramm werden die in der Schicht gelegenen Gewebe mit ihren anatomischen Strukturen weitgehend objektgerecht in einer hohen Dichte- oder Schwächungsdifferenzierung dargestellt. Dabei weisen CT-Bilder eine höhere Kontrastauflösung und eine geringere Struktur- oder Formaflösung auf als übliche Röntgenbilder (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; DEUTSCHLAND, 2006).



**Abb. 25:** Schematische Darstellung eines Computertomographen (Hofer, 2006). Die Röntgenröhre rotiert in der Gantry um den Patienten, der auf dem Tisch liegend langsam vorgeschoben wird.

### 2.5.1.1 Computertomograph

Der Computertomograph (Abb. 26) besteht aus folgenden Komponenten:

- Patientenlagerungstisch
- Hochspannungsgenerator
- Gantry
- Rechner
- Bedienpult



**Abb. 26: Computertomograph der Klinik für Kleintiere, JLU Gießen.**

Der Patientenlagerungstisch kann Längs- und Höhenbewegungen ausführen und wird vor Beginn des Betriebs mit dem Patienten in die notwendige Position gebracht. Während des Aufnahmebetriebs steuert der Rechner automatisch den Tischvorschub, der variabel ist.

Die Hochfrequenzgeneratoren der modernen Tomographen sind direkt mit dem Aufnahmesystem gekoppelt und führen den Strom über Schleifringe der Röhre zu (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Die Gantry ist ein mit einer tunnelförmigen Öffnung versehenes, kastenförmiges Bauteil, das die Röntgenröhre, die Detektoren, das Lichtvisier und die Bewegungsmechanik beherbergt. Die Röntgenröhre und die Detektorleiste laufen in einem Drehkranz in der Gantry und umkreisen den Patienten während der Aufnahme mit kontinuierlicher Geschwindigkeit. Die Detektoren besitzen die Aufgabe, die aufgefangene Röntgenstrahlung in elektrische Signale umzusetzen. Es handelt sich hierbei meist um Hochdruck-Ionisationskammern, die mit dem Edelgas Xenon gefüllt sind.

Bei den Röntgenröhren handelt es sich um Drehanodenröhren, die mit einer Spannung von 125-150 kV arbeiten (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999). Diese hohen Dosisleistungen sind notwendig, um eine große Detailerkennbarkeit zu gewährleisten (RADEMACHER-SÜß, 2000).

Der Rechner steuert sämtliche Bedienvorgänge und Funktionsabläufe, zum Beispiel die Steuerung der mechanischen Abläufe, die Erfassung von Messdaten, die Speicherung der Rohdaten, die Bildrekonstruktion und die Bildverarbeitung. Die Bildrekonstruktionszeit ist hierbei ein Kriterium für die Leistungsfähigkeit des Rechners, da von der Aufnahme der Messwerte bis zum Bildaufbau mehr als 1 Millionen Rechenschritte notwendig sind.

Das Bedienpult dient zur Dateneingabe, zur Veränderung der Funktionseinstellungen (zum Beispiel Organprogramme) und zur Eingabe von Steuerungsbefehlen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; RADEMACHER-SÜß, 2000).

### **2.5.1.2 Geräte**

Seit der Einführung der Computertomographie wird ständig versucht, die Leistungsfähigkeit der Geräte zu verbessern. Dabei ist das Ziel, vor allem die Aufnahmezeiten zu verkürzen und die Bildqualität zu verbessern (BARBEE, 1996). Aus diesen Bemühungen resultierte in den letzten 30 Jahren die Entwicklung verschiedener Abtastsysteme, die sich vor allem in der Anzahl und Anordnung ihrer Detektoren unterscheiden (RADEMACHER-SÜß, 2000).

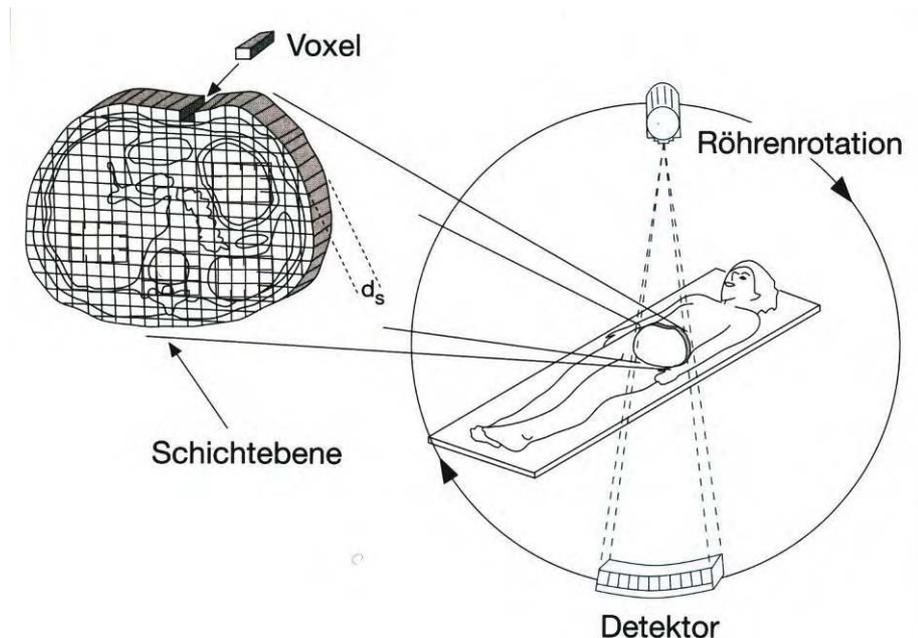
Bei den Geräten der 1. und 2. Generation (Anfang der 1970er Jahre) handelt es sich um so genannte Translations-Rotations-Scanner. Hier steht eine Röntgenröhre dem Detektor direkt gegenüber, die in Transversalbewegungen über das Objekt bewegt wird. Die Aufnahmen werden mehrmals wiederholt, indem der Winkel vom Objekt zum Röhren-Detektorsystem verändert wird. Die Rotation ist hierbei um maximal  $180^\circ$  möglich und die Aufnahmezeiten für eine Schicht liegen bei mindestens einer Minute. Die Geräte der 1. Generation besitzen nur einen Röntgenstrahl und einen Detektor, während die Geräte der 2. Generation schon einen fächerförmigen Röntgenstrahl und 10 bis 100 Detektoren aufweisen. Die Geräte der 3. und 4. Generation werden hingegen als Rotationssysteme bezeichnet. Hier werden die Röntgenstrahlen fächerförmig ausgesendet und bei den Geräten der 3. Generation auf einem mitrotierenden Detektor (200-1000 Elemente) erfasst, während die Geräte der 4. Generation über einen Detektorkranz (300-4000 Elemente) verfügen (RADEMACHER-SÜß, 2000; SCHRÖCK, 2002).

Die Revolution in der bildgebenden Diagnostik war 1991 die Einführung des Spiral-CTs. Damit wurde es möglich, nicht nur Einzelschichten sondern ganze Volumina zu erfassen. Die Besonderheit dieser Technik ist, dass der Patient mit konstanter Geschwindigkeit entlang seiner Längsachse durch die Strahlenebene bewegt wird, während die Strahlenquelle-Detektoreinheit konstant rotiert (KOPP et al., 2000). Die nächste Weiterentwicklung stellt die Anwendung eines Mehrschicht-CTs oder auch Multislice-CTs (MSCT) dar. Der Vorteil dieser Technologie ist, dass mehrere Schichten gleichzeitig erfasst werden können, wobei mindestens so viele Detektoreinheiten vorhanden sein müssen wie die Anzahl aufzunehmender Schichten. Dies ermöglicht verkürzte Untersuchungszeiten, nachträgliche Berechnung von beliebigen Schichtdicken aus denselben Rohdaten und das Erreichen von nahezu isotropen Volumenelementen, was eine hochqualitative 3D-Rekonstruktion ermöglicht (KOPP et al., 2000; HOFER, 2006).

In der Multislice-Technologie werden 2 unterschiedliche Typen von Detektoren verwendet. Zum einen der Fixed Array Detektor, der aus matrixartigen Detektorelementen besteht, die alle die gleiche Größe besitzen, und zum anderen der Adaptive Array Detektor, der sich dadurch auszeichnet, dass die Detektorelemente eine unterschiedliche Breite besitzen (im Zentrum schmaler als außen) (SCHRÖCK, 2002; HOFER, 2006).

### 2.5.1.3 Bildrekonstruktion

Zur Bildberechnung wird das Körperquerschnittsbild in eine Rekonstruktionsmatrix mit Quadraten (Pixel) aufgeteilt. Zusätzlich wird dem Pixel eine Schichtdicke zugeordnet, so dass ein Volumenelement (Voxel) entsteht (Abb. 27).



**Abb. 27:** Schematische Darstellung der Bildrekonstruktion bei der Computertomographie (modifiziert nach Hofer, 2006). Die Monitoranstellung der aufgenommenen Struktur repräsentiert eine Matrix aus den gemittelten Dichtewerten der einzelnen Voxel. Alle Organe werden seitenverkehrt abgebildet.  $d_s$ : Schichtdicke.

Von jedem einzelnen Voxel wird der Schwächungswert ermittelt, da jedes Bildelement anteilmäßig zur Schwächung des Röntgenstrahlbündels beigetragen hat. Die Detektoreinheit erfasst die Messwerte und führt sie dem Rechner zu, auf dem die Werte ein Rückprojektions- und Faltungsprogramm auf Grundlage der Fourier-Transformationen und Integralfunktionen durchlaufen, um eine Detailkontrastanhebung zu erreichen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999). Dabei ist die Faltung in erster Linie für die Darstellung von scharfen Konturen notwendig, während die Rückprojektion zur genauen Definition der Dichtewerte des einzelnen Pixels herangezogen wird (HOFER, 2006). Bei der Bildwiedergabe kommt

es zur Umsetzung der Dichtewerte in Graustufen. Die Dichtewerte der einzelnen Voxel werden dazu mit Hilfe der Hounsfieldskala in Hounsfield-Units (HU) angegeben. Dabei dient Wasser als Referenzwert mit 0 HU, während Luft bei - 1000 HU und Knochengewebe bei ca. + 1000 HU liegt, das heißt, stark abschwächenden Elementen werden hohe und gering schwächenden Elementen niedrige Zahlenwerte zugeordnet (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; RADEMACHER-SÜß, 2000).

Der Monitor des Computertomographen kann bis zu 4000 verschiedene Graustufen zuordnen. Da das menschliche Auge aber nur ca. 20 verschiedene Abstufungen erkennen kann, bedient man sich der so genannten Fenstertechnik. Hierzu werden aus der Hounsfieldskala zusammenhängende Bereiche ausgewählt, die sich an der mittleren Dichte des Organs orientieren, das untersucht werden soll (Fensterlage) und ihre Größe bestimmt (Fensterbreite). Einem Grauwert werden somit mehrere Dichtewerte zugeordnet. Der Faltungsprozeß, der die Verwischung der Bilddetails vermeiden soll, wird der Bildrekonstruktion vorgeschaltet. Hierbei werden die Art und der Grad der Gewichtung der Abtastprofile durch den Faltungskern bestimmt. Die Hochkontrastauflösung (aufsteilender Faltungskern) liefert scharf konturierte Bilder, sie wird vor allem zur Beurteilung von Knochengewebe herangezogen, während die Weichteile durch starkes Rauschen unscharf und kaum beurteilbar sind. Demgegenüber steht die Niedrigkontrastauflösung (glättender Faltungskern), die zur Differenzierung der Weichteile genutzt wird (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; RADEMACHER-SÜß, 2000).

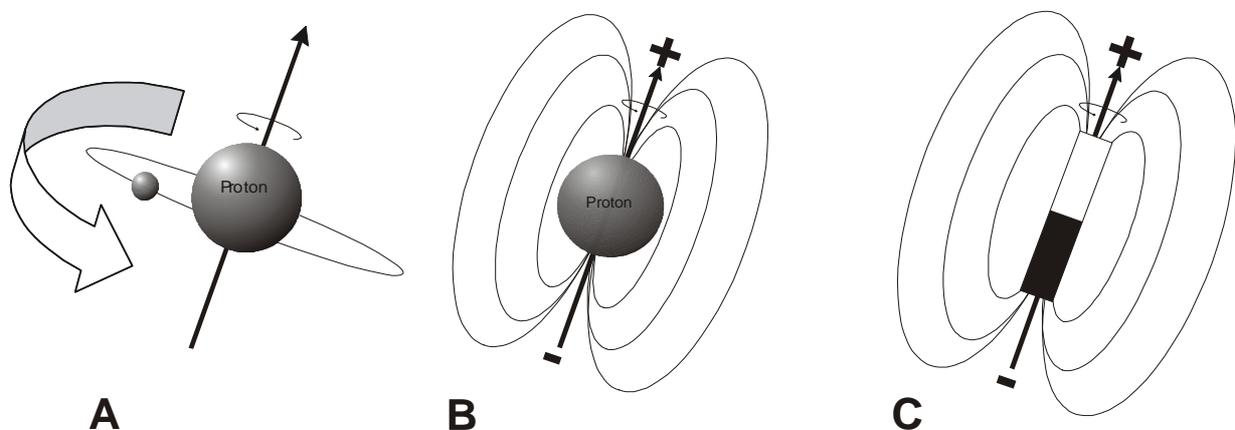
Die Bildqualität hängt vor allem von der Strahlendosis, der Zahl der Projektionen, der Schichtdicke, den geeigneten Faltungskernen, der organbezogenen Fenstereinstellung sowie von der Kürze der Messzeit ab. Bei höheren Ansprüchen an die Qualität muss die Strahlendosis erhöht werden, was meist eine verlängerte Untersuchungszeit bedingt. Die Schichtdicke wird je nach Fragestellung und Organlokalisierung gewählt. Die Entscheidung, dickere Schichten zu nutzen, verringert die Untersuchungszeit, aber dünnere Schichten besitzen eine bessere Ortsauflösung und können Teilvolumenartefakte vermeiden (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; RADEMACHER-SÜß, 2000).

## 2.5.2 Magnetresonanztomographie

### 2.5.2.1 Physikalische Grundlagen

Im Jahr 1946 entdecken die Wissenschaftler Bloch und Purcell die Grundlagen der magnetischen Kernresonanz. 1974 werden sie das erste Mal von Lauterbur zur Bildgebung bei Versuchstieren angewendet (THOMSON et al., 1993; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Jeder Atomkern mit einer ungeraden Zahl von Protonen und Neutronen besitzt eine Eigenrotation (Spin) und eine elektrische Ladung (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; EDELMAN et al., 2006). Durch die Kombination beider Eigenschaften entsteht ein magnetisches Feld. Das heißt, der positiv geladene Kern verhält sich wie ein Stabmagnet bzw. wie ein magnetischer Dipol (THOMSON et al., 1993). Die Linie, die beide Pole verbindet, wird als Magnetfeldvektor bezeichnet (PYKETT et al., 1982; WEISHAUPT et al., 2001) (Abb. 28).



**Abb. 28:** Protonen drehen sich in hoher Geschwindigkeit um sich selbst (A), dadurch entsteht ein Magnetfeld (B). Dieses weist einen positiven und negativen Pol auf und verhält sich somit wie ein Stabmagnet (C) (modifiziert nach Weishaupt et al., 2001).

Wird der menschliche oder tierische Körper in ein starkes Magnetfeld ( $B_0$ ) gebracht, richten sich alle Protonen entlang der Feldrichtung (Z-Achse) parallel (energiearm) oder in geringerem Maße antiparallel (energiereich) aus. Dabei addieren sich die Magnetfeldvektoren der einzelnen Kerne zu einem gemeinsamen, messbaren

Summenvektor, der eine Spannung in der Detektionsspule des Kernspintomographen induziert (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Da der Wasserstoffkern von allen chemischen Elementen das stärkste Magnetfeld besitzt und zudem noch in großen Mengen im Körper vorkommt, ist der Wasserstoff in biologischen Systemen die bestimmende Komponente (KEAN und SMITH, 1986; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; EDELMAN et al., 2006).

Die Protonen zeigen neben dem Spin um die eigene Achse auch eine Rotation senkrecht zur Ebene des Magnetfeldes ( $B_0$ ), d.h. sie ähneln einem sich bewegenden Spielzeugkreisel. Diese Bewegung wird Präzession genannt (Abb. 29). Die Frequenz der Präzession ist proportional zur Stärke des Magnetfeldes und wird als Larmor- oder auch Resonanzfrequenz bezeichnet (PYKETT et al., 1982; ASSHEUER und SAGER, 1997).

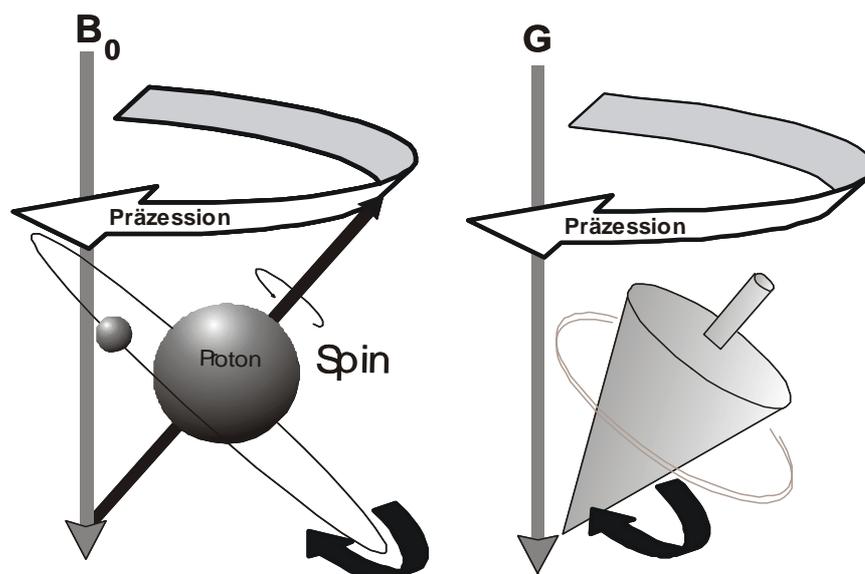
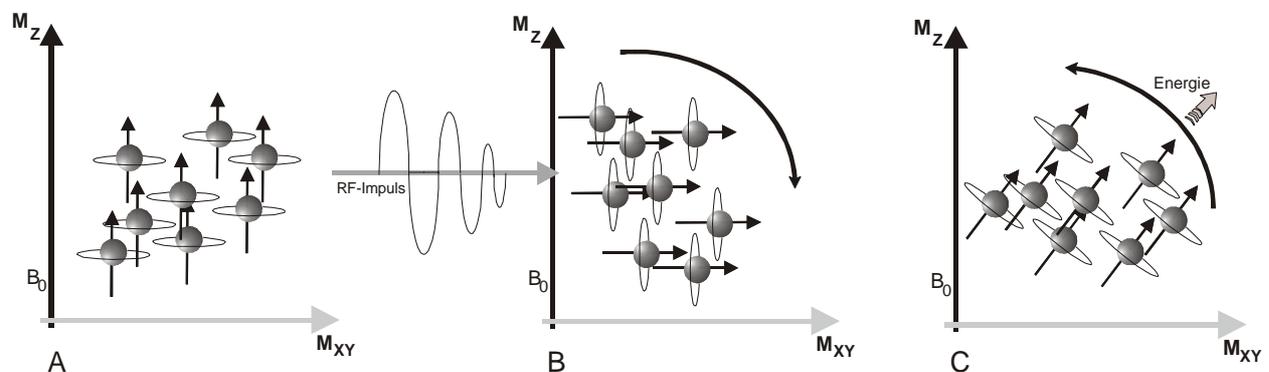


Abb. 29: Die Rotation des Protons längs zum Magnetfeld ist mit der Bewegung eines Spielzeugkreisels vergleichbar (modifiziert nach Weishaupt et al., 2001).  $B_0$ : Magnetfeld,  $G$ : Gravitationskraft.

### 2.5.2.2 Anregung des Systems

Nach Ausrichtung der Protonen im Magnetfeld kann ihr Energiezustand durch hochfrequente elektromagnetische Wellen verändert werden. Dabei ist der Energietransfer am größten, wenn die Frequenz des Anregungsimpulses genau der Larmorfrequenz des Kernspins entspricht. Durch diese Energiezufuhr verlieren die Spins immer mehr ihre Längsmagnetisierung und kippen aus der Z-Achse in die XY-Ebene (Transversalmagnetisierung). Man nennt dies die Anregung des Spin-Systems (PYKETT et al., 1982; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999) (Abb. 30).



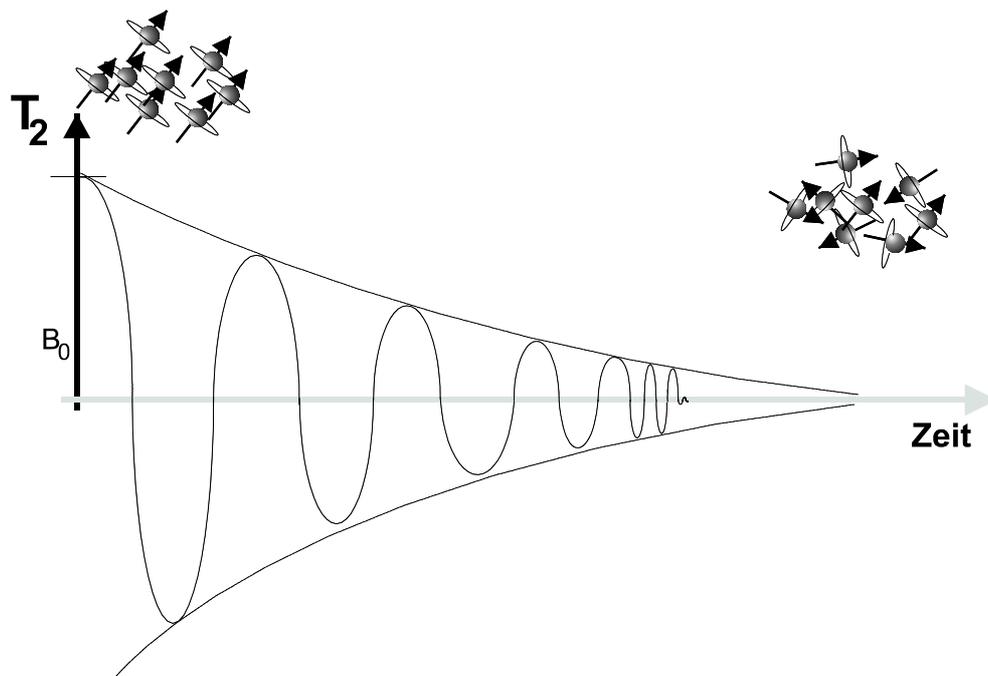
**Abb. 30: Transversalmagnetisierung durch Anregung des Spin-Systems durch Radiowellen (RF) (A und B). Nach Abschalten der hochfrequenten Impulse wird die Energie in die Umgebung abgegeben (Relaxation) und als Bildsignal gemessen (C) (modifiziert nach Weishaupt et al., 2001). B: Magnetfeld, M: Magnetisierung.**

### 2.5.2.3 Relaxation

Werden nun die HF-Impulse abgeschaltet, geben die Protonen die aufgenommene Energie an ihre Umgebung in Form von Radiowellen wieder ab und kehren in einer bestimmten Zeit (T1-Relaxationszeit) in ihre Ausgangsposition (Längsmagnetisierung) zurück (Spin-Gitter-Relaxation) (KEAN und SMITH, 1986). Diese Energie wird in eine Bildinformation umgesetzt.

Auf die T1-Relaxation folgt die T2-Relaxation (Spin-Spin-Relaxation). Hier beginnen sich die Magnetfelder der Protonen gegenseitig zu beeinflussen, die Längsmagnetisierung geht verloren und man spricht von der Dephasierung der Spins

(Abb. 31). Dieser Prozess bewirkt einen Spannungsabfall in der Detektionsspule und kann ebenfalls zur Erzeugung einer Bildinformation herangezogen werden (THOMSON et al., 1993). Beide Relaxationszeiten sind Naturkonstanten und für die jeweilige Substanz spezifisch (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).



**Abb. 31: Schematische Darstellung der T2-Relaxation (modifiziert nach Weishaupt et al., 2001). Nach Abgabe der ins System eingebrachten Energie (T1-Relaxation) erfolgt die Wiederherstellung des ungeordneten thermischen Gleichgewichts der Protonenanordnung, die T2-Relaxation.**

**T2: T2-Relaxation,  $B_0$ : Magnetfeld.**

#### 2.5.2.4 Bildkontrast

Die T1-Relaxationszeit eines Gewebes gibt an, wie schnell die Spins nach einer Anregung wieder in den Ausgangszustand verfallen. Sie ist abhängig von der Beweglichkeit der Moleküle und daher in Stützgeweben deutlich länger als in wässrigen Lösungen. Je schneller die T1-Relaxation von statten geht, desto höher ist die Energieabgabe vom betreffenden Gewebe und desto heller stellt es sich später bei der Bildgeneration dar. Der Einfluss der T1-Zeit auf den Bildkontrast kann nach Belieben variiert werden. Von T1-gewichteten Bildern spricht man, wenn der Kontrast hauptsächlich von der T1-Zeit beeinflusst wird. Im Einzelnen bedeutet das, dass sich

Fettgewebe hell darstellt, während Körperwasser und parenchymatöse Organe dunkler erscheinen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; ASSHEUER und SAGER, 1997).

Unter T2-Relaxationszeit versteht man den Zeitraum nach der T1-Relaxation bis zur Auflösung der gemeinsamen magnetischen Ausrichtung der Spins. Auch hier unterscheiden sich einzelne Gewebe in ihrem Verhalten. Generell gilt, dass Substanzen mit einer langen T2-Relaxationszeit heller erscheinen als solche mit kürzerer. Vor allem Wasser erscheint in T2-gewichteten Aufnahmen signalintensiver (heller), während die Helligkeit des Fettsignals abnimmt (PYKETT et al., 1982; LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

#### **2.5.2.5 Gewichtung**

Der Einfluss der T1- und T2-Relaxation auf den Bildkontrast kann durch die Aufnahmeparameter Repetitionszeit und Echozeit bestimmt werden.

Bei der Erstellung eines MRT-Bildes wird jede Schicht mehrmals hintereinander angeregt und ihre Energieveränderung erfasst. Unter Repetitionszeit (time of repetition, TR) versteht man die Spanne zwischen zwei Anregungen derselben Schicht. Sie beeinflusst vor allem den T1-Kontrast. Die Signaldifferenz zwischen den Geweben aufgrund unterschiedlicher T1-Relaxationszeiten ist bei kurzen Repetitionszeiten am höchsten und man bezeichnet diese Bilder als T1-gewichtet.

Die Zeitspanne, die zwischen der Anregung und der Messung des MR-Signals verstreicht, wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Sie bestimmt den Einfluss der T2-Relaxation auf den Bildkontrast. Bei einer längeren Echozeit (mehr als 60 ms) kommt die Signaldifferenz der Gewebe besser zur Geltung, da Gewebe mit einer kurzen T2-Zeit die meiste Signalintensität schon verloren haben und dunkel erscheinen. Demgegenüber weisen Gewebe mit langer T2-Zeit noch eine höhere Signalintensität auf und erscheinen im MRT-Bild hell (WEISHAUPT et al., 2001).

### 2.5.2.6 Bildqualität

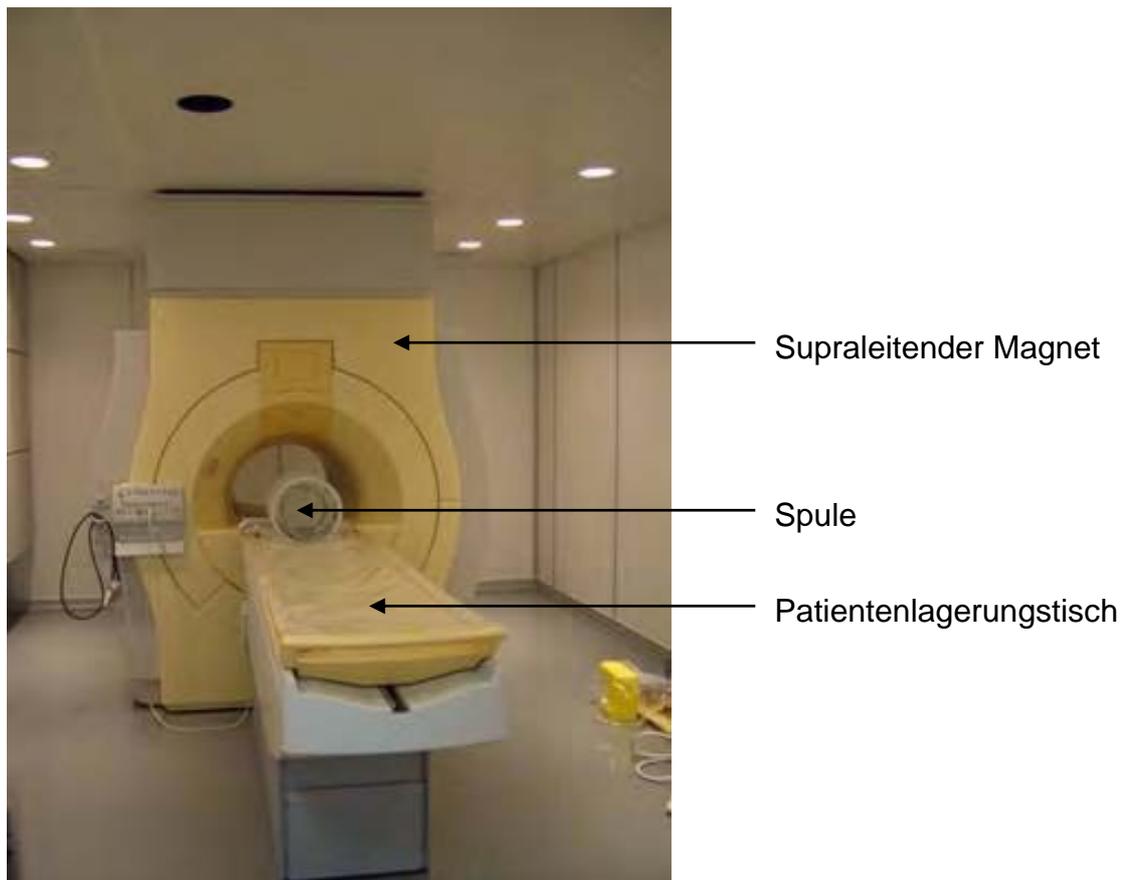
Das Kernspinsignal kann durch das so genannte Bild-Rauschen gestört werden. Dazu können Inhomogenitäten des Magnetfeldes, Schwächen im Vorgang der Bildverarbeitung oder patientenbedingte Faktoren beitragen. Das Verhältnis zwischen der Stärke des MR-Signals und der Stärke des Rauschens wird als Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) bezeichnet. Beeinflusst wird dieses Verhältnis durch:

- Matrixgröße
- Schichtdicke
- Gesichtsfeld
- Anzahl der Messungen
- Bildparameter
- Magnetfeldstärke
- Wahl der Spulen

### 2.5.2.7 Aufbau des Magnetresonanztomographen

Die zentrale Komponente des Tomographen ist der Magnet, der das Feld  $B_0$  erzeugt (Abb. 32). Die wichtigsten Eigenschaften, die ein Magnet für eine zufrieden stellende Bildqualität aufweisen muss, sind:

- ausreichende Feldstärke
- ausreichende Stabilität des magnetischen Feldes
- ausreichende Homogenität des Feldes.



**Abb. 32: Magnetresonanztomograph der Klinik für Kleintiere, JLU Gießen.**

Man unterscheidet verschiedene Typen von Magneten, die nicht gleich gut zur Verwendung geeignet sind:

Die *Permanentmagneten* bestehen aus einem Eisenkern und bedürfen keiner weiteren Energiezufuhr. Sie erzeugen im Allgemeinen aber ein inhomogenes Feld, können nur eine Feldstärke bis 0,5 T leisten und weisen ein immenses Gewicht auf.

Der *resistive Magnet* ist ein Elektromagnet, dessen Feld durch Stromzufuhr aufrechterhalten wird. Dabei gilt, je stärker das Magnetfeld, desto höher der Strombedarf und desto höher der Kühlaufwand. Der Nachteil dieses Systems ist, dass auch hier nur eine geringe Feldstärke von maximal 0,3 T erreicht werden kann und dass das Feld dieses Magneten ebenfalls einen hohen Grad an Inhomogenität aufweist.

Die *supraleitenden Magneten* sind Spulen aus einer Niob-Titan Legierung, deren elektrischer Widerstand durch Kühlung auf 4° Kelvin praktisch aufgehoben wird. Dieser Prozess wird mit einem Helium-Kühlsystem aufrechterhalten. Nach anfänglicher Stromzufuhr, die zum Aufbau des magnetischen Feldes benötigt wird, ist keine weitere Energiezufuhr nötig, da der Strom im geschlossenen Supraleiter beliebig lange fließt. Der Vorteil dieses Magneten ist, dass sehr hohe Feldstärken von bis zu 18 T erreicht werden können bei gleichzeitig hoher Homogenität des Feldes. Heutzutage kommen in der klinischen Anwendung zu 95% die supraleitenden Magneten zum Einsatz (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Das Gradientensystem dient der Ortslokalisierung im Magnetfeld. Dazu müssen zusätzliche Spulen mit jeweils eigenem Verstärker, die gesondert zu schalten sind, in den drei Ebenen des Raumes (x, y, z) angebracht werden. Als „Isozentrum“ wird der Punkt definiert, an dem keine der drei Gradientenspulen ein zusätzliches Magnetfeld erzeugt. Die Gradientenfelder müssen sehr stabil sein, da es ansonsten zu Bildverzerrungen kommen kann (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Das Hochfrequenzsystem besteht aus den Sende- und Empfangsspulen, die einem Hochfrequenzsender bzw. -empfänger entsprechen. Die Sendespulen geben die Anregungsimpulse ab, während die Empfangsspulen das vom Probenvolumen emittierte Signal aufnehmen. Sie können in einer Kombispule zusammengefasst werden, wie das am Beispiel der „Körperspule“ geschehen ist. Die Sendespulen sind so konzipiert, dass das von ihnen abgegebene HF-Signal der Larmofrequenz der Wasserstoffatome entspricht. Die empfangenen Signale sind dennoch so schwach, dass sie hoch verstärkt werden müssen, um zur Bildauswertung beitragen zu können. Um eine Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses zu erlangen, ist es wichtig, dass die Spule dem zu untersuchenden Körper nahe aufliegt, wobei es sich hier meist um reine Empfangsspulen handelt, während die Anregung über die Körperspule erfolgt (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

Der Computer ist für die Steuerung und Kontrolle der zahlreichen Funktionen zuständig. Er koordiniert den Wechsel zwischen Gradienten- und HF-Spulen und leistet die Weiter- und Nachbearbeitung der Daten. Außerdem muss er auch die

Umsetzung der digitalen Signale des MRT in eine Bildinformation sicherstellen (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999).

### **3 Eigene Untersuchungen**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Bestimmung des Volumens der hinteren Schädelgrube im Verhältnis zu dem der mittleren und vorderen Schädelgrube bei gesunden brachyzephalen Hunderassen, bei Hunden der Rasse CKCS, die an der CM leiden und bei an CM mit Syringomyelie erkrankten Tieren der Rasse CKCS mit Hilfe der Computertomographie. Die Untersuchungen sollen Aufschluss über die Pathogenese der CM geben und überprüfen, ob ein Zusammenhang zwischen der Entstehung einer Erkrankung und dem Volumen der hinteren Schädelgrube besteht. Es wird in Anlehnung an die vorhandene Literatur, und damit abweichend von den eigentlichen anatomischen Bezeichnungen, die hintere Abteilung der Schädelhöhle, die über der Fossa cranii caudalis liegt, als Volumen der Fossa cranii caudalis definiert. Des Weiteren wird die vordere Abteilung des Cavum cranii, die über der Fossa cranii rostralis und über der Fossa cranii media liegt, als Volumen der Fossa cranii rostralis et media definiert.

#### **3.1 Material und Methoden**

##### **3.1.1 Patientengruppen**

Das Patientengut bestand aus 42 CKCS und 25 Hunden anderer brachyzephaler Rassen, die zwischen 2005 und 2007 in der Klinik für Kleintiere, Chirurgie der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgestellt wurden. Es wurden nur adulte Tiere (> 12 Monate) in die Studie miteinbezogen, um fehlerhafte Messungen aufgrund einer unvollständigen Schädelentwicklung auszuschließen. Da eine Relation zwischen der Körpermasse und der Größe des Schädels dokumentiert ist, wurden nur Tiere mit einem Körpergewicht zwischen 5 und 15 kg Körpermasse (KM) in die Studie aufgenommen, um eine homogene Untersuchungs- und Vergleichsgruppe zu bilden (SCHOENEMANN, 2004; GARCIA-REAL et al., 2004). Tiere mit Erkrankungen, die die Schädelanatomie beeinflussen, wie z.B. ein Hydrozephalus, wurden nicht in die Untersuchungen einbezogen.

Von den 42 CKCS wurden 36 Tiere zur Untersuchung auf eine CM aus züchterischem Interesse vorgestellt und waren klinisch unauffällig. Sechs CKCS wurden von den Besitzern aufgrund klinischer Symptome, wie Schmerzen in der Halswirbelsäule oder persistierendes Kratzen im Bereich der Schulter- und Flankenregion, vorgestellt. Die 25 Hunde anderer brachycephaler Rassen (Abb. 33) wurden aufgrund extrakranieller Erkrankungen, wie zum Beispiel Diskopathien oder Thoraxveränderungen, untersucht und zusätzlich einer computertomographischen Untersuchung des Kopfes unterzogen.

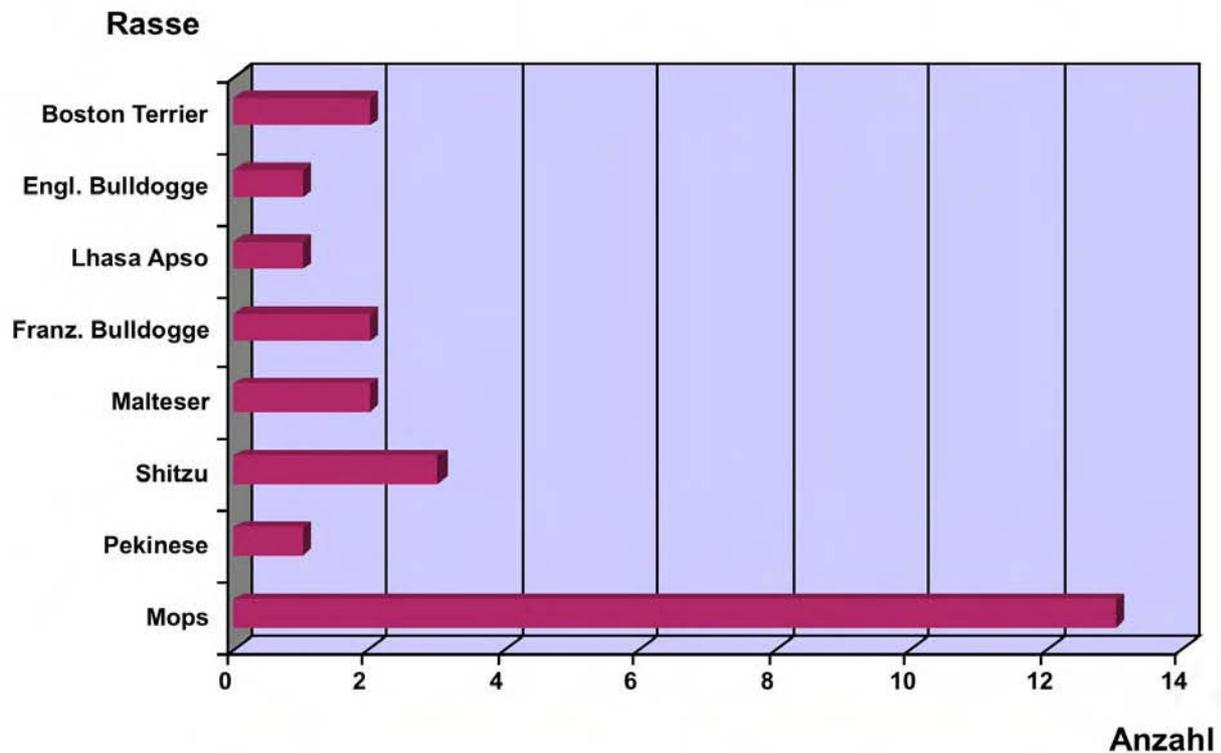


Abb. 33: Diagramm der Rasseverteilung der 25 brachycephalen Hunde der Vergleichsgruppe.

### **3.1.2 Vorbereitung der Patienten**

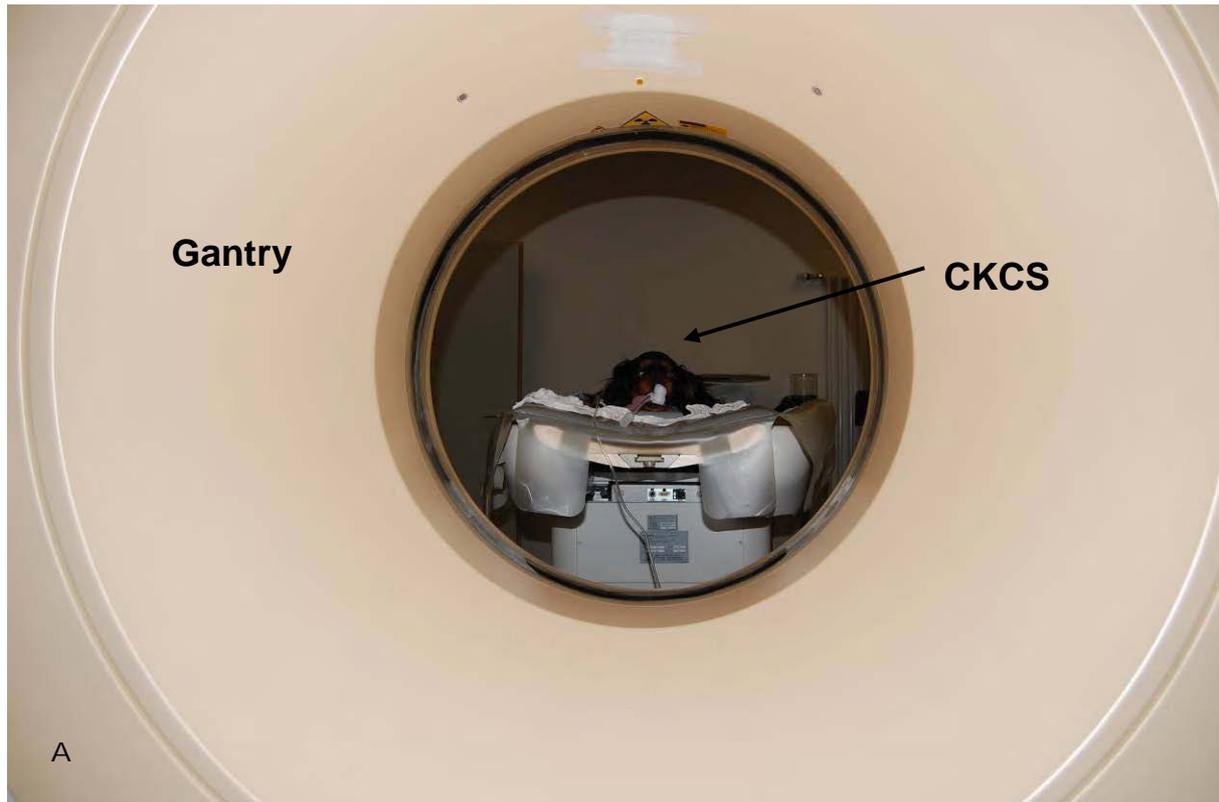
Bei allen Tieren wurde bei Vorstellung eine allgemeine klinische Untersuchung durchgeführt. Die CKCS wurden darüber hinaus auch klinisch-neurologisch untersucht. Die Hunde, die klinische Symptome aufwiesen, wurden je nach Erkrankung weiterführenden Untersuchungen, wie Röntgen, Sonographie oder Laboruntersuchungen unterzogen.

Die Sedation für die bildgebenden Verfahren erfolgte intravenös mit 0,5 mg/kg Körpergewicht Diazepam (Diazepam ratiopharm®) und 4 mg/kg Körpergewicht Propofol (PropoFlo Vet®). Nach einer endotrachealen Intubation wurde die Allgemeinanästhesie mit einem Gemisch aus Sauerstoff und Isofluran aufrechterhalten.

Die Hunde wurden sowohl für die CT als auch für die MRT in Brust-Bauchlage mit nach kranial gestreckten Vordergliedmaßen gelagert. Im Kopfbereich wurden Lagerungshilfen aus Schaumstoff zur Gewährleistung einer symmetrischen Position verwendet (Abb. 34, 35).

### **3.1.3 Bildgebende Verfahren**

Die computertomographischen Untersuchungen wurden mit dem Gerät Philips Brilliance CT 16 Slice durchgeführt (Abb. 34). Hierzu wurden der komplette Schädel und die Halswirbelsäule bis zum 5. Halswirbel gescannt. Die Schichtdicke betrug 0,8 mm und es wurde eine Matrix von 512 x 512 Pixeln gewählt. Die Einstellungen der Röhre betragen 120 kV und 350 mAs.



**Abb. 34: Lagerung des Patienten während der Computertomographie (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

**A: CKCS ohne Lagerungshilfen von der Hinterseite des Gerätes aufgenommen.**

**B: CKCS mit Lagerungshilfen im Kopfbereich von der Hinterseite des Gerätes aufgenommen.**

An die Computertomographie angeschlossen wurden die Untersuchungen mit Hilfe der Magnetresonanztomographie, bei denen sagittale Schnitte, wiederum vom Schädel bis zum 5. Halswirbel, angefertigt wurden. Dazu wurden die Tiere mit einem 1,0 Tesla Gerät der Firma Philips (Philips intera) gescannt (Abb. 35). Für die Untersuchung des Kopfes wurde eine Oberflächenspule der Firma Philips Typ C3 verwendet, die entsprechend der Größe des Hundekopfes einen optimalen Füllfaktor („filling factor“) garantierte. Das Isozentrum des Magnetfeldes wurde am BREGMA-Punkt (Kreuzung Sutura coronalis und sagittalis) des Schädels fokussiert. Nach Erstellung der Übersichtsaufnahme (Surviview) in konzentrischer Ebene wurde die sagittale Ebene entlang der Fissura longitudinalis cerebri angelegt. In einer Spin Echo Sequenz wurden 40 Schichten mit einer Dicke von 3 mm, in einem Field of View (FOV) von 130 x 130 mm und einer Matrix von 448 x 448 Pixeln gescannt. Es wurden sowohl T1-gewichtete (TR: 482 ms, TE: 15 ms) als auch T2-gewichtete Aufnahmen (TR: 4146 ms, TE: 108 ms) erstellt. Auf der Basis der sagittalen Bilder wurden transversale Schichten entlang der Schädelbasis ausgerichtet, die horizontale Ebene im rechten Winkel zur transversalen.

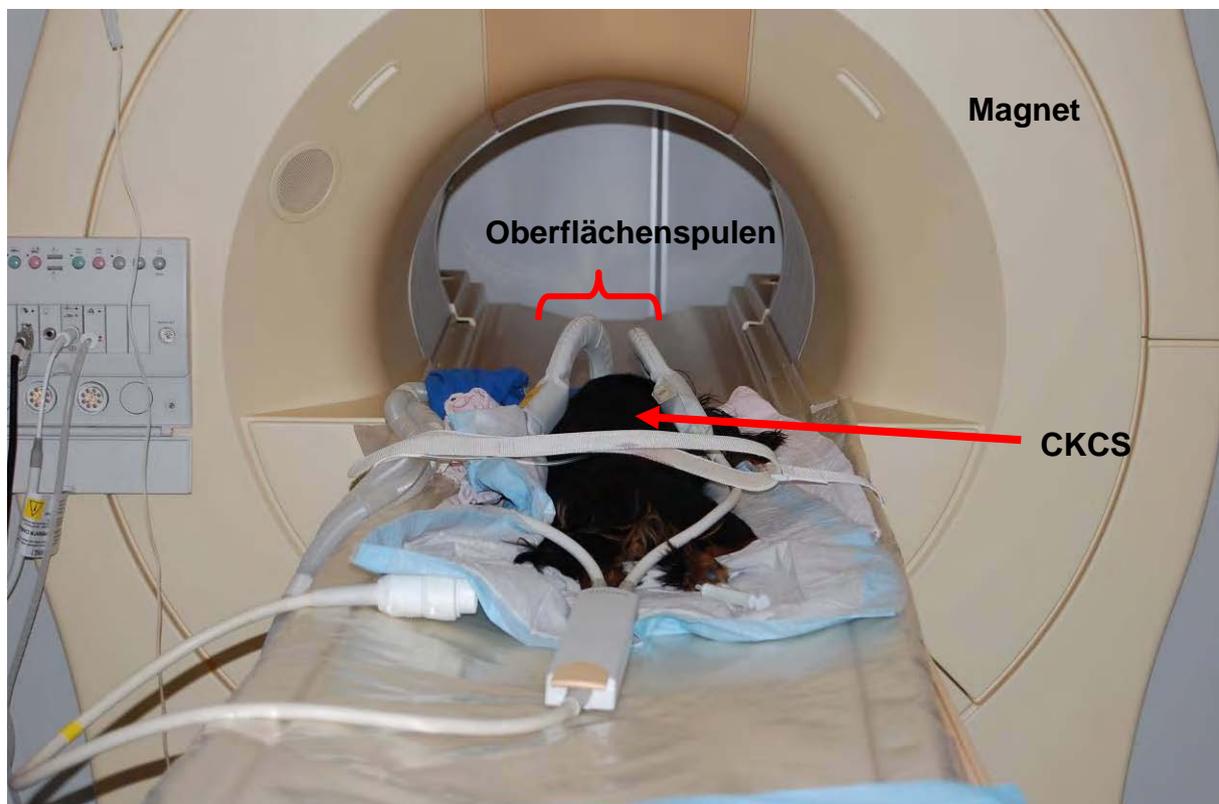


Abb. 35: CKCS im Magnetresonanztomographen (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

In Vorversuchen zur vorliegenden Arbeit stand bei vier CKCS neben dem beschriebenen Computertomographen der Firma Philips (MSCT) auch ein Prototyp eines Volumencomputertomographen (VCT) mit Flachbilddetektoren zur Verfügung. Dieser befindet sich in der Abteilung Neuroradiologie des Fachbereichs Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität, Gießen. Die Besonderheit dieses Gerätes ist, dass die Detektoren eine hohe Volumendarstellung mit einer Schichtdicke von 0,1-0,2 mm gewährleisten. Im Vergleich zur herkömmlichen CT (Schichtdicke 1-10 mm) können mit der VCT Volumina mit isotroper (in allen drei Ebenen gleicher) Auflösung erzeugt werden. Die hohe Ortsauflösung und die geringe Schichtdicke des VCT-Prototypen garantieren demnach eine extrem hohe Genauigkeit bei den Volumenmessungen (KIESSLING et al., 2004) und deshalb wurde dieses Gerät anfangs zur Bestimmung der absoluten Volumina als Vergleichsgrundlage herangezogen. Die Volumengenauigkeit des VCT konnte anhand von Vermessungen genormter Kunststoffkugeln bekannter Volumina im Rahmen einer Dissertation bewiesen werden (WEBER, 2005). Die Volumenmessungen auf der Basis von VCT Datensätzen zeigten erheblich geringere Messfehler als Volumina basierend auf Daten eines Multislice-Spiral-CT (WEBER, 2005).

Da der Volumencomputertomograph nach einigen Wochen durch ein neues Gerät ersetzt wurde, das sich nur noch zur Untersuchung von Versuchstieren bis zu einem Körpergewicht von maximal 7 kg eignet, konnten keine weiteren Daten mit der VCT erhoben werden. Daher wurden die Auswertungen nicht in die vorliegende Studie miteinbezogen. Erwähnt werden muss, dass trotz der hohen Genauigkeit der VCT in der Bestimmung des Schädelvolumens, ein Vergleich der absoluten Werte, wie sie in der Humanmedizin herangezogen werden, aufgrund der Heterogenität der Hunderassen und der individuellen Unterschiede innerhalb einer Rasse ungeeignet erscheint (STEPHAN, 1960).

### 3.1.4 Auswertung der Bilder und Berechnung der Volumina der Schädelgruben

Für die Auswertung der CT-Bilder wurden alle drei Schnittebenen (sagittal, transversal und dorsal) des Schädels herangezogen. Zuerst erfolgte die Abgrenzung der hinteren Schädelgrube (Fossa cranii caudalis) zur mittleren und vorderen Schädelgrube (Fossa cranii media et rostralis). Dazu wurde die Höhle innerhalb folgender Grenzen als hintere Schädelgrube definiert (Abb. 36): Die hintere Schädelgrube wird kaudal durch das Foramen magnum, kranial durch das Dorsum sellae turcicae, seitlich durch die Crista partis petrosae des Felsenbeines und dorsal durch das Tentorium cerebelli osseum begrenzt (GARCIA-REAL et al., 2004).

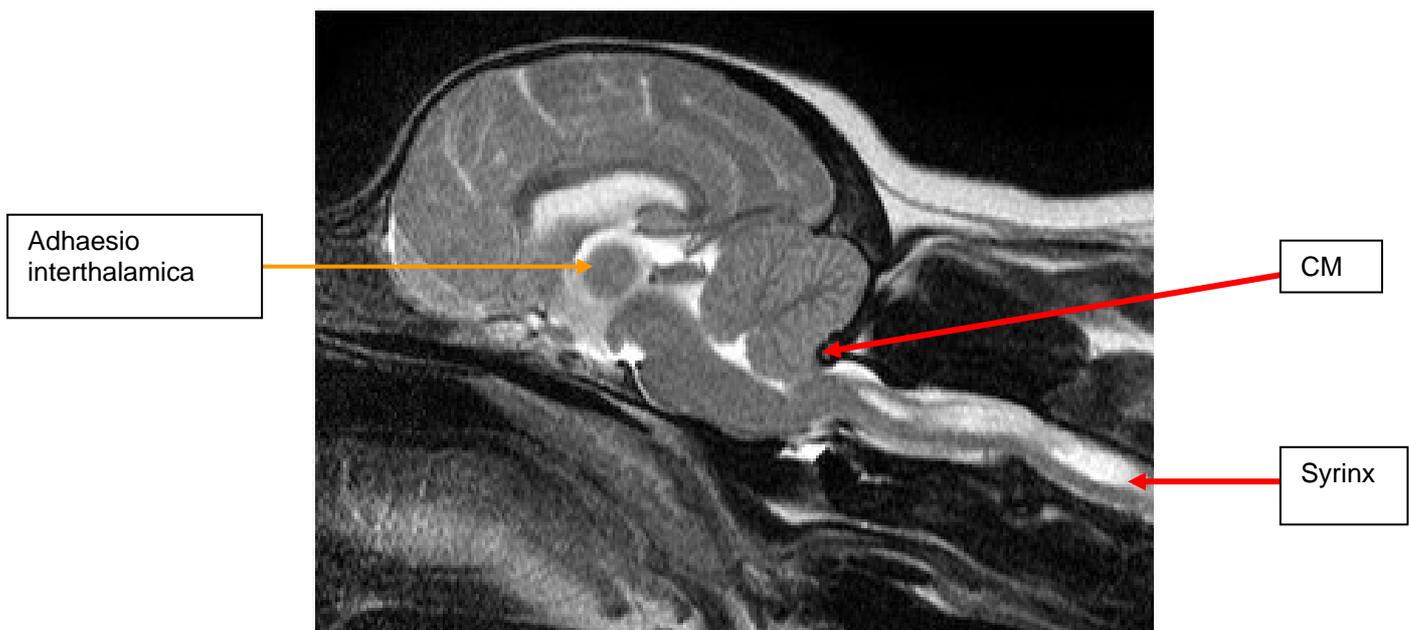


**Abb. 36: Begrenzungen der Fossa cranii caudalis (gepunktete Linie) am Modell eines Hundeschädels (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

Mit Hilfe des Grafikprogrammes AMIRA<sup>®</sup> (Mercury Computer Systems Inc.) konnte im Folgenden durch manuelle Auswahl der Voxel die Fossa cranii caudalis entlang den festgelegten anatomischen Grenzen umschrieben werden. Da die absoluten Werte der Volumina durch das Körpergewicht und die Ausdehnung des Gehirns beeinflusst werden (BREHM et al., 1985; SCHOENEMANN, 2004), wurden die relativen Volumina herangezogen und in Form eines Volumenindex (VI) ausgedrückt. Als VI wurde der Quotient aus dem Volumen der hinteren Schädelgrube und der Summe der Volumina der vorderen und mittleren Schädelgruben definiert (BADIE et

al., 1995; SGOUROS et al., 2006; CERDA-GONZALEZ et al., 2006; TRIGYLIDAS et al., 2008).

Die sagittalen Schnitte der MRT dienten der Diagnose bzw. dem Ausschluss einer CM und Syringomyelie (Abb. 37). Dazu wurden midsagittale Schnitte verwendet, die anhand der runden Form und Erkennbarkeit der Adhaesio interthalamica und der Darstellung der Hypophyse ausgewählt wurden. Es erfolgte nur eine Einteilung nach Vorhandensein oder Fehlen der Erkrankung (CM). Eine Gradabstufung wurde nicht vorgenommen. Die Diagnose einer CM wurde gestellt, wenn Teile des Cerebellums in oder nach kaudal über das Foramen magnum ragten. Eine Syringomyelie konnte bestätigt werden, wenn es zu einer Erweiterung des Zentralkanals kam bzw. ein Flüssigkeitssignal im Parenchym des Rückenmarks auffällig war.



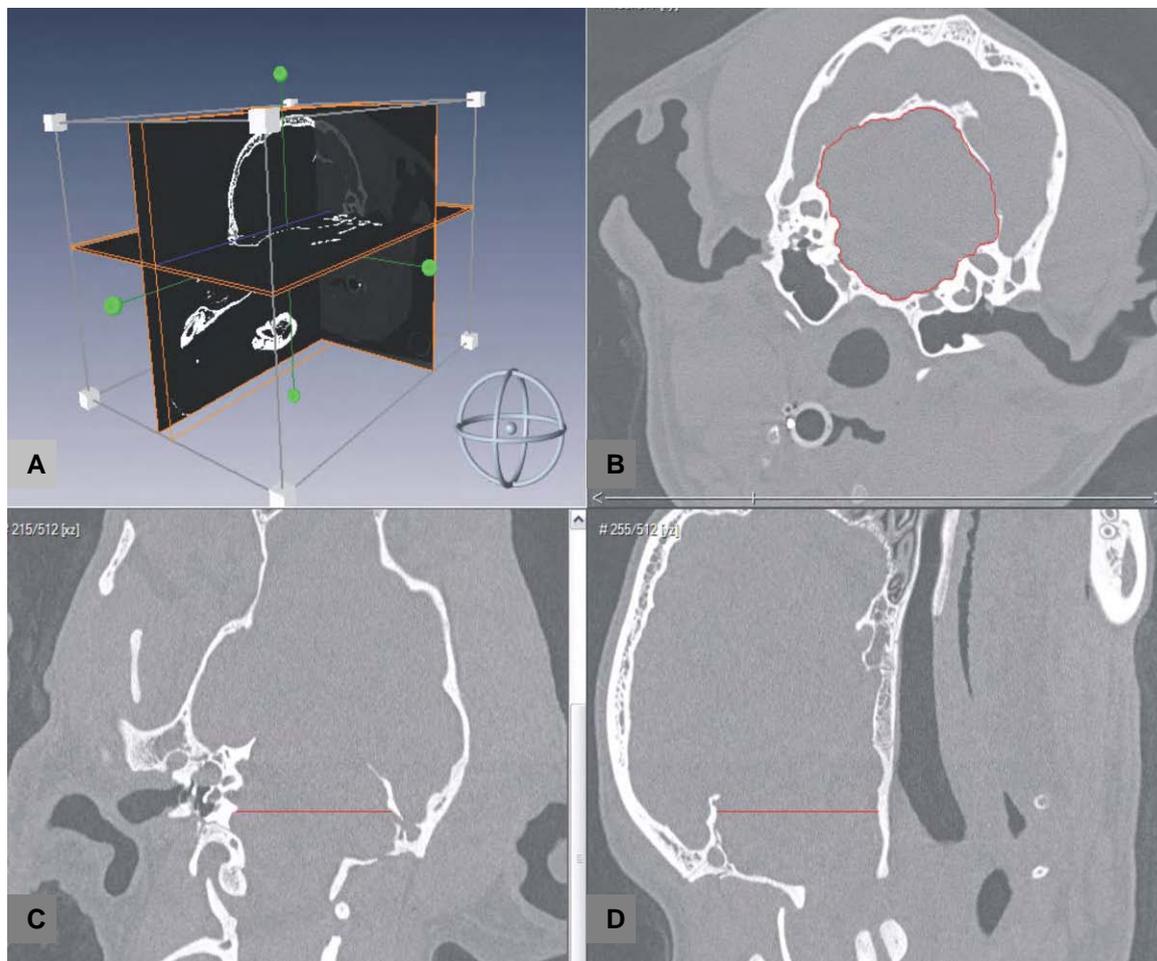
**Abb. 37: Mittsagittaler MRT-Schnitt des Schädels eines 6 Jahre alten, weiblichen CKCS mit einer Verlagerung des Cerebellums nach kaudal in das For. magnum, mit einer Abknickung der Medulla oblongata und mit einer hochgradigen Syringomyelie. CM: Chiari Malformation. (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

Die Rohdatensätze der CT-Bilder im DICOM-Format wurden für die anschließende Bildbearbeitung in das TIFF-Format umgewandelt, da ersteres mit handelsüblichen Grafikprogrammen nicht kompatibel ist. Die dreidimensionale Rekonstruktion der Schädelhöhlen erfolgte durch manuelle Segmentation mit dem Grafik-Analyse-

Programm AMIRA® (Mercury Computer Systems). Eine automatische Volumenberechnung mit Hilfe der Software des Computertomographen, die auf Basis der Hounsfield-Einheiten arbeitet, ist zu ungenau, da das Programm des CT nur zwischen Graustufen unterscheiden kann, aber nicht die Möglichkeit besitzt anatomische Grenzen zu berücksichtigen (Abb. 42).

Die Segmentation der morphologischen Strukturen mit AMIRA® erfolgte schichtweise in allen drei Ebenen (sagittal, transversal und dorsal) gleichzeitig (Abb.38).

Dazu werden die Voxel einer determinierten Struktur zusammengefasst (Labeling), z.B. der Fossa cranii caudalis, und als gesonderter Datenkomplex gespeichert (Label-Field).

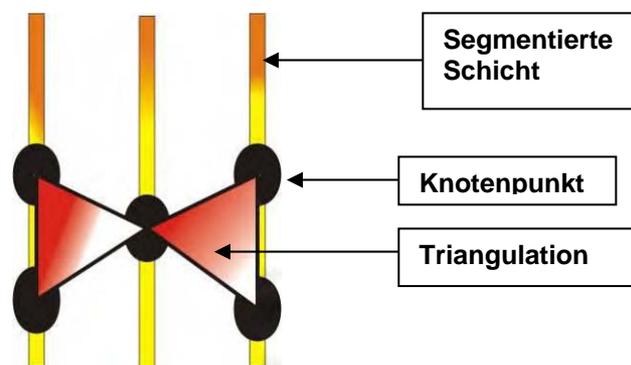


**Abb. 38: Manuelle Segmentation der CT-Bilder mit dem Programm AMIRA® in 3 Ebenen zur gleichen Zeit am Schädel eines CKCS (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

**A:** Räumliche Darstellung der drei Schnittebenen des Schädels.

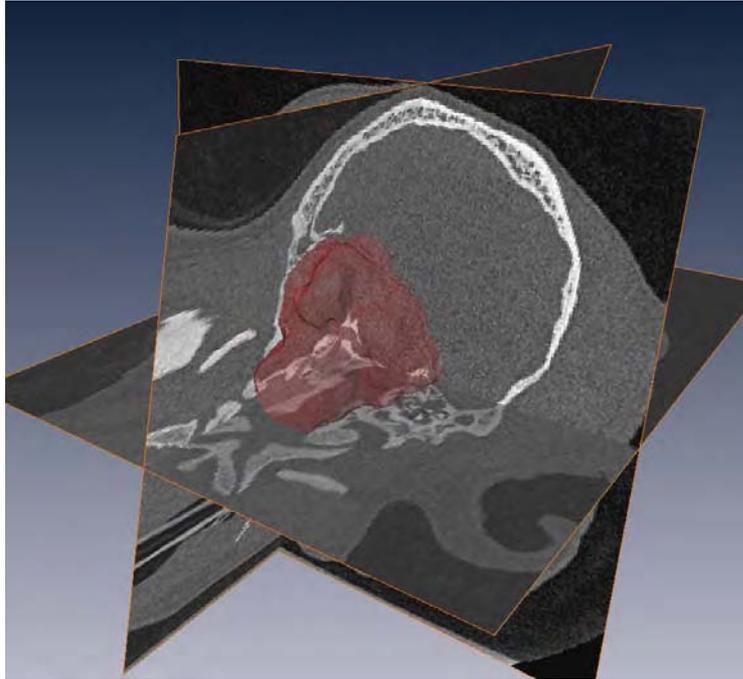
**B:** Transversaler Schnitt des Schädels mit manuell eingezeichneter Grenze (rot) der hinteren Schädelgrube. Die eingezeichnete Linie lässt sich parallel im dorsalen (C) und sagittalen (D) Schnitt des Schädels nachvollziehen und ggf. korrigieren.

Der segmentierte Bereich wird im Folgenden vom Computer in ein Polygon mit ortskodierten Knotenpunkten umgerechnet. Die Polygone aller erstellten Schnittbilder werden dann aufeinander projiziert und eine dreidimensionale Oberfläche mit der Triangulationsmethode erstellt (CHRISTIANSEN und SEDERBERG, 1978; SCHROEDER, 1992). Das heißt, jeder Knotenpunkt eines Polygons wird mit zwei anderen Knotenpunkten der benachbarten Schicht verbunden. Da damit eine Verbindung mit der darüber liegenden und der darunter liegenden Schicht zustande kommt, ist jeder Knotenpunkt mit vier weiteren Knotenpunkten verbunden. Durch diese Verbindungen entstehen Dreiecke, die somit eine zweidimensionale Schicht in eine dreidimensionale Struktur verwandeln (Abb. 39).



**Abb. 39: Triangulation durch Verbindung der Knotenpunkte der Labelfields. Die Kantenlänge des Dreiecks entspricht der Voxelkantenlänge (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

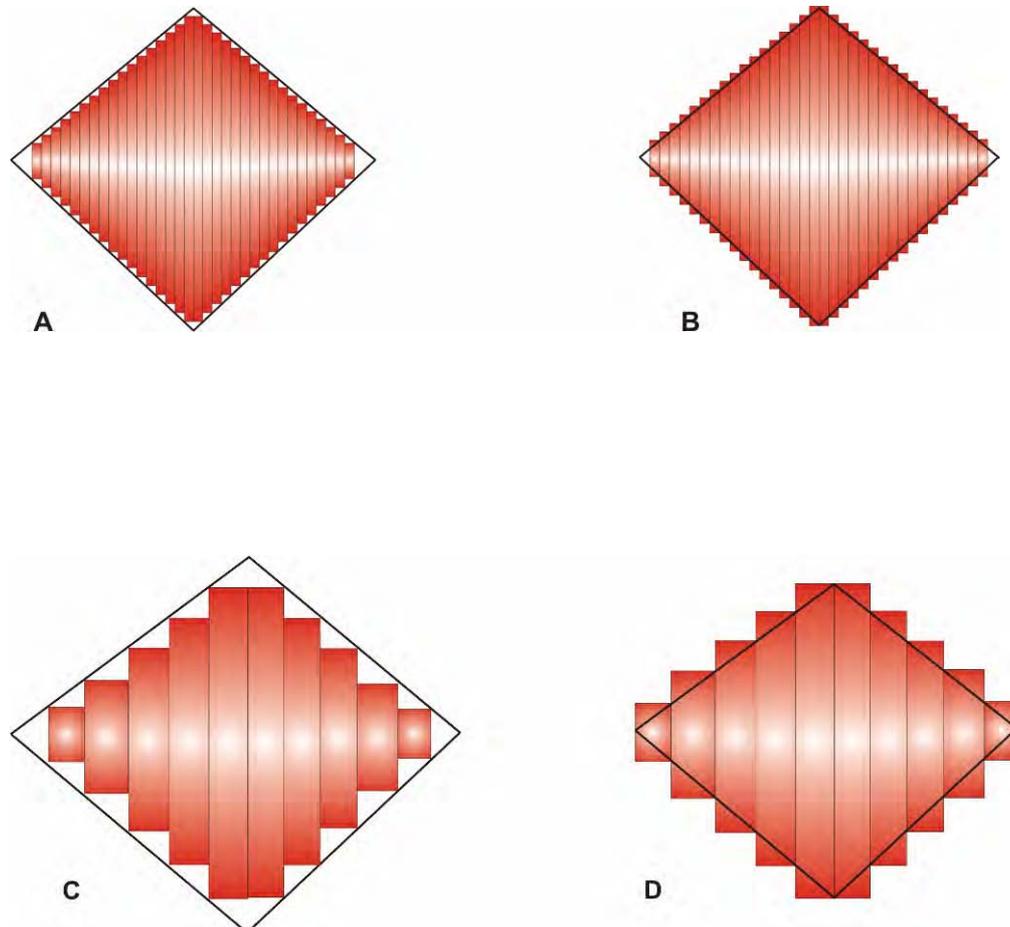
Das Volumen der erstellten Struktur entspricht ebenfalls dem Originalobjekt, da der Abstand zwischen zwei Schichten mit der Kantenlänge eines Voxels übereinstimmt. Die Segmentation erfolgt manuell, während die Triangulation vom Computer automatisch durchgeführt wird. Das Ergebnis beider Vorgänge ist somit eine originalgetreue Abbildung der Schädelhöhlen (Abb. 40).



**Abb. 40: Dreidimensionale Rekonstruktion der hinteren Schädelgrube (kaudale Abteilung der Schädelhöhle) (rot) eines CKCS mit AMIRA® (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

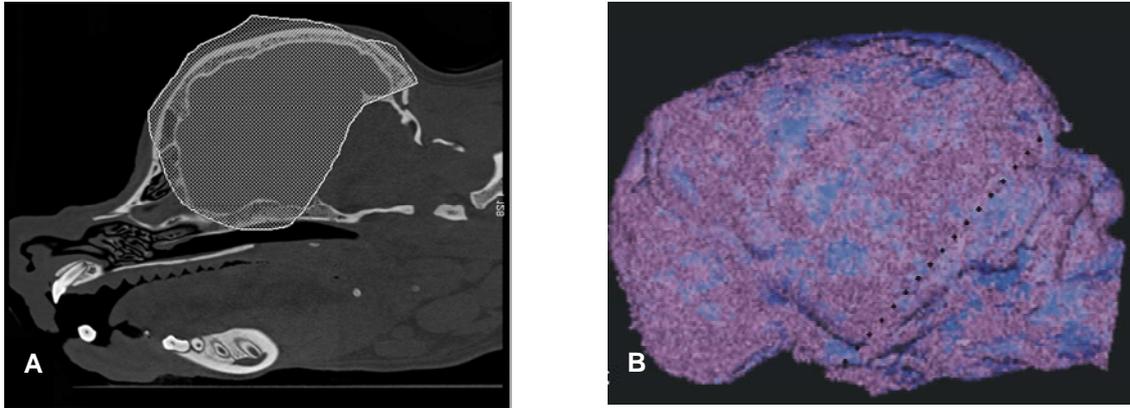
Die Methodik der Bestimmung von Volumina anhand von einzelnen Schnitten (Stereologie) stammt aus der Histologie. Hierbei ergibt sich das Volumen eines Präparates aus der Fläche eines Schnittes, der Dicke des Schnittes, dem Abstand der Schnitte zueinander und aus der Zahl der angefertigten Schnitte (STEPHAN, 1960). Die Anzahl der gewählten Schnitte ist für die Genauigkeit des zu berechnenden Volumens von außerordentlicher Wichtigkeit, da bei der Berechnung von nichtlinearen Körpern die Summation der Einzelschnitte zu einer stufenförmigen Oberfläche führt (JOE et al., 2007) (Abb. 41). Das endgültige Gesamtvolumen ist umso genauer, je weniger Volumen der Einzelschnitte sich über oder unter einer, die Stufenkörper verbindenden Linie, befindet. Mit zunehmender Anzahl der Schnitte und Abnahme der Schichtdicke verringert sich der Messfehler (KURMIS et al., 2004). Würde man von einer unendlichen Anzahl von Schnitten ausgehen, so läge der Messfehler bei nahe „0“. Dieses Prinzip der Berechnung von Volumina aus Einzelschnitten stammt von dem italienischen Mathematiker Cavalieri (1635) und ist ein Schritt in der Entwicklung zur Integralrechnung (STROEVEN und HU, 2006). Es ist auf die Tomographie in der modernen Bildgebung genauso anwendbar wie auf die Histologie. Die in dieser Studie gewählte Schichtdicke in der CT des Schädels von

0,8 mm mit 170 bis 200 Schnitten gewährleistet daher eine hohe Genauigkeit bei der Bestimmung der Volumina.



**Abb. 41:** Vergleich der Volumenberechnung nichtlinearer Körper nach der Cavalieri-Methode (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen). Das Volumen eines Körpers wird anhand paralleler Schnittflächen berechnet, welche eine bekannte Schichtdicke haben (A-D). Anzahl und Dicke der Schichten beeinflussen dabei die Genauigkeit des berechneten Volumens. Je weniger Schichten zur Berechnung zur Verfügung stehen (C und D im Vergleich zu A und B), desto ungenauer wird das Ergebnis, da bei nicht linearen Körpern umso mehr Restflächen innerhalb (C) bzw. außerhalb (D) der Grenzlinien verbleiben.

Auch die Daten der VCT im Vorversuch mussten mit dem Graphik-Analyse-Programm AMIRA® bearbeitet werden, da das Programm zur Volumenbestimmung von Strukturen im VCT ebenfalls der manuellen Segmentation in seiner Genauigkeit unterlegen war (Abb. 42).



**Abb. 42: A: Sagittaler Schnitt eines Hundeschädels (CKCS) in der VCT (Institut für Neuroradiologie, JLU Gießen). Eingezeichnet ist die manuelle Abtrennung des vorderen Anteils des Cavum cranii (gepunktet) vom hinteren.**

**B: Darstellung des dreidimensionalen Volumens der Schädelhöhle eines CKCS auf Basis der VCT-Daten (Institut für Neuroradiologie, JLU Gießen).**

Der Computer ist in einer automatischen Segmentation nur zu einer Einteilung nach Hounsfield-Einheiten fähig, wodurch der Schädel an seiner inneren Begrenzung vom Volumen des Gehirnes getrennt wird. Bei dieser Berechnung muss das Gesamtvolumen (B) nachträglich in einer zweidimensionalen Aufnahme beschnitten werden (A), um das Volumen der hinteren Abteilung der Schädelhöhle zu erlangen, was im 3D-Volumen immer zu einer fälschlichen Volumenabtrennung der vorderen Schädelhöhle führen würde (gestrichelte Linie in B).

### 3.1.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit den Programmen GraphPad Prism Version 4.0 (GraphPad Software, Inc., San Diego, USA) und BMDP/Dynamic, Release 7.0 (DIXON, 1993) durchgeführt. Dabei wurden alle Variablen mit einem Kolmogorow-Smirnow Test auf ihre Normalverteilung hin untersucht und die Ergebnisse als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung und zusätzlich als Median ausgedrückt. Mit einer einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) wurden die Gruppenmittelwerte von Körpermasse und Volumenindex verglichen. Die Gruppenmittelwerte des Volumens der vorderen und mittleren Schädelgrube und des Volumens der hinteren Schädelgrube wurden mit einer einfaktoriellen

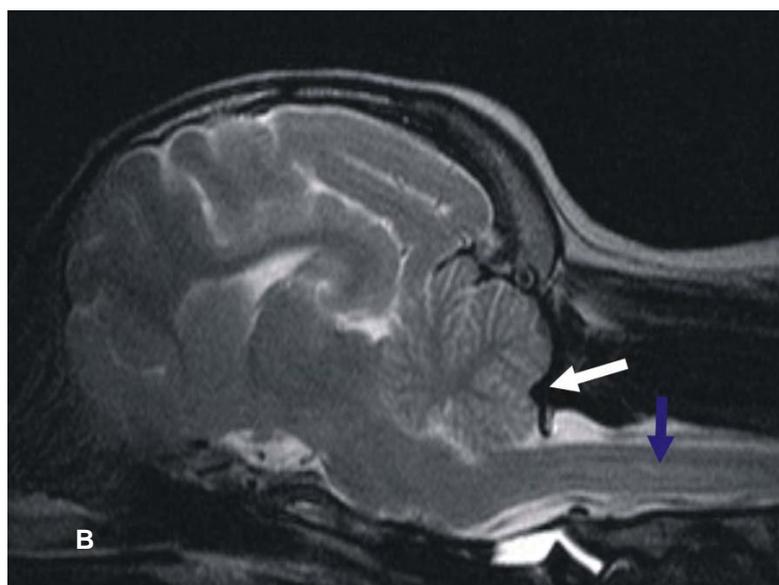
Kovarianzanalyse verglichen, da diese Volumina von der Körpermasse abhängig sind.

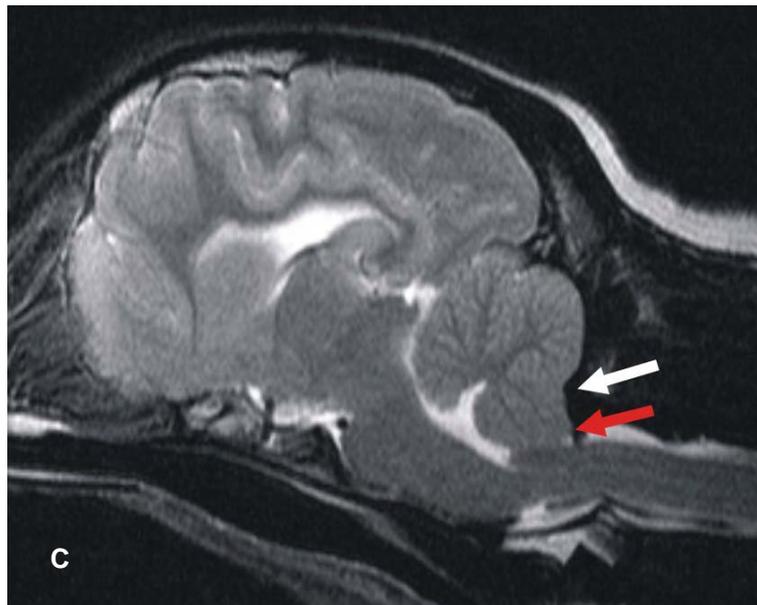
Zur Beurteilung statistischer Signifikanzen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt, das heißt, ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angesehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Chiari-ähnliche Malformation und Syringomyelie

Alle 42 mittels Magnetresonanztomographie untersuchten CKCS zeigten morphologische Veränderungen des Kleinhirns im Vergleich zu Hunden anderer Rassen, die eine ähnliche Körpergröße und Schädelform besitzen. Diese reichten von Indentationen des Os occipitale bis zu Verlagerungen von Kleinhirnanteilen, in unterschiedlicher Ausprägung, in das Foramen occipitale magnum (Abb. 43).





**Abb. 43: A: Sagittaler MRT-Schnitt des Schädels eines gesunden Golden-Retrievers. Die physiologische Form des Kleinhirns und des Os occipitale wird durch die weiße Linie verdeutlicht.**

**B und C: Je ein repräsentativer sagittaler MRT-Schnitt durch den Schädel eines CKCS. Bei beiden Tieren ist die Indentation des Os occipitale (weißer Pfeil) und eine Kaudalverlagerung des Cerebellums zu erkennen. Das Cerebellum des Hundes in C (2 Jahre, weiblich, keine klinischen Symptome) zeigt eine deutlichere Verlagerung (roter Pfeil). Demgegenüber fällt bei dem Hund in B (4 Jahre, weiblich, mit Schmerzen in der Halswirbelsäule) auf, dass im Bereich des Zentralkanals des Rückenmarks eine hyperintense Region sichtbar ist, eine Syringomyelie (blauer Pfeil).**

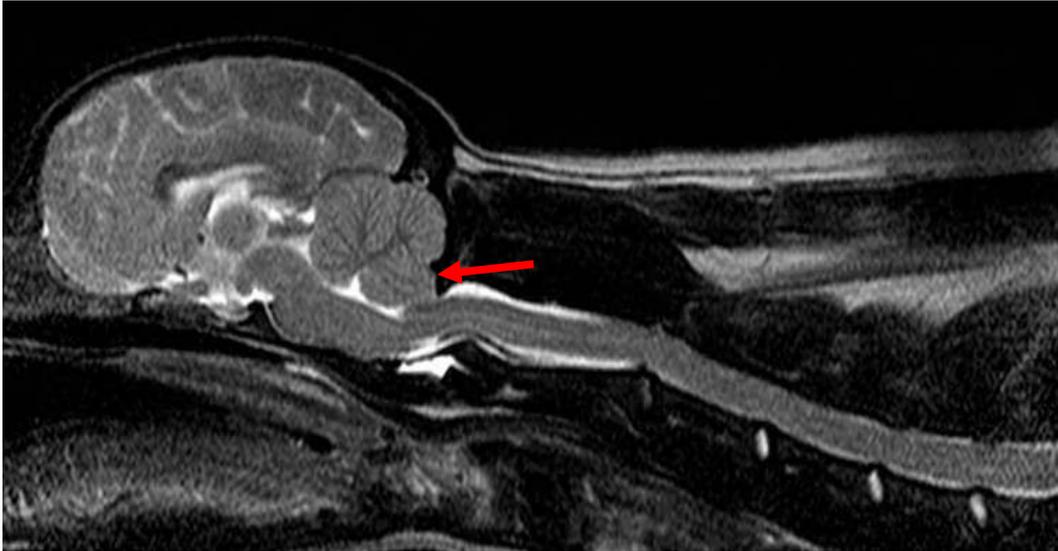
**(Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

Von den 42 CKCS konnte bei 16 Tieren (38,1 %) eine Syringomyelie im Halsmark festgestellt werden. Die Veränderungen reichten von geringgradigen bis zu hochgradigen Erweiterungen des Rückenmarkparenchyms (Abb. 44 - 46). Drei CKCS zeigten eine geringgradige, acht CKCS zeigten eine mittelgradige und weitere fünf CKCS wiesen eine hochgradige Syringomyelie auf. Die anderen 26 CKCS (61,9%) zeigten keinen Hinweis auf Veränderungen im Sinne einer Syringomyelie. Vier CKCS zeigten einen hochgradigen Hydrozephalus und wurden nicht in die Studie aufgenommen (Abb. 47).

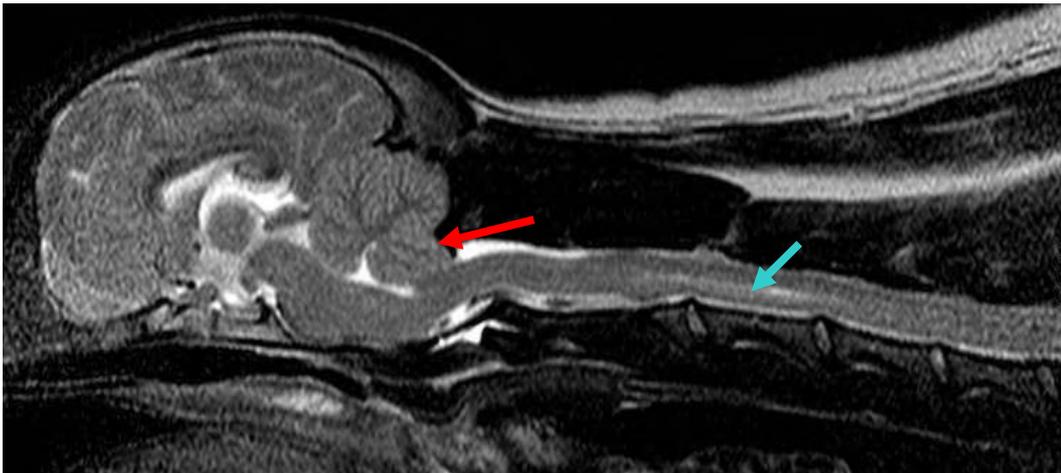
Von den sechs CKCS, die mit klinischen Symptomen vorgestellt wurden, konnte bei drei Tieren eine hochgradige und bei einem Hund eine geringgradige Syringomyelie nachgewiesen werden. Ein CKCS mit Schmerzattacken und persistierendem Kratzen

im Flankenbereich zeigte lediglich eine Indentation des Os occipitale ohne Verlagerung des Cerebellums und wies im Halsmark keine Syringomyelie auf.

Ein weiterer CKCS mit ähnlichen klinischen Symptomen zeigte eine geringgradige Verlagerung des Kleinhirns in das Foramen magnum, doch auch hier konnte bis einschließlich des 5. Zervikalwirbels keine Syringomyelie festgestellt werden.



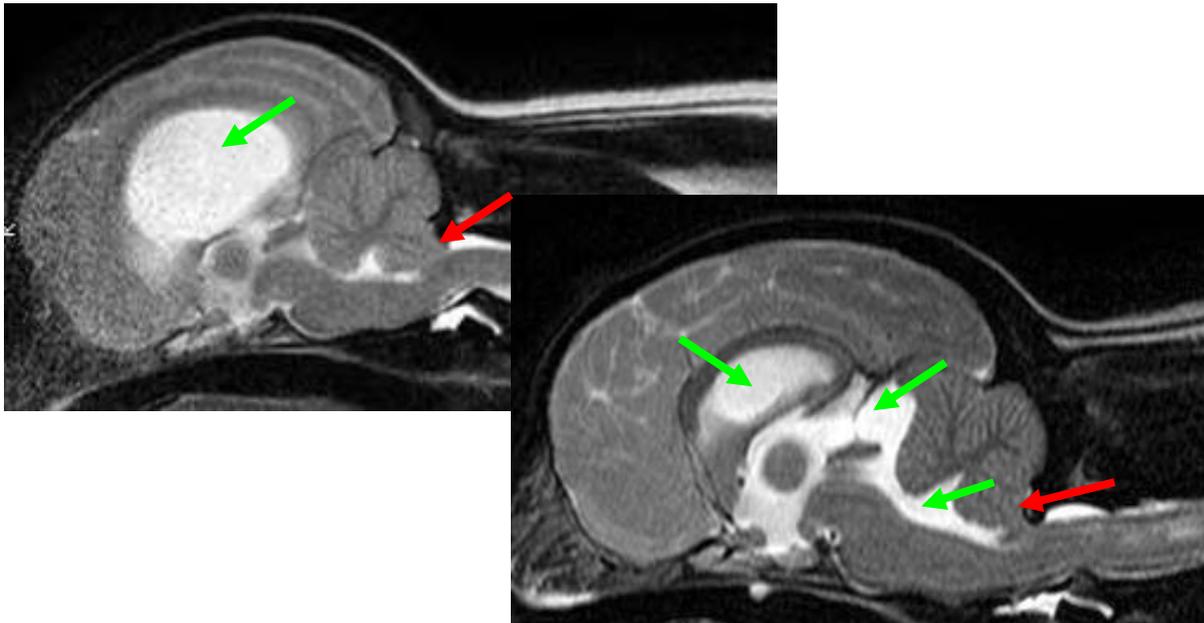
**Abb. 44:** 3 Jahre alter, weiblicher CKCS mit geringgradiger Indentation und Herniation des Cerebellums (roter Pfeil) ohne Syringomyelie. Der Hund zeigt keine klinischen Symptome (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).



**Abb. 45:** 3 Jahre alter, weiblicher CKCS mit mittelgradiger Indentation und Herniation des Cerebellums (roter Pfeil). Der Hund zeigt darüber hinaus eine geringgradige Syringomyelie (blauer Pfeil), aber keine klinischen Symptome einer CM (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).

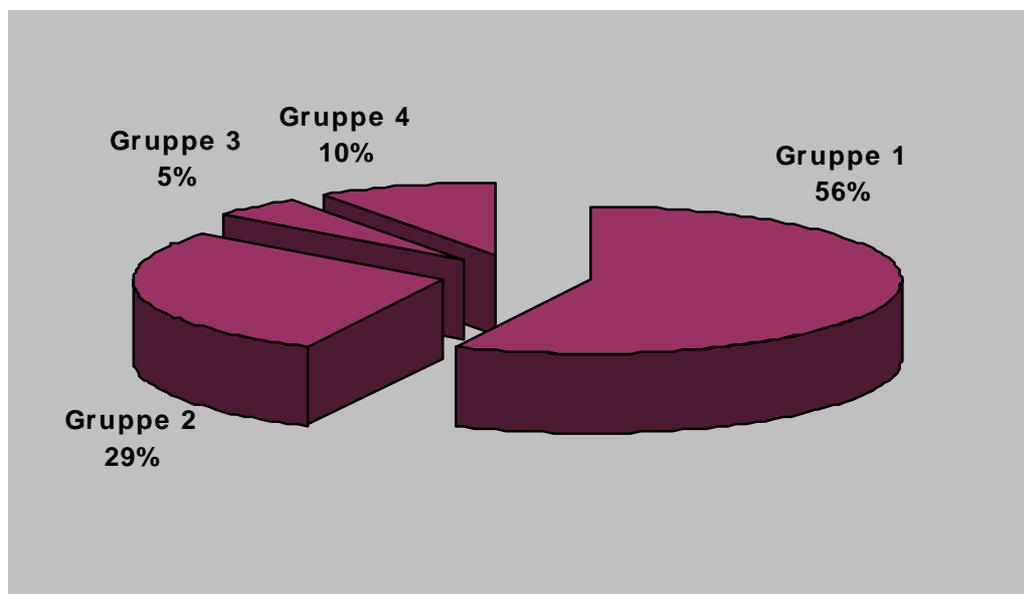
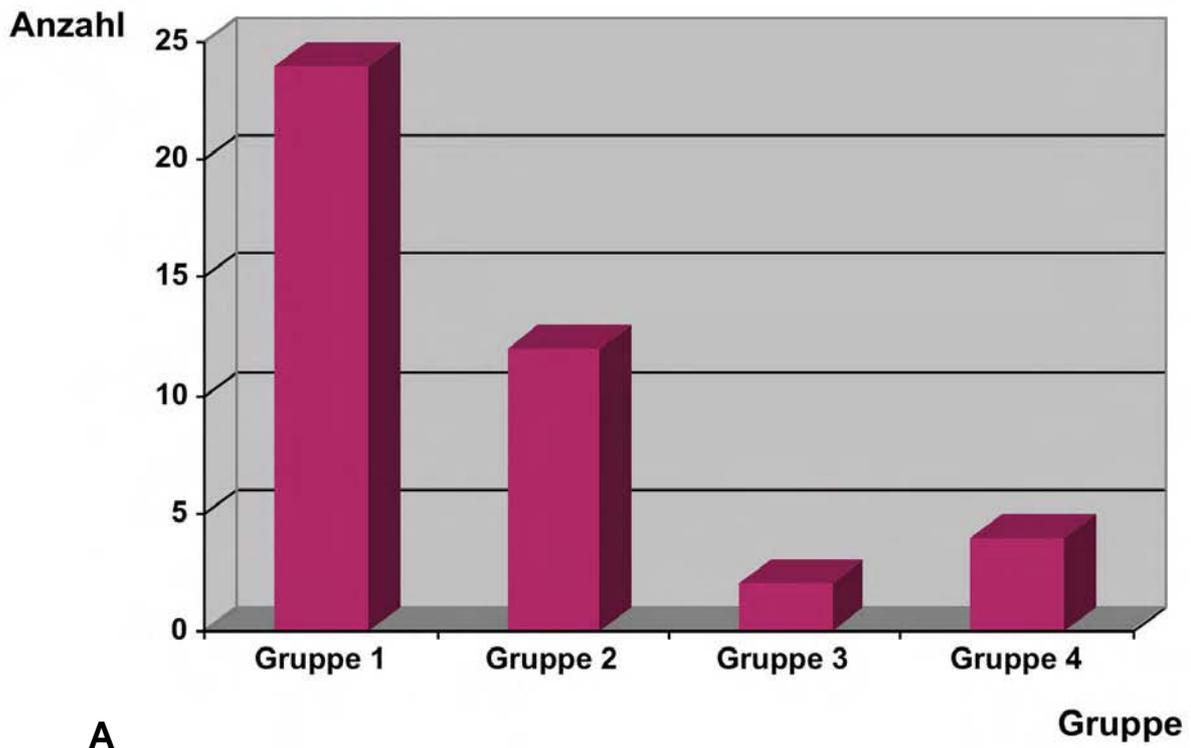


**Abb. 46:** 2 Jahre alter, männlicher CKCS mit geringgradiger Indentation und Herniation des Cerebellums (roter Pfeil). Der Hund zeigt eine hochgradige Syringomyelie (blauer Pfeil) und anfallsartige Kratzattacken (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).



**Abb. 47: Zwei CKCS mit Hydrozephalus (grüner Pfeil) und Kleinhirnherniation (roter Pfeil), die aus der Studie ausgeschlossen wurden (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen).**

Die Hunde konnten anhand der Untersuchungsergebnisse in vier klinisch relevante Gruppen unterteilt werden. CKCS mit Chiari Malformation, die aber keine zusätzliche Syringomyelie aufwiesen und auch keine klinischen Symptome zeigten, wurden in Gruppe 1 zusammengefasst. CKCS mit Chiari Malformation und mit gleichzeitiger Syringomyelie, aber ebenfalls ohne klinische Symptomatik bildeten die 2. Gruppe. Gruppe 3 wurde durch CKCS gebildet, die Veränderungen im Sinne einer Chiari Malformation zeigten und klinische Symptome aufwiesen, jedoch keine nachweisbare Syringomyelie hatten. In Gruppe 4 wurden CKCS mit Chiari Malformation und Syringomyelie zusammengefasst, die darüber hinaus auch klinisch auffällig waren. Die 1. Gruppe bestand aus 24 CKCS, zu Gruppe 2 gehörten 12 Hunde, die Gruppe 3 setzte sich aus 2 Hunden und die Gruppe 4 aus 4 Tieren zusammen. Auf die Gesamtzahl der 42 untersuchten Hunde bezogen gehörten 56 % der CKCS der Gruppe 1 an, 29 % gehörten zu Gruppe 2, 5 % der CKCS waren Bestandteil der Gruppe 3 und 10 % der Hunde gehörten zu Gruppe 4 (Abb. 48).



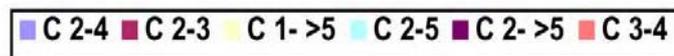
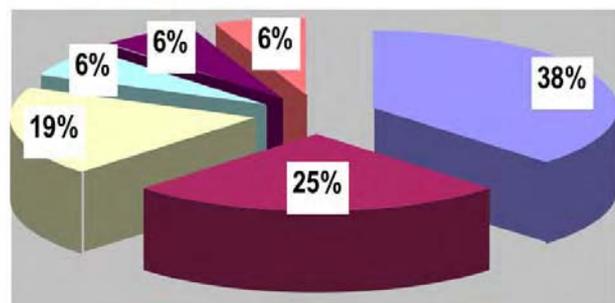
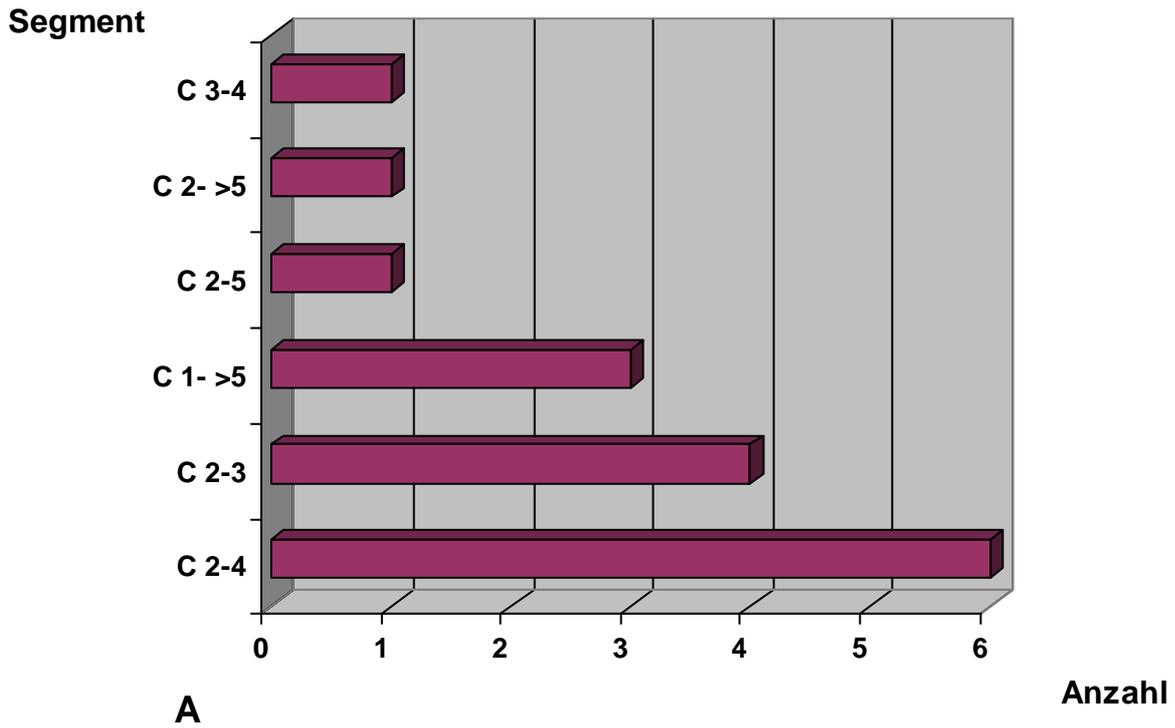
**Abb. 48: A: Absolute Häufigkeit der CKCS nach Gruppen unterteilt am gesamten Untersuchungsgut.**

**B: Relative Häufigkeit der benannten Gruppen an den insgesamt untersuchten CKCS.**

**Gruppe 1: CKCS mit CM, aber ohne Syringomyelie, Gruppe 2: CKCS mit CM und Syringomyelie, Gruppe 3: CKCS ohne Syringomyelie mit klinischen Symptomen, Gruppe 4: CKCS mit Syringomyelie und klinischen Symptomen.**

Die Ausdehnung der nachgewiesenen Syringomyelien in kranio-kaudaler Richtung war unterschiedlich (Abb. 49). Bei vier Tieren konnte die kaudale Ausdehnung jedoch nicht genauer bestimmt werden, da diese Hunde eine Syringomyelie zeigten, die nach kaudal über den 5. Zervikalwirbel hinausreichte, und da nur ein Teil der Halswirbelsäule gescannt wurde (bis einschließlich C 5). Eine genauere Ausmessung des Volumens oder der Ausdehnung in dorso-ventraler Richtung der flüssigkeitsgefüllten Höhlen wurde nicht vorgenommen.

Am häufigsten, und zwar bei sechs CKCS, konnte eine Erweiterung des Rückenmarkparenchyms mit Flüssigkeitsansammlung im Bereich des 2. Zervikalwirbels bis zum 4. Zervikalwirbel beobachtet werden. Das entspricht 38 % aller untersuchten CKCS mit Syringomyelie. Vier Hunde zeigten eine Syringomyelie vom 2. bis zum 3. Zervikalwirbelsegment, das sind 25 % der CKCS mit Syringomyelie. Vom Atlas bis kaudal des 5. Halswirbels war eine Syringomyelie bei drei CKCS, also 19 % aller CKCS mit Syringomyelie, auffällig. Je ein Hund wies eine flüssigkeitsgefüllte Höhle im Parenchym des Rückenmarks der Segmente C 2 - 5, C 2 bis kaudal C 5 und C 3 - 4 auf. Dies entspricht je 6 % der Gesamtpopulation von CKCS mit Syringomyelie (Abb. 49).



**B**

**Abb. 49: Überblick über die unterschiedlichen Ausdehnungen der Syringomyelien und die Häufigkeit ihres Vorkommens.**

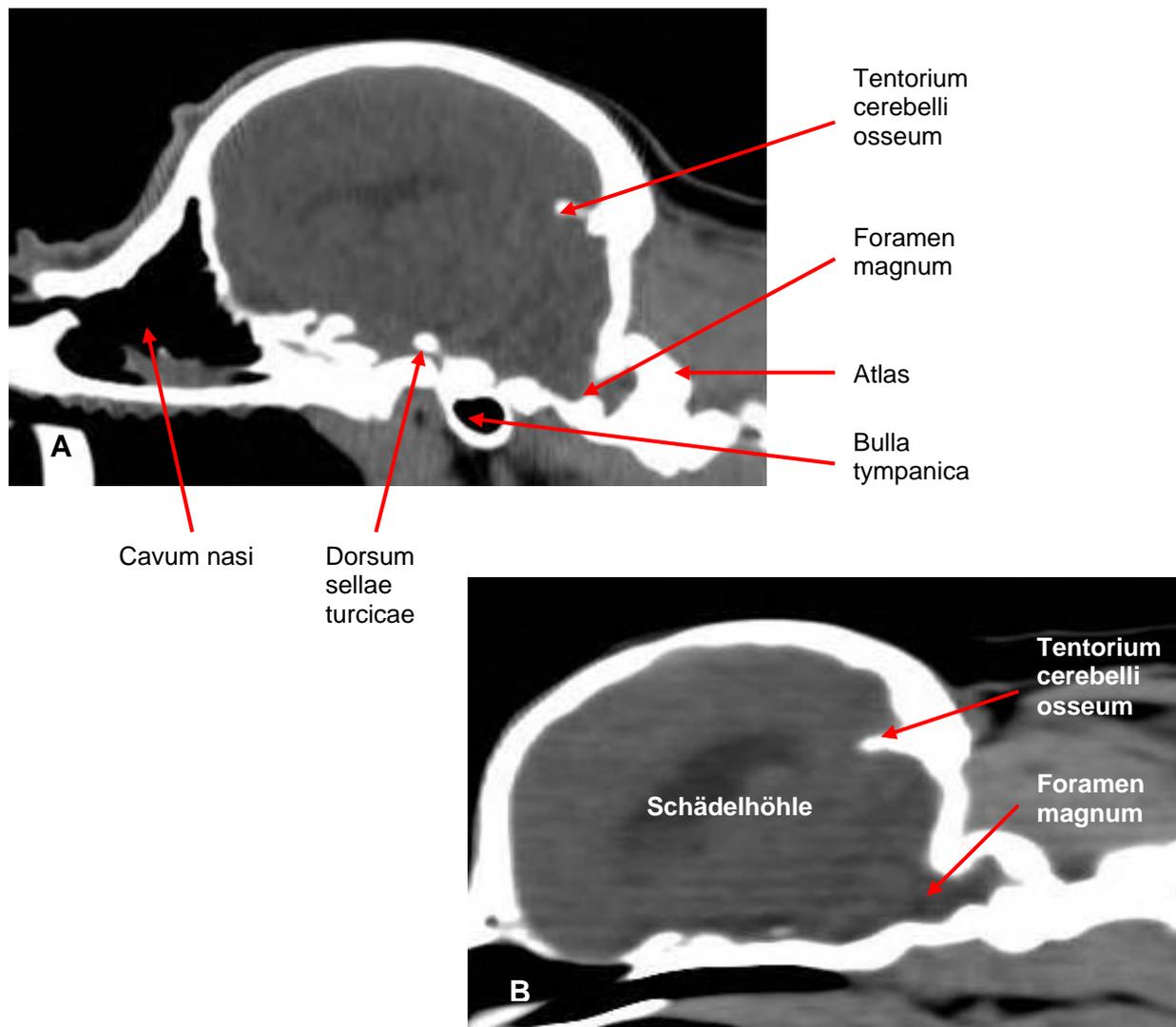
**A: Absolute Häufigkeit der CKCS mit einer SM einer entsprechenden Ausdehnung.**

**B: Relative Häufigkeit der Tiere mit einer SM einer entsprechenden Ausdehnung.**

**(C = Zervikalwirbel)**

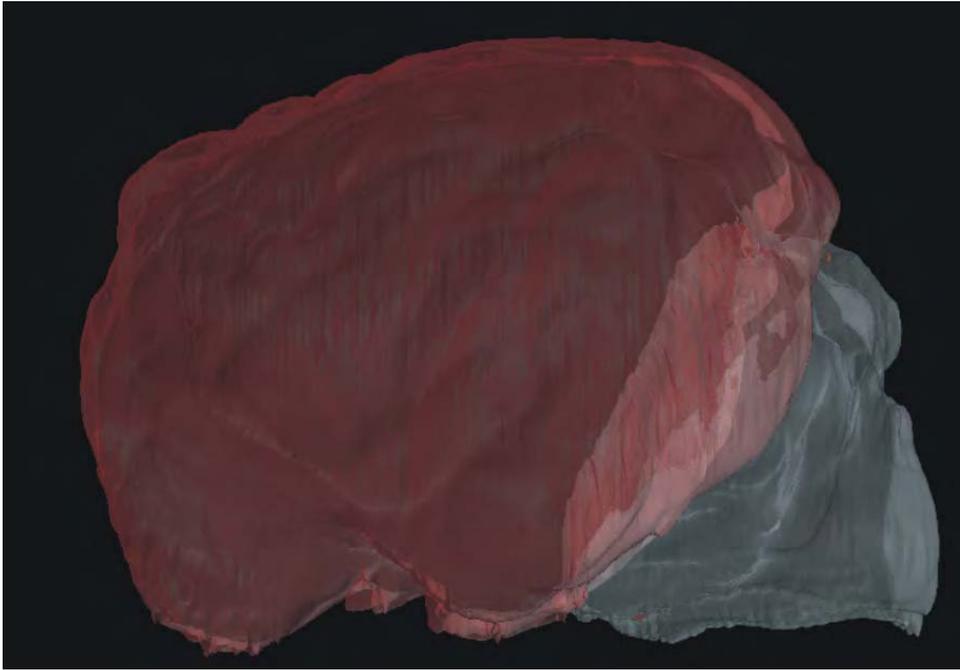
## 4.2 Bestimmung des Volumens der Schädelgruben

Das Volumen der Schädelhöhle bzw. der einzelnen Schädelgruben ließ sich präzise und wiederholbar mit Hilfe des Grafikprogrammes AMIRA<sup>®</sup> aus den Daten der Computertomographien bestimmen (Abb. 50).



**Abb. 50: Sagittaler Schnitt des Schädels von zwei CKCS in der Computertomographie. A: 3 Jahre alter CKCS, weiblich. B: 5 Jahre alter CKCS, männlich. (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen)**

Anschließend war es möglich, das errechnete Volumen in einem dreidimensionalen Modell grafisch darzustellen (Abb. 51). Die errechneten Volumina der Schädelgruben wurden tabellarisch aufgeführt und durch die Bildung des Quotienten aus den Werten der hinteren Schädelgrube und der vorderen + mittleren Schädelgrube wurde der Volumenindex (VI) bestimmt (Tabellen 1 und 2).



**Abb. 51: Dreidimensionale Darstellung der Schädelhöhle eines CKCS nach Errechnung der Volumina mit dem Grafik-Analyse-Programm AMIRA® (Klinik für Kleintiere, JLU Gießen). Rot: Volumen Fossa cranii rostralis und media. Grau: Volumen Fossa cranii caudalis.**

**Tabelle 1: Tabellarische Übersicht der absoluten Werte der Schädelgrubenvolumina und des jeweiligen Volumenindex der gesamten CKCS. FCR: Fossa cranii rostralis, FCM: Fossa cranii media, FCC: Fossa cranii caudalis, VI: Volumenindex.**

CKCS	Gewicht (kg KM)	FCR + FCM (Voxel)	FCC (Voxel)	VI
1	9	659314	120507	0,1828
2	9	642592	122185	0,1901
3	10	649989	121535	0,1870
4	8	638324	122662	0,1922
5	6,5	630324	113875	0,1807
6	9,8	745911	131211	0,1759
7	9	649719	116706	0,1796
8	12	680504	129991	0,1910
9	8	654058	129205	0,1975
10	7	617522	115496	0,1870
11	5,9	529259	103061	0,1947
12	9,5	679124	146995	0,2164
13	13	779755	138334	0,1774
14	14,5	784755	139517	0,1778
15	14	849719	133494	0,1571
16	10	666777	123709	0,1855
17	7	617485	119239	0,1931
18	5,2	607672	116480	0,1917
19	6,7	745911	112191	0,1504
20	7,5	696180	121374	0,1743
21	5,2	604761	119745	0,1980
22	10	655841	112191	0,1711
23	9,8	632592	114185	0,1805
24	5,2	594498	99945	0,1681
25	7,8	628324	122662	0,1952
26	6	617522	115496	0,1870

27	12	725911	121438	0,1673
28	10	679755	122334	0,1800
29	6,5	676823	119987	0,1773
30	8	689806	123494	0,1790
31	8,5	677824	121438	0,1792
32	9	655844	118662	0,1809
33	7	665628	115472	0,1735
34	6	622723	111438	0,1790
35	6,8	659692	115496	0,1751
36	8,5	675677	125637	0,1859
37	10,5	645647	119563	0,1852
38	10,5	657739	119395	0,1815
39	8	686984	126492	0,1841
40	7	656678	128856	0,1962
41	6,5	621335	116566	0,1876
42	9,5	671721	119834	0,1784

**Tabelle 2: Tabellarische Übersicht der absoluten Werte der Schädelgrubenvolumina und des jeweiligen Volumenindex der Vergleichsgruppe. FCR: Fossa cranii rostralis, FCM: Fossa cranii media, FCC: Fossa cranii caudalis, VI: Volumenindex.**

Vergleichs- patienten	Gewicht (kg KM)	FCR + FCM (Voxel)	FCC (Voxel)	VI
1 Mops	6,9	703322	116135	0,1651
2 Franz. Bulldogge	14	700204	143102	0,2044
3 Mops	7,5	688552	122941	0,1786
4 Mops	6	685366	121008	0,1766
5 Mops	11	746443	139591	0,1870
6 Mops	12	624846	115210	0,1844
7 Mops	7,3	591485	110893	0,1875
8 Shitzu	5,7	511963	84509	0,1651
9 Franz. Bulldogge	15	655997	127705	0,1947
10 Mops	11	697935	133959	0,1919
11 Boston Terrier	17	688552	132941	0,1931
12 Mops	10	703322	116135	0,1651
13 Mops	9	714328	117189	0,1641
14 Boston Terrier	12	800836	141019	0,1761
15 Lhasa Apso	11	722456	139606	0,1932
16 Shitzu	8	696784	120533	0,1730
17 Shitzu	9	708878	120863	0,1705
18 Malteser	5	542332	91455	0,1686
19 Pekinese	10	685223	119327	0,1741
20 Malteser	6	656577	120934	0,1842
21 Mops	8,5	634332	118767	0,1872
22 Engl. Bulldogge	13	792944	139981	0,1765
23 Mops	7	589929	110673	0,1876
24 Mops	8	600563	111244	0,1852
25 Mops	7,5	599041	112738	0,1882

### 4.3 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurden die untersuchten Tiere in drei Gruppen unterteilt: CKCS ohne Syringomyelie, CKCS mit Syringomyelie und Hunde verschiedener brachycephaler Rassen, die keine intrakraniellen Erkrankungen aufwiesen. Es wurde die Körpermasse, das Volumen des vorderen Abteils der Schädelhöhle (Fossa cranii rostralis et media), das Volumen der hinteren Abteilung der Schädelhöhle (Fossa cranii caudalis) und die berechneten Volumenindizes zwischen den drei Gruppen verglichen.

Zur Beschreibung der Daten wurden arithmetische Mittelwerte, Standardabweichungen, Median, Minima und Maxima berechnet und tabellarisch wiedergegeben (Tabellen 3 bis 6).

Die Untersuchung der Variablen mittels Kolmogorow-Smirnow Test ließ auf eine Normalverteilung der erhobenen Daten schließen. Die anschließende einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) zum Vergleich der Mittelwerte der Körpermasse und des Volumenindex zwischen den einzelnen Gruppen konnte keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Auch die einfaktorielle Kovarianzanalyse konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den bereinigten Mittelwerten der Schädelgrubenvolumina nachweisen.

Das heißt, im Vergleich der Körpermassen konnte zwischen den drei untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied ( $p > 0,1$ ) festgestellt werden (Abb. 52).

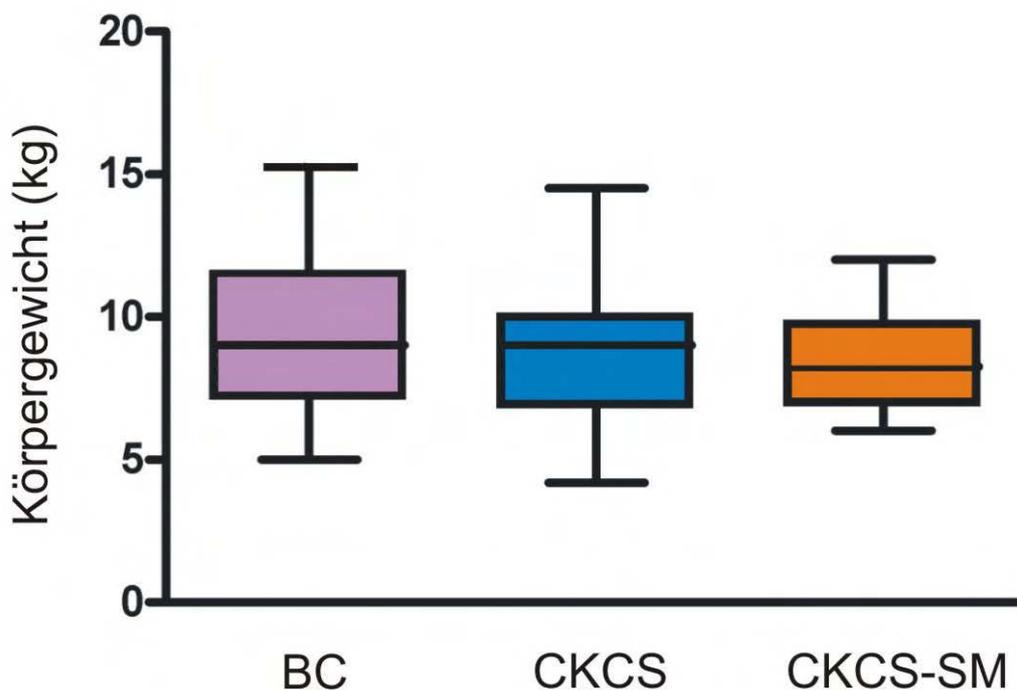
Darüber hinaus zeigten auch die absoluten Volumina der vorderen + mittleren Schädelgrube und der hinteren Schädelgrube zwischen den drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,1$ ) (Abb. 53, 54).

Es gab keinen signifikanten Unterschied der Volumenindizes (VI) zwischen den beiden Gruppen der CKCS (mit und ohne Syringomyelie) ( $p > 0,1$ ). Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied der VIs zwischen den beiden Gruppen der CKCS und der brachycephalen Vergleichsgruppe ( $p > 0,1$ ) (Abb. 55).

Alle untersuchten Parameter (FCR + FCM, FCC and VI) zeigten keinen signifikanten Gruppeneffekt ( $p = 0,89; 0,70; 0,56$ ).

**Tabelle 3: Statistischer Vergleich des Körpergewichts (kg KM) zwischen den Hunden der brachyzephalen Vergleichsgruppe (BC), den CKCS ohne Syringomyelie (CKCS) und den CKCS mit Syringomyelie (CKCS-SM).**

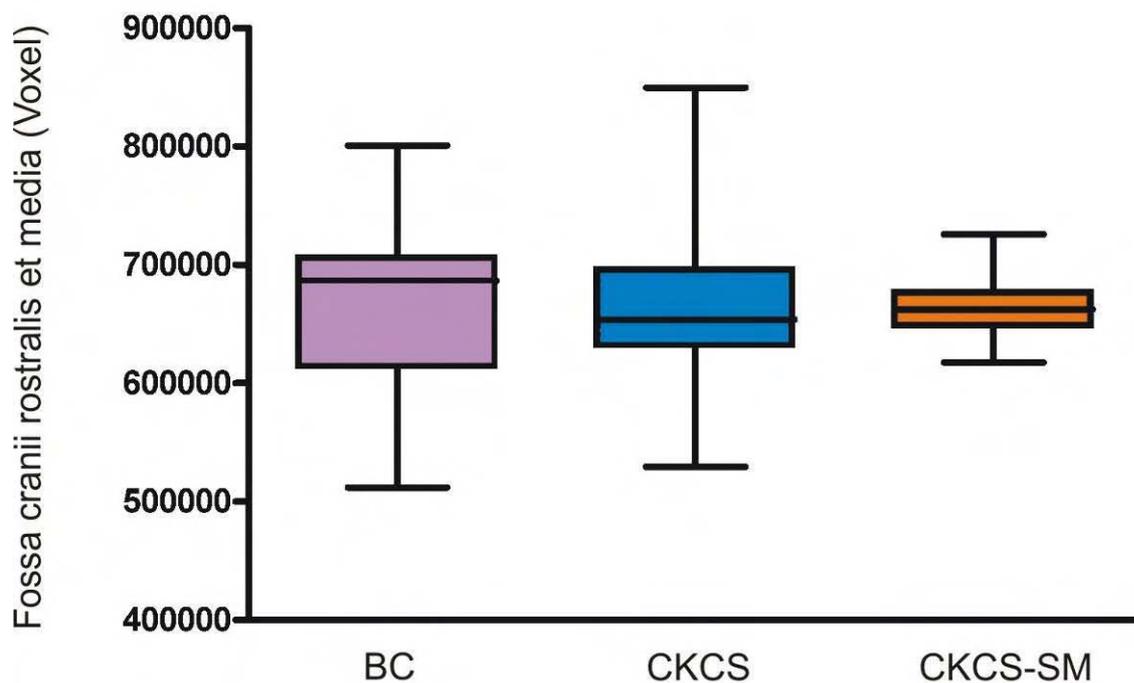
Gruppe	Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )	Standardabweichung (s)	Median ( $\tilde{x}$ )	Minimum	Maximum
BC	9,18	2,72	8,75	5	15
CKCS	8,98	2,56	9,0	5,2	14,5
CKCS-SM	8,36	1,70	8,25	6	12



**Abb. 52: Box-and-Whisker-Diagramm, das den Median, die 25/75 Perzentile und die Spanne der Werte des Körpergewichts bei den Gruppen BC (brachyzephaler Vergleichsgruppe), CKCS (Cavalier King Charles Spaniel ohne Syringomyelie) und CKCS-SM (Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie) angibt.**

**Tabelle 4: Statistischer Vergleich des Volumens der vorderen und mittleren Schädelgrube (Fossa cranii rostralis et media) in Voxel zwischen den Hunden der brachyzephalen Vergleichsgruppe (BC), den CKCS ohne Syringomyelie (CKCS) und den CKCS mit Syringomyelie (CKCS-SM).**

Gruppe	Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )	Standardabweichung (s)	Median ( $\tilde{x}$ )	Minimum	Maximum
BC	668902	71358	686959	511963	800836
CKCS	670352	70548	654058	529259	849719
CKCS-SM	661708	26588	662660	617522	725911



**Abb. 53: Box-and-Whisker-Diagramm, das den Median, die 25/75 Perzentile und die Spanne der absoluten Werte des Volumens der rostralen und mittleren Schädelgrube (RMF) bei den Gruppen BC (brachyzephaler Vergleichsgruppe), CKCS (Cavalier King Charles Spaniel ohne Syringomyelie) und CKCS-SM (Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie) angibt.**

Tabelle 5: Statistischer Vergleich des Volumens der hinteren Schädelgrube (Fossa cranii caudalis) in Voxel zwischen den Hunden der brachyzephalen Vergleichsgruppe (BC), den CKCS ohne Syringomyelie (CKCS) und den CKCS mit Syringomyelie (CKCS-SM).

Gruppe	Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )	Standardabweichung (s)	Median ( $\tilde{x}$ )	Minimum	Maximum
BC	120647	14499	119930	84509	143102
CKCS	122778	10258	121374	103061	146995
CKCS-SM	120187	4170	119911	111438	128856

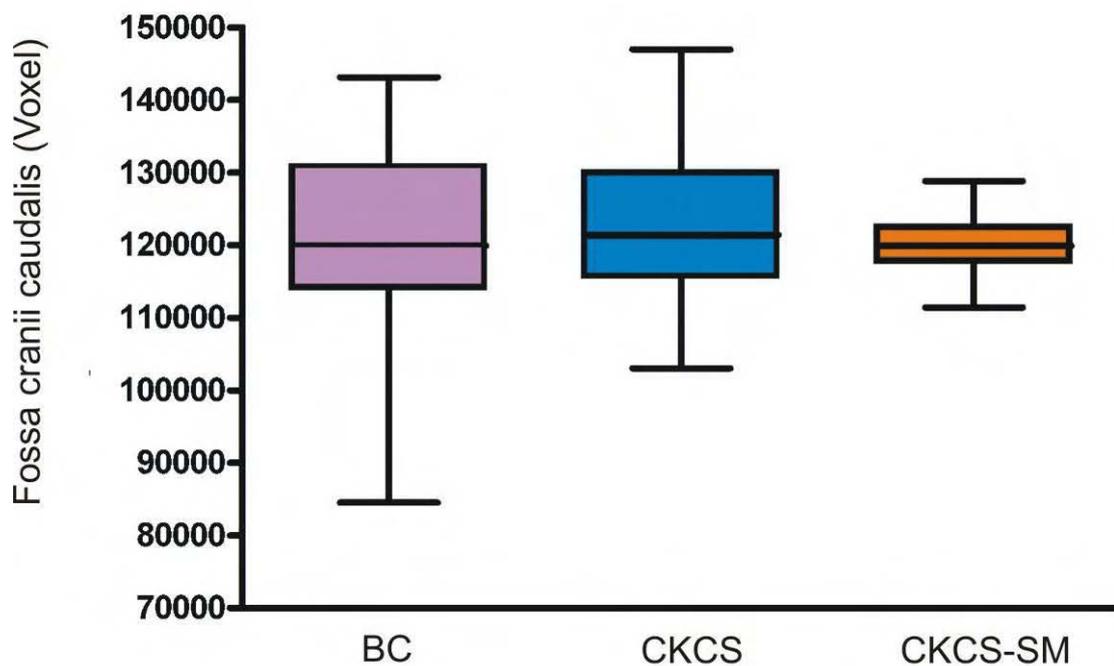
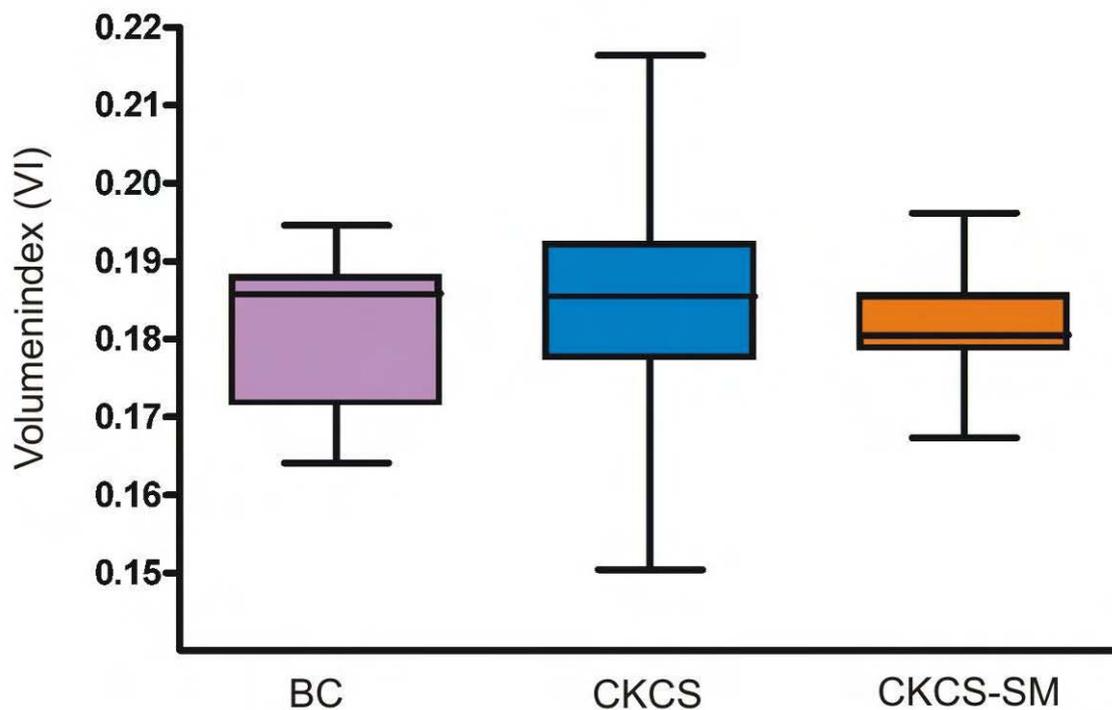


Abb. 54: Box-and-Whisker-Diagramm, das den Median, die 25/75 Perzentile und die Spanne der absoluten Werte des Volumens der kaudalen Schädelgrube (CF) bei den Gruppen BC (brachyzephal), CKCS (Cavalier King Charles Spaniel ohne Syringomyelie) und CKCS-SM (Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie) angibt.

**Tabelle 6: Statistischer Vergleich der Volumenindizes (VI) zwischen den Hunden der brachyzephalen Vergleichsgruppe (BC), den CKCS ohne Syringomyelie (CKCS) und den CKCS mit Syringomyelie (CKCS-SM).**

Gruppe	Arithmetischer Mittelwert ( $\bar{x}$ )	Standardabweichung (s)	Median ( $\tilde{x}$ )	Minimum	Maximum
BC	0,181	0,010	0,186	0,164	0,195
CKCS	0,184	0,014	0,186	0,150	0,216
CKCS-SM	0,182	0,007	0,181	0,167	0,196



**Abb. 55: Box-and-Whisker-Diagramm, das den Median, die 25/75 Perzentile und die Spanne der Werte des VI bei den Gruppen BC (brachyzephalie Vergleichsgruppe), CKCS (Cavalier King Charles Spaniel ohne Syringomyelie) und CKCS-SM (Cavalier King Charles Spaniel mit Syringomyelie) angibt.**

## 5 Diskussion

### 5.1 Notwendigkeit einer Volumenbestimmung der hinteren Schädelgrube

Weder beim Menschen noch beim Hund ist bisher bekannt, welche genauen Pathogenitätsmechanismen der Chiari Malformation (CM) zu Grunde liegen. Die am weitesten anerkannte Theorie ist, dass die Missbildung durch eine Entwicklungsstörung des Os occipitale, welche zu einer Hypoplasie der hinteren Schädelgrube (Fossa cranii caudalis) führt, hervorgerufen wird (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981; NISHIKAWA, 1997; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2006), wodurch sich die in der hinteren Schädelgrube gelegenen Hirnanteile nach kaudal verlagern. Die Vermutung, dass die Fossa cranii caudalis bei erkrankten Individuen eine verringerte Größe hat, wird schon von CHIARI selbst (1896) aufgestellt und von mehreren Untersuchern unterstrichen (DANIEL und STRICH, 1958; GARDNER, 1950; BROCKLEHURST, 1969). Dennoch wird in frühen Veröffentlichungen die Möglichkeit in Betracht gezogen, dass es sich bei dieser Veränderung auch um eine sekundäre Begleiterscheinung einer primär neurogen bedingten Erkrankung handeln könnte. MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) simulieren am Hamstermodell die Entstehung einer CM durch eine Überdosierung mit Vitamin A. Die Erkenntnis, dass mit Hilfe von Teratogenen dysraphische Störungen in der Embryonalphase von Tieren induziert werden können, ist nicht neu. Mehrere Studien konnten am Rattenmodell unter dem Einsatz von Trypanblau Veränderungen, die der CM gleichen, hervorrufen (GUNBERG, 1956; WARKANY et al., 1958; VICKERS, 1961). Anders als zuvor versuchen die Autoren MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) den genauen Wirkmechanismus des Teratogens zu verfolgen, um somit Hinweise auf die Ursache der Malformation zu bekommen. Durch vorangegangene Untersuchungen (MARIN-PADILLA, 1966; MORRIS, 1972) konnte die nekrotisierende Wirkung von Vitamin A auf die Zellen des paraxialen Mesoderms nachgewiesen werden. Zum einen ist dieses Mesoderm der Ursprung für die Entstehung der Somiten und somit auch des Os occipitale (O'RAHILLY und MÜLLER, 1999) und zum anderen ist ein funktionierendes Mesoderm die Voraussetzung für den Schluss des Neuroporus (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981). Die Autoren gehen davon aus, dass

die Insuffizienz des paraxialen Mesoderms zu einer Hypoplasie des Os occipitale, und zwar vor allem des Os basioccipitale, führt und daher die Fossa cranii caudalis in ihrer Größe reduziert ist. Des Weiteren sind sie der Überzeugung, dass sich die Ergebnisse am Tiermodell auch auf den menschlichen Patienten übertragen lassen. Die Volumenreduktion mit Einengung und Verdrängung des Rhombenzephalons soll die primäre Ursache für die CM 1 darstellen. Aufgrund dieser Hypothese werden eine Reihe von morphometrischen Untersuchungen der hinteren Schädelgrube durchgeführt, um festzustellen, ob die CM-Patienten tatsächlich eine signifikant kleinere Fossa posterior aufweisen als gesunde Menschen. Die Untersuchungen wurden mit Hilfe von bildgebenden Verfahren und meist linearen Vermessungen am Menschen durchgeführt und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine verringerte Größe der hinteren Schädelgrube kann in sieben Studien nachgewiesen werden, wobei vor allem die Höhe der Fossa posterior verringert ist (NYLAND und KROGNESS, 1978; STOVNER et al., 1993; BADIE et al., 1995; KARAGÖZ et al., 2002; AYDIN et al., 2005; SEKULA et al., 2005; TRIGYLIDAS et al., 2008). Die anderen Studien finden ebenfalls Veränderungen in der Form der hinteren Schädelgrube, können meist aber keine signifikante Verkleinerung im Vergleich zu gesunden Personen nachweisen (VEGA et al., 1990; NISHIKAWA et al., 1997; SGOUROS et al., 2006; TUBBS et al., 2008). Auch die linearen bzw. volumetrischen (CERDA-GONZALEZ et al., 2006 und 2009) Vermessungen der Fossa cranii caudalis beim Hund geben keinen weiteren Aufschluss über die Pathogenese der CM, da auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen gesunden oder morphologisch erkrankten Tieren gefunden wird (DEUTSCHLAND, 2006; CERDA-GONZALEZ et al., 2006 und 2009; CARRUTHERS et al., 2007; COUTURIER et al., 2008). Nur CERDA-GONZALEZ et al. (2006 und 2009) konnten ein verringertes Volumen der hinteren Schädelgrube bei CKCS mit klinischen Symptomen im Vergleich zu symptomfreien CKCS feststellen.

Auffällig ist, dass alle Studien ihre Messungen hauptsächlich auf lineare Parameter stützen. Einige Autoren stellen in ihren Untersuchungen fest, dass zwar die Höhe der Schädelgrube verringert ist, gleichzeitig aber die rostro-kaudale Ausdehnung vergrößert erscheint (NYLAND und KROGNESS, 1978; STOVNER et al., 1993; KARAGÖZ et al., 2002). Es wird ein kompensatorisches Wachstum der normal entwickelten Schädelknochen vermutet, um den Hirnantilen in der primär verkleinerten Fossa posterior ausreichend Raum zu bieten (STOVNER et al., 1993;

KARAGÖZ et al., 2002). Die Annahme, dass eine Verringerung des Wachstums der Schädelknochen in einer Achse kompensatorisch zu einem „Mehrwachstum“ in einer anderen Achse führt, ist durchaus berechtigt. Gerade beim Hund mit seinen mannigfaltigen Schädelformen lässt sich dies nachvollziehen. Das Neurocranium eines brachycephalen Tieres zeigt eine Verkürzung in der anterior-posterior Achse, aber eine im Vergleich zu anderen Schädelformen vermehrte Ausdehnung nach lateral (DYE und KINDER, 1934). Dieser Umstand spricht dafür, dass eine Veränderung der linearen Ausdehnung in eine Richtung nicht unbedingt mit einer Veränderung des Gesamtvolumens einhergehen muss. Daher sind lineare Messungen eines dreidimensionalen Raumes nur eingeschränkt aussagekräftig (STEPHAN, 1960; JOE et al., 2007). Denn selbst wenn die Fossa cranii caudalis bei CM-Patienten in einer Ebene verkleinert ist, ist es fraglich, ob diese Veränderung die Pathogenese einer Kleinhirnverlagerung erklären kann, wenn durch ein kompensatorisches Wachstum das Gesamtvolumen der Schädelhöhle eigentlich ausreichend groß ist. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit eine Bestimmung des Volumens der Fossa cranii caudalis gewählt, um den Entstehungsmechanismus der Erkrankung weiter zu klären.

## 5.2 Bildgebende Verfahren

Da sich die vorliegende Arbeit mit der Vermessung von Schädelgruben beschäftigt, ist das bildgebende Verfahren der Wahl die Computertomographie. Hiermit ist es möglich, hochauflösende Aufnahmen vom Schädel zu erstellen, die es dem Untersucher erlauben, sowohl Oberfläche als auch Volumen des Schädels sehr exakt zu beurteilen und zu vermessen (REGODON et al., 1991b; ROBINA et al., 1991). Durch das Arbeiten mit Röntgenstrahlen lassen sich insbesondere die knöchernen Strukturen detailgetreu abbilden, was zur Beurteilung von Veränderungen im Zusammenhang mit einer CM am kranio-zervikalen Übergang und im Bereich der hinteren Schädelgrube unerlässlich ist (CALDARELLI und DI ROCCO, 2004). Zweidimensionale Röntgenaufnahmen hingegen sind nicht geeignet, um die Größe eines dreidimensionalen Körpers zu bestimmen, darüber hinaus ist die Detailerkennbarkeit der knöchernen Strukturen am Schädel durch die starken Überlagerungen im Röntgenbild nicht vergleichbar mit Aufnahmen aus einem

Schichtröntgenverfahren. Auch die Magnetresonanztomographie ist für das Erstellen der Daten in dieser Studie nicht ausreichend, da die knöchernen Strukturen aufgrund ihres geringen Wassergehaltes und der eingeschränkten Beweglichkeit ihrer Moleküle nur ein geringes Signal aussenden, so dass feine Veränderungen der Schädelknochen kaum beurteilbar sind (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER, 1999; ASSHEUER und SAGER, 1997).

Die Magnetresonanztomographie ist hingegen das zuverlässigste bildgebende Verfahren zur Diagnostik einer CM. Sie wird eingesetzt, wenn die Ursache einer Erkrankung nicht mit knöchernen Veränderungen von Schädel und Wirbelsäule einhergeht, sondern wenn der Verdacht auf eine strukturelle, parenchymatöse Läsion besteht (KIRBERGER et al., 1997). Mit dieser Technik ist es also möglich, die Verlagerung von Hirnteilen zu beurteilen und eine mögliche Syringomyelie zu entdecken (DEWEY, 2005; RUSBRIDGE, 2005). Am aussagekräftigsten sind hierbei midsagittale Schnitte (KIRBERGER et al., 1997), die für die Zwecke dieser Studie allein ausreichen, da es nicht um eine Gradeinteilung der CM oder der Syringomyelie geht, sondern nur die Beurteilung, ob eine Veränderung vorliegt oder nicht, entscheidend ist.

### **5.3 Der Volumenindex als relative Größe**

Absolute Volumenwerte der Schädelgruben zu vergleichen wäre nicht aussagekräftig, da sowohl das Gewicht als auch die Größe des Gehirns und des Schädels bei Säugetieren vom Körpergewicht abhängig sind (SCHOENEMANN, 2004). Beim Hund konnte sogar gezeigt werden, dass das Volumen der Schädelhöhle nicht nur vom Körpergewicht (GARCIA-REAL et al., 2004) sondern auch vom Geschlecht abhängig ist (ONAR et al., 2002). Bisher konnte noch nicht festgestellt werden, dass eine Schädelgrube stärker mit dem Körpergewicht korreliert als eine andere. Daher wurde in dieser Studie versucht, einen Parameter zu finden, der es ermöglicht, die errechneten Werte der Schädelvolumina möglichst ohne Beeinflussung durch individuelle Gewichts- und Geschlechtsunterschiede zu vergleichen. Durch die Bildung eines Quotienten aus dem absoluten Wert des Volumens der kaudalen Schädelgrube und dem absoluten Wert der Summe des Volumens der mittleren und rostralen Schädelgrube, dem Volumenindex (VI), ist dies

möglich (BADIE et al., 1995; SGOUROS et al., 2006; CERDA-GONZALEZ et al., 2006 und 2009; TRIGYLIDAS et al., 2008). Um trotzdem weitgehend homogene Untersuchungsgruppen zu erlangen, wurden nur Hunde mit einem Körpergewicht zwischen fünf und fünfzehn Kilogramm Körpermasse in die Studie aufgenommen. Eine mögliche Fehlerquelle bei der Bestimmung des VI besteht, wenn eine Schädelgrube besonders groß oder besonders klein ist, ohne dass die andere Abteilung davon beeinflusst wird. Dieses Phänomen kann an vier CKCS festgestellt werden, die einen Hydrozephalus aufwiesen und daher aus der Untersuchung ausgeschlossen wurden. Bei diesen Hunden ist der VI signifikant geringer ( $< 0,12$ ) als bei allen anderen Tieren. Um diese Fehlerquelle zu vermeiden, werden die absoluten Werte aller berechneten Volumina auf signifikante Abweichungen statistisch überprüft. Die Ergebnisse zeigen, dass die absoluten Volumina der einzelnen Schädelgruben in den Gruppen nicht signifikant voneinander abweichen, so dass die Werte als vergleichbar anzusehen sind.

## 5.4 Patientengruppen

Die Untersuchungen wurden an 42 CKCS und 25 Hunden verschiedener brachyzephaler Rassen durchgeführt. Um vergleichbare Ergebnisse zu erlangen, sollten die Größe und die Form der Schädel annähernd gleich sein. Daher wurden nur Tiere im Rahmen einer bestimmten Gewichtsklasse ausgewählt (5-15 kg KM). Da es sich beim CKCS um eine brachyzephaler Rasse handelt, wurden die Hunde, die die Vergleichsgruppe bilden, aus brachyzephalen Rassen zusammengestellt.

Die Tiere der Vergleichsgruppe durften keine pathologischen Veränderungen des Schädels aufweisen, um mögliche Verfälschungen zu vermeiden.

Von den 42 CKCS wiesen nur sechs Hunde Symptome im Sinne einer CM auf, während die anderen 36 Tiere klinisch gesund waren. Dennoch konnte bei allen 42 CKCS eine morphologische Abweichung von den physiologischen Gegebenheiten eines Hundes vergleichbarer Größe und Rasse festgestellt werden. Fraglich ist allerdings im Hinblick auf die erhaltenen Ergebnisse der Studie, was als physiologische Gegebenheiten des Schädels beim CKCS anzusehen ist. Des Weiteren ist anzumerken, dass das Verhältnis von klinisch auffälligen zu symptomlosen Tieren sehr unausgeglichen war. Es wäre daher erstrebenswert zu

überprüfen, ob eine größere Anzahl von klinisch erkrankten Tieren zu einer Veränderung der Ergebnisse geführt hätte. Diese Fragestellung wird durch die Studie von CERDA-GONZALEZ et al. (2006 und 2009) interessant, da in dieser Untersuchung zwar kein Unterschied in der Größe der hinteren Schädelgrube zwischen asymptomatischen CKCS mit und ohne Syringomyelie gefunden werden konnte, die Hunde mit klinischen Symptomen und einer Syringomyelie jedoch eine signifikant kleinere Fossa cranii caudalis zeigen.

Die Einteilung der Patienten in CKCS mit einer Syringomyelie und ohne eine Syringomyelie muss hinterfragt werden, da nur sagittale MRT-Schnitte bis zum fünften Halswirbel vorgenommen wurden. Es ist nicht auszuschließen, dass ein Teil der Hunde kaudal dieser Region eine Syringomyelie aufweist, die in den Untersuchungen nicht festgestellt werden konnte. Andererseits sprechen die neuesten Theorien zur Entstehung einer Syringomyelie davon, dass diese durch den Venturi-Effekt hinter präformierten Engstellen, wie dem Zwischenwirbelspalt des zweiten und dritten Halswirbels, entstehen (RUSBRIDGE et al., 2006). Daher ist die Wahrscheinlichkeit eher gering, dass sich eine Syringomyelie nur an einer kaudal gelegenen Engstelle wie dem Brusteingang bildet, ohne dass Veränderungen im Halsmark vorliegen, aber völlig auszuschließen ist dies nicht. Die magnetresonanztomographische Untersuchung auf die gesamte Wirbelsäule auszudehnen, hätte die Untersuchungszeit und damit auch die Anästhesie deutlich verlängert, so dass darauf verzichtet wurde.

## 5.5 Morphologische und klinische Veränderungen

Von den 42 untersuchten CKCS wiesen alle Tiere eine veränderte Morphologie der hinteren Abteilung der Schädelhöhle und des Cerebellums auf mit einer mehr oder weniger starken Indentation des Os occipitale und Verlagerungen des Kleinhirns in das Foramen magnum. Dieser Befund gibt Anlass zu der Frage, was beim CKCS als physiologische Form des Schädels angenommen werden kann. Da keines der untersuchten Tiere eine Morphologie der Schädelhöhle zeigt, die vergleichbar mit Hunden anderer Rassen ist, könnte diese Veränderung bereits als Rassestandard angesehen werden. Dass lediglich sechs dieser Hunde tatsächlich klinische Symptome aufweisen, unterstützt diese Hypothese. Als sehr schwierig erweist es

sich jedoch, eine Grenze zwischen pathologischen und physiologischen Befunden zu ziehen, da das Ausmaß der morphologischen Veränderungen nur eingeschränkt in Korrelation zu den klinischen Symptomen gesetzt werden kann. Ähnliche Erkenntnisse konnten auch in Untersuchungen beim Menschen mit CM gewonnen werden, da auch hier kein Zusammenhang zwischen den klinischen Symptomen und dem Grad des Kleinhirnvorfalles nach kaudal vorliegt (ELSTER und CHEN, 1992; TRIGYLIDAS et al., 2008).

In der vorliegenden Arbeit können ähnliche neurologische Ausfälle und Symptome bei Hunden beobachtet werden, die ganz unterschiedliche Ausprägungen der CM zeigen. Diese reichen von einer Indentation des Os occipitale ohne Verlagerung des Kleinhirns bis zu deutlichen Lageveränderungen des Cerebellums mit hochgradigen Syringomyelien. Diese Befunde sprechen dafür, dass jede Veränderung im Bereich der kaudalen Schädelgrube im Sinne einer CM beim CKCS auch als pathologisch angesehen werden muss. Schwierig ist es, die klinischen Symptome in Beziehung zu den strukturellen Veränderungen zu setzen, denn insbesondere persistierendes Kratzen und Hyperästhesien im Halsbereich werden mit einer Syringomyelie im Halsmark erklärt, die zu Läsionen des Tractus spinothalamicus und der Neuronen im Dorsalhorn des Rückenmarks führt (RUSBRIDGE et al., 2000). Eine solche ist aber in zwei CKCS nicht nachzuweisen, obwohl diese Hunde die typischen Symptome zeigen. Andererseits weisen nur drei von 16 CKCS mit Syringomyelie klinische Auffälligkeiten auf, während die anderen 13 Tiere in der allgemeinen klinischen und klinisch-neurologischen Untersuchung völlig symptomlos sind. Aber auch in einer neueren Studie von RUSBRIDGE et al. (2007) fällt es den Autoren schwer, einen Zusammenhang zwischen der Ausdehnung einer Syringomyelie und dem Auftreten der klinischen Symptome zu sehen. Es kann zwar herausgestellt werden, dass mit zunehmender Größe der Syringomyelie die Wahrscheinlichkeit, Schmerzzustände zu entwickeln, zunimmt, dennoch kann nicht in jedem Fall eine Korrelation zwischen der Größe der Syrinx und den klinischen Symptomen gefunden werden. Und auch CERDA-GONZALEZ et al. (2009) berichten in ihrer Studie von zwei CKCS mit Kratzattacken und Schmerzzuständen, bei denen keine Syringomyelie im MRT nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus wird immer wieder von intrakraniellen neurologischen Ausfällen berichtet, die in Zusammenhang mit der CM beim CKCS auftreten. So werden Epilepsien, Fazialisparesen, vestibuläre Syndrome und Taubheiten beobachtet (RUSBRIDGE, 2005; DEWEY, 2008). Diese Symptome

ähneln teilweise den beim Menschen beschriebenen, dennoch kann ihr Auftreten meist nicht in Verbindung zu den morphologischen Veränderungen der CM gesetzt werden, so dass ein Zusammenhang mit der CM nicht sicher hergestellt werden kann. Daher muss bei Epilepsien oder Kopfnervenausfällen beim CKCS auch immer an andere Ursachen gedacht werden. Vor allem die idiopathische Epilepsie und die idiopathische Fazialisparese werden häufig bei dieser Rasse beobachtet. Vestibuläre Störungen gehen nicht selten mit einer primären sekretorischen Otitis media einher (DEWEY, 2008). Zusammenfassend ist zu sagen, dass im Bezug auf die Entstehung der klinischen Symptomatik bei der CM des CKCS noch viele Fragen offen bleiben und eine weitere Erforschung der Thematik nötig ist, um die Prognose und das Fortschreiten der Erkrankung besser beurteilen zu können. In engem Zusammenhang dazu steht die Beurteilung der Schwere der Erkrankung, da die Abgrenzung vom pathologischen zum physiologischen Zustand beim CKCS einige Probleme bereitet. Erst wenn es möglich ist, die pathologischen Mechanismen der Erkrankung besser nachzuvollziehen, wird es vielleicht eine Chance geben, anhand von bildgebender Diagnostik eine Einstufung der morphologischen Veränderungen in das Gesamtbild der CM vorzunehmen.

## **5.6 Rolle des Schädelwachstums für die Pathogenese der CM**

Das Volumen der Schädelhöhle von Hunden anhand von computertomographischen Aufnahmen lässt sich in der vorliegenden Arbeit zuverlässig und wiederholbar bestimmen. Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigen keine signifikanten Unterschiede des Volumenindex (VI) zwischen CKCS mit Syringomyelie und ohne Syringomyelie, des Weiteren kann kein signifikanter Unterschied der Volumenindizes zwischen der Gesamtgruppe der CKCS und der brachyzephalen Vergleichsgruppe festgestellt werden. Das bedeutet, es scheint keine Differenz in der Größe der Schädelgruben zwischen gesunden und an CM erkrankten Hunden zu existieren. Diese Ergebnisse widerlegen somit in Teilen die populäre Theorie von MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981), die in den letzten Jahren sowohl in der Humanmedizin als auch in der Veterinärmedizin weite Verbreitung gefunden hat (NISHIKAWA et al., 1997; RUSBRIDGE und KNOWLER, 2006).

Wenn das Volumen der hinteren Schädelgrube bei der CM aber nicht verändert ist, so ist zu klären, ob die Ursache überhaupt in der knöchernen Entwicklung des Schädels zu suchen ist oder ob doch eine primär neurogene Missbildung den Grund für die Erkrankung darstellt. Interessant ist, dass die Theorien, die ein verringertes Volumen der hinteren Schädelgrube als primäre Ursache für die CM sehen, vernachlässigen, dass dem Gehirn eine maßgebliche Rolle beim Wachstum des Schädels zukommt und nicht das Schädelwachstum die Größe des Gehirns determiniert (DYE und KINDER, 1934; O'RAHILLY und MÜLLER, 1999). Während der Entwicklung des Gehirns bleibt das Chondrocranium durch interstitielles Wachstum ausdehnbar, so dass die fortschreitende Größenzunahme des Gehirns entscheidenden Einfluss auf die spätere Ausprägung des Schädels hat (JEFFERY, 2003). Auf dieser Grundlage erscheint es eher unwahrscheinlich, dass die hintere Schädelgrube so unterentwickelt bleibt, dass das Rhombenzephalon nach der Ossifikation nicht ausreichend Raum findet, denn eine zunehmende Ausdehnung der neurogenen Komponenten liefert die Wachstumsreize für die Entwicklung der knöchernen Strukturen. Außerdem findet die Verschmelzung der einzelnen knöchernen Bestandteile zum vollständigen Schädel erst nach Abschluss der Hirnausprägung statt. Diese Anpassung geht soweit, dass auch pathologischen Hirnveränderungen wie dem Hydrozephalus Rechnung getragen wird, indem sich der Schädel dieser abnormalen Größe des Großhirns angleicht (RICHTSMEIER et al., 2006).

Andererseits kann beim Menschen nachgewiesen werden, dass das Kleinhirn auch postnatal noch einen deutlichen Wachstumsschub zeigt (MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA, 1981). Sollte es zu einem frühzeitigen Schluss von Synchronosen und Suturen im Bereich der hinteren Schädelgrube kommen, so könnte dies doch eine Überfüllung der Fossa posterior und damit eine Verlagerungen von Kleinhirnanteilen nach sich ziehen.

Eine Brachyzephalie, sowohl beim Menschen als auch beim Hund, wird ebenfalls durch einen zu frühen Schluss von Wachstumsnähten des Schädels hervorgerufen. So ist beim Hund eine verfrühte Verschmelzung der Synchronosen der Schädelbasis für die Ausbildung der typischen brachyzephalen Schädelform verantwortlich (MONTAVON, 2000). Von der Minderentwicklung sind in erster Linie die Knochen betroffen, die durch chondrale Ossifikation entstehen, was auf das Os basisphenoidale und Teile des Os occipitale zutrifft (DYE und KINDER, 1934). Beim

Menschen kommt es in Zusammenhang mit dem Crouzon-Syndrom zu einer Brachyzephalie, bedingt durch den verfrühten Schluss der Sutura coronalis und der Synchronosen der Schädelbasis. In diesen Fällen ist bekannt, dass sich die unbeteiligten Knochennähte erst später schließen als dies physiologischerweise der Fall ist (LAJEUNIE et al., 1999; CINALLI et al., 2005). Das heißt, auf diese Weise wird ein kompensatorisches Wachstum des Schädels in einer anderen Ebene erreicht, um den neurogenen Strukturen gerecht zu werden (DYE und KINDER, 1934). Dementsprechend zeigen die meisten Hunde, die einer brachyzephalen Rasse angehören, keine Erkrankungen, die auf ein Missverhältnis von neurogenen und knöchernen Strukturen am Schädel zurückzuführen sind. Dennoch kommt die CM fast ausschließlich bei brachyzephalen Hunderassen vor (BAGLEY et al., 1996; DEWEY, 2005), was wiederum einen Zusammenhang mit der Entwicklung des Schädels vermuten lässt. Und auch bei Patienten, die am Crouzon-Syndrom leiden, wird in 72 % der Fälle eine CM festgestellt und auf die Unterentwicklung der Schädelknochen und eine damit einhergehende Verringerung des Volumens der Fossa posterior zurückgeführt (CINALLI et al., 1995 und 2005). Die CM wird aber auch bei Menschen und Tieren gefunden, die keine brachyzephale Kopfform aufweisen. Es ist also auch nicht ausgeschlossen, dass unterschiedliche pathogenetische Mechanismen der Erkrankung zu Grunde liegen oder dass es zu unterschiedlichen Merkmalsausprägungen kommen kann.

Entsprechend den Ergebnissen dieser Studie ist beim CKCS ein verringertes Volumen der Fossa cranii caudalis nicht die Ursache der CM. Eine pathologische Veränderung von Schädelknochen bei der CM wäre aber denkbar, wenn diese nicht mit einer Reduktion des Schädelhöhlenvolumens einherginge. So wird ebenfalls von MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) postuliert, dass in erster Linie eine Verkürzung der Pars basilaris des Os occipitale mit einer ventralen Abknickung dieses Knochens eine entscheidende Rolle bei der Pathogenese spielt. Sie führen die Volumenreduktion der hinteren Schädelgrube auf dieses Phänomen zurück, aber machen auch die Formveränderung der Schädelbasis mit ventraler Abknickung für die veränderte Morphologie des Hirnstammes verantwortlich. In den Untersuchungen von NISHIKAWA et al. (1997) wird hingegen nachgewiesen, dass das Os supraoccipitale und das Os exoccipitale bei CM-Patienten verkürzt sind, während das Os basioccipitale relativ normal entwickelt scheint. Dennoch ist das Volumen der

Fossa cranii posterior nicht signifikant verändert im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen.

Des Weiteren wird in der Studie von DEUTSCHLAND (2006) beobachtet, dass besonders viele CKCS eine Erweiterung des Foramen magnum (okzipitale Dysplasie) aufweisen. Man vermutet, dass die okzipitale Dysplasie durch ein unproportionales Wachstum von Kleinhirn und Neurocranium hervorgerufen wird und dass dadurch das Kleinhirn eine solche Druckwirkung ausübt, dass es zu einer Ossifikationsstörung des Supraoccipitale kommt (WATSON et al., 1989). Das Os occipitale scheint daher, evtl. auch aufgrund seiner einzigartigen Stellung in der Ontogenese, für weitere Untersuchungen im Rahmen der CM prädisponiert. Vor allem in Hinblick auf Form- oder Größenveränderungen dieses Schädelknochens sollten Vergleiche angestellt werden, um die Rolle des Os occipitale näher zu beleuchten, denn das gehäufte Auftreten der Erkrankung bei Patienten mit brachyzephaler Kopfform lässt einen Zusammenhang mit der Schädelentwicklung als wahrscheinlich erscheinen.

Welche äußeren Faktoren Einfluss auf die Entstehung einer CM nehmen können bleibt ebenfalls ungeklärt. In den Experimenten von MARIN-PADILLA und MARIN-PADILLA (1981) am Hamster wird durch eine Überdosierung von Vitamin A in der Trächtigkeit eine CM induziert. Hier wird das Vitamin als Teratogen eingesetzt. Auf der anderen Seite existieren Berichte, dass gerade durch eine nutritive Unterversorgung mit Vitamin A eine CM bei in Gefangenschaft lebenden Löwen hervorgerufen wird (CHANDRA et al., 1999). Die in dieser Studie untersuchten Hunde werden größtenteils mit kommerziell vertriebenen Futtermitteln ernährt, so dass weder eine Unter- noch Überversorgung an Vitamin A wahrscheinlich erscheint. Auch dass die Tiere aus ganz unterschiedlichen Haltungen stammen, lässt einen nutritiven Einfluss nicht vermuten.

Da beim CKCS fast die gesamte Population vom Krankheitsbild der CM betroffen zu sein scheint, ist eine genetisch verankerte Pathogenese höchst wahrscheinlich. Auch beim Menschen ist ein familiär gehäuftes Vorkommen der Malformation bekannt (CAVENDER und SCHMIDT, 1995; ATKINSON et al., 1998). Es scheint sich hierbei um einen oligoklonalen Vererbungsmodus zu handeln (KIBAR et al., 2007). Da die Mechanismen im Körper, die zur Ausbildung der Malformation führen, bisher nicht aufgeklärt werden konnten, gestaltet es sich schwierig, die betroffenen Gene ausfindig zu machen. Beim Menschen vermutet man, dass Gene der HOX-Familie,

die die Entwicklung des Os occipitale steuern, einen Einfluss auf die Erkrankungsentstehung haben könnten (MCLAIN et al., 1992). Weitere Kandidaten sind die Gene der PAX-Gruppe, die an der Segmentation der Somiten beteiligt sind und die Sklerotomdifferenzierung des zerviko-okzipitalen Übergangs steuern. Ähnliche Veränderungen könnten auch beim CKCS eine Rolle spielen, zumal in einer neueren Studie nachgewiesen werden konnte, dass der CKCS im Vergleich zu anderen Hunderassen vergleichbarer Größe eine reduzierte relative Größe des Processus spinosus des Axis aufweist und Atlas und Axis eine geringere Überlappung zeigen (STALIN et al., 2008). Diese Veränderungen sprechen für eine umfangreiche Malformation, die nicht nur den Schädel, sondern auch den kranio-zervikalen Übergang betrifft (STALIN et al., 2008; COUTURIER et al., 2008).

Zurzeit laufen Untersuchungen, die darauf hinarbeiten, einen Gentest für die CM beim CKCS zu entwickeln (RUSBRIDGE et al., 2005). Allerdings könnte ein solcher Test nur von Nutzen sein, wenn er eine Hilfestellung zur Identifikation des veränderten Genes gibt, um der Pathogenese der CM weiter auf die Spur zu kommen. Zum Zuchtausschluss eignet sich dieser Test nicht, da beinahe alle Tiere der Rasse CKCS von der morphologischen Veränderung im Sinne einer CM betroffen sind.

## **5.7 Schlussfolgerungen aus der Volumenmessung für eine mögliche Therapie**

Neben dem Versuch die Symptome der CM/SM durch eine medikamentelle Behandlung zu reduzieren - hierzu werden schmerzstillende Medikamente und Stoffe zur Reduktion der Liquorproduktion eingesetzt - steht bei schwerwiegenden neurologischen Defiziten die chirurgische Therapie im Mittelpunkt (RUSBRIDGE et al., 2006). Diese kann analog zur Humanmedizin durch eine subokzipitale Kraniektomie erfolgen, die das Ziel verfolgt, den physiologischen Liquorfluss am okzipito-zervikalen Übergang wiederherzustellen. Damit soll die Progression einer bestehenden Syringomyelie minimiert oder wenn möglich deren Größe reduziert werden, um eine Verbesserung des klinischen Zustandes zu erreichen (RUSBRIDGE, 2007). Dieser Operationsmethode liegt die Vermutung zu Grunde, dass eine verringerte Größe der hinteren Schädelgrube die Ursache für die

Verlagerung des Kleinhirns und damit der Störung des Liquorflusses darstellt. Durch die subokzipitale Kraniektomie wird die Schädelgrube erweitert, und es soll ein annähernd physiologischer Zustand erreicht werden. Eine weitere Rolle spielt eine zunehmende Hypertrophie der Meningen am zerviko-okzipitalen Übergang, die mit einer Durafibrose einhergeht und durch turbulente Liquorströmungen verursacht wird (NAKUMARA et al., 2000).

Beim Menschen können gute Erfolge mit der chirurgischen Methode erzielt werden. Beim Hund werden die Ergebnisse sehr unterschiedlich diskutiert. Eine Studie an 16 Hunden zeigt nur bei 5 Tieren eine Verbesserung des klinischen Zustandes (VERMEERSCH et al., 2004), während in den Untersuchungen von DEWEY et al. (2005 und 2007) 13 von 16 operierten Hunden eine Verbesserung des Krankheitsbildes aufweisen. Die Unterschiede liegen wahrscheinlich unter anderem in der Operationsmethode, da bei VERMEERSCH et al. (2004) eine umfangreichere Kraniektomie durchgeführt wird, ergänzt durch eine Laminektomie des ersten und teils zweiten Zervikalwirbels. DEWEY et al. (2007) verzichteten ganz auf eine Manipulation des zweiten Halswirbels und beschränken sich auf eine partielle Eröffnung des Atlas.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sprechen dafür, dass eine massive Erweiterung der Fossa cranii caudalis nicht nötig ist, da sich diese im Vergleich zu gesunden Hunden nicht unterdimensioniert darstellt. Die Veränderungen des Liquorflusses werden durch die Verlagerung des Cerebellums in das Foramen magnum hervorgerufen. Das bedeutet, dass ein chirurgischer Eingriff das Ziel verfolgen muss, den Liquorfluss zu normalisieren, ohne die normalen Schädeldimensionen zu stark zu verändern. Diese Theorie spricht für eine Kraniektomie, die die hypertrophen Meningen beseitigt, ohne zu viel knöchernes Material zu entfernen. Diese Hypothese muss aber durch weitere Untersuchungen untermauert werden. Letztendlich kann erst eine weitere Erforschung und Aufklärung der Pathogenese der CM maßgeblich zur Verbesserung der therapeutischen Ansätze beitragen.

## 5.8 Schlussfolgerung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Volumenindizes (VI) von an CM erkrankten Hunden zu denen von gesunden brachyzephalen Hunden nachgewiesen werden.

Diese Ergebnisse stellen die Theorie in Frage, ob die CM tatsächlich ausschließlich durch eine Störung des paraxialen Mesoderms hervorgerufen wird.

Darüber hinaus deuten die Resultate darauf hin, dass eine chirurgische Therapie in erster Linie das Ziel verfolgen sollte, den physiologischen Liquorfluss am kraniozervikalen Übergang wiederherzustellen und nicht, die hintere Schädelgrube zu dekomprimieren.

Zur Aufklärung der Pathogenese ist die weitere Erforschung der genetischen Hintergründe unerlässlich, um Hinweise zu erhalten, ob die Erkrankung primär neurogenen oder doch mesodermalen Ursprungs ist.

Die Hypothese, dass vor allem Hypoplasien des Os occipitale die CM hervorrufen, sollte weiter untersucht werden.

## 6 Zusammenfassung

Bei Toy-Rassen mit brachyzephaler Kopfform, und hier vor allem beim Cavalier King Charles Spaniel, kann eine Erkrankung nachgewiesen werden, die der Chiari Malformation Typ 1 des Menschen ähnelt und als Chiari-ähnliche Malformation bezeichnet wird. Bei diesem Krankheitsbild kommt es, ähnlich wie beim Menschen, zu einer Verlagerung kaudoventraler Kleinhirnanteile in das Foramen magnum. Der kraniospinale Übergang wird durch diese Verlagerungen eingeengt, was mit einer gestörten Liquorflussdynamik einhergeht. In der Folge entstehen Veränderungen in der Rückenmark, so genannte Syringomyelien, die klinische Symptome wie Ataxien und Parästhesien hervorrufen können.

Weder beim Mensch noch beim Tier ist bisher genau bekannt, auf welchen Pathogenitätsmechanismen die Erkrankung genau basiert. Eine weit verbreitete Theorie ist, dass eine Entwicklungsstörung des Os occipitale zu einer Hypoplasie der hinteren Schädelgrube führt und damit zu einer Einengung der darin liegenden Hirnanteile.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Bestimmung des Volumens der hinteren Schädelgrube (CF) (kaudale Abteilung der Schädelhöhle) im Verhältnis zu dem der mittleren und vorderen Schädelgrube (RMF) (rostrale Abteilung der Schädelhöhle) bei gesunden brachyzephalen Hunderassen, bei Hunden der Rasse CKCS, die an der CM leiden und bei an CM mit Syringomyelie erkrankten Tieren der Rasse CKCS mit Hilfe der Computertomographie. Die Untersuchungen sollten Aufschluss über die Pathogenese der CM geben und überprüfen, ob bei erkrankten Tieren tatsächlich eine Volumenreduktion der Fossa cranii caudalis vorliegt.

Es wurden 42 CKCS untersucht, von denen 6 Tiere klinische Symptome im Sinne einer CM aufwiesen und 36 Hunde zum Zeitpunkt der Untersuchungen symptomfrei waren. Als Vergleichsgruppe dienten 25 Hunde verschiedener brachyzephaler Rassen ohne intrakranielle Erkrankungen. Alle untersuchten Tiere waren älter als 12 Monate und wiesen ein Gewicht zwischen 5 und 15 kg Körpermasse auf.

Von allen Hunden wurden in der Computertomographie der komplette Schädel und die Halswirbelsäule bis zum 5. Zervikalwirbel untersucht. Von den CKCS wurden anschließend noch sagittale Schnitte des Schädels und der Halswirbelsäule in der Magnetresonanztomographie erstellt.

Anhand der Bilder der Computertomographie erfolgte mit Hilfe des Grafikprogrammes AMIRA<sup>®</sup> (Mercury Computer Systems Inc.) eine schichtweise manuelle Segmentation der Schädelhöhlen in allen 3 Ebenen (sagittal, transversal und dorsal) gleichzeitig.

Aufgrund der Beeinflussung des Schädelhöhlenvolumens durch Körpergewicht und Geschlecht wurden mit Hilfe eines Volumenindexes (VI) die relativen Volumina berechnet. Als VI wurde der Quotient aus dem Volumen der hinteren Schädelgrube und der Summe der Volumina der vorderen und mittleren Schädelgruben definiert.

Die sagittalen Schnitte der MRT dienten der Diagnose bzw. dem Ausschluss einer CM und Syringomyelie.

Alle 42 mittels Magnetresonanztomographie untersuchten CKCS zeigten morphologische Veränderungen des Cerebellums, die im Zusammenhang mit einer CM gefunden werden. Bei 16 Tieren konnte eine Syringomyelie im Halsmark festgestellt werden.

Es gab keinen signifikanten Unterschied der Volumenindizes (VI) zwischen den beiden Gruppen der CKCS (mit und ohne Syringomyelie) ( $p > 0,1$ ). Des Weiteren gab es keinen signifikanten Unterschied der VIs zwischen den beiden Gruppen der CKCS und der brachyzephalen Vergleichsgruppe ( $p > 0,1$ ). Darüber hinaus zeigten auch die absoluten Volumina der vorderen + mittleren Schädelgrube und der hinteren Schädelgrube zwischen den drei Gruppen keinen signifikanten Unterschied ( $p > 0,1$ ). Alle untersuchten Parameter (RMF, CF and VI) zeigten keinen signifikanten Gruppeneffekt ( $p = 0,89; 0,70; 0,56$ ).

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine Hypoplasie der hinteren Schädelgrube nicht die Ursache für die Entstehung einer Chiari-ähnlichen Malformation beim CKCS sein muss, da die Volumina der Schädelhöhle von an CM erkrankten Hunden keinen signifikanten Unterschied zu denen von gesunden Hunden aufwies. Weitere Untersuchungen zur Erforschung der Pathogenese sind notwendig, um Therapieansätze zu optimieren und die Interpretation morphologischer Veränderungen zu erleichtern.

## 7 Summary

In small brachycephalic dogs, especially in the Cavalier King Charles Spaniel (CKCS), a congenital malformation resembling the Chiari malformation type 1 in human beings has been described. This disease is referred to as Chiari-like malformation (CM) recently and is associated with displacement or herniation of the most caudal parts of the cerebellum into or through the foramen magnum. As a consequence the cerebrospinal fluid (CSF) flow path is obstructed at the cervicomedullary junction, which leads to the formation of fluid filled cavities, so called syringomyelia, in the spinal cord.

Previous studies have suggested that this morphologic alteration is due to an underdevelopment of the occipital bone in the CKCS, leading to a caudal fossa (CF) that is too small to accommodate the cerebellum. The same pathogenesis has been proposed for the disorder in humans.

The objective of this study was to determine the absolute and relative volumes of the cranial vaults of CKCS with syringomyelia, of syringomyelia-free CKCS with CM as well as of healthy brachycephalic dogs by means of computer tomography. The results have been supposed to give information about the correlation of the caudal fossa volume and the presence of the Chiari-like malformation and syringomyelia (SM) in the CKCS.

The intracranial vaults of 42 CKCS and 25 brachycephalic dogs were analysed by computer tomography (CT) of the head between 2005 and 2007. Additionally, the CKCS underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the head and the cervical spine. The data of the CKCS were compared to that of 25 dogs of different brachycephalic breeds without intracranial aberrations. Immature dogs (< 12 months) were not included because of possible incomplete skull growth. Dogs weighing less than 5 or more than 15 kg were excluded from the study in order to obtain weight-matched groups.

Image processing for volume rendering was achieved by the graphical software AMIRA<sup>®</sup> (Mercury Computer Systems Inc.). This program provides powerful tools for image segmentation on a slice-by-slice basis. The morphological characteristics of the CF were compiled in sagittal, dorsal and transversal CT images.

As the comparison of absolute volumes is biased due to the correlation of body-weight and gender to the brain volume, the ratio between the volumes of the CF and

the rostral and medial fossa (RMF) was defined as the Volume index (VI). The purpose of the MRI images was to confirm the diagnosis CM and/or SM.

All CKCS showed characteristic changes of the cerebellum consistent with CM in the MRI scans. In 16 dogs a moderate to severe syringomyelia in the cervical spinal cord has been diagnosed.

There was no significant VI difference between the two groups of CKCS and other brachycephalic breeds ( $p > 0.1$ ). The difference between CKCS with and without SM was also not significant ( $p > 0.1$ ). The absolute volumes of the RMF and CF of CKCS in comparison to other brachycephalic breeds showed no significant differences ( $p > 0.1$ ). For all parameters (RMF, CF and VI) there were no significant differences between single groups ( $p = 0.8875, 0.6965, 0.5585$ ).

The results of this study suggest that a reduced caudal fossa volume is not a prerequisite for the displacement or herniation of the cerebellum in the CKCS and thus in the pathogenesis of CM.

## 8 Literaturverzeichnis

Amira® 4 (2005):

Graphical Software

Mercury Computer Systems, Berlin, Germany.

Atkinson JL, Kokmen E, Miller GM (1998):

Evidence of posterior fossa hypoplasia in the familial variant of adult Chiari 1 malformation: case report.

Neurosurgery 42: 401-403.

Assheuer J, Sager M (1997):

MRI and CT atlas of the dog.

Berlin, Wien, Oxford: Blackwell Science: 449-461.

Aydin S, Hanimoglu H, Tanriverdi T, Yentur E, Kaynar MY (2005):

Chiari type I malformations in adults: a morphometric analysis of the posterior cranial fossa.

Surgical Neurology 64: 237-241.

Badie B, Mendoza D, Batzdorf U (1995):

Posterior fossa volume and response to suboccipital decompression in patients with Chiari I malformation.

Neurosurgery 37: 214–218.

Bagley RS, Harrington ML, Tucker RL, Sande RD, Root CR, Kramer RW (1996):

Occipital dysplasia and associated cranial spinal cord abnormalities in two dogs.

Veterinary Radiology & Ultrasound 37: 359–362.

Ball MJ, Dayan AD (1972):

Pathogenesis of syringomyelia.

Lancet 2: 799-801.

Barbee, DD (1996):

Computed tomography (CT): a dip into the future.  
Equine veterinary journal 28: 92.

Barry A, Patten BM, Stewart BH (1957):

Possible factors in the development of Arnold-Chiari malformation.  
Journal of Neurosurgery 14: 285-301.

Brehm H, Loeffler K, Komeyli H (1985):

Schädelformen beim Hund.  
Anatomia, Histologia, Embryologia 14: 324-331.

Brocklehurst G (1969):

A quantitative study of a spina bifida foetus.  
Journal of Pathology 99: 205-211.

Caldarelli M, Di Rocco C (2004):

Diagnosis of Chiari I malformation and related syringomyelia: radiological and neurophysiological studies.  
Child's nervous system 20: 332-335.

Cameron AH (1957):

The Arnold-Chiari and other neuro-anatomical malformation associated with spina bifida.  
The Journal of pathology and bacteriology 73: 195-211.

Cappello R, Rusbridge C (2007):

Report from the Chiari-like malformation and syringomyelia working group round table.  
Veterinary Surgery 36: 509-512.

Carruthers H, Rusbridge C, Dubé MP, Holmes M, Jeffrey ND (2007):

Association between cervical and intracranial dimensions and syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel.

In: PhD Thesis Clare Rusbridge "Chiari-like malformation and syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel." : 82-89.

Catala M (1999):

Neuroembryological considerations on the so-called malformative syringomyelia.

Neurochirurgie 45: 9-22.

Cavender RK, Schmidt JH (1995):

Tonsillar ectopia and Chiari malformations: monozygotic triplets.

Journal of Neurosurgery 82: 497-500.

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, Pease TP, McCullough S, Massoud N, Broadstone R (2006):

Morphology of the caudal fossa in cavalier King Charles spaniels.

Journal of Veterinary Internal Medicine 20: 736 (Abstract).

Cerda-Gonzalez S, Olby NJ, McCullough S, Pease AP, Broadstone R, Osborne JA (2009):

Morphology of the caudal fossa in cavalier King Charles spaniels.

Veterinary Radiology & Ultrasound 50: 37-46.

Chandra SAM, Papendick RE, Schumacher J, Homer BL, Wollenman P (1999):

Cerebellar herniation in captive lions (*Panthera leo*).

Journal of Veterinary Diagnostic Investigation 11: 465-468.

Chang HS, Nakagawa H (2003):

Hypothesis on the pathophysiology of syringomyelia based on simulation of cerebrospinal fluid dynamics.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 74: 344-347.

Chang HS, Nakagawa H (2004):

Theoretical analysis of the pathophysiology of syringomyelia associated with adhesive arachnoiditis.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 75: 754-757.

Chiari H (1891):

Über Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrozephalie des Großhirns.

Deutsche Medizinische Wochenschrift 17: 1172-1175.

Chiari H (1896):

Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von kongenitaler Hydrozephalie des Großhirns.

Denkschriften der kaiserlichen Akademie der Wissenschaften, Mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse 63: 71-116.

Cho DY, Leipold HW (1977):

Arnold-Chiari malformation and associated anomalies in calves.

Acta neuropathologica 39: 129-133 (Abstract).

Christiansen HN, Sederberg TW (1978):

Conversion of complex contour line definitions into polygonal element mosaics.

Computer Graphics Forum 12: 187-192.

Churcher RK, Child G (2000):

Chiari 1 / syringomyelia complex in a King Charles Spaniel.

Australian Veterinary Journal 78: 92-95.

Cinalli G, Renier D, Sebag G, Sainte-Rose C, Arnaud E, Pierre-Kahn A (1995):

Chronic tonsillar herniation in Crouzon's and Apert's syndromes: the role of premature synostosis of the lambdoid suture.

Journal of Neurosurgery 83: 575-582.

Cinalli G, Spennato P, Sainte-Rose C, Arnaud E, Aliberti F, Brunelle F, Cianciulli E, Renier D (2005):

Chiari malformation in cranosynostosis.  
Child's Nervous System 21: 889-901.

Couturier J, Rault D, 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.

Daniel PM, Strich SJ (1958):

Some observations on the congenital deformity of the central nervous system known as the Arnold-Chiari malformation.  
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 17: 255-266.

Deutschland M (2006):

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

Dewey CW, Berg JM, Stefanacci JD, Barone G, Marino DJ (2004):

Caudal occipital malformation syndrome in dogs.  
Compendium 26: 886-895.

Dewey CW (2005):

Caudal occipital malformation syndrome in dogs.  
Proceedings 50° Congresso Nazionale Multisala SCIVAC, Rimini (Abstract).

Dewey CW, Berg JM, Barone G, Marino DJ, Stefanacci JD (2005):

Foramen magnum decompression for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs.  
Journal of the American Veterinary Medical Association 227: 1270-1275.

Dewey CW, Marino DJ, Bailey KS, Loughin CA, Barone G, Bolognese P, Milhorat TH, Poppe DJ (2007):

Foramen magnum decompression with cranioplasty for treatment of caudal occipital malformation syndrome in dogs.

Veterinary Surgery 36: 406-415.

Dewey CW (2008):

Caudal occipital malformation syndrome in Cavalier King Charles Spaniels.

Proceedings ACVIM forum San Antonio, Texas; June 2008 (Abstract).

Dixon WJ (1993):

BMDP statistical software manual.

Volume 1 und 2, University of California Press, Berkeley, Los Angeles.

Dreus M (1933):

Über Ossifikationsvorgänge am Katzen- und Hundeschädel.

Morphologisches Jahrbuch 7: 185-237.

Dye JA, Kinder FS (1934):

A prepotent factor in the determination of skull shape.

The American Journal of Anatomy 54: 333-346.

Edelman RR, Hesselink JR, Zlatkin MB, Crues JV (2006):

Clinical magnetic resonance imaging.

3. Auflage, Saunders Elsevier, Philadelphia: 3-57.

Ellenberger W, Baum H (1891):

Systematische und topographische Anatomie des Hundes.

Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg.

Ellertson AB (1969):

Syringomyelia and other cystic spinal cord lesions.

Acta Neurologica Scandinavica 45: 403-417.

Elster AD, Chen MY (1992):

Chiari I malformations: clinical and radiologic reappraisal.

Radiology 183: 347-353.

Emery JL, MacKenzie N (1973):

Medullo-cervical dislocation deformity (Chiari II deformity) related to neurospinal dysraphism (meningomyelocele).

Brain 96: 155-162.

Evans HE (2003):

Miller's anatomy of the dog.

Saunders: 48-71 und 128-168.

Friede RL, Roessmann U (1976):

Chronic tonsillar herniation: An attempt at classifying chronic tonsillar herniations at the foramen magnum.

Acta Neuropathologica 34: 219-235.

Garcia-Real I, Kass PH, Sturges BK, Wisner ER (2004):

Morphometric analysis of the cranial cavity and caudal cranial fossa in the dog: a computerized tomographic study.

Veterinary Radiology & Ultrasound 45: 38-45.

Gardner WJ, Goodall RJ (1950):

The surgical treatment of Arnold-Chiari in the adult; an explanation of its mechanism and importance of encephalography in diagnosis.

Journal of Neurosurgery 7:199-206.

Gardner WJ, Angel J (1958):

The mechanism of syringomyelia and its surgical correction.

Clinical Neurosurgery 6: 131-140.

Gardner WJ (1965):

Hydrodynamic mechanism of syringomyelia: its relationship to myelocoele.  
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 28: 247-259.

Gardner E, O'Rahilly R, Prolo D (1975):

The Dandy-Walker and Arnold-Chiari malformations. Clinical, developmental, and teratological considerations.  
Archives of Neurology 32: 393-407.

Goldstein F, Kepes JJ (1966):

The role of traction in the development of the Arnold-Chiari malformation. An experimental study.  
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 25: 654-666.

GraphPad Prism® (2004):

Version 4.0  
GraphPad Software, Inc., San Diego, USA.

Greitz D, Ericson K, Flodmark O (1999):

Pathogenesis and mechanics of spinal cord cysts: A new hypothesis based on magnetic resonance studies of cerebrospinal fluid dynamics.  
International Journal of Neuroradiology 5: 61-78.

Greitz D, Flodmark O (2004):

Modern concepts of syringohydromyelia.  
Riv Neuroradiology 17: 360-361.

Gunberg DL (1956):

Spina bifida and Arnold-Chiari malformation in the progeny of trypan blue injected rats.  
The Anatomical record 126: 343-367.

Hallopeau H (1869):

Contribution à l'étude de la sclérose diffuse péri-ependymaire.

Comptes Rendus de la Société de Biologie 21 : 169-205.

Hall P, Turner M, Aichinger S, Bendick P, Campbell R (1980):

Experimental syringomyelia: the relationship between intraventricular and intrasyrinx pressures.

Journal of Neurosurgery 52: 812-817.

Hanieh A, Sutherland A, Foster B, Cundy P (2000):

Syringomyelia in children with primary scoliosis.

Child's Nervous System 16: 200-202.

Hassin GB (1920):

A contribution to the histopathology and histogenesis of syringomyelia.

Archives of Neurology and Psychiatry 3: 130-146.

Heiss JD, Patronas N, DeVroom HL, Shawker T, Ennis R, Kammerer W, Eidsath A, Talbot T, Morris J, Eskioglu E, Oldfield EH (1999):

Elucidating the pathophysiology of syringomyelia.

Journal of Neurosurgery 91: 553-562.

Hofer M (2006):

CT-Kursbuch.

5. Auflage, Didamed Verlag GmbH, Düsseldorf.

Hoffmann J. (1893):

Zur Lehre der Syringomyelie.

Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde 3: 1-136.

Houston ML (1968):

The early brain development of the dog.

The Journal of Comparative Neurology 134: 371-384.

Jeffery N (2003):

Brain expansion and comparative prenatal ontogeny of the non-hominoid primate cranial base.

Journal of Human Evolution 45: 263-284.

Joe BN, Suh J, Hildebolt CF, Hovsepian DM, Johnston B, Bae KT (2007):

MR volumetric measurements of the myomatous uterus: Improved reliability of stereology over linear measurements.

Academic Radiology 4: 455-462.

Josephson A, Greitz D, Klason T, Olson L, Spenger C (2001):

A spinal thecal sac constriction model supports the theory that induced pressure gradients in the cord cause edema and cyst formation.

Neurosurgery 48: 636-646.

Karagöz F, Izgi N, Kapacioglu Sencer S (2002):

Morphometric measurements of the cranium in patients with Chiari type 1 malformation and comparison with the normal population.

Acta Neurochirurgica 144: 165–171.

Kean D, Smith M (1986):

Magnetic Resonance Imaging: Principles and Applications.

Williams & Wilkins Baltimore.

Kibar Z, Dubé MP, Knowler SP, Rusbridge C, Rouleau G (2007):

Preliminary results from syringomyelia (SM) genome wide scans in cavalier King Charles spaniel kindred and directions for future research.

In: PhD Thesis Clare Rusbridge "Chiari-like malformation and syringomyelia in the Cavalier King Charles Spaniel." : 178-183.

Kirberger RM, Wrigley RH (1993):

Myelography in the dog: review of patients with contrast medium in the central canal.

Veterinary Radiology & Ultrasound 34: 253-258.

Kiessling F, Greschus S, Lichy MP, Bock M, Fink C, Vosseler S, Moll J, Mueller MM, Fusening NE, Traupe H, Semmler W (2004):

Volumetric computed tomography (VCT): a new technology for noninvasive, high-resolution monitoring of tumor angiogenesis.

Nature Medicine 10: 1133-1138.

Kirberger RM, Jacobson LS, Davies JV, Engela J (1997):

Hydromyelia in the dog.

Veterinary Radiology & Ultrasound 38: 30-38.

Klekamp J (2002):

The pathophysiology of syringomyelia – historical overview and current concept.

Acta Neurochirurgica 144: 649-664.

Klekamp J, Samii M (2001):

Syringomyelia: diagnosis and treatment.

Berlin: Springer-Verlag.

Kopp AF, Klingenbeck-Regn K, Heuschmid M, Küttner A, Schaller S, Claussen CD (2000):

Mehrschicht-Computertomographie: Grundlagen und klinische Anwendungen.

Elektromedica 68: 94-105.

Krogness KG (1978):

Posterior fossa measurements. I. The normal size of the posterior fossa.

Pediatric Radiology 6: 193-197.

Kunze K (1998):

Lehrbuch der Neurologie.

Auflage 3: 365-367.

Kurmis AP, Slavotinek JP, Reynolds KJ (2004):

The influence of slice thickness on the volume measurement accuracy of 3-D MR reconstructions of acrylic phantoms: a precursor to knee imaging.  
Radiography 4:277-285 (Abstract).

Lajeunie E, Catala M, Renier D (1999):

Craniosynostosis: from a clinical description to an understanding of bone formation of the skull.  
Child's Nervous System 15: 676-680.

Lang J, Seiler G (2005):

In: Jaggy, Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie.  
Schlütersche Verlagsgesellschaft Hannover: 90 und 134.

Laubenberger TH, Laubenberger J (1999):

Technik der medizinischen Radiologie. Diagnostik, Strahlentherapie, Strahlenschutz.  
7. Auflage, Deutscher Ärzte Verlag Köln: 326-372.

Levine DN (2004):

The pathogenesis of syringomyelia associated with lesions at the foramen magnum: a critical review of existing theories and proposal of a new hypothesis.  
Journal of the Neurological Sciences 220: 3-21.

Levy EI, Heiss JD, Kent MS, Riedel CJ, Oldfield EH (2000):

Spinal cord swelling preceding syrinx development. Case report.  
Journal of Neurosurgery 92: 93-97.

Lichtenstein B (1959):

Atresia and stenosis of the aqueduct of Sylvius with comments on the Arnold-Chiari complex.  
Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 18: 3-21.

Lu D, Lamb CR, Pfeiffer DU, Targett MP (2003):

Neurological signs and results of magnetic resonance imaging in 40 cavalier King Charles spaniels with Chiari type 1-like malformations.  
The Veterinary Record 153: 260–263.

Madeline LA, Elster AD (1995):

Suture closure in the human chondrocranium: ct assessment.  
Radiology 196: 747-756.

Marin-Padilla M (1966):

Mesodermal alterations induced by hypervitaminosis A.  
Journal of embryology and experimental morphology 15: 261-269.

Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM (1977):

Development abnormalities of the occipital bone in human chondrodystrophies (achondroplasia and thanatophoric dwarfism).  
Birth defects original article series 13: 7-23.

Marin-Padilla M (1979):

Notochordal-basichondrocranium relationships: abnormalities in experimental axial skeletal (dysraphic) disorders.  
Journal of Embryology & Experimental Morphology 53: 15-38.

Marin-Padilla M, Marin-Padilla TM (1981):

Morphogenesis of experimentally induced Arnold-Chiari malformation.  
Journal of the Neurological Sciences 50: 29-55.

McLain K, Schreiner C, Yager KL, Stock JL, Potter SS (1992):

Ectopic expression of Hox-2.3 induces craniofacial and skeletal malformations in transgenic mice.  
Mechanisms of Development 39: 3-16 (Abstract).

Milhorat TH, Capocelli AL, Anzil AP, Kotzen RM, Milhorat RH (1995):

Pathological basis of spinal cord cavitation in syringomyelia: analysis of 105 autopsy cases.

Journal of Neurosurgery 82: 802–812.

Milhorat TH, Chou MW, Trinidad EM, Kula RW, Mandell M, Wolpert C, 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 recontres Franco-Suisses, Lausanne (Abstract).

Morris GM (1972):

Morphogenesis of the malformations induced in rat by hypervitaminosis A.

Journal of Anatomy 113: 241-250.

Morriss-Kay GM, Wilkie AO (2005):

Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies.

Journal of Anatomy 207: 637-653.

Müller F, 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.

Müller F, O´Rahilly R (1987):

The development of the human brain, the closure of the caudal neuropore, and the beginning of secondary neurulation at stage 12.

Anatomy and Embryology Berlin 176: 413-430.

Müller F, O'Rahilly R (2003):

Segmentation in staged human embryos: the occipitocervical region revisited.  
Journal of Anatomy 203: 297-315.

Naidich TP, Zimmermann RA (1987):

Common congenital malformations of the brain.  
Magnetic resonance imaging of the central nervous system, New York, Raven  
Press: 131-150.

Nakamura N, Iwasaki Y, Hida K, Abe H, Fujioka Y, Nagashima K (2000):

Dural band pathology in syringomyelia with Chiari type 1 malformation.  
Neuropathology 20: 38-43.

Nickel R, Schummer A, Seiferle E (2004):

Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Band 1: Bewegungsapparat.  
Parey Verlag, Berlin: 128-180.

Nishikawa M, Sakamoto H, Hakuba A, Nakanishi N, Inoue Y (1997):

Pathogenesis of Chiari malformation: a morphometric study of the posterior  
cranial fossa.  
Journal of Neurosurgery 86: 40-47.

Nyland H, Krogness KG (1978):

Size of the posterior fossa in Chiari type 1 malformation in adults.  
Acta Neurochirurgica 40: 233-242.

Ogle RC, Tholpady SS; McGlynn KA, Ogle RA (2004):

Regulation of cranial suture morphogenesis.  
Cells Tissues Organs 176: 54-66.

Oldfield EH, Muraszko K, Shawker TH, Patronas NJ (1994):

Pathophysiology of syringomyelia associated with Chiari 1 malfor-  
mation of the cerebellar tonsils. Implications for diagnosis and treatment.  
Journal of Neurosurgery 80: 3-15.

Olmstead MP (1911):

Das Primordialkranium eines Hundeembryos. Ein Beitrag zur Morphologie des Säugetierschädels.

Anatomische Hefte 130: 339-375.

Onar V, Kahveciodlu KO, Cebi V (2002):

Computed tomographic analysis of the cranial cavity and neurocranium in the German shepherd dog (Alsatian) puppies.

Veterinarski Arhiv 72: 57-66.

O´Rahilly R, 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.

O´Rahilly R, Müller F (1999):

Embryologie und Teratologie des Menschen.

Verlag Hans Huber, Bern: 53-77; 360-366; 379-435.

Parker AJ, Park RD (1974):

Occipital dysplasia in the dog.

Journal of the American Animal Hospital Association 10: 520-525.

Peach B (1965):

The Arnold-Chiari malformation. Morphogenesis.

Archives of Neurology 12: 527-535.

Penfield W, Coburn D (1938):

Arnold-Chiari Malformation and its operative treatment.

Archives of Neurology and Psychiatry 40: 328.

Poeck K, Hacke W (2006):

Neurologie.

12. Auflage, Springer Verlag.

Pykett IL, Newhouse JH, Buananno FS, Brady TJ, Goldman MR, Kistler JP, Pohost GM (1982):

Principles of nuclear magnetic resonance imaging.  
Radiology 143: 157-168.

Rademacher-Süß R (2000):

Die Computertomographische Untersuchung der distalen Zehenregion des Pferdes unter besonderer Berücksichtigung des Hufgelenkes und der Hufrolle.  
– Ein Vergleich zur Röntgendiagnostik.  
Dissertation, Justus-Liebig-Universität Gießen.

Reardon W, Winter RM, Rutland P, Pulleyn LJ, Jones BM, Malcolm S (1994):

Mutations in the fibroblast growth factor receptor 2 gene cause Crouzon syndrome.  
Nature Genetics 8: 98-103.

Regodón S, Robina A, Franco A, Vivo JM, Lignereux Y (1991a):

Détermination radiologique et statistique des types morphologiques crâniens chez le chien: dolichocéphalie, mésocéphalie et brachycéphalie.  
Anatomia, Histologia, Embryologia 20: 129-138.

Regodón S, Franco A, Garin JM, Robina A, Lignereux Y (1991b):

Computerized tomographic determination of the cranial volume of the dog applied to racial and sexual differentiation.  
Acta Anatomica 142: 347-350.

Regodón S, Vivo JM, Franco A, Guillén MT, Robina A (1993):

Craniofacial angle in dolicho-, meso- and brachycephalic dogs: radiological determination and application.  
Annals of Anatomy 175: 361-363.

Rengachary SS, Ellenbogen RG (2005):

Principles of Neurosurgery.  
Second Edition, Elsevier Mosby Verlag: 192.

Richtsmeier JT, Aldridge K, DeLeon VB, Panchal J, Kane AA, Marsh JL, Yan P, Cole TM 3rd (2006):

Phenotypic integration of neurocranium and brain.

Journal of Experimental Zoology (Mol Dev Evol) 306B: 360-378.

Robina A, Regodón S, Guillén MT, Lignereux Y (1991):

Utilization of computerized tomography for the determination of the volume of the cranial cavity of the Galgo dog.

Acta Anatomica 140: 108-111.

Rüsse I, Sinowatz F (1998):

Lehrbuch der Embryologie der Haustiere.

Parey Verlag, Berlin: 144-148; 258; 390-393.

Rusbridge C, Mac Sweeney JE, Davies JV, Chandler K, Fitzmaurice SN, Dennis R, Cappello R, Wheeler SJ (2000):

Syringohydromyelia in Cavalier King Charles Spaniels.

Journal of the American Animal Hospital Association 36: 34-41.

Rusbridge C, Knowler SP (2003):

Hereditary aspects of occipital bone hypoplasia and syringomyelia (Chiari type I malformation) in cavalier King Charles spaniels.

The Veterinary Record 153: 107-112.

Rusbridge C, Knowler SP (2004):

Inheritance of occipital bone hypoplasia (Chiari type I malformation) in Cavalier King Charles Spaniels.

Journal of the Veterinary Internal Medicine 18: 673-678.

Rusbridge C (2005):

Neurological diseases of Cavalier King Charles spaniel.

Journal of Small Animal Practice 46: 265-272.

- Rusbridge C, Knowler P, Rouleau GA, Minassian BA, Rothuizen J (2005):  
Inherited occipital hypoplasia/syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel: experiences in setting up a worldwide DNA collection.  
Journal of Heredity 96: 745-749.
- Rusbridge C, 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, Greitz D, Iskandar BJ (2006):  
Syringomyelia: current concepts in pathogenesis, diagnosis and treatment.  
Journal of the Veterinary Internal Medicine 20: 469-479.
- Rusbridge C (2007):  
Chiari-like malformation with syringomyelia in the cavalier King Charles spaniel: long-term outcome after surgical management.  
Veterinary Surgery 36: 396-405.
- Rusbridge C, Carruthers H, Dubé MP, Holmes M, Jeffrey ND (2007):  
Syringomyelia in cavalier King Charles spaniels: the relationship between syrinx dimensions and pain.  
Journal of Small Animal Practice 48: 432-436.
- Schliemann H (1966):  
Zur Morphologie und Entwicklung des Craniums von Canis lupus f. familiaris L..  
Gegenbaurs Morphologisches Jahrbuch 109: 501-603.
- Schmidt MJ, Wigger A, Jawinski S, Golla T, Kramer M (2008):  
Ultrasonographic appearance of the cranialcervical junction in normal brachycephalic dogs and dogs with caudal occipital (Chiari-like) malformation.  
Veterinary Radiology & Ultrasound 49: 472-476.

Schnorr B, Kressin M (2001):

Embryologie der Haustiere.

Enke Verlag, Stuttgart: 48-60; 122; 221-228.

Schoenemann PT (2004):

Brain size scaling and body composition in mammals.

Brain, Behaviour and Evolution 63, 47-60.

Schröck D (2002):

Erste Erfahrungen mit dem Somatom Sensation 16.

Diplomarbeit, Ausbildungszentrum West für Gesundheitsberufe Innsbruck.

Schroeder W, Zare J, Lorensen W (1992):

Decimation of triangles meshes.

Computer Graphics 92: 26.

Seiferle E (1966):

Zur Topographie des Gehirns bei lang- und kurzköpfigen Hunderassen.

Acta anatomica 63: 346-362.

Sekula RF, Jannetta PJ, Casey KF, Marchan EM, Sekula LK, McCrady CS (2005):

Dimensions of the posterior fossa in patients symptomatic for Chiari I malformation but without cerebellar tonsillar descent.

Cerebrospinal Fluid Research 2: 11-17.

Sgouros S, Kountouri M, Natarajan K (2006):

Posterior fossa volume in children with Chiari malformation type I.

Journal of Neurosurgery 105: 101-106.

Shamir MH, Horowitz IH, Yakobson B, Ofri R (1998):

Arnold-Chiari Malformation in a captive African lion cub.

Journal of Wildlife Diseases 34: 661-666.

Simon T (1875):

Beiträge zur Pathologie und pathologischen Anatomie des Zentralnervensystems.

Archives of Psychiatry 5: 108-163.

Singh-Roy KK (1967):

On Goethe`s vertebral theory of the origin of the skull - a recent approach.

Anatomischer Anzeiger 120: 250-259.

Speer MC, George TM, Enterline DS, Franklin A, Wolpert CM, Milhorat TH (2000):

A genetic hypothesis for Chiari 1 malformation with or without syringomyelia.

Neurosurgical focus 8: 1-4.

Stalin CE, Rusbridge C, Granger N, Jeffery ND (2008):

Radiographic morphology of the cranial portion of the cervical vertebral column in Cavalier King Charles Spaniels and its relationship to syringomyelia.

American Journal of Veterinary Research 69: 89-93.

Steinbok P (2004):

Clinical features of Chiari I malformations.

Child`s Nervous System 20: 329-331.

Stephan H (1960):

Methodische Studien über den quantitativen Vergleich architektonischer Struktureinheiten des Gehirns.

Zeitschrift für wissenschaftliche Zoologie 164: 143-171.

Stoodley MA, Brown SA, Brown CJ, Jones NR (1997):

Arterial pulsation-dependent perivascular cerebrospinal fluid flow into the central canal in the sheep spinal cord.

Journal of Neurosurgery 86: 686-693.

Stoodley MA, Gutschmidt B, Jones NR (1999):

Cerebrospinal fluid flow in an animal model of noncommunicating syringomyelia.

Neurosurgery 44: 1065-1075.

Stovner LJ, Bergan U, Nilsen G, Sjaastad O (1993):

Posterior cranial fossa dimensions in the Chiari 1 malformation: relation to pathogenesis and clinical presentation.

Neuroradiology 35: 113-118.

Stroeven P, Hu J (2006):

Review paper-stereology: Historical perspective and applicability to concrete technology.

Materials and Structures 39: 127-135.

Thomson CE, Kornegay JN, Burn RA, Drayer BP, Hadley DM, Levesque DC, Gainsburg LA, Lane SB, Sharp NJ, Wheeler SJ (1993):

Magnetic resonance imaging – a general overview of principles and examples in veterinary neurodiagnosis.

Veterinary Radiology & Ultrasound 34: 2-17.

Trigylidas T, Baronia B, Vassilyadi M, Ventureyra ECG (2008):

Posterior fossa dimension and volume estimates in pediatric patients with Chiari I malformations.

Child's Nervous System 24: 329-336.

Tubbs RS, Hill M, Loukas M, Shoja MM, Oakes WJ (2008):

Volumetric analysis of the posterior cranial fossa in a family with four generations of the Chiari malformation Type 1.

Journal of neurosurgery. Pediatrics 1: 21-24.

Tuchmann-Duplessis H, David G, Haegel P (1980):

Illustrated human embryology.

Vol. 1, Springer Verlag, New York.

Vandeveld M (2002):

Proceedings ESAVS course:

Neuropathology for the clinician.

Vega A, Quintana F, Berciano J (1990):

Basichondrocranium anomalies in adult Chiari type 1 malformation – a morphometric study.

Journal of the Neurological Sciences 99:137-145.

Vermeersch K, Van Ham L, Caemaert J, Tshamala M, Taeymans O, Bhatti S, Polis I (2004):

Suboccipital craniectomy, dorsal laminectomy of C1, durotomy and dural graft placement as a treatment for syringomyelia with cerebellar tonsil herniation in Cavalier King Charles Spaniels.

Veterinary Surgery 33: 355-360.

Vickers TH (1961):

Die experimentelle Erzeugung der Arnold-Chiari Missbildung durch Trypanblau.

Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 124: 295-310.

Warkany J, Wilson JC, Geiger JF (1958):

Myelochisis and myelomeningocele produced experimentally in the rat.

The Journal of comparative neurology 109: 35-64.

Watson AG, DeLahunta A, Evans HE (1989):

Dorsal notch of foramen magnum due to incomplete ossification of supraoccipital bone in dogs.

Journal of Small Animal Practice 30: 666-673.

Weber J (2005):

Hochauflösende Bildgebung und Volumetrie: Vergleich des Prototypen eines Volumencomputertomographen mit Flachbilddetektoren mit einem klinischen CT-System.

Dissertation Fachbereich Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Weishaupt D, Köchli VD, Marincek D (2001):

Wie funktioniert MRI?

Springer Verlag.

Williams B (1969):

The distending force in the production of "communicating syringomyelia".

Lancet 2: 189-193.

## Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Herrn Prof. Dr. Martin Kramer möchte ich für das vertrauensvolle Überlassen des Themas und für die immerwährende Unterstützung und Ermutigung nicht nur bei der Fertigstellung der Dissertation, sondern auch im täglichen Arbeitsablauf und beim Verfolgen meiner Ziele, danken.

Herrn Dr. Martin Schmidt danke ich ganz herzlich für die hervorragende Betreuung meiner Arbeit. Sein Enthusiasmus, seine Hilfe und sein Ideenreichtum haben maßgeblich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Herrn PD Dr. Matthias Schneider und Herrn Dr. Klaus Failing danke ich für die unentbehrliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten.

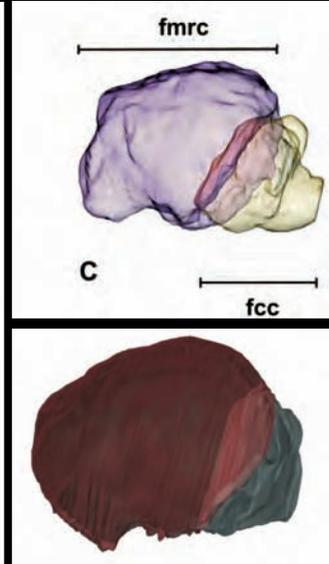
Danke an alle Kollegen der Klinik für Kleintiere, Chirurgie, die mir bei der Durchführung der Studie eine große Hilfe waren und ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein besonderer Dank gilt Dr. Stephan Klumpp, Norbert Langen, Kristina-Stefanie Grohmann, Tanja Golla und Ella Wenz.

Als letztes möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, die es mir durch ihre Liebe und Unterstützung erst möglich machen, meine Ziele zu verwirklichen.

## 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.“

Miriam Biel



*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 3-8359-5420-2



9 783835 195420 5

