

B. Literatur

1. Grundlagen DISKOPATHIE

1.1 Anatomie der Bandscheibe und des Bandapparates der Wirbelsäule

Bandscheiben stellen die synchondrotischen Verbindungen der Wirbelkörper dar. Sie bestehen aus dem Anulus fibrosus, dessen bindegewebige Fasern als konzentrische Lamellen den gelatineartigen Nucleus pulposus umfassen. Die äußeren Lamellen bestehen hauptsächlich aus dem faserreichen und zugbeständigen Kollagen Typ I. In den inneren Lamellen nimmt der Anteil des druckresistenten Kollagens Typ II zu (BRAY u. BURBIDGE 1998). Nach TÖNDURY (1953) sind die inneren Lamellen ineinander verzahnt, während INOUE (1981) sie für einzelständig und gegeneinander verschiebbar hält. Im Sagittalschnitt betrachtet, verlaufen die Lamellen in der Peripherie streng parallel, während sie sich in Richtung Zentrum der Konvexität des Nucleus pulposus anpassen. Durch die unvollständige Ausbildung der Ringstruktur einiger Lamellen dorsal ist daher der Anulus fibrosus ventral bei fast allen Bandscheiben etwa doppelt so dick und wesentlich kräftiger (MARCHAND u. AHMED 1990). Besonders die bei einem Bandscheibenvorfall vornehmlich betroffenen Bandscheiben T10-11 bis T13-L1 weisen dadurch eine sehr schmale dorsale Region auf. Es werden lediglich 12 % der gesamten Diskushöhe vom dorsalen Bereich des Anulus fibrosus eingenommen (SCHNAPPER u. WAIBL 1998). Nach NICKEL et al. (1992) befindet sich der Nucleus pulposus jeweils im Zentrum der Bewegungen der Wirbelsäule, im Übergangsbereich also weit dorsal.

Bandscheiben haben eine niedrige, im Querschnitt rundliche oder ovale Gestalt. Die Grundfläche der thorakolumbalen Bandscheiben nimmt von kranial (T10-11) nach kaudal (L7-S1) um knapp 50 % zu (SCHNAPPER u. WAIBL 1998). Die Dicke der Bandscheiben nimmt von C2 bis C6 kontinuierlich zu, fällt dann bis T10 wieder ab, um erneut bis L7 zuzunehmen (KÜNZEL 1960).

Der Nucleus pulposus, der im Sagittalschnitt eine fast kugelige Form aufweist, bewirkt an den Wirbelendflächen konkave Einbuchtungen. Er besteht aus einem gallertartigen Mischgewebe. Durch seine Form und seine weiche, stark wasserhaltige Substanz wirkt er als Kugellager und Stoßdämpfer gleichermaßen (TÖNDURY 1953, SCHOLTYSIK 1962). Auftretende Druck- und Zugkräfte führen zur dynamischen Verformung des Nucleus pulposus und werden

gleichmäßig auf den Anulus fibrosus, die zugehörigen Wirbelkörper und die angrenzende Muskulatur übertragen (HOERLEIN 1979). Gleichzeitig erhält das Ausdehnungsbestreben des Nucleus pulposus durch sein hohes Quellungsvermögen das Fasersystem des Anulus fibrosus von innen heraus unter Spannung. Dadurch bleiben die Fasern weitgehend druckfrei (KÜNZEL 1960). Feine Fasern, die vom Nucleus pulposus ausgehen, verbinden ihn mit dem Anulus fibrosus bzw. den knorpeligen Wirbelendplatten, von denen mitunter Knorpelzellsäulen in das Gallertgewebe ziehen (TÖNDURY 1953, SCHOLTYSIK 1962). Kommt es alters- oder rassebedingt zu einer Degeneration des Nucleus pulposus, wird dieser Mechanismus gestört und es kann zu einer Protrusion oder Extrusion des veränderten Materials kommen (vgl. Kapitel B 1.3.).

Im Gegensatz zum Menschen scheinen die lateralen Anteile des Anulus fibrosus beim Hund nur sporadisch neural innerviert zu sein. Die inneren Anteile des Anulus fibrosus sowie der Nucleus pulposus weisen bei beiden Spezies keine Innervierung auf. Die adulte Bandscheibe ist gefäßfrei. Embryonal sprossen Gefäße von dorsolateral ein, die sich aber bald nach der Geburt zurückbilden (KÜNZEL 1960).

Die Wirbelkörper sind durch verschiedene Bänder untereinander verbunden. Man unterscheidet im Wesentlichen lange Bänder, welche ganze Wirbelabschnitte verbinden, und kurze Bänder zwischen benachbarten Wirbeln. Zu den langen Bändern gehört das Ligamentum longitudinale dorsale. Es läuft am Boden des Wirbelkanals entlang und führt zu einer Verstärkung des Anulus fibrosus (NICKEL et al. 1992). Das Ligamentum longitudinale dorsale ist sehr gut innerviert (FORSYTHE u. GOSHAL 1984). Die Dehnung dieses Bandes wird für die Schmerzhaftigkeit eines Bandscheibenvorfalles verantwortlich gemacht (BRAUND 1995). Weitere lange Bänder verbinden die Wirbelkörper an ihrer ventralen Fläche bzw. die Dornfortsätze miteinander. Zu den kurzen Bändern gehören, neben den Bändern zwischen den Wirbelbögen und zwischen den Dornfortsätzen, die intercapitalen Bänder (Lig. capitis costae interarticulare). Sie verbinden die Wirbelkörper mit den Rippenköpfen im Brustbereich (T2-10) und verlaufen dabei über dem dorsalen Anteil der Bandscheibe. Dadurch verhindern sie einen Bandscheibenvorfall in diesem Bereich (HANSEN 1952, BRAUND 1995, JEFFERY 1995).

1.2 Funktionelle Anatomie des Rückenmarks

Das Rückenmark hat einen querovalen Durchmesser, dessen Dicke im Bereich der Spinalnervenabgänge anschwillt. Es endet bei chondrodysplastischen Hunderassen auf Höhe des sechs-

ten Lendenwirbels (MORGAN et al. 1987). Das neurologische Gewebe ist sehr reich an mehrfach ungesättigten Fetten und reagiert daher auf Trauma und Hypoxie besonders empfindlich. Durch übersteigerte Lipidperoxidation kommt es zu einer einschmelzenden Nekrose (DEMOPOULOS et al. 1972).

Im Querschnitt erkennt man deutlich die Aufteilung zwischen der zentral gelegenen schmetterlingsartigen, grauen und der sie umschließenden weißen Substanz. Die graue Substanz besteht aus den multipolaren Ganglienzellen der Rückenmarksneuronen, die sich zu Kerngebieten zusammenfinden, und einer Vielzahl von Gliazellen. Sie bilden das Schaltsystem des Rückenmarks. Das ventrale Horn der grauen Substanz enthält die Zellkörper von α - und γ -Motoneuronen, die als so genannte „lower“ oder „unteres Motoneurone“ (UMN) die ipsilateralen Skelettmuskeln und neuromuskulären Spindeln innervieren (BURKE u. COLTER 1990). Die graue Substanz hat einen fünffach höheren metabolischen Bedarf als die weiße Substanz (COUGHLAN 1993).

Die weiße Substanz setzt sich hauptsächlich aus markhaltigen Nervenfasern, die eine Verbindung zwischen den rostralen und kaudalen Anteilen des Nervensystems darstellen, und den Myelin produzierenden Gliazellen zusammen. Die auf- und absteigenden Nervenbahnen können in verschiedene Stränge unterteilt werden (s. Abb. 1).

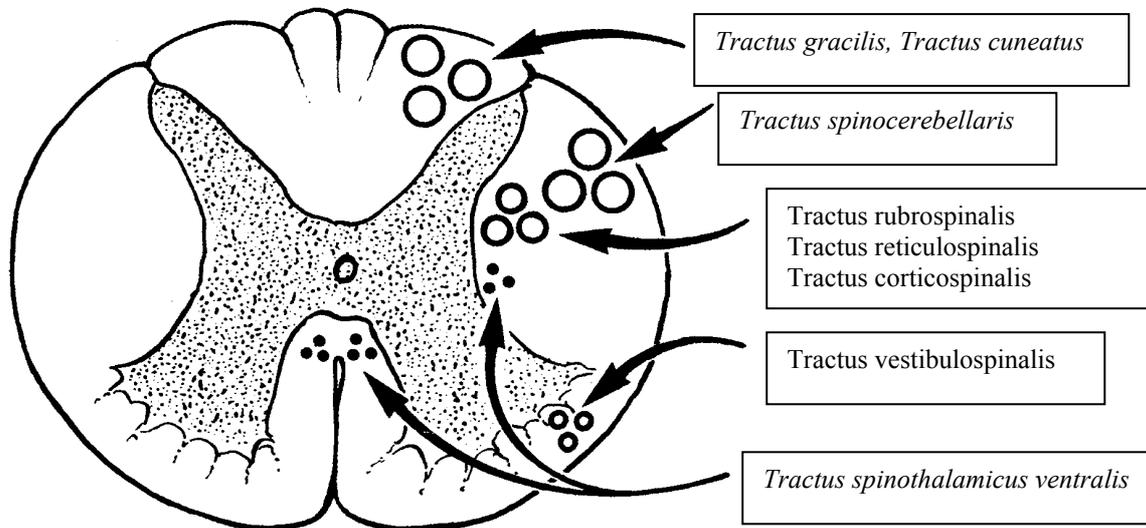
Zu den aufsteigenden Strängen gehören der Tractus gracilis, der Tractus cuneatus, der Tractus spinocerebellaris dorsalis et ventralis sowie der Tractus spinothalamicus ventralis. Sie leiten Reize wie Berührungen, Vibrationen, Informationen über Muskelspannung und Tiefenschmerzempfinden aus der Peripherie an das Gehirn.

Myelinreiche Fasern, wie die des Tractus gracilis und des Tractus cuneatus, die propriozeptive Reize weiterleiten, haben im Gegensatz zu den überwiegend nicht myelinisierten Fasern des Tractus spinothalamicus ventralis einen hohen metabolischen Bedarf. Dadurch reagieren sie auf Kompression besonders empfindlich und ihre Funktion kehrt nach erfolgreicher Dekompression als Letztes wieder zurück. Myelinarme Fasern, wie die des Tractus spinothalamicus ventralis, welche der Fortleitung des Tiefenschmerzempfindens dienen, sind dagegen druckresistent. Ihre Funktion fällt infolge einer Kompression als Letztes aus und ist Anzeichen einer schweren, prognostisch ungünstigen Schädigung (NOLTE 1987).

Zu den absteigenden Bahnen gehören im Wesentlichen der Tractus corticospinalis, der Tractus rubrospinalis, der Tractus vestibulospinalis und der Tractus reticulospinalis. Die ersten

beiden sind hauptsächlich für die willkürliche Bewegung und die Letzteren für die Aufrechterhaltung der Körperposition verantwortlich.

Abb. 1: Schematische Darstellung des Rückenmarks (mod. nach WHEELER u. NICHOLAS 1994)



Auch nach einer Durchtrennung dieser Bahnen, wodurch die willkürliche Muskelkraft und Muskelkontrolle verloren geht, können Hunde und Katzen diese Zerstörung teilweise kompensieren. Durch die Zwischenschaltung von Interneuronen, des so genannten „locomotor pattern generators“, bilden sie eine als „spinal-walking“ bezeichnete Reflexmotorik aus und können ataktisch laufen (KORNEGAY 1983, BURKE u. COLTER 1990, JEFFERY u. BLAKEMORE 1999).

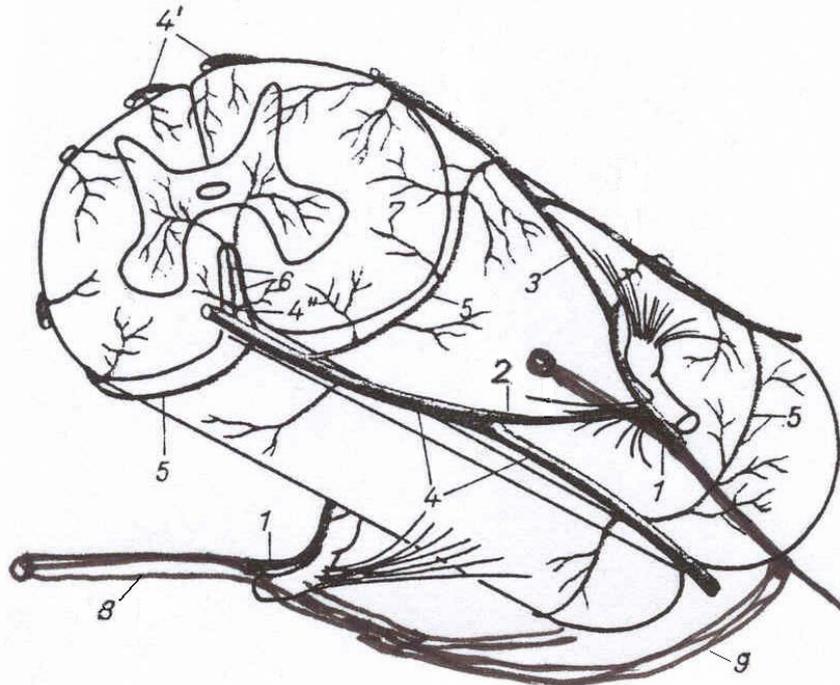
Die Blutversorgung des Rückenmarks, der Wirbelkörper und der Bandscheiben erfolgt über die Aa. spinales, die durch die Rami spinales aus den regionalen Arterien gespeist werden. Die Rami spinales treten durch die Foramina intervertebrales in den Wirbelkanal ein, anastomosieren und bilden eine girlandenartige Arterienkette am Boden des Wirbelkanals. Hieraus entspringen die Aa. Nutritiae, welche die Wirbelkörper und im embryonalen Alter die Bandscheiben versorgen (NICKEL et al. 1992). Außerdem geben die Rami spinales die Aa. nervomedullares ab, die der Versorgung des Rückenmarks dienen.

Vor oder nach dem Durchtritt der Dura mater teilen sich die Aa. nervomedullares und anastomosieren ventral zu der unpaaren A. spinalis ventralis, die sich entlang der Fissura mediana ventralis über die gesamte Länge des Rückenmarks ausdehnt. Von ihr entspringen wiederum die Aa. sulcocommissurales, welche die graue Substanz versorgen.

Im Gegensatz dazu anastomosieren die Äste der Aa. nervomedullares dorsal zu den paarig angelegten Aa. spinales dorsolaterales. Diese sind durch Queranastomosen untereinander,

aber auch mit der A. spinalis ventralis verbunden. Von den Aa. spinales dorsolaterales entspringen Äste, welche die weiße Substanz versorgen (s. Abb. 2).

Abb. 2: Schematische Darstellung der Blutversorgung des Rückenmarks (mod. nach NICKEL et al. 1992)



1 A. nervomedullaris, 2 A. radicularis ventralis, 3 A. radicularis dorsalis, 4 A. spinalis ventralis, 4' Aa. spinales dorsolaterales 5 Ramus dors. der A. spinalis ventralis, 6 Aa. sulcocommissurales, 7 Rami marginales. 8 Rami spinalis, 9 Queranastomose der Rami spinalis

Das venöse Abflusssystem zeigt im Wesentlichen den gleichen Verlauf wie die Arterien. Schließlich münden sie in den Vv. intervertebrales oder in dem paarig angelegten Plexus vertebralis internus ventralis, der als girlandenartige Kette im ventralen Spatium epidurale parallel zum Lig. longitudinale dorsalis liegt (NICKEL et al. 1992). Im klinischen Sprachgebrauch wird dieses Gefäßsystem als Venensinus bezeichnet.

1.3 Ätiologie und Pathogenese des Bandscheibenvorfalles (Biomechanik)

Nach einer Einteilung, die Hansen bereits im Jahr 1952 vorgenommen hat, werden Bandscheibenvorfälle in zwei verschiedene Typen unterteilt. An Typ 1 erkranken Hunde der chondrodysplastischen Rassen, wie z. B. Dackel, Pekinese, Welsh Corgi und Shi Tzu. Kennzeichnend ist die Extrusion von Bandscheibenmaterial in den Wirbelkanal. Im Gegensatz hierzu kommt es bei den Bandscheibenvorfällen vom Typ 2 zu einer Protrusion des Bandscheibenmaterials. Vom Typ 2 sind vornehmlich großwüchsige non-chondrodysplastische Rassen betroffen.

Bei den chondrodysplastischen Rassen, die eine kurzbeinige Zwergenstatur aufweisen, kommt es schon früh zu degenerativen Umbauprozessen in den Bandscheiben. Meist sind junge bis mittelalte Hunde betroffen. Eine Geschlechtsprädisposition besteht nicht (HANSEN 1952, SCHWARTAU 1996). Bei chondrodysplastischen Rassen liegen 75 % der Vorfälle zwischen Th 12-L2 (HANSEN 1952, HOERLEIN 1978, LEVINE u. CAYWOOD 1983, JANSSENS 1990, SCHWARTAU 1996).

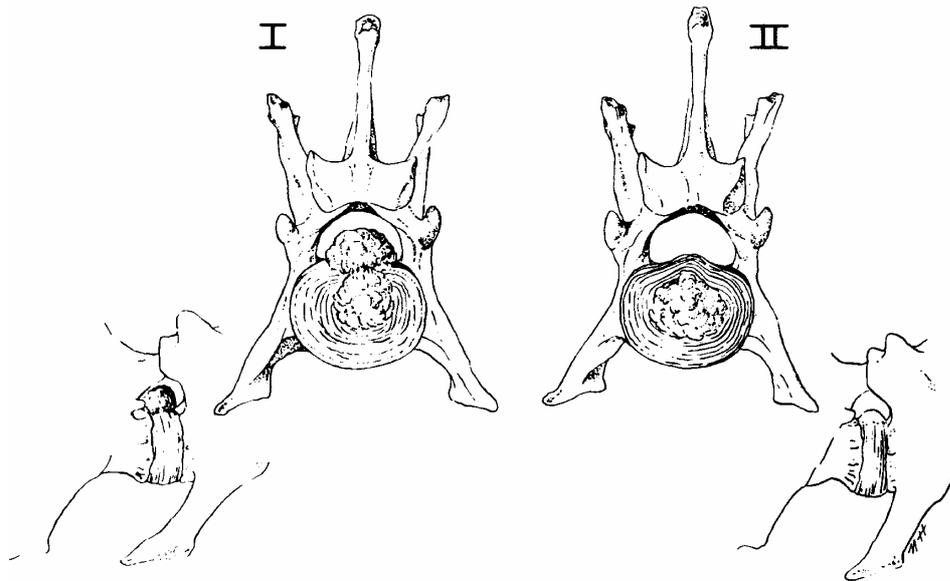
Bereits im Alter von vier Monaten können bei chondrodysplastischen Rassen erste Anzeichen für einen beginnenden Austausch des gelartigen Gewebes des Nucleus pulposus durch reiferes, faserknorpelartiges Gewebe gefunden werden. In der Regel sind diese Prozesse in einem Alter von 12-14 Monaten abgeschlossen. Mit zunehmendem Alter nimmt die Chondrose des Nucleus pulposus von der Peripherie zum Zentrum hin zu. Es kommt zu Matrixzerfall, peripherer/zentraler Kalzifikation und lokalisiertem Zelltod. Parallel dazu weist der Anulus fibrosus, wenn es zu einer Protrusion des degenerierten Kerns kommt, radiale Fissuren und Spalten auf (HANSEN 1952). Durch den Verlust des Quelldruckes des Nucleus pulposus ist der Anulus fibrosus vermehrt dem Druck von außen ausgesetzt und lagert mehr Knorpelzellen ein (KÜNZEL 1960). Durch diese Vorgänge und die starke Beanspruchung der Bandscheiben als Stoßdämpfer soll es schließlich zur Extrusion kommen (TÖNDURY 1953, KORNEGAY 1986).

HUTTON et al. zeigten 2000 in einer Studie mit Spiralklammern, die einen erhöhten Druck auf die Bandscheibe zwischen L3/4 ausübten, dass diese im Vergleich zu anderen Bandscheiben Änderungen im Kollagen I und im Proteoglykan Gehalt aufwiesen. Allerdings konnten keine makroskopischen Degenerationserscheinungen entdeckt werden. Erhöhter Druck scheint demnach keine Ursache für Degeneration zu sein. HAVRANEK-BALZARETTI (1980) zeigte bei Reihenröntgenuntersuchungen von Dackeln verschiedenen Alters, dass die Anzahl verkalkter Bandscheiben nach dem ersten Lebensjahr nicht mehr zunimmt und im Alter von zwei Jahren eindeutig zu bestimmen ist. Dackel, die keine Verkalkungen aufwiesen, erkrankten nicht an Dackellähme (Hunde im Alter bis 7 Jahre). SPIESS (1993) wies einen Zusammenhang zwischen der Anzahl radiologisch sichtbarer Verkalkungen von Bandscheiben und dem Auftreten von Dackellähme nach. Dabei besitzen Dackel mit einer höheren Anzahl verkalkter Bandscheiben ein erhöhtes Risiko für einen Vorfall bereits im frühen Alter.

Im Gegensatz zur Protrusion, bei der sich die Bandscheibe lediglich in den Wirbelkanal vorwölbt, zerreißt bei der Extrusion der Anulus fibrosus und das Bandscheibenmaterial fällt in

den Wirbelkanal vor (s. Abb. 3). Je nach Menge und Geschwindigkeit der Extrusion kommt es zu mehr oder weniger massiven Primärschädigungen (KORNEGAY 1986). Mitunter kommt es zu Blutungen des Sinus vertebralis (BRAY u. BURBIDGE 1998).

Abb. 3: Darstellung der Bandscheibenvorfälle Typ I und II nach HANSEN (nach WHEELER u. NICHOLAS 1994)



Bei Diskushernien des Typs 2 nach Hansen kommt es zu Protrusionen. Hierbei handelt es sich um kleine, oft symmetrische Vorwölbungen, die vornehmlich bei älteren Hunden der non-chondrodysplastischen Rassen auftreten (HANSEN 1952, BRAY u. BURBIDGE 1998). Solche Protrusionen treten bei über 50 % der Hunde auf und müssen nicht zu neurologischen Ausfällen führen (JADESON 1961, JANSSENS 1990).

Im Übergangsbereich, wo die meisten Bandscheibenvorfälle bei chondrodysplastischen Rassen auftreten, kommt es zur Kombination mechanischer und morphologischer Extreme. Die Wirbelsäule, die wie eine Bogensehnenbrücke zwischen den Vorder- und Hinterextremitäten und der Bauchmuskulatur als Untergurt verspannt ist, hat ihren Scheitelpunkt im Übergangsbereich (SLIJPER 1947, DÄMMRICH 1981). Hier liegt der Bereich der statischen Hauptbeanspruchung (KÜNZEL 1960). Gleichzeitig wiesen LANG und LOEFFLER (1972) bei Messungen an Hunden im Übergangsbereich die größte Mobilität nach. BRAY und BURBIDGE (1998) weisen darauf hin, dass Erkrankungen der Wirbelsäule zumeist in den mobilen Bereichen auftreten. Traumata, wie z. B. Sprünge und übermäßige Belastung bei der Jagd, sollen zu den auslösenden Faktoren einer Diskopathie gehören (FANKHAUSER 1948, TÖNDURY

1953). Meist lässt sich jedoch weder Zeitpunkt noch Art des auslösenden Traumas genau bestimmen (JADESON 1961). SPIESS (1993) zeigte, dass Hunde, die regelmäßig Treppen steigen, signifikant weniger Verkalkungen aufwiesen und trendmäßig später an einem Bandscheibenvorfall erkrankten als Hunde, die geschont wurden.

Die Bandscheiben von Hundewirbelsäulen nehmen prozentual mehr von der Gesamtlänge der Wirbelsäule ein als die von Katze oder Pferd. HANSEN (1952) vermutet einen Zusammenhang zwischen Bandscheibenlänge (bzw. -höhe) und der Disposition für Bandscheibenvorfälle. Morphologisch betrachtet erweisen sich die Bandscheiben im Übergangsbereich als eher niedrig, mit kleiner Grundfläche und einem relativ weit dorsal liegenden Nucleus pulposus sowie einem sehr schmalen Anulus fibrosus dorsal (SCHNAPPER u. WAIBL 1998) (vgl. Kapitel B 1.1.1).

In der Kombination aus weniger stabilen Bandscheiben, deren Hauptbeweglichkeit dorsal gegen einen schwachen Anulus fibrosus verlagert ist (SCHNAPPER u. WAIBL 1998), mit einer extremen mechanischen Belastung (KÜNZEL 1962) scheint die Häufung der Bandscheibenvorfälle im Übergangsbereich begründet zu sein.

1.4 Pathophysiologische Grundlagen der neurologischen Ausfälle

Die Pathogenese der durch Bandscheibenvorfälle induzierten neurologischen Störungen setzt sich aus zwei verschiedenen Vorgängen zusammen. Zum einen kommt es durch die Geschwindigkeit, mit der das degenerierte Bandscheibenmaterial auf das Rückenmark trifft, zu direkten, primären Schädigungen. Zum anderen kommt es zu Sekundärschäden, die in erster Linie durch Mangeldurchblutung (TATOR u. FEHLINGS 1991), Anreicherung von intrazellulärem Kalzium (YOUNG 1988) und Lipidperoxidation, welche durch Freie Radikale (HALL 1992) induziert wird, ausgelöst werden. Infolgedessen kommt es zu einer ausgeprägten Ischämie des verletzten Gewebes (s. Abb. 4).

Die Schwere der primären neurologischen Schäden hängt von der Menge und Beschaffenheit des vorgefallenen Materials und v. a. von dem Druck ab, der auf das Rückenmark wirkt (DUCKERS et al. 1971). Trocken-bröckeliges Detritusmaterial bleibt knopfförmig über der Austrittsstelle liegen und führt zu Druckatrophie und Quetschung am Rückenmark. Hat der Detritus eine eher breiige Konsistenz, kann er sich allmählich im Wirbelkanal verteilen (DÄMMRICH 1981). Meist stellt sich das Material aber als körnige, weiß-gelbliche Masse

dar, welche prominente Knötchen bildet, die z. T. mit der Dura verwachsen (TÖNDURY 1953).

Durch die teilweise oder vollständige Zerreißung des Anulus fibrosus und zusätzlich in schlimmeren Fllen des Lngsbandes, wobei mitunter Anteile des Wirbelkrperperiosts in den Wirbelkanal vorfallen, wird das Rückenmark eingeengt (TÖNDURY 1953). Dabei kann es zu Zerreißungen und Zerquetschungen des Nervengewebes kommen. Durch die mechanischen Einwirkungen können intra- und extradurale Blutungen auftreten. Intradurale Blutungen entstehen durch Verletzung des ventral gelegenen Venenplexus und können zu einer Massenkompensation des Rückenmarks über mehrere Wirbelkörper führen. Extradurale Blutungen sind meist fokal lokalisiert und führen zu umschriebenen Nekrosen des betroffenen Abschnitts (GÖDDE u. JAGGY 1993). Die graue Substanz ist empfindlicher und meist schon vor der Ausweitung der Schäden auf die weiße Substanz schwerer betroffen. Ihre Verletzlichkeit begründet sich in verschiedenen Faktoren (DUCKER et al. 1971).

- Das Gewebe der grauen Substanz ist weniger dicht und weicher als die weiße Substanz. Blut oder andere Flüssigkeiten drücken es leicht auseinander.
- Durch Ödeme oder Hämorrhagie entsteht ein erhöhter Innendruck, der durch die Unelastizitt der Menigen zentral konzentriert ist.
- Das geschädigte Gewebe hat einen erhöhten metabolischen Bedarf, der durch den verfgbaren Blutzufuss nicht mehr gedeckt wird.

In 35 % der Fälle entwickeln sich Lähmungen progressiv in 24 Stunden. Es gibt allerdings auch perakute Fälle, bei denen es zu plötzlichem Verlust von Motorik und ggf. Schmerzempfinden kommt (FUNKQUIST 1989).

Physiologisch ist die graue Substanz fünfmal besser als die weiße Substanz durchblutet. Schon 30 Minuten nach einem Trauma ist der Blutfluss der grauen Substanz stark herabgesetzt und es treten dort kleine petechiale Blutungen auf (COUGHLAN 1993). Zwei Stunden nach dem Trauma kommt es auch zur Ausbildung von Petechien und Ödemen in der weißen Substanz und zur Nekrose der grauen Substanz (BRAUND 1990). Acht Stunden nach der Verletzung ist die Anzahl funktionsfähiger Gefäße um 80 % in der grauen und um 83 % in der weißen Substanz reduziert (ANDERSON et al. 1982). Das epidurale Fettgewebe, welches das Rückenmark umhüllt, wird durch das Bandscheibenmaterial zur Seite gepresst und schwillt ödematös an (FUNKQUIST 1989). Durch den dadurch erhöhten Druck kommt es zur

zunehmenden Ischämie und zu den schon erwähnten Sekundärschäden. Vierundzwanzig Stunden nach dem Trauma zeigen sich im Zentrum des Rückenmarks Erscheinungen eines Infarktes (COUGHLAN 1993).

YOUNG (1993) vermutet, dass die Sekundärschäden einen „selbstreinigenden“ und die Regeneration fördernden Nutzen haben. Durch sie wird ein schneller Untergang der moribunden Zellen gefördert und dadurch wird wiederum eine Selbstlimitation der Prozesse induziert. Durch die Sekundärschäden werden eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen ausgelöst, die zu Entzündung und Vasokonstriktion führen. Dadurch verstärkt sich die Ischämie es kommt zu Hypoxie und Mangelversorgung und schließlich zum Untergang des betroffenen Gewebes (s. Abb. 4).

Unmittelbar nach der mechanischen Schädigung kommt es zu einer signifikanten Elektrolytverschiebung in den Zellen. Der intrazelluläre Kalzium- (YOUNG 1993, MEINTJES et al. 1996, HULSEBOSCH 2002) und Natriumgehalt (HULSEBOSCH 2002) steigt massiv an, während extrazellulär der Kaliumgehalt zunimmt (YOUNG et al. 1982, HULSEBOSCH 2002). Letzteres führt zur Depolarisation und damit zur Störung der Reizweiterleitung in dem verletzten Gewebe (YOUNG et al. 1980b). Das extrazelluläre Kalium hat eine exponentielle Halbwertszeit von 30-40 Minuten, die vom Blutfluss abhängig ist. Nach dem Ausgleich, gemäß den unterschiedlichen intra- und extrazellulären Konzentrationsgradienten, treten wieder Aktionspotenziale auf (YOUNG 1993).

Der Kalziueinstrom in die Zelle erfolgt über Verletzungen der Zellmembran (YOUNG 1988) sowie spannungsabhängige (GARTHWAITE 1989) und neurotransmitterabhängige Ionenkanäle (YOUNG u. FAGG 1991). Er kann zytotoxische Werte erreichen (HULSEBOSCH 2002) und führt zu einer schnellen Zerstörung der verletzten Zellen (YOUNG 1993). Nach etwa vier Stunden entsteht ein beträchtliches Gefälle des extrazellulären Kalziumgehaltes zwischen dem angrenzenden Gewebe und dem Zentrum der Läsion. Dies lässt sich nur durch die Freisetzung von Kalzium bindenden Substanzen aus den untergegangenen Zellen erklären. Intrazelluläre Phospholipide und Phosphate, die durch die Lipidperoxidation vermehrt entstehen, können Kalziumionen binden. Durch die rapide Abnahme des extrazellulären Kalziums werden unverletzte Zellen vor einem Kalziueinstrom geschützt. Dieser Mechanismus garantiert eine an das Ausmaß der Primärverletzung gekoppelte Energie sparende Elimination der moribunden Zellen. Andererseits kann es auch zu einem als „Kalzium-Paradoxum“ bezeichneten Geschehen kommen. Ist der extrazelluläre Kalziumgehalt über

längere Zeit sehr niedrig, kommt es zu einer Natriumanreicherung in den Zellen. Regeneriert der extrazelluläre Kalziumgehalt, kommt es zu einem Austausch mit intrazellulärem Natrium und dadurch zum Untergang der sich erholenden Nervenzellen (YOUNG 1993).

Schon eine Viertelstunde nach der Verletzung kommt es zu einer sechs- bis achtfach höheren extrazellulären Anreicherung von Glutamat (HULSEBOSCH 2002). Glutamat ist der Haupttransmitter des Nervensystems bei Säugetieren (YOUNG u. FAGG 1991). Es bindet sich an Rezeptoren der postsynaptischen Neuronen und öffnet dadurch Ionenkanäle, durch die Kalzium in die Zelle eindringt (FADEN u. SIMON 1988, COUGHLAN 1993). Zusätzlich beeinflusst es den Einstrom von Chlorid und Natrium in die Nervenzelle, sodass es zu einer Ödematisierung derselben kommt (FADEN u. SIMON 1988). Da der Glutamatspiegel erhöht ist, wird dieses nicht schnell genug durch das präsynaptische Neuron und die benachbarten Astrozyten aufgenommen, sodass es zu einer lang anhaltenden Öffnung der Ionenkanäle kommt (COUGHLAN 1993).

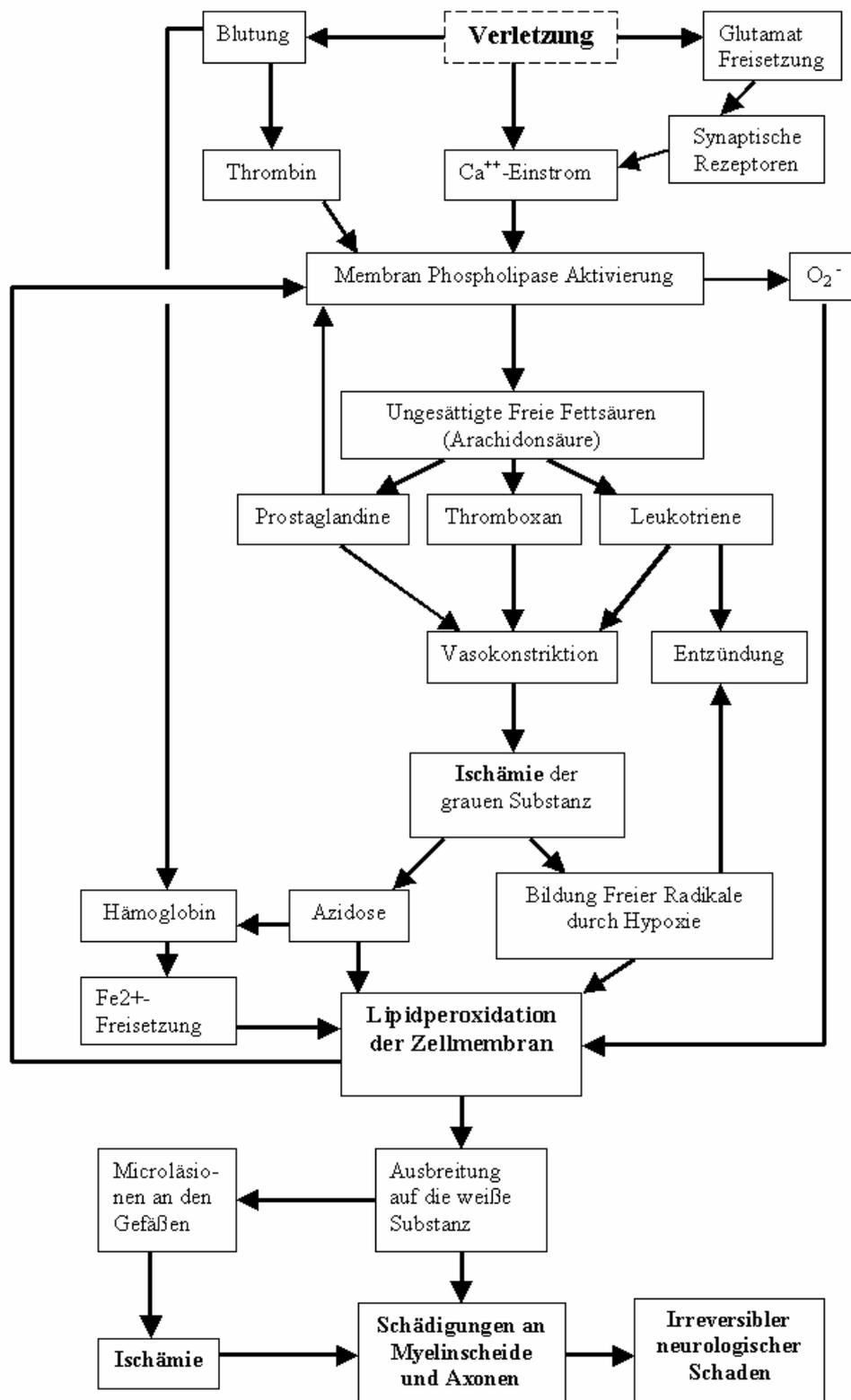
Durch das Kalzium wird membranständige Phospholipase aktiviert. Dies führt zur Kontraktion der glatten Muskulatur und so zur Vasokonstriktion. Zudem wird die Funktion neuraler Mitochondrien gehemmt und durch Stimulation der Arachidonsäurekaskade die Produktion von Prostaglandin, Leukotrien und Thromboxan A gesteigert (BRAUND et al. 1990a). Die verschobenen Kalziumverhältnisse führen darüber hinaus zu einer Neurofilament- und Axondegeneration (BRAUND et al. 1990a).

Die durch die Arachidonsäurekaskade gebildeten Leukotriene wirken als Chemotaxine und locken polymorphkernige Leukozyten an. Zusätzlich verfügen sie, wie Prostaglandin, über vasokonstriktive Eigenschaften. Thromboxan A hat ebenfalls vasokonstriktive Eigenschaften und bewirkt darüber hinaus eine Plättchenaggregation (BRAUND et al. 1990a). Ferner kommt es durch diese Mediatoren zur Ausbildung von Ödemen und im Zuge dessen zu Ischämie (MEINTJES et al. 1996).

Freie Radikale (Superoxid, Peroxid, Hydroxylgruppen) entstehen bei physiologischen Stoffwechselfvorgängen (BRAUND et al. 1990a) oder bilden die hydrophilen Enden der Phospholipide der Zellmembranen (DEMOPOULOS et al. 1972). Sie werden physiologisch durch eine Vielzahl von Enzymen (Katalase, Peroxidase) oder endogenen Antioxidantien (Vit. E, Vit. C) neutralisiert. Dieses Gleichgewicht wird durch die beschriebenen Vorgänge gestört. Durch die schlechte Durchblutung nimmt die Anzahl der endogenen Antioxidantien ab, wäh-

rend die Zahl der zytotoxisch wirkenden Freien Radikalen durch die Mangelversorgung zunimmt (BRAUGHLER u. HALL 1989, BRAUND et al. 1990a).

Abb. 4: Vereinfachte schematische Darstellung der pathophysiologischen Vorgänge (mod. nach Hall 1992)



Freie Radikale bewirken die Peroxidation der Zellmembran, indem sie die langen mehrfach ungesättigten Fettsäureketten angreifen. Metallionen können darüber hinaus sogar kurze gesättigte Fettsäureketten oxidieren (TAPPEL 1961). Eine verminderte ATP-Produktion sowie eine Dysfunktion der K^+ - Na^+ -ATPase, vermutlich ausgelöst durch die Peroxidation (CLENDON et al. 1978), verstärken diesen Vorgang und es kommt zum Absterben der Zelle. Durch die dadurch frei werdenden Enzyme, Ionen und Schwermetalle werden die benachbarten Zellen ebenfalls angegriffen (METZ et al. 1982). Besonders Metallkomplexe wie Hämoglobin und Cytochrom sowie Cytochromoxidase steigern die spontane Peroxidation um das 5000-Fache (TAPPEL 1961). Kupfer- und Eisenkomplexe und andere Degenerationsprodukte des Hämoglobins, welche durch Hämorrhagie und Petechien in das verletzte Gebiet gelangen, wirken als Katalysatoren der Lipidperoxidation (HAPPEL et al. 1981).

Es kommt zu einer weiteren Aktivierung von Phospholipase und der Bildung von Prostaglandinen. Die betroffenen Zellen werden zerstört. Dadurch kommt es zu mikrovaskulären Schäden und einer weiteren Verstärkung der Ischämie (BRAUND et al. 1990a). Das Ruhepotenzial der Zelle ändert sich und die Reizweiterleitung wird gestört (BRAUND et al. 1990a, YOUNG 1993). Da durch die Lipidperoxidation wiederum Freie Radikale entstehen, kommt es zu einem sich selbst unterhaltenden Geschehen (BRAUGHLER u. HALL 1989).

Die Durchblutung des Rückenmarks wird also auf vielfältige Weise gestört und es kommt zu einem zentralen Infarkt.

Wie bereits geschildert, werden diese Mechanismen u. a. durch den massiven Kalziumeinstrom in die Zellen induziert, andererseits aber durch die Ausschüttung von Kalzium bindenden Substanzen reguliert (YOUNG 1993). Es kommt zu einer schnellen und konsequenten Elimination aller moribunden Zellen, die sonst wertvolle Metabolite und Sauerstoff verbrauchen würden. Da dieser Prozess kalziuminduziert ist, wird er proportional zum Ausmaß der Schädigung angeregt. Es wird keine metabolische Energie benötigt, sodass er auch unter ungünstigen Bedingungen aktiviert wird (YOUNG 1993).

Allerdings kann es auch zu einer Ausbreitung der Schädigungen kommen. Durch eine auf- und absteigende hämorrhagische Myelomalazie kommt es zu einem progressiven Verlust der neurologischen Funktionen, die schließlich mit der Lähmung der Atemmuskulatur endet (GÖDDE u. JAGGY 1993). Die betroffenen Tiere entwickeln eine hypotone Bauchmuskulatur und eine schlaffe Lähmung der Hintergliedmaßen. Die Reflexe der Hintergliedmaßen fallen aus, der Anus dilatiert, der perianale Reflex ist schwach oder fehlt gänzlich. Die Blasen-

funktion fehlt, die Blase lässt sich durch den reduzierten Sphinktertonus in der Regel leicht ausdrücken (KORNEGAY 1983). Die Auslösemechanismen für diese Komplikation sind noch nicht vollständig geklärt (GÖDDE u. JAGGY 1993, SUMMERS et al. 1995). Katecholamine, aktiviert durch Hämorrhagie, könnten Auslöser für einen Vasospasmus der intramedullären oder leptomenigialen Gefäße sein, aber dies ist bislang nur eine Hypothese (SUMMERS et al. 1995).

1.5 Diagnostik

Um die Läsion des Rückenmarks zu lokalisieren und eine Aussage zur Prognose des Patienten machen zu können, bedarf es einer ausführlichen Untersuchung. Diese beinhaltet die Anamnese sowie neurologische und weiterführende Untersuchungen (JANSSENS 1990).

1.5.1 Anamnese

Die Anamnese umfasst neben dem Signalement vor allem die Dauer, Art und Ausprägung der neurologischen Defizite. Angaben über frühere Episoden mit Bandscheibenproblemen sind ebenfalls zu erheben. Oft erkennen Besitzer Rückenschmerzen bei ihren Hunden nicht direkt. Fragen nach schleichenden Symptomen, wie z. B. phasenweiser Bewegungsunlust, dem Vermeiden von Treppensteigen, einem hängenden Schwanz oder bei männlichen Tieren Harnabsatz ohne ein Bein zu heben, geben oft Aufschluss (JANSSENS 1990). Andererseits sind manche Tiere sehr schmerzhaft, krümmen den Rücken auf und ziehen den Bauch hoch, sodass fälschlicherweise gastrointestinale Symptome (z. B. Pankreatitis) angenommen werden (KORNEGAY 1983).

Fragen zum akuten Geschehen umfassen den Verlauf der Erkrankung (perakuter/akuter/chronisch progressiv), ggf. Ausfall der Blasenfunktion, Parese oder Paralyse sowie eventuelle Vorbehandlungen (JANSSENS 1990). Anschließend erfolgt eine allgemeine Untersuchung. Hierzu zählen Herz-Kreislaufsystem, Respirationstrakt, Körpertemperatur und die Palpation des Abdomens, um die Füllung der Blase zu ermitteln.

1.5.2 Neurologische Untersuchung

Durch die neurologische Untersuchung kann die Läsion lokalisiert und der Patient einem Schweregrad zugeordnet werden, der wiederum das weitere therapeutische Vorgehen und die Prognose bestimmt.

Die Untersuchung beginnt mit der Vorführung des Hundes. Hierbei achtet der Untersucher auf das Auftreten von Ataxien und/oder hypermetrischen Gangmustern, evtl. ist bereits eine

vornehmlich betroffene Seite festzustellen. Ist der Hund nicht in der Lage zu laufen, wird sein Stehvermögen überprüft. Ein unterstützter Laufversuch, bei kleinen Hunden etwa durch Hochheben an der Schwanzbasis, gibt Rückschlüsse auf eine eventuell verbliebene Restmotorik. Die Propriozeption wird am stehenden Tier untersucht. Hierbei ist zu beachten, dass motorisch unsichere Tiere unter dem Bauch unterstützt werden müssen, um realistische Ergebnisse zu erzeugen.

Zur Lokalisation der Läsion wird eine Druckpalpation der Wirbelsäule durchgeführt. Man beginnt in den vermutlich schmerzlosen Bereichen (caudal der Läsion) und vermeidet so eine Verspannung und Aufregung des Patienten. Die Läsion liegt in der Regel ein bis zwei Segmente vor der ausgelösten Schmerzhaftigkeit (KORNEGAY 1983).

Anschließend erfolgt die Überprüfung der spinalen Reflexe (s. Tab. 1). Ein ein- oder beidseitiger Ausfall eines oder mehrerer Reflexe ermöglicht eine genauere Zuordnung der betroffenen Segmente. Hierbei ist zu beachten, dass es durch das schnellere Wachstum der Wirbelsäule gegenüber dem Rückenmark zu einer Verschiebung zwischen Rückenmarksegment und Wirbelkörper kommt.

Tab. 1: Zusammenhang zwischen spinalen Reflexen, peripheren Nerven, Umschaltstelle im Rückenmark (Rückenmarksegment) und Wirbelkörperhöhe

Spinalreflex	Peripherer Nerv	Rückenmarksegment	Wirbelkörper
Patellarreflex	N. femoralis	L4-L6	L3-L4
Tibialis cran. Reflex	N. tibialis	L6-L7	L4
Achillessehnenreflex	N. tibialis	L7-S1	L4-L5
Flexorreflex	N. ischiadicus	L6-S1	L4-L5
Analreflex	N. pudendus	S1-S3	L5

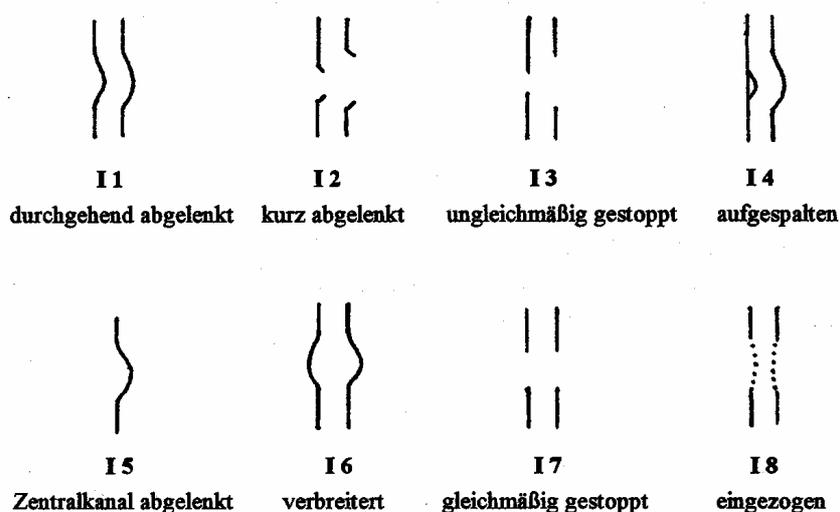
Im Falle eines lateralen Vorfalls ist mitunter die betroffene Seite bestimmbar. SCHULZ et al. (1998) stellten allerdings fest, dass die Ermittlung der betroffenen Seite aufgrund klinischer Untersuchungen die am wenigsten verlässliche Untersuchungsmethode darstellt.

Die neurologischen Defizite ermöglichen eine Einteilung in verschiedene Grade. Diese Grade werden unterschiedlich gewertet. Eine gängige Systematik unterscheidet vier Grade (JANSSENS 1990).

Eine Myelografie sollte nur im Falle einer geplanten Operation angefertigt werden (KORNEGAY 1983, FUNKQUIST 1989). Die Injektion des Kontrastmediums kann entweder cisternal oder lumbar vorgenommen werden, abhängig von dem zu untersuchenden Wirbelabschnitt (KING 1987). Die cisternale Punktion erfolgt im Spatium atlantooccipitale. Obwohl der suboccipitale Subarachnoidalraum weiter als der lumbosacrale ist, bevorzugt FUNKQUIST (1989) Letzteren zur myelografischen Darstellung von thorakolumbalen Bandscheibenvorfällen. Nachdem es bei Kontrastmitteln der ersten Generationen häufig zu schweren Nebenwirkungen bzw. Spätschäden kam, ist bei den heute verwendeten Substanzen bei fachgerechter Anwendung nicht mit Komplikationen zu rechnen (FUNKQUIST 1989).

Der Hund sollte in 4 Ebenen geröntgt werden. Neben einer seitlichen und einer dorsoventralen Aufnahme sollten auch Schrägaufnahmen angefertigt werden, um die Seite des Vorfalls genau lokalisieren zu können. Dabei sollte der Patient jeweils rechts- bzw. linksanliegend um circa 45°gedreht gelagert werden (JEFFERY 1995).

Abb. 5: Schematische Darstellung der v/d-Myelogramme (nach GREVEL 1995)



Im Myelogramm stellt sich der Subarachnoidalraum als zwei parallel verlaufende Linien dar. Abweichungen durch einen Bandscheibenvorfall können sich entweder in Form von Anhebungen einer oder beider Linien, ein- oder beidseitigen Stopps oder als Ausdehnung der Linie darstellen (s. Abb. 5). Chronische Bandscheibenvorfälle weisen meist eine lokalisierte relativ starke Ablenkung der Kontrastmittelsäule auf (GREVEL 1997).

Neben der Röntgenuntersuchung (nativ oder Myelogramm) eignen sich auch die Computer- und die Magnetresonanztomografie zur Darstellung von Bandscheibenvorfällen. Beide Methoden stehen der Veterinärmedizin zunehmend zur Verfügung und eignen sich besonders

aufgrund ihrer geringeren Invasivität (ADAMS 1999). Ein weiterer Vorteil ist die bessere Darstellbarkeit des caudalen Endes des Rückenmarks, z. B. bei der Cauda equina Problematik (de HAAN et al. 1993). Bei der Computertomografie stellt sich vorgefallenes Bandscheibenmaterial als extradurale, heterogene Aufhellung dar, welche mit dem Grad der Mineralisation des Materials zunimmt (OLBY et al. 2000).

1.5.4 Prognose

Die Prognose ist abhängig vom Schweregrad. Während die Prognose bei den Graden 1 bis 3 durch konservative bzw. chirurgische (ab Grad 2) Therapie mit gut zu bezeichnen ist, ist sie für den Grad 4 schlecht. Eine Operation ist dringend anzuraten, sie verbessert die Prognose allerdings nur, wenn sie innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Ausfall des Schmerzempfindens durchgeführt wird (JANSSENS 1990). KORNEGAY (1983) hält auch einen Zeitraum von 48 Stunden noch für akzeptabel.

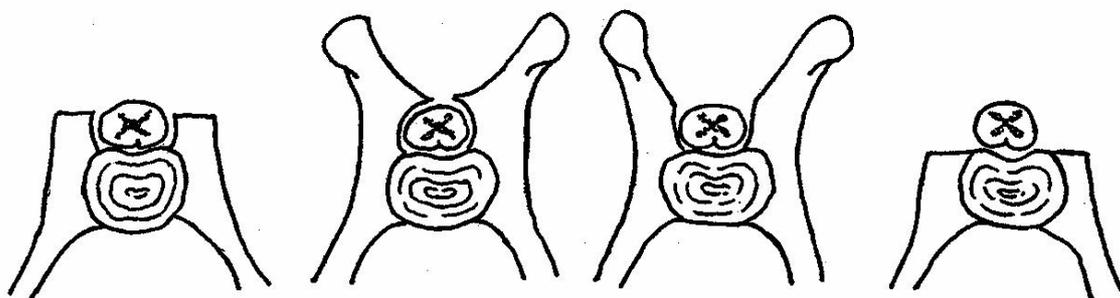
Eine Aussage über das Endresultat eines Bandscheibenvorfalles mit Verlust des Schmerzempfindens kann 10-14 Tage nach dem Trauma gemacht werden. Zeigt der Hund zu diesem Zeitpunkt bereits wieder Schmerzempfinden und Motorik, kann mit einem guten bis exzellenten Wiedererlangen der Funktion gerechnet werden. Hat sich das Schmerzempfinden nach 2-3 Wochen nicht wieder eingestellt, muss die Prognose auf eine vollständige Heilung als minimal bezeichnet werden (FUNKQUIST 1989). KORNEGAY (1983) rät zur Euthanasie, wenn die Tiere innerhalb der ersten drei Wochen keinerlei Fortschritte gemacht haben. Hyperreflexie bei paraplegischen Hintergliedmaßen lässt auf eine massive Schädigung des Rückenmarks schließen und bedeutet eine schlechte Prognose.

2. Grundlagen THERAPIE

2.1 Chirurgische Methoden

Ziel der chirurgischen Maßnahmen ist die Dekompression des Rückenmarks, einschließlich der Entfernung des vorgefallenen Bandscheibenmaterials. Dazu entwickelten sich verschiedene Methoden (GREVEL 1997). Diese unterscheiden sich in erster Linie durch den Umfang der abgetragenen Wirbelanteile (s. Abb. 6 u. 7).

Abb. 6: Schematische Darstellung der verschiedenen Formen der dorsalen Laminektomie (nach FUNKQUIST (1989))

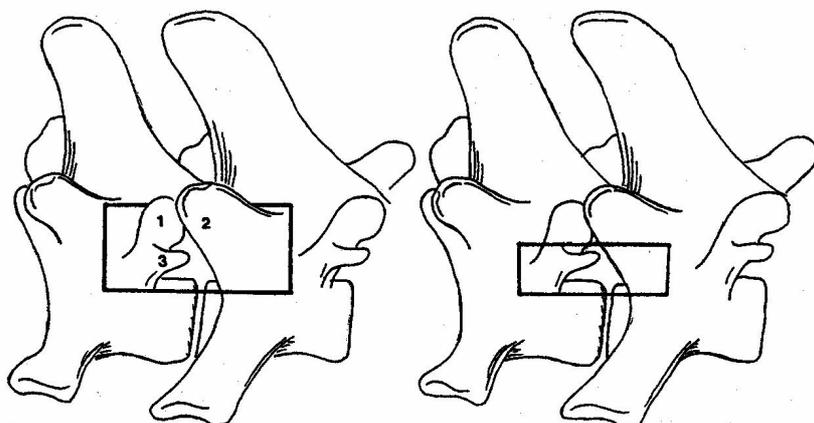


FUNKQUIST-Typ A FUNKQUIST-Typ B mod. Typ B nach Trotter tiefe dorsale Laminektomie

Die von FUNKQUIST (1962) entwickelte dorsale Laminektomie (Funkquist Typ A/B) ermöglicht, ebenso wie die von TROTTER (1975) modifizierte Methode, nur die Entfernung von dorsal und dorsolateral liegendem Bandscheibenmaterial (s. Abb. 6).

HOERLEIN (1952) beschreibt die ventrolaterale Entfernung des Bandscheibenmaterials durch Hemilaminektomie (s. Abb. 7).

Abb. 7: Umfang des Zugangs bei Hemilaminektomie und Foramenotomie



1 Proc. articularis cranialis 2 Proc. articularis caudalis 3 Proc. accessorius

Verglichen mit der Laminektomie lässt sich das Bandscheibenmaterial so besser entfernen, was die Heilungschancen ebenfalls verbessert (Mc KNEE 1992). GAGE u. HOERLEIN (1968) sowie MUIR et al. (1995) erzielten bei dem Vergleich von Hemi- und Laminektomie ebenfalls signifikant bessere Ergebnisse durch Hemilaminektomie. Durch Modifikation der Hemilaminektomie zu einer Mini-Hemilaminektomie oder Foramenotomie wird der Zugang

noch weiter verkleinert (JEFFERY 1988) (s. Abb. 7). OLSEN (1952) beschreibt die Fenestration und Entfernung der Bandscheibe durch einen dorso-lateralen Zugang.

Maßgeblich für den Erfolg der Operation ist die Schonung des Rückenmarks. Die Lamina vertebrae sollte daher mit Fräsern und feinen Hohlmeißelzangen entfernt werden, um das geschwollene Rückenmark möglichst nicht zu komprimieren. Feines Instrumentarium, wie Durahäkchen und Ösen, sind für die Entfernung des vorgefallenen Materials von großem Nutzen (GREVEL 1997).

Die anschließende großzügige Spülung des OP-Gebietes mit normothermen, iso- oder hypertonen Lösungen soll durch die Auswaschung vasoaktiver und inflammatorischer Mediatoren zu einer verbesserten Durchblutung führen (TATOR u. DEECKE 1973, JANSSENS 1991).

Der Nutzen einer Durotomie ist umstritten. Sie soll zu einer Druckentlastung des Rückenmarks führen (TATOR u. DEECKE 1973, JANSSENS 1991), wenn sie innerhalb von einigen Stunden nach dem Trauma vorgenommen wird (MUIR 1995). Andererseits steigt die Gefahr von Verklebungen oder der Verletzung des Rückenmarks. GREVEL (1997) empfiehlt daher die Durotomie nur zur Bestätigung einer Rückenmarksmalazie.

Gerade bei Hunden der niedrigen Erkrankungsgrade sind die Symptome häufig allein auf eine chronische Kompression des Rückenmarks ohne Sekundärschäden zurückzuführen (GREVEL 1997). Oft tritt zunächst eine Verschlechterung der Symptome postoperativ ein, obwohl mit einem besseren Endresultat gegenüber höheren Erkrankungsgraden zu rechnen ist. Die Besitzer sollten auf diese Problematik aufmerksam gemacht werden (GREVEL 1997). MUIR (1995) beobachtete bei 8 % der untersuchten Fälle einen Verlust des Tiefenschmerzes nach der Operation.

Diese Verschlechterungen entstehen durch:

- Sauerstoffmangel im vorgeschädigten Rückenmark infolge der langen Narkose,
- Manipulation des Rückenmarks und operative Traumata,
- Reperfusionsschäden (durch die erhöhte Durchblutung nach Beseitigung der Kompression kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Radikalen und intrazellulärer Ödembildung) (GREVEL 1997).

2.2 Konservative Methoden

Die konservative Therapie empfiehlt sich besonders bei Patienten mit einem neurologischen Status der Grade 1 bis 2 (JANSSENS 1990). Grundlage der konservativen Heilung ist die

absolute Käfigruhe (JANSSENS 1990, JADESON 1961). Als unterstützende Maßnahmen sollten nur eine leichte Massage der Extremitäten sowie die Zuführung von Wärme mittels Rotlichtlampe angewendet werden (JADESON 1961). KORNEGAY (1983) empfiehlt einen einwöchigen stationären Aufenthalt, gefolgt von einer dreiwöchigen Käfighaltung zu Hause und weiteren drei Wochen Leinenzwang. Die Patienten müssen jeden Tag untersucht werden, damit eine eventuelle Verschlechterung des neurologischen Zustandes sofort bemerkt werden kann.

Bei Hunden mit einem schlechteren neurologischen Status, deren Besitzer eine Operation ablehnen, kann eine konservative Therapie versucht werden. Maßgeblich ist hier, neben der absoluten Käfigruhe, die Kontrolle der Blasenfunktion und des Kotabsatzes, die ggf. manuell unterstützt werden müssen.

Physiotherapeutische Maßnahmen empfehlen sich zur postoperativen Unterstützung der Patienten. Bei nicht operierten Hunden sollten sie nicht angewendet werden, da sonst ein Vorfall von weiterem Bandscheibenmaterial provoziert werden kann (JANSSENS 1990). Sie umfassen eine Vielzahl von Möglichkeiten. Durch Zuführung von Wärme soll die Durchblutung erhöht und der Gewebestoffwechsel angeregt werden. Es kommt zum Abbau von Ödemen, zu einer Lockerung der verspannten Muskulatur und damit zu einer Schmerzminderung. Eine entsprechende Wirkung wird auch durch Massagen erreicht. Zusätzlich erhofft man sich einen positiven Effekt auf die gelähmte Muskulatur. Durch das passive Beugen und Strecken der Gliedmaßen wird ebenfalls Wärme erzeugt. Außerdem wird die Muskulatur gestärkt und die Flexibilität der Gelenke bleibt erhalten. Eine aktive Muskelkontraktion durch Auslösen von Reflexen ist sehr gut geeignet, um einer Muskelatrophie vorzubeugen und neuromuskuläre Funktionen zu stimulieren. Stehübungen und unterstützendes Laufen mittels Tragegurt (Schal, Handtuch o. ä.), sowie Laufen im Gestellwagen unterstützen die Reflexaktivität der Hinterbeine und steigern darüber hinaus die Motivation und die allgemeine Kondition der Patienten (JADESON 1961).

JANSSENS (1990) erzielte bei Bandscheibenvorfällen der Grade 1-3 durch Akupunktur mit der chirurgischen Versorgung vergleichbare Ergebnisse. JADESON (1961) empfiehlt die Elektrostimulation und Ultraschallbestrahlung der gelähmten Muskulatur. Auch die Chemonucleolyse ist in der Anwendung bei Hunden experimentell erprobt, hat sich aber wegen der Schwierigkeiten bei der genauen Lokalisierung des Medikamentes nicht durchgesetzt (SCAVELLI u. SCHOEN 1989).

2.3 Medikamentöse Methoden

Eine medikamentöse Therapie unterstützt die konservative Therapie oder wird begleitend prä- oder postoperativ eingesetzt. Sie basiert auf verschiedenen Ansätzen: zum einen auf Therapeutika mit einer direkten Wirkung auf die pathophysiologischen Vorgänge im traumatisierten Rückenmark, zum anderen auf Medikamenten, die das Wohlbefinden der Patienten unterstützen.

Medikamente mit einem direkten Einfluss sollen die Durchblutung verbessern, die Zell- und Zellorganellenmembran vor Lipidperoxidation schützen, Entzündungsreaktionen minimieren und die Regenerationsfähigkeit des Nervengewebes fördern (HULSEBOSCH 2002). Hierzu gehören in erster Linie die Glucocorticoide, die seit langem als das Mittel der Wahl bei der Behandlung von Rückenmarksverletzungen gelten (METZ et al. 1982, SCAVELLI u. SCHOEN 1989, HALL 1992, BRACKEN 2001, COATES 2000). Namentlich sind dies **Methylprednisolonsuccinat, Dexamethason und Prednisolon**.

Methylprednisolonsuccinat (MPSS) gilt in der Humanmedizin als Standard in der Behandlung von akuten Rückenmarktraumata (BRACKEN 2001). Auch in der Veterinärmedizin findet es zunehmend Verwendung.

Der Einsatz des Depotcorticosteroids **Dexamethason** war und ist in der Praxis weit verbreitet (BELLAH 1983, SEIM 1995, OLBY 1999). Dabei weist die Dosierung in der Literatur eine breite Varianz von 0,1-8 mg/kg KGW über einen Zeitraum von 1-10 Tagen auf. Die meisten Autoren verwenden 1-3 mg/kg KGW 2 x tgl. in den ersten 3 Erkrankungstagen (SHORES et al. 1990, THIET 1990, KOPF u. RÖSSEL 1991, GÖDDE u. JAGGY 1993, TASSANIPRELL 1993). Dexamethason kann eine Reihe von schweren Nebenwirkungen verursachen. Hierzu gehören: gastrointestinale Blutungen, Ulzera, Pankreatitis und zumeist tödlich endende Kolonperforationen (DAVIES 1985, BRAUND et al. 1990b, KIWERSKI 1993, NACIMIENTO et al. 1979). Bei längeren Gaben (> einer Woche) können zusätzlich Immunsuppression, Wundheilungsstörungen und iatrogen induzierter Hypo- oder Hyperadrenocortizismus auftreten (SCAVELLI u. SCHOEN 1989). Der therapeutische Nutzen von Dexamethason ist zweifelhaft und konnte in einer experimentellen Studie an Katzen nicht bewiesen werden (HOERLEIN et al. 1983). Aufgrund der Häufung der schweren Nebenwirkungen und der unklaren Effizienz sollte Dexamethason zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen nicht mehr eingesetzt werden (MEINTJES et al. 1996, FISCHER 2000).

Der Einsatz von **Prednisolon** in der Behandlung von Bandscheibenvorfällen ist nicht weit verbreitet, wird aber von einigen Autoren erwähnt. Sein Einsatz beschränkt sich auf geringe neurologische Ausfälle (VANDEVELDE 1992) oder es wird zum Ausschleichen einer Dexamethasontherapie verwendet (KOPF u. RÖSSEL 1991). SHORES et al. (1990) empfehlen eine Initialdosis von 20 mg/kg KGW Prednisolon intravenös, gefolgt von 10 mg/kg KGW zweimalig im Abstand von drei Stunden. Neun Stunden nach Beginn der Therapie soll eine Dauerinfusion mit 2 mg/kg KGW/h für erneut 24 Stunden erfolgen. Dieses Behandlungsregime löste keine Nebenwirkungen aus. Der Nutzen dieser Behandlung wurde nicht durch Kontrollstudien bewiesen.

Da bei der Behandlung mit Glucocorticoiden unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, gibt es Bestrebungen „nicht glucocorticoide“ Steroide zu entwickeln (HALL 1992). Verschiedene dieser **21-Aminosteroide** sind in experimentellen Studien untersucht worden und zeigten zum Teil keine (COATES et al. 1995), zum Teil gute antioxidative Wirkung (BRAUGHLER et al. 1987, HALL et al. 1988). Vor allem das 21-Aminosteroid U74006F, auch als „Tirilazad Mesylate“ bezeichnet, hat in experimentellen Studien eine sehr potente Wirkung als Lipidperoxidationsinhibitor gezeigt (HALL et al. 1988). Außerdem hat es einen positiven Einfluss auf die Rückenmarksdurchblutung (HALL 1988) und das Wiedererlangen der Bewegungsfähigkeit (ANDERSON et al. 1991). In einer klinischen Studie zeigte eine 48-stündige „Tirilazad Mesylate“-Behandlung ähnlich gute Ergebnisse wie eine 24-stündige MPS-Behandlung (BRACKEN et al. 1997).

Weitere Medikamente, die einen therapeutischen Nutzen haben, sind Kalziumkanalblocker, Freie Radikalfänger (Vit. E, Vit. C, Selen, Coenzym Q), ödemabbauende Substanzen (Mannitol) und Stoffe, die auf die Arachnidonsäure-Kaskade (Lipo- und Cyclooxygenase Inhibitoren), die Thrombozyten-Aggregation und die Serotonin-Aktivität einwirken (BRAUND et al. 1990a, JANSSENS 1991).

Kalziumkanalblocker wie z. B. **Nimodipin** verbessern die Durchblutung des Rückenmarks (FEHLING et al. 1989). Die Kalziumkonzentration ist abhängig von der Natriumkonzentration in den Axonen. Daher werden auch Natriumkanalblocker wie **Mexiletin** experimentell zur Behandlung von ZNS-Schädigungen untersucht (STYS u. LESIUK 1996). Darüber hinaus wirkt Mexiletin ähnlich wie das MPSS als Antioxidant. Eine Dosis von 50 mg/kg zeigte eine signifikante Senkung der Lipidoxidation und somit einen Schutz des Rückenmarkgewebes nach experimenteller Schädigung (KAPTANOGLU et al. 1999).

Vit. E und **Selen** können die Lipidperoxidation eines experimentellen Rückenmarktraumas reduzieren. Um eine therapeutische Konzentration zu erreichen, mussten die Tiere allerdings fünf Tage vorbehandelt werden (ANDERSON et al. 1985).

Experimentell konnte durch die Behandlung mit **Mannitol** eine Hemmung der eisen-induzierten Lipidperoxidation festgestellt werden (ANDERSON u. MEANS 1985). Eine andere Studie zeigte, dass Mannitol, 18 Stunden nach einem Trauma verabreicht, zu einer Abschwellung des Rückenmarködems führt (PARKER et al. 1973). Daher empfehlen verschiedene Autoren eine Infusion mit Mannitol (2 g/kg KGW als 20 %-Lösung) zur Behandlung von Bandscheibenvorfällen (GÖDDE u. JAGGY 1993, TASSANI-PRELL 1993).

Eine Vielzahl von Medikamenten wird auf ihre Fähigkeit geprüft, die Wirkung von MPSS zu unterstützen oder an anderen Punkten der komplexen Pathogenese einzugreifen. Zu diesen gehören u. a. alpha-MSH (LANKHORST et al. 2000), Mexiletin (KAPTANOGLU et al. 1999), Cyclosporin-A (DIAZ-RUIZ et al. 2000), Bupivacain (GLASSER et al. 1993) und Riluzole (MU 2000) (vgl. Kapitel B 3.3).

Alpha-MSH (Melanotropin) hat eine neuroprotektive Wirkung. Es wirkt sich positiv auf die axonale Regeneration aus und fördert die Kompensation traumatisch bedingter zentralnervöser Schädigungen (LANKHORST 2000). Wachstumshormone bzw. Derivate dieser Substanzen sollen zu einer besseren Regeneration der betroffenen Gewebe führen (OLBY 1999).

Cyclosporin A zeigt neben den immunsuppressiven Eigenschaften auch die Fähigkeit, die neurale Regeneration zu fördern (DIAZ-RUIZ et al. 1999) und die Lipidperoxidation zu hemmen (PALLADINI et al. 1996). Im Vergleich zu hoch dosiertem MPSS zeigt Cyclosporin A schon bei niedriger Dosis eine bessere Wirkung (DIAZ-RUIZ et al. 2000).

Bupivacain greift als ein langwirkendes Lokalanästhetikum nicht direkt in die Pathogenese der Bandscheibensymptomatik ein. Es zeigt aber, in Kombination mit MPSS perioperativ angewendet, eine signifikante Besserung des Wohlbefindens der humanen Patienten nach der Operation (GLASSER 1993).

Riluzole hemmt die Glutamatfreisetzung, was die Permeabilität der Zellmembran für Kalziumionen erhöht. In Kombination mit MPSS (30 mg/kg) zeigte es in einer experimentellen Studie an Ratten die besten Ergebnisse gegenüber der Kontrollgruppe und den Gruppen, die jeweils nur eine der beiden Substanzen erhalten hatten (MU et al. 2000).

Zu den Therapeutika, die das Wohlbefinden des Patienten verbessern und Begleiterscheinungen mindern sollen, gehören Laxantien, Antispasmatika, Analgetika und Barbiturate.

Laxantien, wie z. B. **Lactulose** oder **Flohsamen (Mucofalk)** sollten nur bei Bedarf und vorsichtig dosiert verwendet werden.

Zur Behandlung einer Retentionsblase bei paretischen oder paralytischen Patienten empfehlen GÖDDE und JAGGY (1993) eine Kombination aus **Betanecholchlorid** 3 x tgl. 5-25 mg/kg KGW und **Phenoxybenzamin** 0,5 mg/kg KGW. Ersteres stimuliert den Detrusor vesicae, während Letzteres zur Relaxation des Spincter urethrae externus führt. Diese Medikamente sollten immer kombiniert verwendet werden. **Diazepam** (2-10 mg/kg KGW 3 x tgl.), **Tetra-zepam** (1 mg/kg KGW 1 x tgl.) oder **Dantrolen** (1-5 mg/kg KGW 4 x tgl.) können ebenfalls bei schwer ausdrückbaren Harnblasen mit Muskelhypertonus verwendet werden (THIET 1990, WHEELER u. NICHOLLES 1994). FISCHER (2000) schlägt eine Kombination aus Käfigruhe, Muskelrelaxation (**Methocarbamol** 3 x tgl. 20-40 mg/kg KGW) und Sedation (**Diazepam** 3 x tgl. 0,25-0,5 mg/kg KGW) vor. SCAVELLI und SCHOEN (1989) empfehlen diese Medikamente bei schweren Muskelspasmen.

Mehrere Autoren (KORNEGAY 1983, FUNKQUIST 1989, BRAUND et al. 1990b) sprechen sich gegen den Einsatz von Analgetika und Muskelrelaxantien aus. Hunde mit einem Bandscheibenvorfall bevorzugen eine bestimmte Sitzposition mit gebeugtem Rücken, die zu einer Entlastung des Rückenmarks führt (FUNKQUIST 1989). Diese muskuläre Unterstützung wird durch die oben genannten Medikamente unterbunden, so wird verhindert, dass der Hund das Rückenmark durch seine Körperhaltung schützt. Ferner neigen schmerzfreie Hund zu übermäßiger Bewegung, was zu einem weiteren Vorfall von Bandscheibenmaterial führen kann (FUNKQUIST 1989).

Als Schleimhautschutz des gastrointestinalen Systems bei einer Behandlung mit Glucocorticoiden werden die H₂-Blocker **Cimetidin** (5-10 mg/kg KGW alle 6 Std.) oder **Ranitidin** (1-4 mg/kg KGW alle 12 Std.) empfohlen (SCAVELLI u. SCHOEN 1989, WHEELER u. NICHOLLES 1994).

Misoprostol (5 µg/kg KGW 3 x tgl.), ein synthetisches PGE-Analog, verhinderte das Auftreten von Magenblutungen nach MPSS-Gabe bei Hunden nicht (FISCHER 2000). Als schleimhautabdeckende Substanz kann **Sucralfat** (15 mg/kg KGW alle 6 Std.) verwendet werden (WHEELER u. NICHOLLES 1994).

3. Grundlagen Methylprednisolonsuccinat (MPSS)

3.1 Pharmakologie

Glucocorticoide sind eine Gruppe allgemein wirkender Hormone, die aus Pregnenolon in der Nebennierenrinde gebildet werden (MUTSCHLER 1998). Sie gehören zu den Corticosteroiden, die sich aus dem Steroidskelett ableiten und je nach Wirkungsqualität mineralocorticoide oder glucocorticoide Eigenschaften zeigen (UNGEMACH 1994). Dabei wird die mineralocorticoide Wirkung durch die Hydroxylgruppe in Position 21 hervorgerufen, während die Hydroxylgruppen in 17 α - und 11 β -Position die glucocorticoide Wirkung erhöhen. Zu den Glucocorticoiden zählen: Cortisol, Cortison und Corticosteron (MUTSCHLER 1998). Den größten Anteil der endogenen Glucocorticoide bildet das Cortisol, während Cortison und Corticosteron tierartlich unterschiedlich in wechselnden Anteilen vorkommen (UNGEMACH 1994). Durch die mineralocorticoide Komponente wird der Elektrolyt- und Flüssigkeitshaushalt reguliert. Die mineralocorticoide Wirkung von Cortisol ist allerdings 3000-fach schwächer als die des Hauptmineralocorticoids Aldosteron. Die Hauptwirkung der Glucocorticoide liegt im Glukose-, Protein- und Kalziumstoffwechsel sowie in der Entzündungshemmung (UNGEMACH 1994).

Glucocorticoide, natürliche wie synthetische, wirken antiinflammatorisch, antiallergisch, antiexsudativ, antiproliferativ und immunsuppressiv. Sie erhöhen die Konzentration von Glucose, freien Aminosäuren und freien Fettsäuren im Blut. In Muskulatur (Proteinabbau), Knochen (Kollagenverlust) und Fettgewebe (Lipolyse) wirken sie katabol, während sie in der Leber anabol wirken (UNGEMACH 1994).

Die Synthese von endogenen Glucocorticoiden wird durch einen hypothalamischen (CRF (Corticotropin releasing factor)) und hypophysären (ACTH (Corticotropin))-Regelkreis gesteuert. Dieser wird durch einen zweiphasigen negativen Rückkopplungsmechanismus reguliert. In der schnellen Phase wird durch das Anfluten von Cortisol wahrscheinlich eine direkte Hemmung des CRF und ACTH bewirkt, während in der verzögerten Phase die Synthese von ACTH gehemmt wird (OETTEL 1996). Dabei unterliegt die Cortisolsynthese einem circadianen Rhythmus, der beim Hund morgens zu Maximalwerten führt. Der Hypophysenvorderlappen (Syntheseort des ACTH) und die Nebennierenrinde sind zu dieser Zeit am empfindlichsten. Währenddessen ist das übergeordnete Zentrum des negativen Rückkopplungsmechanismus zum Sekretionstiefpunkt am empfindlichsten. Dies sollte bei einer Dauertherapie mit Corticosteroiden berücksichtigt werden (OETTEL 1996).

Die Wirkung von Glucocorticoiden ist nicht kausal, sondern symptomatisch. Glucocorticoide gelangen durch Diffusion in die Zelle. Ein aktiver Transport wird diskutiert, konnte aber bislang nicht bewiesen werden (MUTSCHLER 1998). Die Hauptwirkung der Glucocorticoide beruht auf der Fähigkeit, die Proteinsynthese der Zellen zu beeinflussen. Nach Eintritt des Corticoids in die Zelle bildet sich ein Corticoid-Rezeptorkomplex, der in den Zellkern gelangt und dort eine Derepression der DNA bewirkt. Durch die folgende Bildung von mRNA kommt es zu einer gesteigerten Synthese regulatorischer Proteine. Zu ihnen gehören Lipocortin und Vasocortin. Lipocortin hemmt die Aktivität der Phospholipase A2 und greift dadurch in die Arachidonsäurekaskade ein, während Vasocortin die Histaminfreisetzung aus den Mastzellen hemmt (ESTLER 1994). In hohen Konzentrationen hemmen Glucocorticoide die Synthese von Lymphokinen (Interleukin-1) (OETTEL 1996).

Eine weitere herausragende Wirkung von Glucocorticoiden ist ihre membranstabilisierende Eigenschaft. Die Peroxidation von Zellwänden und Membranen von Zellorganellen wird gehemmt. So wird die Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und basophilen Granulozyten sowie lysosomaler Enzyme verhindert. Diese Wirkung erklärt sich folgendermaßen: Die Zellmembran besteht aus einer Lipid-Doppelschicht sowie aus Proteinen und oberflächlichen Mucopolysacchariden. Die polaren bzw. hydrophilen Enden der Lipide sind in Richtung der Außenflächen der Zellmembran angeordnet, während die hydrophoben Enden, die aus langen, z. T. mehrfach ungesättigten Fettsäuren bestehen, zueinander gerichtet sind. So entsteht eine hydrophobe Mittelzone. Da diese langen Enden alle eine „cis-Konfiguration“ aufweisen (ein 123°-Winkel der Kette), entstehen Lücken in der Zellmembran. In diesen „Bogengängen“ können Proteine durch Ionenkräfte und Hydrophobie mit den Membranlipiden interagieren. Entsprechend ihrer Ladung ordnen sie sich in der Membran an. Neurologische Gewebe und die Membran von Zellorganellen sind besonders reich an mehrfach ungesättigten Fettsäuren (DEMOPOULOS et al. 1972). Glucocorticoide haben die Eigenschaft, sich zwischen den freien Radikalen in der Zellmembran anzulagern und so „Verbindungsbrücken“ zu schaffen. Die Membran ist so vor der Peroxidation geschützt. Ist die Peroxidation allerdings bereits ausgelöst, können Glucocorticoide die Zellintegrität nicht wiederherstellen (DEMOPOULOS et al. 1972, METZ et al. 1982).

Aufgrund kurzer Halbwertszeiten und der mineralocorticoiden Nebenwirkungen sind Cortisol, Cortison und Corticosteron für eine therapeutische Nutzung ungeeignet. Dagegen ermöglichen synthetisch hergestellte Derivate, wie z. B. Prednisolon, Dexamethason und Methylprednisolon eine gezielte Nutzung der glucocorticoiden Eigenschaften durch Minimierung

der mineralocorticoiden Wirkung (MUTSCHLER 1998). Zusätzlich werden durch Veresterungen oder durch die Herstellung kristalliner Suspensionen die Darreichungsmöglichkeiten und die Verfügbarkeit der Glucocorticoide beeinflusst. Während freie unveresterte Glucocorticoide in Wasser nicht und in anderen Lösungsmitteln nur schwer löslich sind, kann durch die Veresterung mit Säuren die Löslichkeit verbessert oder ein Depoteffekt erzielt werden (UNGEMACH 1994).

Bei der synthetischen Herstellung von Glucocorticoiden bleibt das Steroidskelett als Grundgerüst erhalten. Durch die Einführung einer Doppelbindung zwischen C1 und C2, durch mikrobiologische Dehydrierung, entsteht Prednisolon, welches eine vierfach höhere antiphlogistische Wirkung aufweist. Durch Fluor an C9 α entsteht Dexamethason, welches eine 30-fach stärkere glucocorticoide Wirkung aufweist als Cortisol. Es ist kaum noch mineralocorticoid wirksam. Durch die Einführung einer Methylgruppe an C6 α entsteht Methylprednisolon, welches eine fünffach höhere antiphlogistische Wirkung gegenüber Cortisol aufweist, während es quasi keine relative mineralocorticoide Wirkung mehr besitzt (MUTSCHLER 1998). Um Methylprednisolon als wasserlösliche Injektionslösung verfügbar zu machen, wurde es mit Hemisuccinat verestert. Das so entstandene Methylprednisolonsuccinat eignet sich zur intravenösen und intramuskulären Applikation und zeichnet sich durch einen besonders schnellen Wirkeintritt aus (UNGEMACH 1994).

Bei dauerhafter Applikation von Corticosteroiden treten Nebenwirkungen auf, von denen, neben der hohen Immunsuppression, Wundheilungsstörungen, gastrointestinale Blutungen und Ulzera, insbesondere das Cushing-Syndrom und die Manifestation einer latenten Diabetes gefürchtet sind (OETTEL 1996). Weniger schwerwiegend, aber dennoch zu berücksichtigen sind die mineralocorticoiden Nebenwirkungen, wie Ödembildung infolge von Natrium- und Wasserretention, Hypokaliämie mit reduzierter Herzglykosidtoleranz und Hypertonie. Diese sind bei den synthetischen Varianten, v.a. den fluorierten, zu vernachlässigen (UNGEMACH 1994).

3.2 Pharmakologisches Problem

Zur intravenösen Anwendung wird Methylprednisolon (MPS) in Form seines wasserlöslichen Derivates Methylprednisolonsuccinat (MPSS) verwendet. MPSS wird in der Leber zu MPS hydrolysiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 42 %. Dies liegt zum einen an der Elimination von MPSS außerhalb der Leber und zum anderen im Single-pass-Mechanismus, d. h., dass das in der Leber gebildete MPS direkt ausgeschieden wird. Im Gegensatz zu dem Blut anderer

Tierarten wird MPSS im Hundeblut nicht hydrolysiert. Dadurch ist die systemische Verfügbarkeit von der Leberdurchblutung abhängig (TOUTAIN 1986).

Schon drei Stunden nach der Injektion ist MPSS im Hundeblut nicht mehr nachzuweisen. Gleichzeitig nimmt die Konzentration von MPS schnell zu und erreicht nach 8-15 Minuten ihr Maximum. Die Plasma-Halbwertszeit von MPS beträgt bei Hunden etwa 1,99 Stunden (TOUTAIN 1986).

Der Nutzen von MPSS ist im höchsten Maße vom Zeitpunkt der Applikation abhängig, denn weder die durch die Sekundärschäden induzierte Lipidperoxidation noch die progressive Ischämie ist reversibel (HALL 1992). Für die Humanmedizin wurde der Nachweis erbracht, dass MPSS, innerhalb von acht Stunden nach einem Trauma gegeben, zu einer Hemmung der Lipidperoxidation an den Spinalengeweben führt (BRAUGHLER u. HALL 1982, BRACKEN et al. 1990). BRACKEN et al. (1997) grenzen den Zeitraum sogar noch weiter ein und empfehlen einen Behandlungsbeginn in den ersten drei Stunden nach dem Trauma. Bei einer Applikation mehr als acht Stunden nach dem Trauma kommt es sogar zu signifikant schlechteren Ergebnissen (BRACKEN u. HOLFORD 1993).

BRAUGHLER und HALL (1983) zeigten in einer experimentellen Studie an Katzen, dass sich innerhalb von fünf Minuten dreimal mehr MPS im verletzten als im unverletzten Rückenmarkssegment anreichert. Dieser Effekt stellte sich allerdings nur ein, wenn die Applikation weniger als eine Stunde nach dem Trauma erfolgte. Bereits eine Stunde nach dem Trauma fiel die MPS-Aufnahme im verletzten Rückenmark stark ab. Dies mag zum einen in der fortgeschrittenen Zerstörung des Gewebes durch die Lipidperoxidation liegen, zum anderen aber auch in der progressiven Mangel durchblutung begründet sein (HALL 1992). Die Elimination erfolgt in den ersten 1-2 Stunden in einer schnellen Phase und dann in einer langsameren Rate. Der MPS-Gehalt in den verletzten Rückenmarkssegmenten lag auch acht Stunden nach dem Trauma noch höher als im unverletzten Rückenmark (BRAUGHLER u. HALL 1983).

Das Zeitfenster für die Applikation von MPSS könnte allerdings noch kleiner sein. YOON et al. (1999) wiesen bei einer Studie an Ratten mit verschiedenen Intervallen für die MPSS-Applikation nach experimenteller Schädigung des Rückenmarks mit dem Schweregrad 3 schon signifikante Unterschiede zwischen der Applikation zehn Minuten post op. zu 30 Minuten post op. nach. Beginn die MPSS-Behandlung 30 Minuten nach der Operation, fanden sich

24 Stunden später, bezogen auf das Ausmaß der Rückenmarksschädigung, keine Unterschiede mehr zur Kontrollgruppe.

Doch die Wirkung von MPSS ist nicht nur vom Zeitpunkt der Applikation sondern, auch von der Dosis abhängig. Die optimale Dosis liegt bei 15-30 mg/kg KGW (HALL u. BRAUGHLER 1982a), während eine Dosierung von 60 mg/kg KGW keine positiven Effekte mehr aufwies (HALL u. BRAUGHLER 1982a) und eine Dosis von 90 mg/kg KGW sogar zu einer gesteigerten Lipidperoxidation führte (BRAUGHLER u. HALL 1982). Die hoch dosierte Gabe von MPSS mehr als acht Stunden nach einem Trauma soll zu einer Verschlimmerung der Nekrose der neuralen Zellen führen und das Aussprossen der Axone hemmen (YOUNG 1993). MPS bewirkt eine Umkehr der intrazellulären Kalziumakkumulation (YOUNG u. FLAMM 1982). Eine zu schnelle Erhöhung des extrazellulären Kalziums führt aber zu einer Gefährdung der Zellen, die das Initialtrauma überstanden haben (vgl. Kapitel B 1.4). Dadurch erklärt sich YOUNG (1993) den paradoxen Effekt einer sehr hohen MPSS-Dosis. HALL (1992) vermutet, dass sehr hohe MPS-Konzentrationen zu einer Membranstabilität führen, andererseits bedarf es einer bestimmten Gewebekonzentration, um die Lipidperoxidation zu hemmen.

BRACKEN et al. (1990) publizierten in ihrer Studie (NASCIS II) ein Behandlungsregime, das eine Initialdosis von 30 mg/kg KGW MPSS, gefolgt von einer MPSS-Dauerinfusion mit 5,4 mg/kg KGW/h für 24-48 Stunden vorsieht. Dieses Dosierungsschema wird seitdem von vielen Autoren als Standard angesehen (FISCHER 2000, QIAN et al. 2000, MOLANO et al. 2002).

QIAN et al. (2000) vermuten, dass es durch das 24- bzw. 48-stündige Therapieprotokoll zu einer schädlichen Kumulation von MPS kommen kann. Bei dem von BRACKEN et al. (1990) vorgeschlagenen Regime kumulieren die Dosen in 48 Stunden für einen durchschnittlichen Menschen zu 21,69 g MPS. Dies kann eine akute glucocorticoidassoziierte Myopathie auslösen. Durch die entzündungshemmenden Eigenschaften und der durch Glucocorticoide ausgelösten Immunsuppression vermutet HALL (1992), dass die physiologischen „Aufräumarbeiten“ behindert werden. Inwieweit dies für die Heilung von Nutzen oder Schaden ist, ist noch nicht abschließend beantwortet (POPOVICH u. JONES 2003).

YOUNG (1993) lehnt aufgrund der paradoxen Eigenschaften von hoch dosiertem MPSS ein standardisiertes Behandlungsregime ab und fordert eine individuelle Dosierung für den jeweiligen Patienten, abhängig vom Schweregrad der Schädigung. HALL und BRAUGHLER

(1982) zeigten, dass auch eine einmalige Verabreichung von MPSS wirksam ist. Allerdings hat MPS bei der Katze nur eine Halbwertszeit von etwa drei Stunden (BRAUGHLER u. HALL 1983), sodass zur Aufrechterhaltung des Wirkspiegels Wiederholungen der Applikation oder eine Dauerinfusion angezeigt sind (HALL u. BRAUGHLER 1982b).

Aufgrund dieser Problematik wird der Einsatz von MPSS kontrovers diskutiert. GALANDIUK (1993) ermittelte in seiner Studie einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt für Patienten, die MPSS erhalten hatten. Während GLASSER et al. (1993) in einer klinischen Studie am Menschen zeigten, dass eine Kombination aus perioperativer MPSS und Methylprednisolonacetat (Depo-Medrol®), kombiniert mit einer lokalen Applikation von Bupivacain, den Krankenhausaufenthalt und die postoperativ notwendige Analgesie signifikant verringerte. MOLANO et al. (2002) wiesen in einer retrospektiven humanmedizinischen Studie nach, dass ein doppelter MPSS Einsatz (nach dem Trauma und erneut vor der Operation) das Risiko für schwerwiegende und vermehrt auftretende Nebenwirkungen mit zum Teil tödlichem Ausgang signifikant erhöhte.

ROHRER et al. (1999) zeigten an einer Studie mit Hunden und einem hoch dosierten Behandlungsregime (gemäß NASCIS II u. III), dass alle Probanden ausgedehnte Magenschleimhautblutungen aufwiesen. FISCHER (2000) kam in einer ähnlichen Studie zu gleichen Ergebnissen, die sich auch durch die gleichzeitige Gabe von Misoprostol nicht besserten. Auch bei BOAG et al. (2001) zeigte die MPSS-Gruppe trotz Schleimhautprotektantien eine erhöhte Anzahl von gastrointestinalen Komplikationen.

Verschiedene Studien vergleichen die Wirkung von MPSS mit anderen Substanzen, um eine wirksame Kombination oder Alternative zu finden (vgl. auch Kapitel B 2.2.3).

MU et al. (2000) verglichen die Heilungsergebnisse von Riluzole und MPSS als kombinierte Therapie bei experimentell erzeugten Rückenmarkstraumata gegenüber der Therapie mit den Einzelsubstanzen. Im Vergleich zu den Einzelsubstanzen und einer Kontrollgruppe erzielte die Kombination signifikant bessere Ergebnisse gemessen an der wiedererlangten motorischen Funktion. Bezogen auf die Myelinisierung fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

KAPTANOGLU et al. (1999) verglichen die Wirkung von Mexiletin und MPSS in Kombination und in verschiedenen Dosierungen bezogen auf ihre Eigenschaften zur Hemmung der Lipidoxidation und zum Schutz des Rückenmarkgewebes. Die MPSS- und die Mexiletin-Gruppe, die 1 mg/kg KGW bekam, wiesen geringere Gewebeerstörungen als die anderen

Gruppen auf. Dieses Ergebnis wurde allerdings von der Mexiletin Gruppe die 50 mg/kg KGW bekam übertroffen.

DIAZ-RUIZ et al. (2000) verglichen die Wirkung von Cyclosporin-A, einem Immunsuppressivum, mit MPSS bzw. der Kombination von beiden. Cyclosporin-A soll, neben seinen membranschützenden Eigenschaften durch Verhinderung der Lipidoxidation, außerdem die neurale Regeneration fördern. Die Lipidoxidation wurde in allen drei Gruppen um 58-70 % gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt. Signifikante Unterschiede untereinander oder gar eine Summation der positiven Effekte bei Kombination der Präparate ergaben sich nicht. In einem zweiten Versuch wurde die Überlebensrate der Versuchstiere nach 15 Tagen überprüft. Aus den Gruppen mit MPSS und der MPSS/Cyclosporin-A-Kombination starben signifikant mehr Tiere, vornehmlich an Pneumonien und ähnlichen Infekten, als aus der Kontrollgruppe und der Gruppe, die nur Cyclosporin-A erhalten hatten.

LANKHORST et al. (2000) wollten mögliche synergetische Effekte von MPS in der Kombination mit alpha-MSH aufzeigen. Die subkutane oder intrathecale Applikation von alpha-MSH wirkt sich positiv auf die axonale Regeneration und die neurologische Funktion aus. Signifikante Unterschiede fanden sich nur bei der alpha-MSH-Gruppe, während die MPSS- und die Kombinationsgruppe zwar eine positive Tendenz aufwiesen, die jedoch nicht statistisch relevant war.

Obwohl sich z. T. positive Effekte zeigten, wurde bislang keines dieser Medikamente einer Doppelblindstudie unter klinischen Bedingungen unterzogen.

3.3 Hypothese der Wirkung

Glucocorticoide werden schon seit den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts in der Behandlung von Bandscheibenvorfällen genutzt. Sie gelten bis heute als das Mittel der Wahl in der Behandlung von traumatisch bedingten Rückenmarksschädigungen (BRACKEN 2001). Ihr Einsatz basiert auf den Überlegungen, dass sie:

- die Zellmembranen vor der Lipidperoxidation durch Freie Radikale schützen (HALL u. BRAUGHLER 1982a, HALL u. WOLF 1986, BRACKEN et al. 1992),
- die Durchblutung des Rückenmarks steigern (ANDERSON et al. 1982, YOUNG u. FLAMM 1982),
- die neurale Erregbarkeit und Reizweiterleitung erleichtern (BRAUGHLER u. HALL 1982, YOUNG u. FLAMM 1982) und
- die Ausbildung von Ödemen unterdrücken (LEWIN et al. 1972, OLBY 1999).

Es sind verschiedene Hypothesen vorgeschlagen worden, die versuchen den Einfluss von Glucocorticoiden auf das Nervengewebe zu erklären. Dennoch sind die zugrunde liegenden Mechanismen noch nicht vollständig geklärt (LANKHORST et al. 2000).

Der Hauptnutzen von MPS scheint im Schutz der Membranen vor Lipidperoxidation (DEMOPOULOS et al. 1972), in der Hemmung der Arachidonsäurekaskade (LIU et al. 2001) und in der Steigerung des Blutflusses (YOUNG u. FLAMM 1982) zu liegen. Diese drei Vorgänge führen zu den anderen positiven Effekten.

Bereits fünf Minuten nach einem Trauma kann Lipidperoxidation im Rückenmark nachgewiesen werden. Messungen von Stoffwechselprodukten der Lipidperoxidation haben gezeigt, dass MPS in einer Dosierung von 30 mg/kg KGW eine Stunde nach der Applikation zu einer signifikanten Hemmung derselben führt (BRAUGHLER u. HALL 1982). Durch die Einlagerung von Glucocorticoiden in die Bogengänge der Zellmembran wird diese stabilisiert und vor Lipidperoxidation geschützt (DEMOPOULOS et al. 1972). Auch YOON et al. (1999) schließen aus ihren Untersuchungen, dass MPS die Integrität und Funktion der Zellmembran schützt. Dadurch wird der Kalzium-Einstrom in die Zelle und die Freisetzung von Lysosomen verhindert, sodass die Zellen vor einer Zerstörung geschützt sind.

MPS bewirkt eine Hemmung der Arachidonsäurekaskade und somit eine geringere Produktion von vasokonstriktiv wirkendem Prostaglandin und Thromboxan (ANDERSON et al. 1985). Dies könnte durch die indirekte Hemmung der Phospholipase und die daraus resultierende Hemmung der Arachidonsäurekaskade hervorgerufen werden (LIU et al. 2001). HALL (1992) hält diesen Effekt aber nicht für ausschlaggebend. Da der positive Effekt von MPS dosisabhängig ist, hält er die antioxidative Wirkung von MPS in hohen Konzentrationen für wichtiger. Eine reine Rezeptorenaktivierung müsste auch durch geringere Dosen ausgelöst werden. Durch die „Neutralisation“ der Freien Radikale wird eine Ausweitung der Lipidperoxidation verhindert. Dadurch steht der Arachidonsäurekaskade weniger Substrat zur Verfügung (HALL u. BRAUGHLER 1982a). Diese Theorie sieht er durch die antioxidative Wirkung von Vitamin E und Selen (ANDERSON et al. 1985) sowie dem „nicht-glucocorticoiden“ Steroid U-74006F (tirilazad mesylate) (BRAUGHLER et al. 1988) bestätigt, das ebenfalls zu einer Verminderung von Arachidonsäure und ihren Produkten führt.

Der schnelle positive Effekt von MPS auf die spinale Durchblutung innerhalb von Minuten (ANDERSON et al. 1982, YOUNG u. FLAMM 1982) lässt sich jedoch nicht allein durch die Hemmung der Prostaglandin- und Thromboxan-Synthese erklären (YOUNG u. FLAMM

1982). Die Existenz eines „Glucocorticoid-Rezeptors“ an den spinalen Gefäßen, der zu einer lokalen Vasodilatation führt, ist nicht ausgeschlossen (YOUNG u. FLAMM 1982). Hoch dosiertes MPS könnte auch eine direkte oder indirekte Blockade der sympathischen paravertebralen Ganglien bewirken. Eine chirurgische Durchtrennung der Ganglien und hoch dosierte Steroide schützen das verletzte Rückenmark im gleichen Maße vor Blutdruckabfall und erhalten das Aktionspotenzial (YOUNG et al. 1980a).

YOUNG und FLAMM (1982) führen die positiven Effekte einer MPS-Therapie vor allem auf die schnelle Beeinflussung des Blutdruckes und erst sekundär auf den Ausgleich des Kalziumgehaltes zurück. Eine Verbesserung der Durchblutung führt zu einem schnelleren Abtransport der Stoffwechselprodukte und Freien Radikalen, ferner werden die Sauerstoffversorgung und der Elektrolythaushalt verbessert. Der extrazelluläre Kalziumgehalt regeneriert sich innerhalb der ersten Stunde nach dem Trauma und fällt dann bei den unbehandelten Tieren erneut ab. Durch eine Behandlung mit 30 mg/kg KGW MPS bleibt der extrazelluläre Kalziumgehalt stabil und es können wieder Aktionspotenziale nachgewiesen werden (YOUNG u. FLAMM 1982).

CLENDON et al. (1978) zeigten, dass es nach einer Quetschung des Rückenmarks zu einem schnellen Abfall der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ kommt und vermuteten, dass das Enzym durch die Lipidperoxidation zerstört wird. Durch die Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ scheint es zu einem Abfall des Membranpotenzials und somit zur Störung der Reizweiterleitung zu kommen (KOBRIE 1975). MPS fördert in vitro die Aktivität der $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ (BRAUGHLER u. HALL 1982). Ob dies durch eine direkte Beeinflussung des Enzyms oder indirekt durch die Hemmung der Lipidperoxidation geschieht, ist noch nicht geklärt. Durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ wird das Ruhepotenzial aufrechterhalten und so eine Reizweiterleitung ermöglicht. Darüber hinaus bewirkt MPS eine Hyperpolarisation des Ruhepotenzials der alpha-Motoneuronen (BRAUGHLER u. HALL 1982).

LEWIN et al. (1972) konnten ihre Arbeitshypothese, dass Glucocorticoide die Ödematisierung des Rückenmarks hemmen, nicht beweisen. Auch andere Studien konnten keinen Einfluss von MPS auf den Wassergehalt (Ödem) des Rückenmarks feststellen (FAROOQUE et al. 1994, YOON et al. 1999).

Durch seine Wirkung als Radikalfänger gibt es für den Einsatz von MPSS zwei unterschiedliche Ansätze:

Zum einen den therapeutischen Nutzen zur Eindämmung der durch den Bandscheibenvorfall hervorgerufenen Schädigungen. Der Einsatz von MPSS ist allerdings durch ein Zeitfenster limitiert, welches in der tierärztlichen Praxis nur schwer einzuhalten ist (vgl. Kapitel B 3.3), denn nur selten lässt sich der Zeitpunkt des Traumas bzw. des Bandscheibenvorfalles genau bestimmen und noch seltener werden die Patienten innerhalb der vorgegebenen acht Stunden bzw. 30 Minuten in der Klinik vorgestellt. Zudem sind viele Tiere bereits mit Corticosteroiden, NSAID und anderen Medikamenten vorbehandelt (OLBY 1999). In der Humanmedizin wird MPSS vor allem bei der Behandlung von Rückenmarksschädigungen nach Wirbelsäulenverletzungen wie z. B. nach Stürzen oder Autounfällen eingesetzt, bei denen ein Notarzt meist schon nach kurzer Zeit vor Ort ist (OLBY 1999).

Zum anderen kann man MPSS aber auch prophylaktisch einsetzen. Durch die Operation wird das vorgeschädigte Rückenmark erneut manipuliert. Um Schädigungen, die durch diese Manipulation gesetzt werden, vorzubeugen, wird MPSS präoperativ appliziert (COUGHLAN 1993, MOLANO et al. 2002). Dieser Nutzen ist für die Tiermedizin durch die bereits oben erwähnten Umstände der bedeutsamere.