

## 5 DISKUSSION

Bei der Auswertung der MRT-Untersuchung von insgesamt 109 Hunden, darunter 77 Cavalier King Charles Spaniel, sowie der computertomographischen und pathologisch-anatomischen Untersuchung einer CKCS-Hündin wurden folgende Ergebnisse erzielt: Mediosagittale MRT-Schnittbilder eignen sich für die morphometrische Untersuchungsmethode von Kleinhirn und zervikalem Rückenmark.

Es waren ungewöhnlich viele Hunde mit dem Farbschlag „Blenheim“ in der syrinx-ausbildenden Gruppe vertreten. Allerdings gab es bei den untersuchten CKCS keinen signifikanten geschlechts- oder altersspezifischen Unterschied bei der Ausbildung einer Syrinx.

Das Kleinhirn der Cavaliere erscheint generell eher von hoher Gestalt und weiter nach kaudal reichend als bei Hunden der Kontrollgruppe. Die kaudale Länge des durch das Foramen magnum vorgefallenen Kleinhirngewebes und der Quotient aus kaudaler Kleinhirnlänge und Kleinhirnhöhe haben einen statistischen Einfluss auf die Ausbildung einer Syrinx. Das Volumen der ausgebildeten Syrinx wird dagegen kaum von morphometrisch erfassbaren Veränderungen des Kleinhirns beeinflusst.

Die Ergebnisse der Vermessung der Hinterhauptsgrube zeigen zwischen den Untersuchungsgruppen nur geringe Unterschiede. Allerdings gehören auffallend viele Hunde mit einem großen Foramen magnum bzw. einer verkürzten Squama occipitalis den CKCS-Gruppen an. Die Ausbildung einer Syrinx wird von diesen morphologischen Unterschieden nicht beeinflusst.

## 5.1 Diskussion der morphometrischen Messergebnisse

### 5.1.1 Vergleich zu Untersuchungsergebnissen beim Menschen

Wichtige Parameter bei der Ausmessung der Hinterhauptsgrube des Menschen wie die Länge der Twinings-Linie, der Vergleich der Höhe der Hinterhauptsgrube zur Gesamthöhe der Schädelhöhle (Krogness, 1978), der kranialen Hinterhauptswinkel  $DS^\circ$  (Schady et al., 1987) oder dem Tentoriumswinkel  $IOP^\circ$  (Milhorat, 1999) zeigen beim Menschen z.T. hochsignifikante Unterschiede zwischen Chiari-Patienten und Personen aus Kontrollgruppen.

Bei den untersuchten Cavalieren waren diese Messparameter kaum verändert.

Der Durchmesser der Hinterhauptsöffnung wurde bei den Humanpatienten nur vereinzelt vermessen und zeigt selten eine Veränderung zu den Kontrollgruppen. Meist war das Foramen magnum bei Chiari-Patienten sogar kleiner ausgebildet (Schady et al., 1987; Vega et al.; 1990; Heiss et al., 1999). Ein ganz anderes Bild zeigen die Untersuchungen der Hinterhauptsöffnung bei kleinrassigen brachycephalen Hunderassen: In der überwiegenden Zahl ist die Öffnung nach dorsal vergrößert (Bardens, 1965; Parker und Park, 1974; Watson et al., 1989). Beim CKCS wird diese Tendenz nochmals verstärkt beobachtet, und fünf Hunde mit den größten Foramina magna kamen aus der Gruppe, die Syringen ausgebildet hatten.

Alle bisherigen morphometrischen Untersuchungen von Chiari-Patienten bezogen sich zumeist auf das Hinterhauptsgrubenvolumen anstatt wie bei Cavalieren auf die Maße des Kleinhirns. Verschiedene Überlegungen zur Erklärung können angestellt werden:

Die Varianz der Kleinhirnabmessungen vom Menschen ist weit geringer als die der verschiedenen Hunderassen.

Schon seit Krogness (1978) werden röntgenologische Untersuchungen der Schädelbasis und Hinterhauptsgrube angestellt und mit Hilfe anatomischer Messpunkte charakterisiert. Weichteilgewebe in der Hinterhauptsgrube und des zervikalen Wirbelkanals konnte nicht oder nur unvollständig durch Kontrast-Zisternographie dargestellt werden. Es wurden

hoch-signifikante Unterschiede der Hinterhauptsvolumina von Chiari-Patienten und Kontrollpersonen festgestellt. Moderne Untersuchungsmethoden folgen trotz des Einsatzes von Weichteil-darstellenden Untersuchungsmethoden wie dem MRT den Vorgaben früherer Untersuchungen und beschränken sich auf die – wenn auch immer verfeinerte – Messung des Hinterhauptvolumens.

Die Wahl der Behandlung des menschlichen Chiari-Syndroms ist unverändert meistens die partielle okzipitale Kraniotomie bzw. die Hinterhauptsdekompression. Ziel dieser Therapie ist die Vergrößerung des Hinterhauptsvolumens, so dass die prä-chirurgische Volumensmessung routinemäßig durchgeführt wird.

#### 5.1.2 Diskussion der angewandten Untersuchungs- und Messmethoden

Die Untersuchung von Kleinhirn- bzw. Rückenmarksveränderungen am lebenden Patienten mittels eines MRT-Scans wird allgemein als „Goldstandard“ bewertet. Die meisten Veröffentlichungen seit 1995 liegen der MRT-Diagnostik zugrunde (Badie et al., 1995). Trotzdem sollte jede Untersuchungsmethode mit alternativen Methoden verglichen werden.

Die hier angestellten Untersuchungen von 77 Cavalier King Charles Spaniel wurden durch die computertomographische Darstellung und postmortale Sezierung einer CKCS-Hundeleiche ergänzt. Die CT-Scans können nur als qualitative Möglichkeit zum Auffinden einer medullären Syrinx und zur Vermessung der Größe des Foramen magnum gewertet werden. Der Grad des Kleinhirnvorfalles durch das Foramen magnum ist aufgrund der schwierigen Unterscheidung zwischen Kleinhirn- und Rückenmarksgewebe kaum möglich. Flüssigkeitsansammlungen können dagegen, besonders nach der computertomographischen Bearbeitung von Scans, durch die farbliche Differenzierung verschiedener Graustufen der Hounsfield-Skala, relativ gut dargestellt werden.

Die anatomisch-histologische Untersuchung ist für die Überprüfung der morphometrischen Ergebnisse der MRT-Scans von großem Interesse. Da das durchschnittliche Alter der Hunde zum Zeitpunkt der MRT-Untersuchung aber unter fünf Jahre lag, ist die postmortale Untersuchung nur selten möglich.

Die hier untersuchte Cavaliershündin „Carlina“ litt an einer, für das Gesamtgeschehen Chiari-Syndrom eher untypischen Form der fast vollständigen Syringomyelie: Die Syrinx lag außerhalb des medullären Zentralkanals. Trotzdem liegen die bei ihr ermittelten morphometrischen Werte der Kleinhirnabmessungen und der Hinterhauptsgrube im Rahmen der durch die MRT-Untersuchung ermittelten Größen. Einzig die Höhe der maximalen dorsalen Erweiterung des Foramen magnum zeigt sich – trotz des deutlichen Kleinhirnvorfalles – eher unterdurchschnittlich. Da die Höhe der maximalen dorsalen Erweiterung des Foramen magnum in Korrelation zum Grad des Kleinhirnvorfalles steht, ist die genaue Ermittlung dieses Wertes möglicherweise von entscheidender Bedeutung. Leider zeigt sich im MRT-Scan das Foramen magnum nur indirekt durch die Abmessung des beinhaltenden Rückenmarkgewebes, des umgebenden Liquors und evtl. durch das vorgefallene Kleinhirngewebe. Zur genauen Messung der Hinterhauptslochdimensionen am lebenden Tier ist eine zusätzliche computertomographische Untersuchung hilfreich.

## **5.2 Syrinx-assoziierte Symptome beim Cavalier**

Die dorsale syringeale Ausweitung des Zentralkanals ins Cornu dorsale des Rückenmarks führt zuerst zu einer Kompression der Radix dorsalis der Spinalnerven. Dort enden vor allem afferente, von der Haut kommende sensible Nerven (Budras et al., 2004). Sie sind vorwiegend für das Schmerz- und Temperaturempfinden zuständig. Verletzungen der sensiblen Neurone oder ihrer Wurzeln führen zu Schmerz und Parästhesien in den korrespondierenden Dermatomen. Das persistierende scheinbare Kratzen der betroffenen Hunde muss als Versuch gewertet werden, sich reflektorisch der vermeintlichen Hautirritation zu entledigen. Auffällig dabei ist, dass die Haut trotz intensiven Kratzens fast unberührt bleibt und bisher noch kein Fall sekundärer Hautverletzungen aufgrund des Kratzens bekannt geworden ist. Gleichzeitig scheinen aber diese intramedullären Vorgänge der Syrinx zusätzlich zu Hyperästhesien der betroffenen Hautpartien zu führen: Tiere mit einer Syrinx sind häufig druckempfindlich bei Berührung z.B. beim Anlegen des Halsbandes oder beim Streicheln. Expandiert die Zentralkanalserweiterung weiter ventral, kommt es zusätzlich zu Störungen der großen Ventralhornzellen, die die Somata der Motoneurone

der Gliedmaßen und der paraspinalen Muskulatur stellen. Klinisch resultieren aus dieser Störung Symptome der unteren motorischen Neurone wie Gliedmaßenataxie und Muskelatrophie. Die Komplexität der Symptome korreliert mit der morphologischen Vielgestaltigkeit der Syrinx. Die Art der Ausfallerscheinungen lässt Rückschlüsse auf die Form, Durchmesser und Länge der Syrinx zu. Durch Deformation bedeutender Funktionszentren und Leitungsbahnen kommt es zur funktionellen Beeinträchtigung der korrespondierenden Organe.

Rusbridge et al. (2000) gehen bei der häufig mit langjähriger Syringohydromyelie assoziierten Skoliose von einer paraspinalen Muskelatrophie als Ursache aus. Interessanterweise fanden Milhorat et al. (1995) bei fast allen untersuchten Patienten extrakanalikuläre Syringen, die in die laterale oder dorsale graue Substanz hineinreichten, während die graue Substanz der Ventralhörner ausgespart blieb und so die paraspinale Muskulatur relativ unbeeinflusst war.

Die histologische Untersuchung der Rückenmarksveränderung von „Carlina“ zeigte eine ausgeprägte Ausbreitung der Syrinx in die linke dorsolaterale graue Substanz, die wiederum mit einer jahrelang andauernden progredienten linksseitigen Skoliose einherging. Die paraspinalen Muskeln von „Carlina“ erschienen recht seitensymmetrisch.

Die eigentliche Ursache in den Syrinx-assoziierten Skoliosen scheint in der Kompression der im lateralen Horn liegenden Schaltzellen des spinalen Reflexbogens zu liegen. Rusbridge und Knowler (2003) vermuten allerdings eine Verletzung des dorsalen Horns und der kreuzenden spinothalamischen Fasern, was zu Störungen in der sensorischen Reizüberleitung führt.

Die Erregungsweiterleitung von einem zentralen (beim monosynaptischen Reflexbogen) oder mehrerer zentraler (beim polysynaptischen Reflexbogen) Neurone über den efferenten Schenkel zu den paraspinalen Muskeln führt zur Hyperkontraktilität dieser und damit zu einer funktionellen Skoliose.

Eine weitere Ausbreitung der Syrinx in die Areale der Substantia alba kann zu Ataxie und zur verminderten Propriozeption der Beckengliedmaße führen (Rusbridge et al., 2000).

Lu et al. (2003) unterteilen die Symptome, der von ihnen untersuchten CKCS in eine kraniale (Symptom-) und in eine spinale (Symptom-)Gruppe. Da zumindest beim N. trigemi-

nus sensorische Fasern vom Pons bis in die Medulla oblongata und ins zervikale Rückenmark ziehen und umgekehrt der N. occipitalis major aus dem Rückenmark (C2) kommend die Hinterhauptshaut sensibel versorgt, ist diese Unterteilung vor allem funktionell zu verstehen und mit Vorsicht vorzunehmen.

Der bisweilen mit der Chiari-Malformation assoziierte Hydrocephalus internus kann durch die eigenen typischen Symptome wie Epilepsie, Fazialislähmung und Kopftremor „kraniale Symptome“ überdecken. Lu et al. (2003) fanden erwartungsgemäß auch keine Korrelation zwischen dem Auftreten von Symptomen und dem Schweregrad des kaudalen Vorfalles von Kleinhirngewebe oder Größe der Syrinx, da besonders kraniale Symptome von mehreren Faktoren abhängig sind.

Es scheint daher überlegenswert, ob durch künftige Untersuchungen vielmehr versucht werden sollte, die Symptomatik der Syringohydromyelie in Korrelation zu Veränderungen des Kleinhirns und insbesondere zur Größe und Länge der Syrinx selbst zuzuordnen. Kraniale neurologische Krankheitsbilder scheinen von zu vielen Faktoren wie Hydrozephalus, Otitis media oder Fazialislähmung beeinflusst zu sein.

### **5.3 Diskussion der Pathogenese**

#### **5.3.1 Pathogenese des Kleinhirnvorfalles beim CKCS**

Bei fast allen untersuchten Hunden der Rasse CKCS war der kaudal verlängerte Anteil des Cerebellum durch das Foramen magnum verlagert. Das pathologisch-anatomische Bild dieser Kleinhirnverlängerung ähnelt dem der humanen Chiari-Missbildung, auch wenn dem caninen Kleinhirn die beim Menschen (ebenfalls) prolabierten Kleinhirntonsillen fehlen. Die Einteilung der Missbildung – je nach Schweregrad oder Pathogenese - in vier verschiedene Formen, wie in der Humanmedizin, macht beim Cavalier keinen Sinn, da die Unterschiede nur graduell sind und die Kleinhirnelongation im Allgemeinen der Gruppe Chiari-Malformation zugeordnet wird (Lu et al., 2003; Rusbridge et al., 2003).

Die Ursache und die Entwicklung der Chiari-Malformation bleibt beim CKCS wie auch beim Menschen ein schwer nachvollziehbarer Prozess. Mit relativer Sicherheit lassen sich nur einige Theorien wie die „Zugtheorie“ und die „Theorie der Entwicklungsruhe“ ausschliessen. Erstere beruht auf der Idee, dass das dorsale Rückenmark an einer Stelle durch eine Meningomyelozele (als häufigste Form der Spina bifida partialis) im Wirbelkanal fixiert ist und im Laufe der embryonalen Entwicklung eine Kaudalverlagerung des Rhombenzephalons zur Folge hat. Bei den Untersuchungen der CKCS konnte in keinem Fall eine Spina bifida nachgewiesen werden. Die Theorie einer relativen Entwicklungsruhe des Hinterhauptbeines, besonders seines basalen Anteils im Vergleich zur Entwicklung der eingeschlossenen Hirnanteile, soll zu einer Abflachung der Hinterhauptsgrube führen, so dass das Kleinhirn sich nur in Richtung Hinterhauptsloch entwickeln kann. Beobachtet wurde dieses Phänomen bei Hamsterweibchen mit experimentell hoher Vitamin A-Versorgung. Es sind bisher noch keine embryonalen Untersuchungen bei Hunden vorgenommen worden, so dass unklar ist, zu welchem Zeitpunkt der pränatalen Entwicklung die Chiari-Missbildung beginnt. Aus Erfahrungen in der Humanmedizin kann geschlossen werden, dass eine Chiari'sche Missbildung der Feten bereits am Ende der ersten Trächtigkeitshälfte zu erwarten ist. Unklar ist der Einfluss vom Vitamin A, da Hopkinson (1980) bei an Syringohydromyelie unbekannter Genese erkrankter Schweine und Garner (2001) beim Auftreten von Kleinhirnanomalien bei Löwenwelpen eher eine Unterversorgung von Vitamin A feststellten. Czeizel und Dudas (1992) konnten ebenfalls anhand von Untersuchungen bei Schwangeren zeigen, dass eine zusätzliche Supplementierung der schwangeren Frauen mit einer Vitaminmischung, die u.a. 4000 IU Vitamin A beinhaltetete, ein um die Hälfte verringertes Auftreten von Neuralrohrdefekten im Vergleich zu solchen Frauen zeigten, die nur Spurenelemente und Vitamin C bekamen.

Eine nutritive Ursache des Kleinhirndefekts beim Cavalier erscheint trotzdem sehr unwahrscheinlich, da alle betroffenen Hunde von verschiedenen Züchtern stammen, die wahrscheinlich sehr unterschiedlichen Fütterungsmethoden anwandten. Außerdem ist zu bedenken, dass die Erkrankung mittlerweile fast weltweit auftritt und die Fütterungsgewohnheiten von Züchtern erfahrungsgemäß je nach Land bzw. Kontinent sehr variieren. Inwiefern ein genetischer Defekt im Vitamin A-Stoffwechsel bei CKCS vorliegen kann, sollten zukünftige Untersuchungen abklären.

Die von Gardner 1973 postulierte „hydrodynamische Theorie“ scheint bei der Entstehung der Kleinhirnmisbildung der CKCS allenfalls eine marginale Rolle zu spielen. Bei keinem Hund wurde eine Verlagerung des vierten Ventrikels inklusive des pulsativen Plexus chorioideus beobachtet. Die Ausbildung eines Druckgradienten zwischen den Lateralventrikeln und der Cisterna cerebellomedullaris erscheint daher eher unwahrscheinlich. Trotzdem kann diese Theorie möglicherweise die Verhältnisse während der fetalen Neuralrohrentwicklung beschreiben. Ein temporärer Verschluss der Ausgänge des vierten Ventrikels würde zu einem Druckanstieg und zur Volumenvergrößerung im Ventrikelsystem führen, die mit einer zystenartigen kaudalen Verlagerung des vierten Ventrikels und damit des Plexus chorioideus einhergehen kann (French, 1990). Der so von Gardner (1973) postulierte Druckgradient wäre vorhanden. Gegen die Theorie spricht das relativ seltene Auftreten eines Hydrozephalus internus im Zusammenhang mit der Chiari-Malformation beim CKCS. Nicht auszuschließen sind dagegen hydrodynamische Prozesse durch eine temporär auftretende Druckerhöhung in den Ventrikeln während der fetalen Entwicklung. Weiteren Aufschluss könnte nur eine Untersuchung von Hundefeten mit dem MRT zu verschiedenen Zeitpunkten der Trächtigkeit geben.

Die Theorie der „kraniozerebralen Disportion“ postuliert eine Kaudalverdrängung der Medulla oblongata und des Cerebellum durch übermäßiges Wachstum der Großhirnhemisphären bei gleichzeitiger Verlagerung des Tentorium cerebelli osseum und Reduzierung des Hinterhauptsgrubenvolumens. Tatsächlich fällt beim Vergleich der Kleinhirne vom CKCS und von anderen Rassen auf, dass das Cavalier-Cerebellum eher eine fast schon konische Form mit einer relativ breit aufsitzenden Basis hat und einen fast spitz zulaufenden Vermis aufweist. Das Kleinhirn aller anderen Rassen sieht in der mediosagittalen Projektion der MRT-Scans eher flach aus und erinnert an eine an den Polen stark abgeflachte Kugel. Allerdings haben die Messungen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Tentoriumswinkeln ( $^{\circ}$ IOP) von CKCS und anderen Rassen ergeben. Die Länge der Medulla oblongata (rl) zeigte keine Unterschiede zwischen den Rassen oder zwischen den unterschiedlich stark an der Chiari-Malformation erkrankten Tieren. Weitere Auswertungen der Scans zur Erstellung individueller dreidimensionaler Modelle der Kleinhirne und Volumenvermessungen sollten folgen, u.U. mit einem Volumenvergleich zum Großhirn.



Im Zuge der Untersuchung von CKCS mit dem MRT wäre zukünftig eine weitere Untersuchung mit dem CT zur Volumenvermessung der Hinterhauptsgrube wünschenswert.

Eine ganz andere Variante der Pathogenese zum Vorfall von Kleinhirngewebe durch das Foramen magnum könnte sich aus der Beobachtung ergeben, dass alle CKCS größere mediasagittale Durchmesser des Hinterhauptlochs haben als vergleichbare Rassen. Die dorsale Erweiterung des Foramen wurde häufig beschrieben (Watson et al., 1989; Parker und Park, 1974a sowie 1974b), zumeist ohne Kombination mit neurologischen Symptomen. Bei pathologisch-anatomischen Untersuchungen wurde von einigen Autoren aber übereinstimmend darauf hingewiesen, dass häufig das Kleinhirn hinter einer membranösen Dura mater zu sehen war, aber nicht nach kaudal vorfiel. Skerritt (persönliche Mitteilung) hatte dagegen schon seit längerer Zeit eine Atresie der Dura vor einem dorsal vergrößerten Foramen beobachtet. Die Untersuchung der CKCS-Hündin „Carlina“ zeigte ebenfalls eine Einkerbung der Hinterhauptsplatte am dorsalen Rand des dadurch vergrößerten Foramen magnum, durch die Kleinhirngewebe ohne Behinderung durch eine Membran prolabierte. Gleichzeitig wurde an der physiologisch leicht konkav eingedellten Squama occipitalis eine im Durchmesser ca. 8 mm große konvexe „blasige“ Ausdünnung des Schädelknochens gefunden. Man könnte einen vergrößerten ICP während der fetalen Entwicklung als Ursache vermuten.

Insgesamt lassen die beobachteten Veränderungen die Schlussfolgerung zu, dass der Vorfall des zerebellären Gewebes auf einen fetalen Hydrozephalus internus beruhen kann, aber erst durch die fehlende Ausbildung der Dura mater an der dorsalen Erweiterung des Foramen magnum zum Tragen kommt. In diesem Zusammenhang könnten MRT-Untersuchungen von tragenden CKCS-Hündinnen und deren Feten Aufschluß über die pränatale Form des Kleinhirnes und die Größe der Ventrikel geben.

### 5.3.2 Pathogenese der Syringohydromyelielie beim CKCS

Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass mit der kaudalen Verlängerung und Verlagerung des Kleinhirnwurmes durch das Foramen magnum eine krankhafte Erweite-

rung des Zentralkanals und eine Syrinxbildung im zervikalen Rückenmark assoziiert sein können. Ob und wie sich Flüssigkeit im Zentralkanal ansammelt, hängt sicher von mehreren Faktoren ab. Eine Syrinx kann aber auch Folge verschiedener pathologischer Prozesse im Rückenmark sein: Symptomatische oder sekundäre Syringohydromyelien sind häufig mit intramedullären Rückenmarkstumoren oder mit Narbenbildung an den spinalen Meningen infolge einer Arachnoiditis assoziiert. Eine Entzündung der Pia mater und der Arachnoidea kann seine Ursache in bakteriellen Infektionen, Traumata oder postoperativen Narbenbildungen haben (Caplan et al., 1990). Bei den untersuchten Hunden mit Syringohydromyelie können Tumore oder Entzündungen der Meningen aufgrund der vorliegenden Untersuchungen mit dem MRT ausgeschlossen werden.

Die Ätiologie der Syringohydromyelien beider Hunde anderer Rassen außer CKCS müsste separat untersucht werden. Bei zumindest einem der beiden Tiere tritt aber eine erhebliche Vergrößerung aller Ventrikel auf und die Zentralkanalserweiterung kommunizierte mit dem vierten Ventrikel. Durch hohen intrakraniellen Druck im vierten Ventrikel wird nach der Gardnerschen hydrodynamischen Theorie Liquor durch das Foramen magnum gepresst. Im Falle des Verschlusses des Abflusses in den Aperturæ laterales ventriculi quarti (Foramina Luschkae) und/oder der Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendie) gelangt Liquor entlang des Druckgradienten, der vom vierten Ventrikel ausgeht, in den Zentralkanal. Da das Kleinhirn dieses Hundes normale Dimensionen aufweist, kann ein verlängerter Kleinhirnwurm als Verschluss der Apertura mediana ventriculi quarti, im Gegensatz zu den CKCS, ausgeschlossen werden. Weiteren Aufschluss könnte hier wiederum ein dynamischer Kernspintomograph (CineMRT) geben.

Die Abläufe der Syrinxbildung bei an der Chiari-Missbildung erkrankten CKCS sind gegenüber denen beim Menschen zu differenzieren, da keines dieser Tiere eine kommunizierende Syrinx mit den Hirnventrikelsystem aufweist und nur sehr wenige Tiere einen auffälligen Hydrozephalus zeigen. Die Auswertung der morphometrischen Patientenuntersuchungen lässt die Vermutung zu, dass es einen deutlichen Zusammenhang zwischen der Syrinxgröße und der kaudalen Länge des Kleinhirnwurmes (besonders der zerebellären Uvula bzw. Nodula) gibt. Diese Abhängigkeit besteht ebenfalls zwischen Kleinhirnquotienten und Syrinxgröße, allerdings nicht mehr in so großer Deutlichkeit.

Gleichzeitig nimmt das Syrinxvolumen der untersuchten Tiere mit steigendem Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung etwas ab, was zum Einen ein Hinweis auf das Vorliegen dynamischer Prozesse sein kann. Zum Anderen kann das eine Auswirkung der von Lu et al. (2003) beobachteten spontanen Regression der Symptome bei einigen Hunden ohne Behandlung sein. Das Vorliegen kleinerer Syringen mit steigendem Alter kann aber auch damit zusammenhängen, dass es weiterhin keine geeigneten Zuchtauswahlverfahren in Hinblick auf diese Erkrankung gibt und immer mehr Erbträger miteinander verpaart werden. Dadurch manifestiert sich die Chiari-Missbildung beim CKCS immer weiter, und zunehmend jüngere Hunde erkranken immer schwerer an der assoziierten Syringohydromyelie.

Legt man Oldfields et al. (1994) Überlegungen des systolenabhängigen Kolbeneffektes auf die Länge des vorgefallenen Kleinhirngewebes zugrunde, wird deutlich, dass die Menge der zerebrospinalen Flüssigkeit, die vom vierten Ventrikel in den Zentralkanal fließt, abhängig ist von der Länge des vorgefallenen und von dorsal auf das Rückenmark drückenden Kleinhirngewebes und der Zeitdauer des Verschlusses des Abflusses in die Cisterna cerebellomedullaris. Vergrößert wird diese Menge durch Liquor, der transparenchymal vom Arachnoidalraum ins Rückenmark dringt. Cifuentes et al. (1992) haben allerdings für diesen Flüssigkeitsübertritt einen Zeitraum von 20 – 40 Minuten ausgerechnet. Da eines der Leitsymptome nämlich „das persistierende Kratzen der zervikalen Seite“ spontan auftritt und immer im direkten Situationszusammenhang steht, muss die kurzfristige intrasyringeale Druckerhöhung andere Ursachen haben. Der transparenchymale Durchtritt von Liquor könnte aber zumindest eine Progression der Syrinxgröße bei extrakanalikulären nicht-kommunizierenden Syringen erklären, deren Auftreten bei CKCS - evtl. aufgrund der geringen Zahl postmortalen Untersuchungen erkrankter Tiere und der schwierigen Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen im MRT - nicht bestätigt wurden. Obwohl Ball und Dayan (1972) einen viel zu niedrigen Systolen-abhängigen Liquordruck entlang des Plexus chorioideus von nur  $4 \times 10^{-5}$  mm Hg zum Durchtritt in den Zentralkanal errechneten, muss beim kratzenden Cavalier die besondere Situation beim Auftreten der Symptome beachtet werden.

Übereinstimmend berichten Besitzer der erkrankten Tiere, dass das Kratzen bei Erregung und hier besonders beim Festmachen an der Leine oder beim Hinstellen des Futters auf-

tritt. Gleich ist vielen Situationen, dass neben der allgemeinen Blutdruckerhöhung durch die Erregung, der intrakraniale Druck z.B. durch Ziehen am Halsband und der damit verbundenen Unterbindung des venösen Abflusses durch die paarigen Venae jugulares ext. oder durch Kopfsenken beim Beriechen des Futters, steigt. Ähnliche Beobachtungen wurden beim Menschen durch Williams (1991) im Zusammenhang mit Valsalva-Manövern gemacht, wobei beim Hund diese bewegungsabhängigen Symptomverschlimmerungen wiederum unbekannt sind. Intraoperative Untersuchungen des Blut-, des Liquor- und des intrasyringealen Druckes von Heiss et al. (1999) zeigten eine systolen-abhängige Druckerhöhung im zervikalen Subarachnoidalraum und in der Syrinx mit ca. 0,5 Sekunden Verzögerung. Der Durchmesser der Syrinx vergrößerte sich ebenfalls pulsierend, allerdings wiederum um eine halbe Sekunde verzögert nach der Druckerhöhung.

Im Gegensatz zu den Druckmessungen von Ball und Davans (1972) muss also in bestimmten Situationen der Druck groß genug sein, um Liquor in den medullozervikalen Zentralkanal zu pressen. Gleichzeitig scheint der physiologische Ausgang des 4. Ventrikels verengt zu sein.

Das durch das Foramen magnum vorgefallene Kleinhirngewebe scheint eine Art Ventilfunktion zu haben: Es verhindert bei erhöhter Durchblutung aufgrund eines erhöhten Blutdruckes und der damit verbundenen Volumenvergrößerung den Austritt von Liquor vom 4. Ventrikel in die Cisterna cerebellomedullaris. Stattdessen wird CSF in den Zentralkanal gepumpt bis sich dieser erweitert und eine Syrinx bildet, die sich sowohl in der Länge, wie auch im Durchmesser immer weiter ausdehnt.

Gestützt wird diese These durch folgende Beobachtungen und Überlegungen:

1. Die Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln ergibt häufig eine deutliche Reduktion der Symptome.
2. Die chirurgische Druckreduktion in der Syrinx durch Legung eines Shunts zeigt ebenfalls häufig und nachhaltig eine Reduktion der Symptome.

Beide Methoden reduzieren den intrasyringealen Flüssigkeitsdruck und mindern so die Symptome.

Aufgrund der wichtigen Bedeutung der Flüssigkeitsbewegungen zwischen kaudaler Teil des vierten Ventrikel und der Cisterna cerebellomedullaris bzw. dem Anfangsabschnitt des Zentralkanals drängt sich die Frage der Präsenz einer mediosagittalen Verbindung, der Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendie), zwischen Pars caudalis des Ventriculus quartus und Cisterna cerebellomedullaris auf. Da moderne hydrodynamische Untersuchungen noch immer fehlen, stehen sich weiterhin konträre Meinungen aufgrund von Untersuchungen am Hund aus den Sechzigern des letzten Jahrhunderts gegenüber. So zitierten Lu et al. (2003) mikroskopische Untersuchungen am Hund von Coben (1967), die eine solche Verbindung zwischen viertem Ventrikel und Cisterna cerebellomedullaris verneinen. Kartonmodelle von Horodyska (1961) bzw. Ausgusspräparate von Fitzgerald (1961) und Böhme (1967) zeigen jedoch zumindest die Verbindung zum Zentralkanal. Die eigenen Untersuchungen – insbesondere der Hunde mit einem Hydrozephalus internus und der Ausbildung einer Syrinx – zeigen eine durchgehende Verbindung zwischen kaudalem Abschnitt des vierten Ventrikel und dem dorsalen Liquorraum (Cisterna cerebellomedullaris) im zervikalen Wirbelkanal (siehe Anhang Abbildung 29).

Da es – wie auch die pathologisch-anatomischen Untersuchungen an Carlina beweisen – zur Verlängerung der kaudomedianen Anteile des Kleinhirnwurmes kommt, muss man, dem kolbenähnlichen Verschluss des Abflusses aus dem kaudalen Ventrikel folgend, auch von einem medianen Liquoraustrittsort ausgehen. Der Verschluss einer median liegenden Apertura mediana ventriculi quarti (Foramen Magendie) folgt dieser Annahme und wäre daher beweisend für die physiologische Wichtigkeit dieser Flüssigkeitskommunikation für liquordynamische Prozesse im Übergang zwischen Ventrikel- und Zisternenraum.

#### **5.4 Symptomatische Behandlung der im Zusammenhang mit Syringohydro-myelien auftretenden Beschwerden**

Rusbridge et al. (2000) behandelten erkrankte Tiere meist mit Prednisolon (0,5 mg/kg KM einmal täglich per os) oder mit Dexamethason (0,25 mg/kg KM jeden zweiten Tag per os). Weniger schwere Fälle bekamen Carprofen (2 mg/kg KM einmal täglich per os) oder Meloxicam (0,1 mg/kg KM einmal täglich per os). Behandlungsversuche mit einem Antiepi-

leptikum wie Carbamazepin (100 mg pro Tier 2 x täglich per os) oder mit einem Antidepressivum Amitriptylin (10 mg pro Tier 2 x täglich per os) brachten keine Linderung der Symptome. Der Versuch die Liquorproduktion mit Hilfe eines nicht-kaliumsparenden Diuretikums des Karbonhydrasehemmers Azetozolamid (31,25 mg pro Tier 3 x täglich per os bzw. 50 mg pro Tier 2 x täglich per os) zu senken, erbrachte nur eine leichte Besserung. Churcher und Child (2000) behandelten einen Hund mit dem Diuretikum Furosemid (2 mg/kg KM 2 x täglich per os) und erzielten damit eine deutliche Verbesserung der Symptome.

Die in der Humanmedizin bei dem Kleinhirnvorfall häufig angewendete subtotale okzipitale Kraniotomie wurde bisher beim CKCS selten durchgeführt. In einem bekannt gewordenen Fall, der in einer US-amerikanischen Klinik operiert wurde, zeigte sich keine Verbesserung. Erst die Platzierung eines Silikonschlauchs von der Syrinx in die Subarachnoidalhöhle erbrachte ein Abklingen der Symptome (Persönliche Mitteilung, Skerritt, 2003). Auf jeden Fall sollte vor einer Eröffnung der Hinterhauptsschuppe eine gründliche Untersuchung zur Unterscheidung von encephalen und syringealen medullären Symptomen zugrunde liegen.

Eigene Behandlungserfahrungen mit einem Diuretikum in niedriger Dosierung (z.B. 0,5 mg/kg KM Furosemid einmal täglich per os) als Dauertherapie nach vorangegangener Entzündungshemmung zeigten gute Erfolge. Bei Tieren, die nur unzureichend auf das Diuretikum ansprechen, sollte bei einer einkammerigen Syrinx die Platzierung eines ca. 5 cm langen perforierten Silikonröhrchens von der Syrinxhöhle in den Subarachnoidalraum erfolgen. Liquor wird dadurch wieder aus der Syrinx herausgeleitet.

## **5.5 Heredität der Chiari-Malformation**

Die hohe administrative Inzidenz der Chiari-Missbildung ausschließlich an einer Rasse geht innerhalb der letzten fünf Jahre fast zwangsläufig mit der Frage der Vererbbarkeit dieser Erkrankung einher. Rusbridge et al. (2000) fanden bereits damals in den Zuchtlinien betroffener Hunde eine Häufung bestimmter Hundennamen. Es wurde vermutet, dass die Zuchtselektion auf eine verkürzte Kopfform (Brachyzehalie) der Auslöser für die Ver-

lagerung von Kleinhirngewebe aus der Hinterhauptsgrube in den Wirbelkanal verantwortlich ist. Im Jahre 2003 fanden Rusbridge und Knowler (2003) bei allen an Chiari-Malformation erkrankten CKCS, dass die beiden Elterntiere des betroffenen Hundes zumindest einen von vier signifikanten Vorfahren (drei Championsrüden und eine Nicht-Championshündin) hatten. Diese Vorfahren wiederum stammten alle von einer Hündin ab, die möglicherweise als Erstträgerin der defekten Gene gelten kann.

Die Autoren unterteilen die Daten der untersuchten Hunde in eine an der Chiari-Malformation erkrankte und nicht-erkrankte Gruppe. Hier zeigte sich, dass alle erkrankten Hunde Elterntiere, Großelterntiere und sechs von acht Urgroßelterntieren als Nachfahren der oben genannten signifikanten CKCS hatten und immerhin bei fast 70% der erkrankten Hunde alle Urgroßelterntiere von den signifikanten Tieren abstammten. Bei den nicht-erkrankten Tieren stammten nur bei 60% beide Elterntiere, nur bei 17,7% alle vier Großelterntiere und nur bei 6,6% sechs von acht Urgroßelterntieren von den oben genannten signifikanten CKCS ab. Bei nur 4,4% (im Vergleich zu 70% der betroffenen Hunde) waren alle Urgroßelterntiere Nachfahren der vier signifikanten Cavaliers.

Auf eine genetische Untersuchung der betroffenen Tiere wurde im Rahmen dieser Arbeit verzichtet. Sie sollte aber Gegenstand künftiger Untersuchungen sein. Rusbridge und Knowler (2003) weisen selbst auf die Unmöglichkeit hin, aufgrund des großen genetischen Einflusses der vier signifikanten Cavaliers, alle Hunde mit diesen Vorfahren aus der Zucht zu nehmen. Der genetische Pool würde zu klein werden und andere Erkrankungen nach sich ziehen. Zusätzlich kann eine oligo- oder sogar polygenetische Vererbung nicht ausgeschlossen werden, so dass der Zuchtausschluss von Erbträgern sehr schwierig wird. Trotzdem empfehlen Rusbridge und Knowles (2003) nur die Zucht mit Hunden, die nicht mehr als fünf Nachfahren der signifikanten Erbträger haben.

## **5.6 Empfehlung bei der Züchtung von Cavalier King Charles Spaniel**

Ein anderer Weg der Zuchtauswahl kann sich aus den Ergebnissen dieser Arbeit ergeben. Die exemplarische Untersuchung der Kleinhirne von 77 Cavalier King Charles Spaniel mittels eines MRT zeigte einen großen Unterschied in der Verteilung bestimmter Parameter wie der Kleinhirnlänge oder dem Kleinhirnquotienten zwischen den Gruppen, die

einerseits eine Syrinx ausbilden und andererseits keine Syrinx aufweisen. Eine vorsichtige Zuchtauswahl in Richtung eines kaudal kürzeren Kleinhirns könnte die Bildung von Syrinxen innerhalb der CKCS langsam zahlenmäßig verringern.

Die Ergebnisse dieser Arbeit geben nach einer MRT-Untersuchung zwei Möglichkeiten der Zuchtauswahl:

Zum Einen kann die absolute halbe kaudale Kleinhirnlänge vermessen und das Tier zuchttauglich erklärt werden. Als Tauglichkeitswert wäre eine Länge von unter 12,5 mm zu überlegen. Fast 98% der Syrinx-ausbildenden Cavaliere wären dadurch von der Zucht ausgeschlossen. Allerdings hätte das auch zur Folge, dass nur weniger als ein Drittel der „Syrinx-gesunden“ Hunde zur Zucht zugelassen werden würde. Der Genpool würde sehr eng werden, auch wenn das Zuchtziel eines verkürzten Kleinhirns relativ schnell zu erreichen wäre. Der Nachteil der Zuchtauswahl mithilfe absoluter Parameter ist, dass in diesem Fall kleinwüchsige Hunde prozentual häufiger den Zuchtauswahlkriterien entsprechen würden als größere Exemplare. Die Gefahr der allgemeinen Miniaturisierung der Rasse besteht, ohne dass eine Reduktion der Syrinxausbildung mit Sicherheit erreicht ist.

Es ist daher sinnvoll, die kaudale Kleinhirnlänge ins Verhältnis mit der Kleinhirnhöhe zu setzen und für diesen Quotienten Tauglichkeitsuntersuchungen anzustellen.

Ein Verhältnis der Kleinhirnlänge und der –höhe von unter 0,63 besteht bei nur 7,5% der Syrinx-Gruppe der CKCS, dagegen bei über der Hälfte der „syrinx-gesunden“ Tiere. Der Genpool der tauglichen Tiere sollte groß genug sein und weniger als eins von zehn Tieren, das eine Syrinx ausgebildet hat oder ausbilden wird, gelangt in die Zucht. Gleichzeitig wird fast jedes dritte untersuchte Tier zur Zucht zugelassen, was für die Züchter wichtig sein kann, die ihre Tiere zur Untersuchung vorstellen. Insgesamt stellt diese Methode natürlich auch nur einen Kompromiss zwischen dem Bedürfnis der Züchter, möglichst viele Hunde eines Wurfes für die Zucht zuzulassen und dem dringend notwendigen Zuchtausschluss aller potentiell syrinx-ausbildenden Hunde dar. Erfahrungen aus der semi-quantitativen Untersuchungs- und Auswertungsmethode der Hüftdysplasieuntersuchungen beim Hund seit 1967 zeigen, dass es in der Tiermedizin auch ohne genetische Untersuchung wirkungsvolle Zuchtkontrollen gibt, die allerdings ständig weiterentwickelt und verfeinert werden müssen.



Eine zusätzliche Untersuchung zur Ermittlung der Schädelgröße und besonders der Größe der dorsalen Erweiterung des Foramen magnum mittels Computertomographie würde weiteren Aufschluß über die Veränderungen des Schädelknochens im Rahmen einer Chiari-Missbildung geben. Die Erkenntnisse aus diesen Untersuchungen könnten dann in die Zuchttauglichkeitskriterien miteinfließen.