

PATHOMORPHOLOGIE DER  
NERVENWURZELKOMPRESSION BEIM HUND

von Ulrike Foitzik

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Tierärztlichen  
Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

PATHOMORPHOLOGIE DER  
NERVENWURZELKOMPRESSION BEIM HUND

von Ulrike Foitzik

aus Schkeuditz

München 2016

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen

Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München

Institut für Tierpathologie

Sektion für Klinische und Vergleichende Neuropathologie

Arbeit angefertigt unter der Leitung von

Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

**Gedruckt mit der Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

**Dekan:** Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

**Berichterstatter:** Univ.-Prof. Dr. Kaspar Matiasek

**Korreferent:** Priv.-Dozent Dr. Nadja Herbach

**Tag der Promotion: 06.02.2016**

Meiner Familie

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>I.</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>1</b>
<b>II.</b>	<b>LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>3</b>
<b>1.</b>	<b>Grundlagen der Neuroforaminalen Stenose beim Menschen .....</b>	<b>3</b>
1.1.	Einteilung und Vorkommen .....	3
1.2.	Pathoanatomie .....	4
1.2.1.	Zentralkanalstenose .....	4
1.2.2.	Laterale Spinalstenose .....	5
1.3.	Symptome bei Kompressionen im lumbosakralen Bereich .....	7
1.4.	Überblick Zervikale Kompressionssyndrom .....	8
<b>2.</b>	<b>Status der Nervenwurzelkompression beim Hund .....</b>	<b>9</b>
<b>3.</b>	<b>Anatomische Überlegungen zu NWKS .....</b>	<b>12</b>
3.1.	Knöcherne Grundlagen des Neuroforamens und anatomische Unterschiede .....	12
3.2.	Topografischer Bezug zum Rückenmark .....	13
3.3.	Aufbau und Verlauf der Nervenwurzeln .....	14
3.3.1.	Makroskopie .....	14
3.3.2.	Histologie .....	15
<b>4.</b>	<b>Orthopädische Ansätze zur chirurgischen Therapie komprimierter Nervenwurzeln .....</b>	<b>17</b>
4.1.	Pathomorphologie kompressiver Strukturen .....	17
4.2.	Operationsmethoden .....	17
4.2.1.	Dekompression .....	18
4.2.1.1.	Rationale der Dekompressionstechniken .....	18
4.2.1.2.	Darstellungen spezieller Verfahren .....	18
4.2.2.	Fixation .....	20
4.2.2.1.	Rationale der Fixationstechniken .....	20
4.2.2.2.	Darstellungen spezieller Verfahren .....	20
<b>5.</b>	<b>Pathophysiologie der Nervenwurzelkompression und schmerztherapeutische Ansätze .....</b>	<b>21</b>
5.1.	Funktionalität komprimierter Strukturen .....	21
5.2.	Innervation der Nervenwurzel und nozizeptive Schmerzentstehung .....	22

5.3.	Entzündliche Schmerzentstehung .....	22
5.4.	Hypothesen zum Neuropathischen Schmerz .....	23
5.5.	Schmerztherapie: konventionelle und unkonventionelle Analgetika .....	24
<b>III.</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>27</b>
<b>1.</b>	<b>Untersuchungsmaterial.....</b>	<b>27</b>
1.1.	Fallsammlung .....	27
1.1.1.	Einschlusskriterien .....	27
1.1.2.	Vorberichte .....	27
1.1.3.	Kontrollen.....	28
<b>2.</b>	<b>Methoden.....</b>	<b>28</b>
2.1.	Einbettungsverfahren .....	28
2.1.1.	Paraffineinbettung .....	28
2.1.2.	Kunststoffeinbettung .....	29
2.2.	Färbungen.....	29
2.2.1.	Färbungen der Paraffinschnitte .....	29
2.2.1.1.	H.E.-Färbung .....	29
2.2.1.2.	Picrosirius-Alzianblau-Färbung .....	30
2.2.2.	Färbung der Kunststoffschnitte .....	30
<b>3.</b>	<b>Immunhistochemie .....</b>	<b>31</b>
3.1.	Lymphozytäre Infiltrate und S100 .....	31
3.2.	lymphozytäre Infiltrate .....	31
3.2.1.	CD3 .....	32
3.2.2.	CD20 .....	32
3.2.3.	Satellitenzellen S100 .....	32
3.3.	$\alpha 2\delta$ .....	32
3.4.	Fluor JadeC .....	33
<b>4.</b>	<b>Analysen .....</b>	<b>34</b>
<b>5.</b>	<b>Datenanalysen.....</b>	<b>35</b>
<b>IV.</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>36</b>
<b>1.</b>	<b>Demografie.....</b>	<b>36</b>
<b>2.</b>	<b>Vorberichte bezüglich der Medikation .....</b>	<b>38</b>
<b>3.</b>	<b>Ursprung der Proben .....</b>	<b>38</b>

<b>4.</b>	<b>Auswertung der bildgebenden Diagnostik.....</b>	<b>39</b>
<b>5.</b>	<b>Makroskopische Veränderungen.....</b>	<b>41</b>
<b>6.</b>	<b>Kontrollgewebe.....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Histomorphologische Studie.....</b>	<b>42</b>
7.1.	Präganglionäre Veränderungen .....	42
7.1.1.	Segmentale Probenverteilung.....	42
7.2.	Pathomorphologie .....	43
7.2.1.	Präganglionäre Dorsalwurzel (PGDW).....	43
7.2.1.1.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	43
7.2.1.2.	Nervenfaserveränderungen.....	44
7.2.2.	Präganglionäre Ventralwurzel.....	45
7.2.2.1.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	45
7.2.2.2.	Nervenfaserveränderungen.....	46
7.3.	Veränderungen auf Höhe der Ganglien.....	46
7.3.1.	Veränderungen im Dorsalwurzel-Ganglion .....	46
7.3.1.1.	Probenverteilung .....	46
7.3.1.2.	Veränderungen von Neuronen und Satellitenzellen.....	46
7.3.1.3.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	50
7.3.1.4.	Nervenfaser-Veränderungen der Pars disseminata .....	51
7.3.2.	Subganglionäre Ventralwurzel.....	51
7.3.2.1.	Probenverteilung .....	51
7.3.2.2.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	51
7.3.2.3.	Nervenfaserveränderungen.....	52
7.4.	Postganglionäre Veränderungen .....	53
7.4.1.	Probenverteilung .....	53
7.4.2.	Pathomorphologie .....	53
7.4.2.1.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	53
7.4.2.2.	Nervenfaserveränderungen.....	54
7.5.	Extraganglionäre Biopsien unbekannter Herkunft.....	54
7.5.1.	Probenverteilung .....	54
7.5.2.	Pathomorphologie .....	54
7.5.2.1.	Interstitielle und vaskuläre Veränderungen.....	54
7.5.2.2.	Nervenfaserveränderungen.....	55
7.6.	Longitudinale Variationen der erhobenen Parameter im Vergleich zu den	



	Kontrolltieren .....	55
7.7.	Assoziationen zwischen Kompression und Nervenwurzelpathologie .....	59
7.8.	Einfluss des Alters auf histopathologische Veränderungen .....	59
7.9.	Effekte von präoperativen Medikamenten auf inflammatorische Infiltrate .....	60
<b>V.</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>61</b>
<b>1.</b>	<b>Verbreitungsmodus der foraminalen Nervenwurzelstenose des Hundes.....</b>	<b>61</b>
<b>2.</b>	<b>Pathobiologie der Nervenwurzelkompression .....</b>	<b>61</b>
2.1.	Pathomorphologische Auswirkungen auf die Nervenwurzel.....	61
2.2.	Morphologie-basierte Hypothesen zur Schmerzentwicklung in Folge Nervenwurzelkompression.....	66
2.2.1.	Inflammatorische Hypothese.....	66
2.2.2.	Neuropathische Hypothese: Schädigung oder Überfunktion .....	66
2.2.2.1.	Die motorische Seite .....	66
2.2.2.2.	Die sensible Seite .....	67
<b>3.</b>	<b>Vergleichbarkeit zwischen Hund und Mensch.....</b>	<b>69</b>
3.1.	Krankheitssituation und Epidemiologie .....	69
3.2.	Biologische Grundlagen der Therapiewahl und Prognose .....	71
3.2.1.	Mensch .....	71
3.2.2.	Hund .....	72
<b>4.</b>	<b>Tiermodelle vs. Natürliche Erkrankung .....</b>	<b>75</b>
<b>5.</b>	<b>Kritische Bewertung der eigenen Studie .....</b>	<b>77</b>
5.1.	Repräsentativität.....	77
5.2.	Limitationen und Ausblick.....	77
<b>VI.</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>80</b>
<b>VII.</b>	<b>SUMMARY.....</b>	<b>82</b>
<b>VIII.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>84</b>
<b>IX.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>101</b>
<b>1.</b>	<b>Tabellen.....</b>	<b>101</b>
<b>2.</b>	<b>Übersicht der einzelnen Parameter und Segmente .....</b>	<b>112</b>

---

<b>3.</b>	<b>Verwendete Chemikalien.....</b>	<b>119</b>
<b>4.</b>	<b>Verwendete Lösungen.....</b>	<b>122</b>
<b>5.</b>	<b>Verwendete Geräte.....</b>	<b>124</b>
<b>X.</b>	<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>126</b>
<b>XI.</b>	<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>128</b>
<b>XII.</b>	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>129</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

A.	Arterie	PGVW	Präganglionäre
Aqua	Aqua destillata		Ventralwurzel
dest.		pn	perivaskulär
C	Cervikal	PRS	Periradikuläre Scheide
CGRP	calcitonin gene-related peptide	Proc.	Processus
CT	Computer-Tomografie	RK	Renaut-Körperchen
DLSS	Degenerative Lumbosakralstenose	pv	perivaskulär
en	endoneural	S	Sakral
EF	Endoneurale Fibrose	SNFS	Spinale Neuroforaminale Stenose
FJC	Fluor jade C	SG	Spinalganglion
For.	Foramen	SGVW	Subganglionäre Ventralwurzel
GNW	Gemeinsame Nervenwurzel	T	Thorakal
GZ	Ganglienzelle	VGCC	Voltage-gated calcium channels
H.E.	Hämatoxylin-Eosin	vs.	versus
L	lumbal	TNF- $\alpha$	Tumornekrose-Faktor- $\alpha$
Lig.	Ligamentum	ZNS	Zentrales Nervensystem
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie	ZSKS	Zentrale Spinalkanalstenose
N.	Nervus		
NK	Nageotte Körperchen		
Nn.	Nervi		
NP	Nucleus pulposus		
NWK	Nervenwurzelkompression		
NWKS	Nervenwurzelkompressions-Syndrom		
n.v.	nicht vorhanden		
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs		
PGDW	Präganglionäre Dorsalwurzel		

## **I. EINLEITUNG**

Nervenwurzelkompressionssyndrome sind seit Anfang des 20. Jahrhunderts bekannt und werden als klinische Folge der mechanischen Schädigung bei Einklemmung der Nervenwurzel definiert. Unabhängig ihrer Lokalisation sind sie durch einschießende Schmerzen mit Ausstrahlung in die jeweilige Körperregion charakterisiert. Weiterhin können bei diesen Patienten die Motorik und Sensorik beeinträchtigt sein, was sich unter anderem durch Gangabnormitäten und Taubheitsgefühlen äußern kann.

In verschiedenen Studien wird davon berichtet, dass bis zu 65% der Weltbevölkerung im Laufe ihres Lebens unter Rückenschmerzen leiden (HALL et al., 1985) und keine eindeutige Diagnose gestellt werden kann. Für das Rückenleiden und dem radikulären Schmerz gibt es verschiedene Ursachen und kann orthopädischer, metabolischer oder traumatischer Natur sein.

Um entsprechende und adäquate Therapieansätze zu finden, wurden bisher einige humanmedizinische Studien und experimentelle Tiermodellstudien an Nagern, Schweinen und Hunden angelegt um die Pathophysiologie von eingeklemmten Nervenwurzeln und Einklemmungsschmerz zu untersuchen. Dennoch konnte die Pathogenese noch nicht im Detail geklärt werden, zumal diese die komplexe klinische Situation der Nervenwurzelkompression nur in Teilbereichen widerspiegeln.

Dabei wurde bislang vernachlässigt, dass NWK beim Hund seit langem in der tierärztlichen Praxis angetroffen wird und durch die Verfügbarkeit von Magnet-Resonanz-Tomographie und Computer-Tomographie mittlerweile auch in praxi diagnostiziert werden kann.

Der Hund stellt somit nicht nur ein Tiermodell dar, sondern ist ähnlich des Menschen als schmerzbelasteter Problempatient anzusehen, für den es gilt eine geeignete Therapie zu finden.

Insbesondere wurden die Pathomechanismen der kaninen NWK im Patienten nicht eingehend untersucht, geschweige denn den experimentellen Ergebnissen gegenübergestellt.

Aus diesem Grund wurde diese breit angelegte histopathologische Studie initiiert um ein eingehendes Bild dieser Nervenwurzeln zu bekommen und Konsequenzen bezüglich der Pathogenese und Therapiewahl ziehen zu können.

## **II. LITERATURÜBERSICHT**

### **1. Grundlagen der Neuroforaminalen Stenose beim Menschen**

#### **1.1. Einteilung und Vorkommen**

Auf Basis von Vorarbeiten aus den Fünfziger Jahren von Verbiest (VERBIEST, 2001) hat Arnoldi et. al das Thema von komprimiertem Nerven- bzw. Nervenwurzelgewebe wieder aufgegriffen und definierte im Jahre 1975 erstmals das Wort „Stenose“ als „Einengung von hohlen tubulären Strukturen“ (ARNOLDI et al., 1976). Dabei können im Wirbelsäulenbereich bei der Spinalstenose der Spinalkanal (Zentralkanalstenose, zentrale Stenose), die lateralen Recessus (Recessus-Stenose), im weiteren Sinne die Nervenwurzelkanäle (Entry zone Stenose) und Öffnungen (Exit zone Stenose) oder im engeren Sinne die Foramina intervertebralia (Middle zone Stenose) verlegt sein (BINDER et al., 2002). Diese Einengungen sind entweder lokal begrenzt oder segmental übergreifend.

Ursächlich können die Stenosen kongenitaler Herkunft oder erworben sein (ARNOLDI et al., 1976; BINDER et al., 2002). Die kongenitale Stenose ist das Ergebnis eines inkorrekten Wachstums aus Pedikeln und Lamina der Wirbelkörper, welches sich in einem zu engen Zentralkanal äußert (BINDER et al., 2002). Dieses Phänomen ist z.B. bei dem achondroplastischen Zwergwuchs oder der spondyloepithelialen Dysplasie zu finden (EPSTEIN & MALIS, 1955). Die weitaus häufiger vorkommende erworbene Stenose tritt beim Menschen im lumbalen bzw. lumbosakralen Bereich auf und ist zumeist degenerativer Genese. Diese manifestieren sich meist im Alter zwischen 60 und 70 wobei Frauen und Männer gleichermaßen häufig betroffen sind (ARBIT & PANNULLO, 2001).

Bei der Neuroforaminalen Stenose sind beim Menschen meist die lumbalen Nervenwurzeln L5 (75%) und L4 (15%) in Mitleidenschaft gezogen. Weitaus seltener sind L3 mit 5,3% und L2 mit 4% mit einbezogen (JENIS & AN, 1976).

## **1.2. Pathoanatomie**

Die Gründe für das regionale und segmentale Verteilungsmuster liegen in der Anatomie und der Biomechanik der Wirbelsäule und deren Nervenwurzeln.

Beim Menschen hat die Wirbelsäule im Allgemeinen eine S-Form, wobei der zervikale und der lumbale Bereich eine Krümmung in Form einer physiologischen Lordose darstellen. Die thorakalen und sakralen Wirbelsäulenabschnitte sind entgegengesetzt einer Kyphose geformt. Diese Krümmung der Wirbelsäule hat die Funktion einen physiologischen Bewegungsablauf mit Rotation, Extension und Flexion zu gewährleisten und solche Bewegungen und die damit einhergehenden Stöße und Drücke abzdämpfen und Traumata zu vermeiden. Die zwei letzten Wirbel L4 und L5 stellen den Übergang vom feststehenden Sakrum zur mobilen lumbalen Wirbelsäule dar (ARBIT & PANNULLO, 2001). Außerdem sind deren Gelenke weniger sagittal ausgerichtet, sodass diese insgesamt mehr Rotation und mehr Bewegung erlauben (ARBIT & PANNULLO, 2001)

Eine der wichtigsten „Stoßdämpfer“ der Wirbelsäule stellen dabei die Bandscheiben dar, die jeweils zwischen den Wirbelkörpern gelegen sind, und die Wirbelsäule nach Krafteinwirkungen wieder in die ursprüngliche Position bringen (JOHNSON et al., 2015), sodass auch alle anderen anatomischen Strukturen wie Zentralkanal, Facettengelenke und auch die Neuroforamina mitsamt Nerven- und Weichteilgewebe in die Ausgangslage gebracht werden. Im Laufe des Alterungsprozesses oder aufgrund einer Diskopathie verliert die Bandscheibe allerdings an Wasser und Elastizität und ihre Gewebsbestandteile degenerieren (JOHNSON et al., 2015), wobei sich damit auch die Dicke und Fähigkeit zur Stoßaufnahme reduzieren, sodass die mechanischen Kräfte und die Druckkräfte auf einzelne Abschnitte erhöht wird.

### **1.2.1. Zentralkanalstenose**

Für eine zentrale Stenose werden hauptsächlich Hypertrophien der Facettengelenke, des Lig. flavum, Protrusionen von Bandscheiben, Sypondylethese oder eine Kombination aus genannten verantwortlich gemacht (CARRERA & WILLIAMS, 1984; BOLENDER et al., 1985; ARBIT & PANNULLO, 2001). Ausmessungen mithilfe des CT zeigen, dass ein

Durchmesser des mittle sagittalen lumbalen Zentralkanal <13mm eine Stenose begünstigen und <10mm eine absolute Stenose darstellen (VERBIEST, 1976).

### 1.2.2. Laterale Spinalstenose

Der laterale Spinalkanal stellt den Übergang vom intra- zum extraspinalen Bereich dar und teilt sich in bereits erwähnte Zonen (LEE et al., 1976):

- a) Die „Entry zone“ oder Eintrittszone befindet sich subartikulär medial der Pedikel und wird häufig mit dem lateralen Recessus gleichgesetzt (ARBIT & PANNULLO, 2001). Die Höhe des Kanals sollte mindestens 5mm betragen (CIRIC et al., 1980). Eine Einengung der „Entry Zone“ wird hauptsächlich durch laterale Bandscheibenvorfälle oder eine Hypertrophie der Gelenksbestandteile verursacht (LEE et al., 1976).
- b) Die „Middle zone“ oder Mittelzone wird durch den Proc. interarticularis und durch den Wirbelkörper begrenzt. Sie kann bereits Teile des Ganglion, welches mehr Platz benötigt als das restliche Nervengewebe, beinhalten und ist demnach gegenüber Kompressionen sensibler (LEE et al., 1976; ARBIT & PANNULLO, 2001). Die zwei häufigsten Ursachen für eine Stenose in diesem Bereich sind Osteophyten und fibrocartilaginäre Gewebhypertrophien (LEE et al., 1976).
- c) Die „Exit zone“ oder Austrittszone entspricht dem Areal um das For. intervertebrale. Seine Grenzen bestehen aus den Wirbelkörpern, Pedikeln, Lig. flavum und des Proc. interarticularis des darunterliegenden Wirbelsegments (LEE et al., 1976). Zu 90% der lumbalen Segmente enthält es große Teile des Ganglion im lateralen Part des Foramen direkt unter den Pedikeln (COHEN et al., 1976) und Teile des lumbalen peripheren Nerv (LEE et al., 1976).

Die Form des Neuroforamens ist ursprünglich eine runde bis ovale. Durch die Bandscheibendegeneration verändert sich diese zu einer eher aurikulären Form (STEPHENS et al., 1976) und begünstigen damit die Kompression von durchlaufendem Nervengewebe. Die physiologischen Dimensionen des lumbalen Foramens liegen je nach Studie bei einer Höhe von 10-23mm (HASEGAWA et al., 1995), STEPHENS et al., 1976). Eine Reduktion der Bandscheibenhöhe <4mm und eine Höhe der Foramina auf <15mm werden als kritische Werte gesehen und stellen mögliche



Indikatoren für die Entstehung oder dem Vorhandensein einer neuroforaminalen Stenose dar (HASEGAWA et al., 1995).

Die häufigsten Gründe für eine „Exit zone“-Stenose sind die Hypertrophie von osteoarthritischen Veränderungen der Facettengelenke mit Subluxation, die eine Wölbung des Lig. flavum und damit die zusätzliche Verlegung des Neuroforameninnenraums zur Folge haben kann (LEE et al., 1976; HASEGAWA et al., 1995).

Prädispositionen bestimmter Segmente ergeben sich ebenfalls aus der Lage und Größe der Nervenwurzeln. Dabei ist das Größenverhältnis zwischen Neuroforamen und Nervenwurzel je nach Funktion und Anspruch der Wirbelsäulenbeweglichkeit segmental unterschiedlich. Im Bereich von S1 füllt das Nervenwurzelgewebe das Foramen nahezu vollständig aus, wohingegen jene von L4 und L5 nur circa ein Drittel des Foramen einnimmt (BOSE & BALASUBRAMANIAM, 1976; HASEGAWA et al., 1995). Der restliche Platz wird als Bewegungsspielraum für Facettengelenke während Extension und Flexion benötigt (BOSE & BALASUBRAMANIAM, 1976). Vergrößert sich das Nervenwurzel-Neuroforamen-Verhältnis, steigt auch das Risiko einer Nervenwurzelkompression (HASEGAWA et al., 1995).

Neben dem Remodelling der anatomischen Strukturen hat die Biomechanik einen entscheidenden Einfluss und erlaubt eine weitere Einteilung in statische, dynamische und gemischte Stenosen.

So kommt es durch Subluxation von Wirbelfacetten zu Veränderungen biomechanischer Kräfte, welche eine progressive Hypertrophie des Lig. flavum und Bildung von Osteophyten zur Folge hat (JENIS & AN, 1976). Der austretende Nerv wird in dem Fall zwischen Facette und Wirbelkörper in transversaler Richtung statisch komprimiert (=transversale Stenose) (JENIS & AN, 1976). Andererseits gibt es eine kraniokaudale Kompression (=vertikale Stenose) durch Osteophyten der Wirbelkörperendplatten und/oder Bandscheibenmaterial (JENIS & AN, 1976). Diese ragen in das Lumen der Foramina und drücken den Nerv/Nervenwurzel gegen den Pedikel. Kombinationen aus beiden Formen führen zur zirkumferenten Stenose (JENIS & AN, 1976).

Bei der dynamischen Stenose wiederum führt die Beugung der lumbalen Wirbelsäule dazu, dass der Kontakt von hypertrophen Bändern oder hervorstehenden Anuli fibrosi zu den Nervenwurzeln reduziert wird und bei Streckung das Gegenteil passiert, sodass bei wechselnder physischer Belastung eine intermittierende Nervenwurzelkompression stattfindet (INUFUSA et al., 1976).

### **1.3. Symptome bei Kompressionen im lumbosakralen Bereich**

Unabhängig von ihrer Entstehungsweise können die Symptome der NWKS vielfältig sein. Allerdings stellen sich die Patienten uniform mit chronischen Schmerzen im Rücken und/oder Beine vor (HALL et al., 1985; ARBIT & PANNULLO, 2001). Der Schmerz ist häufig mit Parästhesien gepaart und kann sich über Gesäß und Oberschenkel bis hin zu den Zehen ausbreiten (ARBIT & PANNULLO, 2001).

Die Schmerzen treten hauptsächlich in Bewegung auf, verschlimmern sich dabei zunehmend und reduzieren sich oder verschwinden in sitzenden oder liegenden Positionen. Diese Symptomatik ist pathognomonisch für eine Spinalstenose (ARBIT & PANNULLO, 2001). Da sich dieses klinische Bild dem einer Claudicatio sehr ähnelt, wird es in Bezug auf die Nervenwurzelkompression als Pseudoclaudicatio oder intermittierende neurogene Claudicatio bezeichnet (WILSON, 1969; HAWKES & ROBERTS, 1978; HALL et al., 1985; ARBIT & PANNULLO, 2001). Die Claudicatio bezieht sich normalerweise auf eine vaskuläre Insuffizienz der unteren Gliedmaßen, die eine Taubheit verursacht und bis hin zum Zusammenbrechen der Beine führen kann, sodass dies Patienten nach kurzer Wegstrecke pausieren müssen und ihre Aktivitäten nur intermittierend durchführen können (WILSON, 1969).

Sensorische Beeinträchtigungen zeigen sich ebenso häufig in Form von Dys- und Hyperästhesien und folgen üblicherweise ihren Dermatomen (HALL et al., 1985; ARBIT & PANNULLO, 2001).

Die Patienten zeigen typische Entlastungshaltungen indem sie den Missempfindungen mit einer vornüber gebeugten Körperhaltung oder mit

Seitwärtshaltung/-Rotation in die jeweils kontralaterale Richtung entgegen (JENIS & AN, 1976).

Die Beschwerden treten je nach Ursache und zusätzlichen Veränderungen im Spinalkanal uni- oder bilateral auf (ARBIT & PANNULLO, 2001).

Doch nicht immer ist es leicht, von den Symptomen und deren Verteilungsmuster im lumbosakralen Wirbelsäulenabschnitt auf die Ursache zu schließen. Es gibt einige Fallberichte, die von Symptomen einer Monoradikulopathie von L5 berichten, deren Ursache wider Erwarten ein Bandscheibenvorfall im Bereich L1/L2 war (KOROVESSIS et al., 1998).

Je nach Chronizität und Schweregrad können außerdem motorische Reflexe reduziert sein. Dabei ist der tiefe Sehnenreflex betroffen und allgemeine Muskelschwäche tritt auf (ARBIT & PANNULLO, 2001). Weitaus seltenere Symptome sind Harnblasendysfunktion und Inkontinenz.

Als Differentialdiagnosen müssen ein Bandscheibenvorfall und eine Neoplasie in Betracht gezogen werden. Weiterhin muss die vaskuläre Claudicatio ausgeschlossen werden können. Außerdem können Hüftproblematiken sich klinisch in ähnlicher Art und Weise zeigen.

#### **1.4. Überblick Zervikale Kompressionssyndrom**

Bei den zervikalen Kompressionssyndromen stellt sich die Situation etwas anders dar.

In rund 70-75% aller Patienten mit zervikaler Radikulopathie entsteht eine Beteiligung der Nervenwurzel aufgrund von degenerativen Prozessen an Facettengelenken, Proliferationen von Bändern und Bandscheibenprotrusionen (CARETTE & FEHLINGS, 2005). Im Vergleich zum lumbalen Bereich ist hier allerdings in nur 20-25% ein Diskusprolaps die Ursache (RADHAKRISHNAN et al., 1994). Aufgrund der höheren physischen Belastung sind die Segmente C6/C7 am häufigsten betroffen, gefolgt von C5/C6 (RADHAKRISHNAN et al., 1994). Typischerweise stellen sich die Patienten mit enormen Schmerzen im Nacken oder in den Armen vor, die sich jeweils in den zu innervierenden Muskeln ausbreiten (CARETTE & FEHLINGS, 2005). Sensorische Probleme folgen eher ihren Dermatomen (SLIPMAN et al., 1976; RADHAKRISHNAN et al., 1994). Beispielsweise zieht bei Beteiligung der Nervenwurzel C7 der Schmerz in die

tiefe Schultergürtelmuskulatur und zieht in den Arm und Unterarm, wobei Parästhesien und Taubheit hauptsächlich in der Hand und Mittelfinger und gelegentlich im Unterarm wahrgenommen werden. Mit Hochhalten des Arms und Bewegungen des Kopfes entgegengesetzt der lädierten Seite, verbessern sich die Symptome üblicherweise (DAVIDSON et al., 1976).

Die korrekte Diagnose bezüglich einer zervikalen Nervenwurzelkompression muss anhand der klinischen Untersuchung mit zusätzlicher Bildgebung gestellt werden. Zu den Differentialdiagnosen zählen unter anderem periphere Kompressionsneuropathien wie das Karpaltunnelsyndrom, Erkrankungen der Rotatoren- und Schultermuskulatur, Herpes zoster-Neuralgie und akute Neuritis des Plexus brachialis (CARETTE & FEHLINGS, 2005).

## **2. Status der Nervenwurzelkompression beim Hund**

Allgemeine Nervenwurzelkompressionssyndrome beim Hund sind bislang unzureichend untersucht. Es gibt zwar viele Studien, die sich mit solchen Schmerzsyndromen beim Hund auseinandersetzen, doch die meisten beziehen sich auf die degenerative Lumbosakralstenose (DLSS). Diese Erkrankung erhielt in den letzten 40 Jahren mehrere Terminologien, u.a. Cauda equina Kompression, Cauda equina Syndrom oder lumbosakrale Instabilität (OLIVER et al., 1978; KOPPEL & REIN, 1992; ORENDACOVA et al., 2001; SUWANKONG et al., 2008). Die DLSS ist ein multifaktorielles Geschehen und kann viele Ursachen, wie Bandscheibenvorfälle, knöcherne oder Weichteilveränderungen, haben und sich aufgrund verschiedener betroffener Strukturen in unterschiedlicher Klinik wie Schmerz, Lahmheit und neurologische Defizite äußern (MEIJ & BERGKNUT, 2010).

Am häufigsten sind große Hunderassen und Arbeitshunde von der DLSS betroffen; daher auch die Prädisposition des Deutschen Schäferhundes (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999; DE RISIO et al., 2001; SUWANKONG et al., 2008). DLSS-Patienten werden mit einem durchschnittlichen Alter von 7-8 Jahren beim Tierarzt vorgestellt (DE DECKER et al., 2014) und männliche Tiere scheinen mit einem Verhältnis von 5:1 bis 1,3:1 häufiger betroffen zu sein als weibliche (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999; DE RISIO et al., 2001; VAN KLAVEREN et al., 2005; SUWANKONG et al., 2007; SUWANKONG et al., 2008). Danielsson und Sjostrom stellen als Grund dafür die Vermutung auf, dass

männliche Tiere öfter als Arbeitshunde verwendet werden. Außerdem haben sie häufig eine andere Körperkonstitution als weibliche Hunde der gleichen Rassen, mit mehr Muskulatur, höherem Gewicht und größeren Körpermaßen (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999).

Die Besitzer der Hunde berichten von Lahmheit der Hinterbeine, Zehenschleifen, Probleme beim Aufstehen und Hinlegen und wenig bzw. keine Bereitschaft zu Springen bis hin zur Automutilation und Urin- und Kotinkontinenz (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999; DE RISIO et al., 2001; GODDE & STEFFEN, 2007; SUWANKONG et al., 2008; MEIJ & BERGKNUT, 2010) (ARBIT & PANNULLO, 2001).

Weiterhin können die Patienten Hyperästhesie, reduzierten Muskeltonus und Muskelatrophie jener innervierten Muskeln und verminderte Zwischenzehenreflexe bzw. reduzierte Propriozeption aufweisen, wobei reduzierte Reflexe insgesamt relativ selten anzutreffen sind (DELAMARTER et al., 1990; MEIJ & BERGKNUT, 2010). Die Symptome können chronisch oder akut auftreten und der Verlauf progressiv oder intermittierend sein (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999; GODDE & STEFFEN, 2007).

Ein sehr häufiges Erscheinungsbild ist eine unilaterale belastungsunabhängige Lahmheit. Dies ist ein unverkennbares Symptom für die Beteiligung der Nervenwurzel und des daraus folgenden Nervenwurzelschmerzes. Typisch dabei ist die Verschlimmerung der Lahmheit oder Parese nach Extension bzw. Druckes des lumbosakralen Bereiches (GODDE & STEFFEN, 2007; MEIJ & BERGKNUT, 2010).

Differentialdiagnostisch müssen andere orthopädische Ursachen sowie neurologische Erkrankungen in Betracht gezogen werden. In Bezug nehmend auf die Überrepräsentation des Deutschen Schäferhundes ist zum Beispiel an die Hüftgelenksdysplasie und an die Fibrose der Hüftstrecker/Kniebeuger (Harmstring) zu denken. Sind neurologische Defizite erkennbar, sind Bandscheibenvorfälle, Neoplasien z.B. Nervenscheidentumore, Discospondylitis oder auch die Degenerative Myelopathie auf die Liste der Differentialdiagnosen zu setzen (MEIJ & BERGKNUT, 2010).

Eine Verdachtsdiagnose bezüglich einer Kompression des Nervenwurzelgewebes kann aufgrund der Anamnese, des Krankheitsverlaufes und der klinischen

Untersuchung gestellt werden. Allerdings kann auf bildgebende Hilfsmittel nicht verzichtet werden um die genaue Ursache und die korrekte Diagnose bestimmen zu können.

Um Deformationen von Wirbelkörpern, Stufenbildung in der Wirbelsäule, Subluxationen oder Spondylosen festzustellen, genügt konventionelles Röntgen völlig aus. Allerdings können dadurch keine Nervenwurzeln oder deren umgebendes Gewebe dargestellt werden.

Erst mit zunehmendem Einsatz von modernen Diagnostiken wie Magnet-Resonanz-Tomographie oder Computer-Tomographie konnte auch festgestellt werden, dass bei 68% der betroffenen Hunde eine neuroforaminale Stenose und komprimierte Nervenwurzeln mit DLSS im Zusammenhang stehen (MAYHEW et al., 2002).

Es besteht bei diesen Techniken der Vorteil dorsale, transversale und sagittale Ebenen anzuschauen und durch moderne Programme sogar ein 3D-Bild zu rekonstruieren. Außerdem ist es möglich die Foramina intervertebralia, deren zugehörigen Nervenwurzeln, hypertrophe Ligamenta oder Bandscheibenprotrusionen zu beurteilen (RAMIREZ & THRALL, 1998). Der Vorteil des MRT zum CT ist, dass dieses noch weichteil-sensitiver ist und man einzelne Gewebe hervorheben oder unterdrücken kann (FORRISTALL et al., 1976). In der sagittalen und transversalen T2-Wichtung können Stenosen des Neuroforamen am besten beurteilt werden (GODDE & STEFFEN, 2007).

Neben den bildgebenden Diagnostiken stellt auch die Elektrodiagnostik eine Methode dar um einen Hinweis auf die Erkrankung von Nervenwurzeln zu bekommen oder jene Diagnose zu unterstützen, besagt allerdings nichts zur Art und Richtung der Kompression (MEIJ & BERGKNUT, 2010). Dennoch ist es möglich die Lokalisation und eine Beteiligung von sensorischen Nervenwurzeln nachzuweisen. Die somatosensorisch evozierten Potenziale, die in der Elektrodiagnostik gemessen werden, zeigen je nach Schädigung des Nervengewebes proportional kleinere Amplituden im Vergleich zum gesunden Tier (DELAMARTER et al., 1990).

### **3. Anatomische Überlegungen zu NWKS**

#### **3.1. Knöcherne Grundlagen des Neuroforamens und anatomische Unterschiede**

Die Wirbelsäule des Hundes besteht aus sieben Hals-, 13 Brust-, sieben Lenden-, drei Sakral- und 20 bis 23 Schwanzwirbeln. Alle Vertebrae besitzen eine einheitliche Grundform, die aufgrund regional unterschiedlicher funktioneller Anforderungen modifiziert sind. Der Wirbelkörper weist eine annähernd zylindrische Form auf und hat ein kraniales konvexes (Extremitas cranialis) und ein kaudales konkaves Ende (Extremitas caudalis). Auf seiner Dorsalfläche erhebt sich der Wirbelbogen, der auf zwei vertikalen Pediculi steht, die sich in Laminae arcus vertebrae fortsetzen. Wirbelkörper und –bogen formen so das Wirbelloch (Foramen vertebrale). Durch alle aufeinander folgenden Wirbellöcher wird der Wirbelkanal gebildet, der das Rückenmark umschließt (NICKEL, 2004).

Die Pediculi arcus vertebrae besitzen kranial und kaudal Einkerbungen (Incisura vertebralis cranialis bzw. caudalis), wodurch zwischen zwei Wirbeln das Zwischenwirbelloch (Foramen intervertebrale) gebildet wird. Durch diese Öffnung tritt der jeweilige Rückenmarksnerv mitsamt Gefäßen aus (NICKEL, 2004).

Das Foramen intervertebrale wird gleichermaßen auch beim Hund in die 3 Zonen eingeteilt: Eintrittszone, Mittelzone und Austrittszone.

Da über die genaue Anatomie der Neuroforamen mit angrenzenden und innenliegenden Strukturen beim Hund nur wenig beschrieben ist, legte Breit et al. eine Hundekadaver-Studie an, um die intra-und extraforaminale Gestaltung der lumbalen Forr. intervertebralia zu bestimmen. Dabei stellte er fest, dass das komplette Foramen mit Periost ausgekleidet ist. Diese Auskleidung wird auch als peridurale Membran oder Endorhachis bezeichnet und beinhaltet ein venöses Netzwerk, welches in die intervertebrale Vene mündet (BREIT et al., 2013). Diese intervertebrale Vene verläuft im For. intervertebrale kaudal zum Nerv.

Die Hauptarterie ist eine Abzweigung der A.spinalis ventralis, verläuft intraspinal mit der Ventralwurzel und ist im intervertebralen Foramen über ein Mesoneurium mit jener verbunden (BREIT et al., 2013).

In der mittleren Zone befindet sich ein fibröses Septum, welches die Kapsel der Facettengelenke mit den intervertebralen Bandscheiben verbindet und so das Foramen in zwei Subkompartimente teilt. In dem kranialen Teil befindet sich der Nerv mit der Arterie und in dem kaudalen Kompartiment verläuft die Vene.

Auf dem Weg durch das Neuroforamen wird der Nerv von einer Hülle umgeben, die sich aus der inneren periduralen Membran und der äußeren thorakolumbalen Faszie zusammensetzt. Während die peridurale Membran im lateralen Bereich in einer Sackgasse endet, setzt sich die Faszie als Epineurium des Nerves fort. Der Nerv ist in dieser Hülle außerdem in epidurales Fett eingebettet. Da diese Hülle an verschiedenen Stellen Verbindungen zu den Wirbelkörpern und Bandscheiben herstellt, können diese als extraforaminale Aufhängebänder eingeordnet werden. Diese circumneurale Hülle kann in Form und Länge stark variieren (BREIT et al., 2013).

### **3.2. Topografischer Bezug zum Rückenmark**

Das Rückenmark liegt als nahezu zylindrischer Strang weißlicher Farbe im Canalis vertebralis und erstreckt sich vom ersten Halswirbel bis zum Bereich des Kreuzbeins (NICKEL, 2004). Im Vergleich dazu endet das Rückenmark des Menschen bereits auf Höhe des ersten oder zweiten Lendenwirbels (ROBBIN et al., 1994).

Am Übergang vom Hals- zum Brustmark sowie im hinteren Bereich des Lendenmarks verdickt sich das Rückenmark zur jeweiligen Intumescentia cervicalis bzw. lumbalis. Diese stellen die Ursprungsgebiete der Äste für den Plexus brachialis und den Plexus lumbosacralis dar. Die Lendenschwellung verjüngt sich kaudal kegelförmig zum Conus medullaris, der in die dünnen Endfäden übergeht. Die Gesamtheit dieser Strukturen wird auch als Cauda equina bezeichnet (NICKEL, 2004).

Während der embryonalen Entwicklung bleibt das Rückenmark, welches zunächst die komplette Länge des Wirbelkanals einnimmt, in seinem Wachstum im Vergleich zur Wirbelsäule zurück. Aufgrund dessen werden die ursprünglich transversal austretenden Rückenmarksnerven durch das schnellere Wachstum der Wirbelsäule mitgenommen, wodurch die intra- und extraduralen Wurzeln nach



kaudal abbiegen. Die scheinbare Kranialverlagerung des Rückenmarks wird als Ascendus medullaris bezeichnet (NICKEL, 2004).

Das Rückenmark wird von einer weichen Rückenmarkshaut, der Leptomeninx spinalis, welches aus der Pia mater spinalis und der Arachnoidea spinalis besteht, und der harten Rückenmarkshaut, der Dura mater spinalis oder Pachymeninx, umgeben. Zwischen der Pia mater spinalis und der Arachnoidea befindet sich der Subarachnoidalraum, welcher mit Liquor cerebrospinalis gefüllt ist. Der geschlossene Duraschlauch und die extraduralen Anteile der Spinalnervenzurzen sind in ein lockeres, fettreiches und von Venengeflechten durchsetztes Bindegewebe eingebettet (NICKEL, 2004).

### **3.3. Aufbau und Verlauf der Nervenwurzen**

#### **3.3.1. Makroskopie**

Die Nervi spinales entspringen paarig aus dem Rückenmark und werden nach den entsprechenden Wirbelsäulenabschnitten als Nn. cervicales (C 1-8), Nn. thoracici (Th 1-13), Nn. lumbales (L1-7), Nn. sacrales (S1-3) und Nn. caudales (Ca 1-5/6) bezeichnet. Die Anzahl der Nerven stimmt mit der der Wirbel überein, mit Ausnahme der Hals- und Schwanznerven. Da der erste Halsnerv durch das For. vertebrale laterale des Atlas austritt und der letzte den Wirbelkanal zwischen siebten Hals- und ersten Brustwirbel verlässt, besitzt der Hund 8 Nn. cervicales (NICKEL, 2004).

Die Nervenwurzel selbst besteht aus zwei funktionell unterschiedlichen Anteilen. Zum einen aus der Dorsalwurzel (Radix dorsalis), die afferente Fasern beinhaltet und zum anderen aus der efferenten Ventralwurzel (Radix ventralis). Jede dieser besteht aus einer wechselnden Anzahl von Wurzelfäden (Fila radicularia). Die stärkeren, dafür weniger verteilten Fäden für die Dorsalwurzel entspringen aus dem Sulcus lateralis dorsalis des Rückenmarks in einer fortlaufenden Reihe. Die Wurzelfäden für die Ventralwurzel sind wesentlich feiner aber zahlreicher und verlaufen eher fächerförmig in 2-3 Längsreihen und entspringen dem Sulcus lateralis ventralis. Beide noch intradural liegende Nervenwurzelabschnitte ziehen zur Durapforte, durchbohren die Arachnoidea und Duraschlauch unter Mitnahme einer eigenen Durascheide und konvergieren zum Austrittsloch (NICKEL, 2004).

### 3.3.2. Histologie

Die Dorsalwurzel enthält ausschließlich afferente Nervenfasern und die Radix ventralis efferente Nervenfasern. In die Dorsalwurzel ist das plump-spindelförmige Spinalganglion eingegliedert, welches die Perikarya der pseudounipolaren Neuronen enthält und somit beim Säugetier immer außerhalb des zentralen Nervensystems liegt. Die Afferenzen gelangen aus der äußeren Haut aber auch aus tieferen Körperregionen wie Muskeln, Sehnen, Bänder, Gelenke und Knochen. Die Verbindung vom Spinalganglion bis zur Synapse im Rückenmark wird als zentraler Fortsatz bezeichnet (NICKEL, 2004).

Die efferenten Nervenfasern verlaufen in der Radix ventralis. Diese leitet Erregungsimpulse an die Erfolgsorgane (Skelett- und Organmuskulatur, Eingeweide, Gefäße und Drüsen). Dabei handelt es sich um Axone der motorischen Wurzelzellen (NICKEL, 2004).

Die Ventral- und die Dorsalwurzel vereinigen sich direkt hinter dem Ganglion spinale zum gemischtfasrigen Spinalnerven. Der nun periphere Nerv teilt sich in einen Ramus dorsalis und ventralis auf und zieht zu seinen jeweiligen Versorgungsgebieten.

Durch diesen Verlauf der Nervenwurzeln wird deutlich, dass die Nervenwurzeln mit ihrem dazugehörigem Ganglion die Verbindung zwischen peripheren Nerven und Zentralem Nervensystem darstellen (CARLSTEDT, 2008).

Aufgrund der unterschiedlichen Nervenleitungsgeschwindigkeit lassen sich die Nervenfasern in A-, B- und C-Fasern einteilen (GASSER, 1945). Eine weitere Klassifizierung der A-Fasern erfolgt in  $A\alpha$ ,  $A\beta$ ,  $A\gamma$  und  $A\delta$  (GASSER, 1945; KLINKE, 2001; LAWSON, 2002).

Die Neurone im Spinalganglion besitzen allerdings ausschließlich somato- und viszerosensible  $A\alpha$ -,  $A\beta$ -,  $A\delta$ - und C-Fasern, wobei am häufigsten die nozizeptiven Neurone mit C- und  $A\delta$ -Fasern vorkommen. Dahingegen sind  $A\alpha/\beta$ -Fasern weniger häufig anzutreffen (LAWSON, 2002).

Die Neurone selbst liegen im Spinalganglion eher in der Peripherie und haben unterschiedliche Perikaryondurchmesser. Anhand dieser und an der Färbintensität kann man Aussagen über die Qualität der Nervenfasern treffen. Bei den eher kleinen Neuronen, die auch dunkler erscheinen handelt es sich um Zellen mit langsam leitenden C-Fasern mit unmyelinisierten oder  $A\delta$ -Fasern mit wenig myelinisierten Axonen (Leitungsgeschwindigkeit von 1-15m/s), welche

thermische, nozizeptive und viszerale Afferenzen übermitteln (LAWSON, 1979, 2002). Diese treten an oberflächliche Schichten der grauen Substanz im Rückenmark heran (JANCSO, 1992; LAWSON, 2002).

Bei mittelgroßen und großen Neuronen, welche wesentlich blasser angefärbt sind, handelt es sich eher um schnell leitende A $\alpha$ -und A $\beta$ -Fasern (mittlere Leitungsgeschwindigkeit von 50-100 m/s) mit stark myelinisierten Axonen, die von Mechanorezeptoren und von Propriozeptoren ausgehen und in tiefer liegende graue Schichten ziehen (LAWSON, 2002).

Die Neurone werden von Satellitenzellen umgeben und bilden mit ihnen zusammen eine morphologische und funktionelle Einheit (HANANI, 2005). Zwischen den beiden herrscht ein reger Austausch von chemischen Substanzen wie Proteine, Ionen und Neurotransmitter um das neuronale Mikromilieu aufrecht zu erhalten und das Neuron vor schädigenden Substanzen zu schützen (HANANI, 2005).

Das Spinalganglion besitzt ein äußerst ausgeprägtes vaskuläres Netzwerk (KOBAYASHI et al., 1976a). Die Blutgefäße in der Nervenwurzel haben außerdem eine weitaus höhere Permeabilität als die in den peripheren Nerven (BRIERLEY, 1955; OLSSON, 1968, 1971; JACOBS et al., 1976; KOBAYASHI et al., 1976b). Allerdings ist im Vergleich zum ZNS in der Nervenwurzel keine Blut-Hirn-Schranke vorhanden (KOBAYASHI et al., 1976b). Die Blutgefäße im Ganglion besitzen gap junctions und Fenster, im Vergleich zu den peripheren Nerven, die nur über gap junctions verfügen, durch die die Proteine in das Endoneurium gelangen können. Diese Konstruktion der Gefäße ist notwendig um die große Anzahl der Neuronen versorgen zu können (KOBAYASHI & YOSHIZAWA, 2002).

## **4. Orthopädische Ansätze zur chirurgischen Therapie komprimierter Nervenwurzeln**

### **4.1. Pathomorphologie kompressiver Strukturen**

Wie oben bezeichnet üben in erster Linie präformierte knöcherne und ligamentöse Strukturen der Wirbelsäule und Zubildungen des periradikulären Bindegewebes Druck auf die Nervenwurzel aus. Außerdem ist ein häufiges zu findendes Vorkommnis die Degeneration der Bandscheibe, welche sich im MRT durch eine hypointense Darstellung des Nucleus pulposus darstellt. Dabei kann es leicht zur lateralen Protrusion und so eine Kompression der austretenden Nervenwurzeln zur Folge haben. Obwohl Spondylosen bei älteren Hunden in der bildgebenden Diagnostik oft Zufallsbefunde sind, können diese in besonders ausgeprägter Form auch Ursache für das NWKS darstellen. Eben solches Potential haben Osteophyten, Osteochondrosis dissecans-Chips oder Malformationen der Wirbelkörper oder Facettengelenke (JENIS & AN, 1976; DE DECKER et al., 2014).

Weichteilassozierte Hypertrophien oder Proliferationen ausgehend von Bändern (Lig. flavum, Lig. interarcuate) oder Gelenkscapseln können Auslöser für die Verlegung der Neuroforamen sein (MEIJ & BERGKNUT, 2010).

Weiterhin gibt es noch eine Zubildung, die vom Nervengewebe selbst ausgeht: die Tarlov-Zyste (TARLOV, 1952). Diese wurde erstmals 1938 von Tarlov beschrieben. Sie entspringt meist im Bereich des Spinalganglion oder Dorsalwurzel zwischen Epineurium und Perineurium und kann mit zunehmender Größe jenes Gewebe stark komprimieren und somit auch radikulären Schmerz auslösen (LOWRIE et al., 2014).

### **4.2. Operationsmethoden**

Sind neurologische Defizite sehr ausgeprägt oder kann keine langfristige Schmerzreduktion im Sinne einer vertretbaren Lebensqualität der Patienten durch Medikamente erreicht werden, muss auf chirurgische Maßnahmen zurückgegriffen werden. Je nach Ursache, Alter des Patienten und Bereitschaft der

Patientenbesitzer stehen in der Tiermedizin verschiedene Operationsmethoden, ähnlich denen in der Humanmedizin, zur Verfügung. Als Grundlage beziehen sich die Operationsmöglichkeiten entweder auf die Verfahrensweise der Dekompression oder der Fixation.

Es gibt viele Studien über chirurgische Behandlungen und deren Outcome, die entweder retrospektive Daten ausgewertet oder prospektive Studien angefertigt haben. Allerdings beziehen sich diese hauptsächlich auf Operationen bei Hunden mit lumbosakralen Stenosen z.B. in Folge einer DLSS. Sie sind unter Berücksichtigung segmentaler Unterschiede in der topographischen Anatomie und Biomechanik auch in anderen Segmenten anwendbar.

#### **4.2.1. Dekompression**

##### **4.2.1.1. Rationale der Dekompressionstechniken**

Das Prinzip der Dekompressionstechniken beruht darauf, dem eingeklemmten Nervengewebe bzw. Nervenwurzel frei zu legen und neuen Raum zu schaffen. Somit sollen weitere Druckeinwirkungen und weiterführende Kompressionsschäden vermieden werden und eine Erholung des Nervens im Sinne einer Linderung der Symptomatik gewährleistet werden. Dabei besteht auch die Möglichkeit die komprimierenden Strukturen wie z.B. Osteophyten, vorgelagertes Bandscheibenmaterial oder hypertrophierte Bänder zu entfernen.

##### **4.2.1.2. Darstellungen spezieller Verfahren**

###### **Dorsale Laminektomie**

Die dorsale Laminektomie wurde erstmals von Oliver et al. beschrieben (OLIVER et al., 1978). Über einen dorsalen Zugang wird die dorsale Lamina von L7 dargestellt und der kaudale Anteil dieser sowie der größte Teil der Lamina von S1 entfernt. Nach Adspektion des umliegenden Gewebes werden eventuelle Adhäsionen vom Bandapparat, Anulus fibrosus, Dura oder Osteophyten identifiziert und ebenfalls beseitigt (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999). Unter Umständen kann noch eine Discectomie/Annulectomie/Facetctomie

durchgeführt werden. Dabei muss beachtet werden, dass noch eine ausreichende Stabilität der lumbosakralen Wirbelsäule gewährleistet wird.

Die Studien zeigen gute bis exzellente Ergebnisse auf mit klinischer Verbesserung bei 67 - 93% der operierten Hunde (JONES et al., 2000; LINN et al., 2003; SUWANKONG et al., 2007) (DE RISIO et al., 2001; SUWANKONG et al., 2008). Dabei berichten die Besitzer von reduziertem lumbalem Schmerz, keine oder weniger deutliche Lahmheit, mehr Bereitschaft zum Springen und Laufen, kein Zehenschleifen und/oder verbesserte Urininkontinenz.

Das Problem bei dieser Operationsmethode besteht darin, dass die Foramina intervertebralia nicht beurteilt werden und dortige zusätzliche Kompression nicht entdeckt werden können. Außerdem können post-operativ Verklebungen zwischen Nerven und umgebenden Gewebe auftreten (JEFFERY et al., 2014).

### **Laterale Foraminotomie**

Es ist die einzige Methode, die sich speziell auf Stenosen im Neuroforamen konzentriert und wurde durch Gödde und Steffen erstmals im Detail publiziert (GODDE & STEFFEN, 2007). In diese Studie wurden 20 Hunde einbezogen, die eine klinische und via MRT bestätigte neuroforaminale Stenose im Bereich L7/S1 aufwiesen. In 65% der einbezogenen Hunde lag die Kompression in der Mittel- oder Exitzone des Neuroforamen (GODDE & STEFFEN, 2007).

Hierbei wird über einen dorsalen Zugang das betroffene Foramen intervertebrale dargestellt und mittels Hochgeschwindigkeits-Bohrer vergrößert. Nach Entfernung von Strukturen, die die Kompression verursacht oder begünstigt haben (z.B. Osteophyten, Exostosen, bindegewebige Veränderungen), liegt die Nervenwurzel wieder frei (GODDE & STEFFEN, 2007).

Nachfolgende neurologische Untersuchungen zeigten bei 19 von 20 Hunden gute bis exzellente Ergebnisse (GODDE & STEFFEN, 2007).

Wenn Malformationen von Facettengelenken oder Ähnliches mit einbezogen sein, kann diese Operationsmethode mit der dorsalen Laminektomie und/oder Annulektomie kombiniert werden.

Um diese Operationsvariante anwenden zu können, muss eine gesicherte Diagnose der neuroforaminalen Stenose mit betroffener Nervenwurzel gestellt werden, denn diese gewährt keinen Einblick auf Läsionen im Canalis vertebralis (JEFFERY et al., 2014).

## **4.2.2. Fixation**

### **4.2.2.1. Rationale der Fixationstechniken**

Diese Methoden der Fixierung werden angewendet, wenn ursächlich eine allgemeine Instabilität der Wirbel und Wirbelgleiten vorherrscht (MEIJ & BERGKNUT, 2010). Im Falle einer DLSS ist die Subluxation von S1 eine der häufigsten Ursachen und deswegen die meist beschriebenen. Durch die Befestigung einzelner Segmente wird einer weiteren Entwicklung bzw. Verschlimmerung der dynamischen Kompression entgegen gewirkt (JEFFERY et al., 2014). Aufgrund der Stabilisierung der knöchernen Strukturen findet zwar in gewisser Weise eine Versteifung statt, bietet aber dem geschädigten Nervengewebe die Möglichkeit sich im Rahmen seiner Möglichkeiten zu regenerieren. Allerdings gibt es auch verschiedene Risikofaktoren. Einerseits kann es durch das Einsetzen von Schrauben oder anderen Implantaten zu Gelenksfrakturen und somit zu einem dauerhaften Stabilitätsverlust kommen. Andererseits ist eine langfristige Voraussage bezüglich veränderter Krafteinwirkungen auf die Bandscheiben vor allem im Bereich L6/L7 schwierig (SMOLDERS et al., 2012). Durch die Fixation ist die Mobilität der lumbosakralen Wirbelsäule im Vergleich zu den dekompressiven Operationsmethoden deutlich eingeschränkt (MEIJ et al., 2007). In der Humanmedizin ist die am häufigsten beschriebene Komplikation, dass benachbarte unfixierte Segmente durch die veränderte Biomechanik langfristig arthrotische Veränderungen entwickeln können und somit neue Läsionen induzieren werden (MEIJ & BERGKNUT, 2010).

### **4.2.2.2. Darstellungen spezieller Verfahren**

#### **Dorsale Fixation-Fusion**

Diese Fixations-Fusions-Methode findet Anwendung bei der Instabilität des lumbosakralen Gelenks aufgrund einer Subluxation von S1 (MEIJ & BERGKNUT, 2010). Über einen dorsalen Zugang werden die Facettengelenke und das Sakrum dargestellt. Nach dorsaler Laminektomie und Beseitigung hypertropher Bänder und vorgefallenem Bandscheibenmaterial, werden Schrauben (GOLINI et al., 2014) oder Pins (SLOCUM & DEVINE, 1986) vom dorsomedialen Rand des Processus articularis von L7 nach ventrolateral ins Sacrum eingesetzt. Wichtig dabei ist, dass die Schrauben nicht im

Sakroiliakalgelenk enden. Anschließend wird aus dem Ilium Spongiosa entnommen und auf die Schraubenköpfe und in das Facettengelenk L7-S1 verbracht. Dies induziert die Knochenheilung und die transartikuläre Fusion des Facettengelenks.

Klinische Verbesserungen der Patienten zeigten sich in ähnlich guten Ergebnissen wie bei Verwendung der dorsalen Laminektomie als alleinige Operationsmethode (GOLINI et al., 2014).

Komplikationen, die bei dieser Methode auftreten könnten, sind Implantantversagen oder inkomplette Fusion der Gelenke (GOLINI et al., 2014).

### **Pedikel-Schrauben-Fixation**

Bei dieser Art von Fixierung wird eine Wiederherstellung der lumbosakralen Stabilität durch die Fixation der Wirbelkörper L7 und S1 angestrebt (MEIJ & BERGKNUT, 2010). Hierbei werden jeweils 2 Schrauben durch die Pedikel der Wirbel L7 und S1 und deren Wirbelkörper gedreht. Anschließend werden die ipsilateralen Schrauben mittels Titanstabes miteinander verbunden (SMOLDERS et al., 2012). Beim Menschen findet eine solche Spondylolisthesis bei dem Wirbelsegment L5 statt (MEIJ & BERGKNUT, 2010).

Diese Methode wird insgesamt eher seltener angewendet. In den bisherigen Veröffentlichungen wurde dennoch von sehr guten Ergebnissen berichtet (SHARP NJH, 2005; SMOLDERS et al., 2012)

## **5. Pathophysiologie der Nervenwurzelkompression und schmerztherapeutische Ansätze**

### **5.1. Funktionalität komprimierter Strukturen**

Die bisher angelegten Studien über NWKS zeigen auf, dass bei Kompressionen die sensiblen Nervenwurzelstrukturen geschädigt werden, wobei die sensorischen Anteile der Nervenwurzel den größten Schaden aufweisen (OLMARKER et al., 1976). Es kommt langfristig zur axonalen Degeneration und somit zur direkten Irritation des Ganglions (NATHANIEL & PEASE, 1963).

Weiterhin wurden insbesondere vaskuläre Veränderungen festgestellt (KOBAYASHI et al., 1976b). Leider gibt es insgesamt wenige Studien beim Hund bzw. bezogen sich solche experimentellen Studien hauptsächlich auf



präganglionäre Kompressionen (KOBAYASHI et al., 2004a).

## **5.2. Innervation der Nervenwurzel und nozizeptive Schmerzentstehung**

Der nozizeptiven Schmerzentstehung liegt die Aktivierung von Nozizeptoren zugrunde. Bei ihnen unterscheidet man wie oben beschrieben zwischen myelinisierten hochschwelligen Mechanonozizeptoren mit einer A-delta Leitungsgeschwindigkeit von 2,5-30 m/s und unmyelinisierten C-Fasern, die eine Leitungsgeschwindigkeit von <2,5m/s aufweisen (GASSER, 1945). Letztere reagieren auf mechanische, thermische und chemische Noxe. Die Perikarya der Nozizeptoren liegen im Spinalganglion. Die erste Umschaltung erfolgt dann im Dorsalhorn des Rückenmarks (MATHEWS, 2008). Von hier aus laufen die Axone auf die kontralaterale Seite und werden über den Tractus spinothalamicus zum Thalamus, zum Mittelhirn und zur Formatio reticularis geleitet, in denen die weitere Verarbeitung der noxischen Information erfolgt. Über absteigende motorische Bahnen werden anschließend Motoneurone im Ventralhorn aktiviert (MATHEWS, 2008).

## **5.3. Entzündliche Schmerzentstehung**

Entzündliche Schmerzen, welche direkt am SG entstehen, wurden in verschiedenen Studien untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Bandscheibenherniation mit Vorfall des Nucleus pulposus und einer inflammatorischen Reaktion des Nervenwurzelgewebes und dem einhergehenden Nervenwurzelschmerz besteht (JAFFRAY & O'BRIEN, 1976; KAYAMA et al., 1976; MCCARRON et al., 1976; YABUKI et al., 1976c; YABUKI et al., 1976a; OMARKER & MYERS, 1998). Die Cytokine aus dem Nucleus pulposus-Material schädigen direkt die Nerven-Blut-Schranke der Nervenwurzel (YABUKI et al., 1976b), woraus die Entstehung eines endoneuralen Ödems und ein erhöhter endoneuraler Druck resultiert (KOBAYASHI et al., 1976b; OLMARKER et al., 1976). Zu den pro-inflammatorischen Cytokinen zählen der Tumornekrose-Faktor  $\alpha$  und Metalloproteinase 2 und 9, die die Degeneration der Basallamina induzieren und so die Makrophageneinwanderung ins Nervenwurzelgewebe ermöglichen und die weitere Freisetzung von TNF-  $\alpha$  aufrechterhalten (SHUBAYEV & MYERS,

2000).

#### **5.4. Hypothesen zum Neuropathischen Schmerz**

Neuropathischer Schmerz wird aktuell von der Special Interest Group on Neuropathic Pain, einer Arbeitsgruppe der International Association for the Study of Pain, „als direkte Konsequenz einer Läsion oder Erkrankung des somatosensorischen Systems“ (MERSKEY, 1994; TREEDE et al., 2008) definiert.

Ursachen hierfür können Nerven(wurzel)kompressionen, traumatische Neuropathien, metabolische Erkrankungen (z.B. Diabetische Neuropathie), Infektionen (z.B. postherpetische Neuralgie), vaskuläre Erkrankungen (z.B. Schlaganfall), Tumore oder auch autoimmune Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose) sein (MATHEWS, 2008).

Die Pathophysiologie der neuropathischen Schmerzen wurde hauptsächlich in tierexperimentellen Versuchen erforscht, wobei noch nicht alle Mechanismen bekannt sind. Es scheinen zum einen Schädigungen von peripheren und zentralen schmerzleitenden Komplexen eine Rolle zu spielen, wobei davon auszugehen ist, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt und nicht auf ein Mechanismus beschränkt bleibt (MATHEWS, 2008).

Geschädigte mechanosensitive afferente C-Fasern können Nervenimpulse generieren und chronisch sensibilisiert werden. Dabei kommt es zu Ionenverschiebungen, zur Herabsenkung der Reizschwelle und somit zu spontanen Entladungen von Aktionspotenzialen bzw. eine supranormale Erzeugung von Antworten auf noxische Reize. Durch diese Spontanaktivität werden auch die schmerzleitenden Systeme im zentralen Nervensystem verändert, was als zentrale Sensibilisierung bezeichnet wird (CAMPBELL & MEYER, 2006; MATHEWS, 2008). So reagieren auch die zentralen Neurone im Dorsalhorn des Rückenmarks vermehrt auf C-Faser-Aktivität und unterschwellige Reize. Es kommt zu einem vermehrtem Kalziumanstieg, der durch spannungsabhängige  $\text{Ca}^{++}$ -Kanäle kontrolliert wird (MATHEWS, 2008). Diese Kanäle bestehen aus mehreren Untereinheiten und befinden sich präsynaptisch an den nozizeptiven Nervenendigungen und ermöglichen eine erhöhte Freisetzung von exzitatorischen Neurotransmittern wie Substanz P, Noradrenalin und

Glutamat (ROSATI et al., 2012). Die Neurone sind übererregbar und lösen eine Schmerzantwort auf einen Reiz aus, der nicht schmerzhaft wäre (=Allodynie) (LIU et al., 2000) oder über das normale Maß hinausgeht (=Hyperalgesie) (SIMONE et al., 1991; MATHEWS, 2008). Damit reichen auch Berührungsreize aus um zentrale Schmerzreaktionen auszulösen und zu chronifizieren, auch wenn die eigentliche periphere Nervenschädigung inzwischen abgeheilt ist.

Weiterhin wurde festgestellt, dass mechanische Nervenschädigungen zu Aussprossungen von sympathischen postganglionären Fasern im Spinalganglion führen. Daraus folgt eine funktionelle Kopplung zwischen sympathischen und afferenten, nozizeptiven Neuronen, welche die periphere und später auch die zentrale Sensibilisierung aufrechterhält (MATHEWS, 2008).

Außerdem wird in Nervenläsionen vermehrt Stickstoffmonoxid gebildet, was zu Folge hat, dass calcitonin gene-related peptide (CGRP) freigesetzt wird und es zur verstärkten nozizeptiven Transmission in Neuronen im Spinalganglion kommt.

Die plastischen Veränderungen und die Reorganisation lassen sich allerdings nicht nur auf Ebene der Neurone oder des Rückenmarks verfolgen, sondern es ist auch davon auszugehen, dass sich diese bis in höhere zerebralen Strukturen wie Thalamus und/oder somatosensorischer Cortex fortsetzen (MATHEWS, 2008). So wurden in Tierexperimenten oder bei Patienten mit z.B. Phantomschmerzen oder zentralen Schmerzsyndromen mittels magnetenzephalographischen Untersuchungen funktionelle und strukturelle Veränderungen festgestellt.

### **5.5. Schmerztherapie: konventionelle und unkonventionelle Analgetika**

Neben unterstützenden Maßnahmen wie Gewichtsreduktion und Physiotherapie steht das Schmerzmanagement mittels Medikamenten im Vordergrund.

Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAID) werden oft zur Schmerzbekämpfung eingesetzt. Diese wirken auf COX-Rezeptoren. Zusätzlich haben sie noch eine anti-inflammatorische Wirkung und sind bei Anzeichen von Entzündungen wie es bei dem Nucleus pulposus-Vorfall vorkommt, durchaus sinnvoll (YABUKI et al., 1976b). Allerdings reicht ihre analgetische Wirkung bei Einklemmungssymptomen nicht aus. Aus diesem Grund wurden viele Studien angefertigt um heraus zu finden, welche Medikamente bei neuropathischen Schmerzen wirksam sind. Mittlerweile stehen einige Medikamente aus den

Gruppen der Anti-epileptika, Antidepressiva und Opiate zur Verfügung.

Gabapentin und Pregabalin sind Vertreter der Antikonvulsiva und binden selektiv an die alpha-2-delta-Untereinheit spannungsabhängiger Kalziumkanäle um die Aufnahme des exzitatorisch wirkenden Glutamat zu verhindern. Vor allem in der Humanmedizin wird es seit einiger Zeit zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen eingesetzt.

Mittlerweile wird es auch in der Tiermedizin angewandt. Allerdings gibt es nur einzelne Berichte, die gute Erfolge bei der Behandlung von neuropathischen Schmerzen versprechen, aber keine langfristig angelegten Studien.

Nebenwirkung von Gabapentin ist Müdigkeit bis hin zur Somnolenz, was einen limitierenden Faktor für die maximale Dosierung darstellt. Ein anderer ist die Ausscheidung über die Nieren. Sollte eine Niereninsuffizienz vorhanden sein, darf nur eine geringere Dosis aufgrund der langsameren Eliminierung gewählt werden (MATHEWS, 2008). Pregabalin hat einen weniger ausgeprägten sedativen Effekt im Vergleich zu Gabapentin, ist aber sehr viel teurer (MATHEWS, 2008).

Trizyklische Antidepressiva wie z.B. Amitriptylin werden ebenfalls oft als Kombinationspräparat mit NSAIDs oder Opiaten in der Schmerztherapie gegeben. Amitriptylin wirkt als Antagonist von exzitatorischen spannungsabhängigen Natriumkanälen. Außerdem hat es eine zentrale Wirkung durch die Modifizierung von Serotonin-Schwellenwerten (WANG et al., 2004). Der analgetische Effekt von Amitriptylin zeigt sich meist schon unter der antidepressiven Dosis (WALLACE, 2001). Oft ist eine dauerhafte Verabreichung von 2-4 Wochen nötig um eine adäquate Verbesserung zu erhalten bzw. kann mithilfe anderer Medikamente ein schnellerer Wirkungseintritt erreicht werden (MATHEWS, 2008).

Opiate werden bei akuten und chronischen starken Schmerzen eingesetzt. Allerdings sollten diese eher in Kombination mit anderen Medikamenten wie NSAIDs und nicht als alleinige Therapie gegen neuropathische Schmerzen verabreicht werden.

Wenn unter der Medikation bzw. bei Dosiserhöhung eine Verschlechterung des Schmerzzustandes festgestellt wird, sollte an eine Opiat-induzierte Hyperalgesie gedacht werden (MATHEWS, 2008). Diese und auch eine Opiat-Toleranz nach

einer einmonatigen Einnahme von Remifentanyl wurde in einer humanmedizinischen Studie bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen belegt (CHU et al., 2006).

Eine andere Möglichkeit zur Behandlung von persistierenden Rückenschmerzen mit oder ohne neurologische Defizite stellt die lokale Injektion von langwirkenden Corticosteroiden sowohl in der Tiermedizin wie auch in der Humanmedizin dar. In einer Studie konnte bei 79% der behandelten Hunde eine deutliche klinische Verbesserung erzielt werden (JANSSENS et al., 2009). In der Humanmedizin findet man ähnlich gute, langfristige Erfolge in 50-75% der Patienten (siehe bei JANSSENS et al., 2009).

Der Vorteil von nicht-invasiven Behandlungsmöglichkeiten liegt darin, dass keine spezifische Diagnose nötig ist, sei es aus Kostengründen oder nicht vorhandene Bereitschaft der Tierbesitzer aufwendige Diagnostik durchführen zu lassen. Somit ist dies in jeder Praxis anwendbar (JEFFERY et al., 2014).

### **III. MATERIAL UND METHODEN**

#### **1. Untersuchungsmaterial**

##### **1.1. Fallsammlung**

Die Proben für diese Studie stammen zum einen aus den Einsendungen des Labors für Neuropathologie der Tierpathologie München in dem Zeitraum von 2012 bis 2014. Des Weiteren wurden aus dem Archiv der Tierpathologie in dem Zeitraum von 1997 bis 2012 alle Fälle gefiltert, die von den klinischen Daten die Einschlusskriterien erfüllen und von denen Nervenwurzelgewebe im Paraffinblock vorhanden waren um histopathologische und immunhistochemische Untersuchungen durchführen zu können.

##### **1.1.1. Einschlusskriterien**

Damit Hunde in diese Studie aufgenommen werden konnten, mussten sie laut Vorbericht klinisch Schmerzhaftigkeit im Rücken aufweisen, die durch Palpation auslösbar ist oder sich durch Lahmheit und mit oder ohne neurologischen Defiziten äußert.

##### **1.1.2. Vorberichte**

Laut Vorbericht musste mindestens eine Verdachtsdiagnose für die Foraminalstenose bzw. Nervenwurzelkompression bestehen. Idealerweise wurde bildgebende Diagnostik durchgeführt um diese zu untermauern. Alle vorhandenen MRT-Daten wurden aufgearbeitet und bezüglich des Kompressionstypus, – lokalisation und deren Relation zur Lage des Dorsalwurzelganglions beurteilt.

Weiterhin wurde nach möglichen medikamentösen Behandlungen geschaut und ausgewertet.

Orthopädische oder muskulär bedingte Ursachen für solch ein Krankheitsbild mussten ausgeschlossen sein.

Sollte sich bei der histologischen Untersuchung herausgestellt haben, dass die Kompression der Nervenwurzel eine andere Genese als im Sinne einer

neuroforaminalen Stenose aufwies, beispielsweise tumoröse Veränderungen, wurden die Fälle aus der Studie ebenfalls ausgeschlossen.

### **1.1.3. Kontrollen**

Die Kontroll-Nervenwurzeln stammen von Hunden aus den täglichen Einsendungen der Sektionshalle der Tierpathologie München.

Es wurde sichergestellt, dass die Hunde vorberichtlich neurologisch und orthopädisch unauffällig waren. Außerdem wurde darauf geachtet, dass die Tiere ein fortgeschrittenes Alter hatten und vom Typus her große Rassen waren um eine Ähnlichkeit zu dem Patientenkollektiv zu gewährleisten.

Bei den Kontroll-Hunden wurde die komplette Wirbelsäule freigelegt und anschließend alle Nervenwurzeln mit allen Anteilen aus allen spinalen Segmenten vorsichtig herauspräpariert. Die Proben wurden sofort in ein entsprechendes Medium für die Weiterverarbeitung verbracht.

## **2. Methoden**

### **2.1. Einbettungsverfahren**

#### **2.1.1. Paraffineinbettung**

Nach der Entnahme der Nervenwurzeln wurden diese in 10% neutral gepufferter Formalinlösung für mindestens 24 Stunden fixiert. Einige eingesandte Biopsien befanden sich bereits in einer Formalinlösung und konnten direkt weiterverarbeitet werden.

Alle fixierten Proben inklusive vorhandenem peri- und epiradikulärem Gewebe wurden transversal jeweils auf Höhe der präganglionären Wurzeln, des Ganglionäquators und der gemeinsamen Nervenwurzel geschnitten. Im Anschluss wurden diese mittels eines Einbettungsautomaten gewässert und in Paraffin eingebettet. Bei dieser Prozedur unterlagen die Nervenwurzeln einer 30-minütigen Aqua dest.-Spülung. Daraufhin folgte eine Entwässerung mit 70%, 96% und 100%igem Ethanol für jeweils 2x 1,5h. Anschließend folgten Xylolbehandlungen für 2x 30min und 1,5h und zum Schluss das Verbringen in 60°C heißem Paraffin für erst 2h und dann 3h. Das Ausgießen in Paraffinblöcke wurde an einer

Ausgießstation durchgeführt.

### **2.1.2. Kunststoffeinbettung**

Weitere Gewebestücke, deren Durchmesser kleiner als 1mm waren, wurden in 2,5% Glutaraldehydlösung fixiert. Anschließend wurden die Proben für 24 h bei 4°C in 0,1 M Soerensen's Phosphatpuffer pH=7,4 belassen. Darauf folgte die Einbettung in Expoxidharz und die Polymerisation der Proben im Brutschrank bei 60°C für 48 h.

## **2.2. Färbungen**

### **2.2.1. Färbungen der Paraffinschnitte**

Für die histologische Auswertung wurde als Übersichtsfärbung die Hämatoxylin-Eosin-Färbung verwendet. Für weitere Auswertungen bezüglich vorhandener Kollagenproliferationen wurde die Picrosiriusrot-Alzianblau-Färbung verwendet. Die Schnitte wurden vor der jeweiligen Färbung entparaffiniert. Hierzu wurden sie in Reagenzien zunehmender Hydrophilie eingetaucht: 3 Portionen Xylol (erste Portion 20min, folgenden 2 jeweils 10 min), 2mal in Alkohol 96%, 1mal in Alkohol 80%, 1mal in Alkohol 70% und 1mal in Alkohol 50% (absteigende Alkoholreihe jeweils 3min). Zum Schluss folgte noch eine 5minütige Spülung in destilliertem Wasser und waren bereit für die weiteren Färbungen.

#### **2.2.1.1. H.E.-Färbung**

Bei der H.E.-Färbung färben sich die nukleinsäurehaltigen Zellkerne durch das basische Hämaun blauviolett und das basische Zytoplasma mit Hilfe des sauren Eosin rotviolett.

Für die Hämaun-Eosin-Färbung wurden die Schnitte in eine Hämaun-Lösung nach P. Mayer für 8Min verbracht und gefärbt. Das Bläuen erfolgte durch eine 10minütige Spülung unter fließendem Leitungswasser. Anschließend wurden sie 3 min mit 1%igem Eosin gegengefärbt und wiederum mit Leitungswasser gespült.

Die Schnitte wurden in einer aufsteigenden Alkoholreihe entwässert: zweimaliges Eintauchen in 70%igem, 80%igem und jeweils 2mal in 96%igem und 100%igem Alkohol für je 3min. Daraufhin wurden sie in Xylol geklärt. Das luftdichte



Eindecken erfolgte mittels Deckgläschen und Histokitt®.

#### **2.2.1.2. Picrosirius-Alzianblau-Färbung**

Die Picrosiriusrot-Alzian-Färbung ist eine Färbung, die die kollagenen Fasern durch ihr leuchtendes Rot besonders hervorhebt und somit die Ausmaße und Ausbreitung einer vorhandenen Fibrose anzeigt (siehe Abb. 1) (KAEMMER et al., 2010). Durch die Alzianblau-Gegenfärbung werden saure Mucosubstanzen blau angezeigt und Zellkerne färben sich braun-schwarz an.

Es folgte nach der Spülung mit Aqua dest. eine Wässerung unter fließendem warmem Wasser für 10 min. Nach 10maligem Eintauchen in 3%ige Essigsäure wurden die Schnitte für eine halbe Stunde in Alzianblaulösung gestellt. Danach folgte wieder eine Spülung mit Leitungswasser und mehrmaliges Eintauchen in 70%igen Alkohol. Darauf folgend wurden die Schnitte für 45 min in Aldehydfuchsinlösung verbracht. Im Anschluss wurde die Objektträger in 3 Portionen 70%igen Alkohol differenziert um dann wieder mit fließendem Wasser gespült zu werden. Nach 10-minütiger Färbung in Weigert`s Eisenhämatoxylin folgte eine weitere Spülung um dann für 30 min in 0,1%iger Picrosiriusrotlösung gefärbt zu werden. Gewaschen wurden die Schnitte in 0,01%iger HCl-Lösung und daraufhin mit Aqua dest. gespült. Die Entwässerung wurde durch die aufsteigende Alkoholreihe (2 mal 96% Alkohol, 2 mal 100%iger Alkohol für jeweils 5min) gewährleistet. Zum Schluss wurden die Präparate in in 3 Portionen Xylol geklärt und wiederum mit Histokitt® und einem Deckgläschen luftdicht eingedeckt.

#### **2.2.2. Färbung der Kunststoffsnitte**

Diese Semidünnschnitte wurden für die histologische Untersuchung mit Azur-II-Methylenblau-Safranin O nach (BUKS et al., 2011) modifiziert nach (WEBB, 2003) gefärbt. Die histologisch aussagekräftigsten Areale wurden ausgemacht und mittels eines Ultramikrotoms in 50 nm große Stücke geschnitten und auf Kupfergitter aufgelegt. Weiterhin wurden die Präparate für das Transmissions-Elektronenmikroskop mit Citrat und Uranylacetat gegengefärbt.

### **3. Immunhistochemie**

Die Immunhistochemie mit verschiedenen Markern wurde verwendet um 1. die Verteilung von lymphozytären Infiltraten 2. Proliferationen von Satelliten- und Schwannzellen, 3. die Expression von spannungsabhängigen Kalziumkanälen der  $\alpha 2\delta$  Untereinheit ( $\alpha 2\delta$ ) und 4. absterbende Neurone hervorzuheben um Aufschluss auf Interaktionen und Reaktionen auf die NWK zu erlangen.

#### **3.1. Lymphozytäre Infiltrate und S100**

Da die Protokolle von CD3, CD20 und S100 bis auf wenige Schritte die gleichen sind, soll hier das allgemeine Protokoll aufgezeigt. In den folgenden Unterkapiteln werden die sich ändernden Schritte spezifisch aufgeführt.

Nach der Entparaffinierung mittels Xylolbad für 2x 15 Minuten, folgt die Redhydrierung in der absteigenden Alkoholreihe (100%, 96%, 70%) bis hin zum Aqua dest. Anschließend folgt die Blockierung der endogenen Peroxidase mit 1%igem Wasserstoffperoxid und Methanol. Nach 3maligem Spülen in PBS für 5 Minuten, wird das Normalserum Ziege 1:10 verdünnt für 30 Minuten aufgebracht. Danach kann der 1. Antikörper bei Raumtemperatur für 1 Stunde einwirken. Daraufhin folgt wieder das Waschen in 3 PBS-Bädern für jeweils 5 Minuten. Nun kann der 2. Antikörper Ziege anti-Kaninchen biotyniliert 1:200 für 50 Minuten auf das Gewebe gegeben werden. Anschließend folgt wieder 3malige Spülung in PBS und dann wird das ABC-Kit für 30 Minuten aufgebracht. Es folgt wiederum eine Waschung im PBS-Bad und dann kann mittels der DAB-Lösung bis zur Anfärbung aufgetragen werden. Nach dem Spülen in PBS und Aqua dest. wird Mayer's Hämalaun zur Gegenfärbung verwendet. Unter laufendem Leitungswasser wird gebläut und dann werden die Schnitte in die aufsteigende Alkoholbadreihe getaucht (70%, 96%, 100%). Zuletzt folgt noch ein Xylolbad und dann können die Gewebeproben mittels Histokitt® und Deckgläschen eingedeckt werden.

#### **3.2. Lymphozytäre Infiltrate**

Bei dem zu untersuchenden Material befand sich ein Lymphknoten vom Hund als Positivkontrolle.

### **3.2.1. CD3**

T-Lymphozyten-Marker: Anti-CD3

Anhand des allgemeinen oben beschriebenen Schemas in 3.1 wurde die Immunhistochemie mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

Vorbehandlung mit Mikrowelle mit Tris/EDTA pH=9, 2x10 min bei 700Watt

Primärantikörper Kaninchen Anti-CD3, Verdünnung 1:100

### **3.2.2. CD20**

B-Lymphozyten-Marker: Anti-CD20

Anhand des allgemeinen Schemas in Abschnitt.3.2 wurde die Immunhistochemie mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

Primärantikörper Kaninchen Anti-CD20, Verdünnung 1:400

### **3.2.3. Satellitenzellen S100**

Satellitenzell-Marker: Anti-S100

Anhand des allgemeinen Schemas in Abschnitt.3.2 wurde die Immunhistochemie mit folgenden spezifischen Schritten durchgeführt:

Vorbehandlung mit Mikrowelle mit Citratpuffer pH=6, 2x10 min bei 700Watt

Primärantikörper polyklonaler Kaninchen Anti-CD100, Verdünnung 1:400

## **3.3. $\alpha 2\delta$**

Diese Immunhistochemie lässt aufgrund der Intensität der Anfärbung eine Aussage über die Expression jener  $\alpha 2\delta$ -Untereinheiten der VGCC zu.

Als erstes werden die Schnitte wie bereits beschrieben entparaffiniert und erst mit Aqua dest. und anschließend in PBS gewaschen. Hier wurde eine Vorbehandlung

mittels Mikrowelle im Citratpuffer pH=6 erst bei 800Watt anschließend bei 250Watt für 20Minuten vorgenommen. Nach einer Abkühlungszeit von 30 Minuten wurden die Schnitte wieder in ein PBS-Bad gepackt. Anschließend wurde die endogene Peroxidase durch Inkubation für 20 Minuten mit einer Lösung von PBS, 30% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> und 1% Methanol geblockt. Danach wurden die Schnitte wieder mit PBS bedeckt. Anschließend wurden die freien Proteinbindungsstellen mit Ziegen-Normalserum 1:20 für 30 Minuten geblockt und der erste Antikörper  $\alpha\delta$  1:200 für 1h aufgetragen. Nach 3 maligem Waschen mit PBS, konnte der zweite Antikörper (Ziege anti-Kaninchen biotinyliert) für 1 Stunde bei Raumtemperatur aufgetragen werden. Anschließend wurde wieder 3x mit PBS gewaschen und danach der ABC-Komplex in PBS aufgebracht und konnte für 2 Stunden inkubieren. Danach wurde 2x mit PBS gewaschen. zugegeben. Um eine Färbung hervorzurufen, wurde eine DAB-Lösung so lang auf dem Gewebe gelassen, bis ein deutlicher Farbunterschied zu Braun zu sehen war. Dieser Färbeprozess wurde durch Waschen mit PBS gestoppt und es erfolgte eine Gegenfärbung mit Mayer's Hämalun. Anschließend folgte wieder eine Waschung im Aqua dest., die aufsteigende Alkoholreihe und das Eindecken mit Histokitt®.

### **3.4. Fluor Jade C**

Die Schnitte wurden zunächst wie bereits beschrieben in einem 20-minütigen Xylolbad und anschließender absteigender Alkoholreihe (2x 100%, 96%, 70%, 50% und 30% für jeweils 3 Minuten) entparaffiniert. Nach einer Spülung mit Aqua dest. für 3 Minuten wurden die Schnitte für fünfzehn Minuten in 0,06% Kaliumpermanganat gegeben. Anschließend folgte wieder eine Spülung mit destilliertem Wasser für 1 Minute. Danach wurden die Schnitte für dreißig Minuten in 0,0001% Fluoro-Jade C Lösung verbracht. Dann wurden die Schnitte nochmals mit Aqua dest. gespült und im Anschluss zum Trocknen für ungefähr fünf Stunden im Brutschrank gelegt. Das Deckglaschen wurde wiederum mit Histokitt® aufgebracht und bis zur mikroskopischen Untersuchung im Kühlschrank bei 4°C im Dunkeln gelagert.

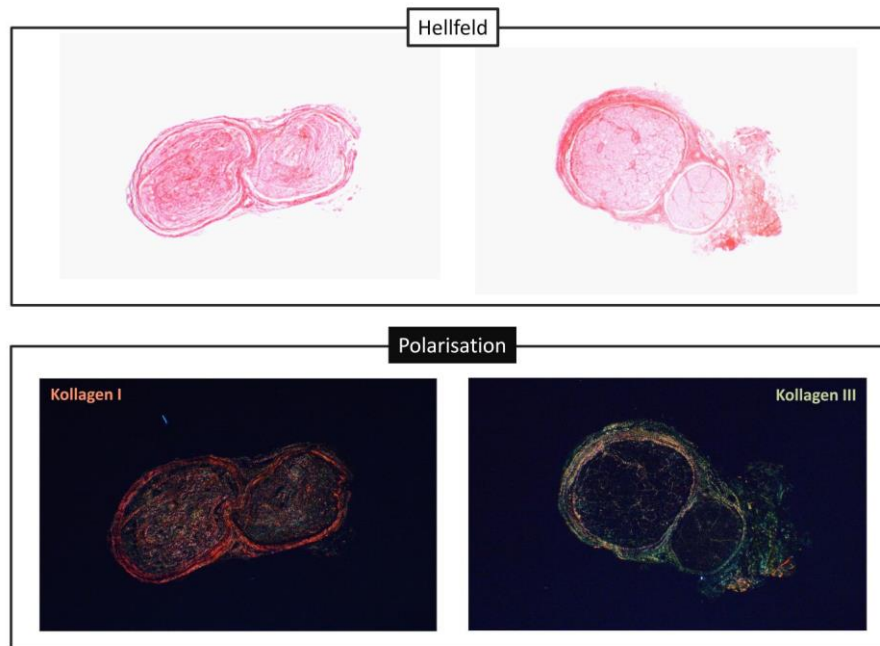


Abb. 1: Picrosirius-Alcianblau-Färbung: In der Hellfeldmikroskopie ist das leuchtende Rot der kollagenen Fasern sichtbar. Im polarisierten Licht ist eine Unterscheidung zwischen Kollagen-Typ 1 (links unten) und Kollagen-Typ 3 (rechts unten) möglich.

#### 4. Analysen

Histologische und immunhistochemische Daten von den betroffenen sowie von den Kontrollhunden wurden für die einzelnen Nervenwurzelsegmente und deren Subsegmente (PGDW, PGVW, SG, SGVW, GNW) durchgeführt, soweit diese vorhanden war. Biopsien, welche keine Anteile von SG besaßen und nicht sicher zu bestimmen waren, wurden in eine separate Gruppe „Nicht bestimmbar“ (n.b.) eingeteilt.

Histologische Analysen wurden am Zeiss Mikroskop (Axiophot) mittels Hellfeldmikroskopie durchgeführt und nach den vorher gestellten Parametern für die Nervenwurzel-Pathologien bearbeitet. Die zu bearbeitenden Kriterien wurden empirisch und in semiquantitativer Art und Weise gestellt um die segmentalen pathomorphologischen Charakteristiken heraus zu arbeiten. Dazu zählen Nervenzell- und Faserdegeneration, Satellitenzellproliferation, Umbau von umgebendem Gewebe, vaskuläre Veränderungen und Inflammation. Spezifische Myelinscheiden- und axonale Reaktionen auf Nervenwurzelkompressionen wurden in Semidünnschnitten und mittels eines Transmissions-Elektronenmikroskops evaluiert (von x1500 bis x80000 Vergrößerung, 80kV,

Zeiss EM10®, Zeiss, Jena, Germany).

Intrazelluläre FJC-Akkumulationen wurden durch ein Epifluoreszenz-Mikroskop mit einer Wellenlänge von 488 nm identifiziert. In den Picrosirius-Alzianblau-Färbungen konnte durch die Benutzung von polarisiertem Licht eine Unterscheidung zwischen den Kollagentypen 1 und 3 vorgenommen werden.

Neuronale  $\alpha 2\delta$ -Expression wurde semiquantitativ bestimmt, indem die Schnitte fotografiert wurden und immunopositive Zellen mit einem Photomikrograph markiert und gezählt wurden (ROSATI et al., 2012).

Um die S100-Expression in Satellitenzellen zu bestimmen wurde ein semiquantitativer Score erstellt, der sich auf Intensität der Anfärbung, Anzahl und Verteilung der immunhistologisch positiven bzw. negativen Zellen bezieht.

## **5. Datenanalysen**

Univariate Werte um komprimierte Nervenwurzeln mit Kontrollnervenwurzeln zu vergleichen wurden mittels Levene-Test bestimmt. Chi square Algorithmus und Fisher's exact Test wurden durchgeführt um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einzelner Parametern innerhalb einer Gruppe aufzuzeigen. Die Läsionenscores wurden mittels Kruskal-Wallis-Test zwischen den einzelnen spinalen Segmenten und entlang der Nervenwurzelkompartimente verglichen.

Die jeweiligen Ergebnisse für NWKS, ZSKS und der Kontrollgruppe wurden mittels Mann-Whitney U Test verglichen. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant angenommen.

## IV. ERGEBNISSE

### 1. Demografie

Insgesamt wurden 41 Fälle von NWKS in die Studie einbezogen, die entweder durch klinische und radiologische Untersuchungen belegt (34/41) oder durch post-mortem Untersuchungen (7/41) identifiziert wurden (siehe Tab. 1). Zu diesen gehören 34 reinrassige, vier Rasse-Mischlinge und drei Mischlinge. Nach einem Regelwerk der Federation Cynologique Internationale für Agility konnten zwei Hunde zu kleinen Rassen (<35cm Widerristhöhe), zwei zu mittelgroße Rassen (36-43cm), 36 zu große Rassen (43-65cm) und ein Hund einer Riesenrasse (>65cm) zugeordnet werden.

Schäferhunde und Schäferhund-Mischlinge waren mit 19 von 41 Hunden überrepräsentativ (46,3%). Zu der zweit häufigsten betroffenen Rasse gehören mit 6 von 41 die Retriever (14,6%). 29 Hunde waren männlich, 2 davon kastriert. Weibliche Hunde gab es insgesamt 12, wobei ebenfalls zwei von ihnen sterilisiert waren.

Das Alter der betroffenen Hunde zur Zeit der Untersuchung ergab eine Spanne von elf Monaten bis hin zu 14 Jahren mit einem Durchschnitt von  $7,44 \pm 2,91$  Jahren. Das Alters-Histogramm zeigt eine bimodale Kurve mit 2 Spitzen bei ungefähr 6 und 10 Jahren (siehe Abb. 2).

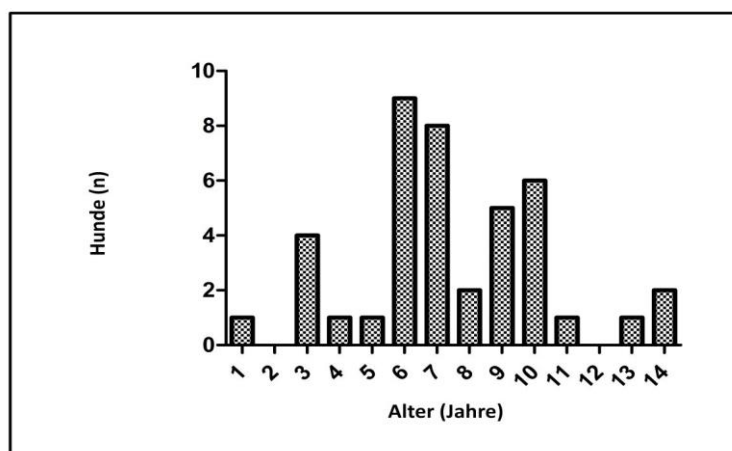


Abb. 2: Altershistogramm der an NWKS-erkrankten Hunde

Tab. 1: Signalement der erkrankten NWKS-Hunde

Fall-Nr.	Rasse	Geschlecht	Alter	Segment
1	Pinscher-Mix	m	10	C6
2	DSH	m	7	C7
3	Pharao Hund	m	3	C7
4	DSH	m	6	C8
5	Riesenschnauzer	m	9,5	T1
6	WHWT	m	10	T1
7	Mix	w	10	T8
8	Golden Retriever	w	9	T8
9	Beagle	w	7	T11
10	Berner Sennen-Mix	m	8	L6, L7
11	DSH	m	11	L6, L7
12	DSH	m	adult	L7
13	DSH	m	6	L7
14	Hovawart	m	7	L7
15	DSH	m	9	L7
16	Deutsch Kurzhaar	m	3,5	L7
17	Flat coated Retriever	w	6	L7
18	Altdeutscher Schäferhund	m	3	L7
19	Mix	wk	7	L7
20	Mix	w	14	L7
21	Golden Retriever	m	14	L7
22	DSH	w	7	L7
23	Labrador Retriever	m	6	L7
24	Labrador Retriever	m	5	L7
25	DSH	m	9	L7
26	DSH	m	7	L7
27	Dalmatiner	mk	3	L7
28	Barsoi	w	10	L7
29	DSH	mk	6	L7
30	DSH	m	6	L7
31	DSH	w	8	L7, S1
32	Spinone	m	7	L7, Cd
33	DSH	m	4	S1
34	DSH	m	6	S1
35	Altdeutscher Schäferhund	m	1	S1
36	Beauceron	m	13	S1
37	Berner Sennenhund	wk	6	S1
38	DSH	m	8	S1
39	Labrador Retriever	w	10	S1
40	Malinois	w	9	S1
41	Labrador Retriever	m	10	S1, Cd

DSH=deutscher Schäferhund, WHWT=Westhighland white Terrier, m=männlich, mk=männlich kastriert,



*w=weiblich, wk=weiblich kastriert, C=cervikal, T=thorakal, L=lumbal, S=sakral, Cd=Caudale Nerven*

## **2. Vorberichte bezüglich der Medikation**

Vollständige Medikamentenberichte waren nur von 27 Fällen vorhanden. 7 Hunde standen zum Zeitpunkt der Biopsie-Entnahme unter einer antiinflammatorischen Behandlung. Dabei bekamen fünf von ihnen nicht-steroidale Antiphlogistika, einer Prednisolon und ein weiterer bekam beides. Bei 15 Hunden wurde keine medikamentöse Behandlung präoperativ durchgeführt, bzw. bekamen zwar 5 Tiere NSAIDs, welche aber mindestens 5 Tage prä-OP abgesetzt wurden und somit keinen Wirkspiegel mehr aufwiesen.

## **3. Ursprung der Proben**

Die zu untersuchenden Nervenwurzeln stammen aus der zervikalen Intumeszenz (4/41), aus dem thorakalen Bereich (4/41) und zumeist aus dem lumbosakralen Bereich, welcher sich auf die lumbale Intumeszenz und dem Conus medullaris bezieht (33/41).

34 Hunde litten an einer Monoradikulopathie (82,9%). Die anderen 7 Hunde (17,1%) hatten multiple Nervenwurzelbeteiligungen, die alle kaudal von L5 lagen. Zwei von diesen zeigten eine monosegmentale bilaterale Kompression, jeweils einer bei L7 und einer bei S1. Weitere 3 von diesen 7 Hunden zeigten eine kombinierte unilaterale Beteiligung von L6 und L7. Die verbleibenden zwei Hunde erkrankten an einer Kombination von einer bilateralen Kompression von L7 bzw. S1 und einer weiteren nicht definierten Nervenwurzel kaudal von S1 (siehe Abb.3).

Insgesamt sind die L7- mit 36,6% und die S1- Nervenwurzeln mit 26,8% die am häufigsten betroffenen Wurzelsegmente. Diese große Gruppe erlaubt eine Evaluierung und Unterscheidung von prä- und postganglionären Kompressionseffekten (siehe unten).

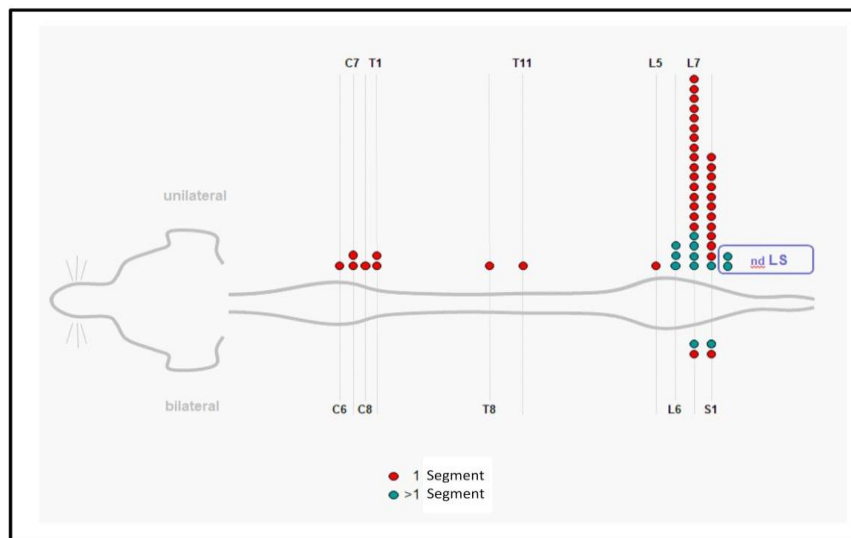


Abb. 3: Segmentale Verteilung der Proben von SNFS und ZSKS-Patienten

Hinsichtlich der proximodistalen Ausrichtung der Nervenwurzeln konnte eine histologische Untersuchung an 15 präganglionären Wurzelsegmenten, 26 SG, 10 postganglionäre und 20 Biopsien unklarer Herkunft durchgeführt werden. Die genannten Segmente entsprechen dorsalen Anteilen. Ventrale Wurzelbestandteile waren von 12/15 präganglionären und 13/26 ganglionären Abschnitten verfügbar.

13/41 Biopsien, die von den betroffenen Hunden stammen, erlaubten auch einen Einblick in die epiradikulären Gewebestrukturen. Dabei wurde festgestellt, dass drei von diesen Hunden an einer spinalen Zyste litten. In weiteren vier Fällen waren nur Proben von epiradikulärem Gewebe ohne jegliches Nervengewebe vorhanden, von denen auch eine Zyste zu finden war. Alle diese Fälle, von denen kein Nervengewebe zur Beurteilung zur Verfügung stand, wurden von dieser Studie ausgeschlossen.

#### 4. Auswertung der bildgebenden Diagnostik

Von 25 erkrankten Hunden standen MRT-Daten zur Verfügung, die eine Topografie der komprimierten Nervenwurzeln zuließen. In 7/25 (28%) Fällen konnte ein Impingement identifiziert werden, wohingegen ein konzentrisches

Entrapment in 17/25 (68%) festgestellt wurde. Eine kombinierte Form aus Impingement und Entrapment konnte in einem Hund gesichtet werden. Von den restlichen 16 Hunden standen keine bildgebenden Daten zur Verfügung.

Außerdem konnte durch die MRT-Datenlage eine zonale Einteilung bezüglich der Kompressionsstelle entlang der Nervenwurzel gemacht werden. In einem Fall wurde die Stenose in der Eintrittszone gefunden, in weiteren vier Fällen am Übergang von der Eintritts- zur Mittelzone. Die Mittelzone als Kompressionsort konnte in 3 Hunden ausfindig gemacht werden. Am häufigsten war der Übergang von der Mittelzone in die Austrittszone in 13 Fällen betroffen und nur einer zeigte seine Stenose in der Austrittszone. In 16 sacrococcygealen Nervenwurzeln lag die Kompression präganglionär zentral oder im lateralen Rezessus des Spinalkanals.

Eine topografische Relation von der Kompression zur Lage des Spinalganglions konnte in 19 Hunden gestellt werden. Während 6/19 SG in den Neuroforamen lagen, konnte die hauptsächliche Kompression in den postganglionären Teilen gefunden werden. In 5/19 Hunden wurde eine Kompression am distalen Pol der SG erkannt (siehe Tab. 2).

Tab.2: MRT-Auswertungen bezüglich Art der Stenose, Lokalisation und Lage des Ganglions

<b>Fall-Nr.</b>	<b>Art der Stenose</b>	<b>Lokalisation der Stenose</b>	<b>Lage SG</b>
<b>2</b>	Entrapment	n.a.	n.a.
<b>3</b>	Impingement	n.a.	n.a.
<b>9</b>	Entrapment	M/Ex	M
<b>11</b>	Entrapment	M/Ex und M	LR
<b>19</b>	Entrapment	M/Ex	LR
<b>20</b>	Entrapment	M/Ex	LR
<b>21</b>	Entrapment	n.a.	LR
<b>22</b>	Entrapment	M/Ex	LR
<b>23</b>	Entrapment	Ex	LR
<b>24</b>	Impingement	M	LR
<b>25</b>	Entrapment	M/Ex	LR
<b>26</b>	Impingement	En/M	En
<b>27</b>	Impingement	M	n.a.

28	Entrapment	M/Ex	En
29	Entrapment + Impingement	M	LR
30	Impingement	En/M	En
31	Entrapment	M/Ex	LR
32	Entrapment	M/Ex	LR
33	Entrapment	M/Ex	n.a.
34	Entrapment	M/Ex	n.a.
35	Impingement	En/M	En
36	Impingement	En/M	LR
39	Entrapment	M/Ex	En
40	Entrapment	En	LR
41	Entrapment	M/Ex	n.a.

*SG=Spinalganglion, En="Entry zone", M="Middle zone", Ex="Exit zone", n.a.=nicht auswertbar, LR=lateraler Recessus*

## 5. Makroskopische Veränderungen

Alle betroffenen Nervenwurzeln, sei es chirurgisch explorierte oder aus einer Sektion gewonnene Proben, waren makroskopisch vergrößert, glatt und weiß bis beige. Die Nervenwurzeln waren in etwa 1,5fach größer als eine normale, wobei sakrale Wurzeln insgesamt weniger betroffen waren als die aus den anderen Bereichen (siehe Abb. 4). Beim Schneiden fixierter Proben wurde sichtbar, dass das Endoneurium verdickt war. Außerdem hatte es eine feste Konsistenz. Auch eine abnormale Septierung konnte festgestellt werden.

## 6. Kontrollgewebe

Als Kontrollgewebe standen Nervenwurzeln aus allen Wirbelsegmenten für die histologische Evaluierung zur Verfügung. Die Hunde wiesen ebenfalls ein Alter zwischen 5 und 8 Jahren auf und wurden in die gleichen Subsegmente unterteilt wie die erkrankten Tiere. Insgesamt konnten 51 Spinalganglien, 41 PGDW, 50 SGVW, 47 PGDW und 31 GNW untersucht werden (siehe Anhang).

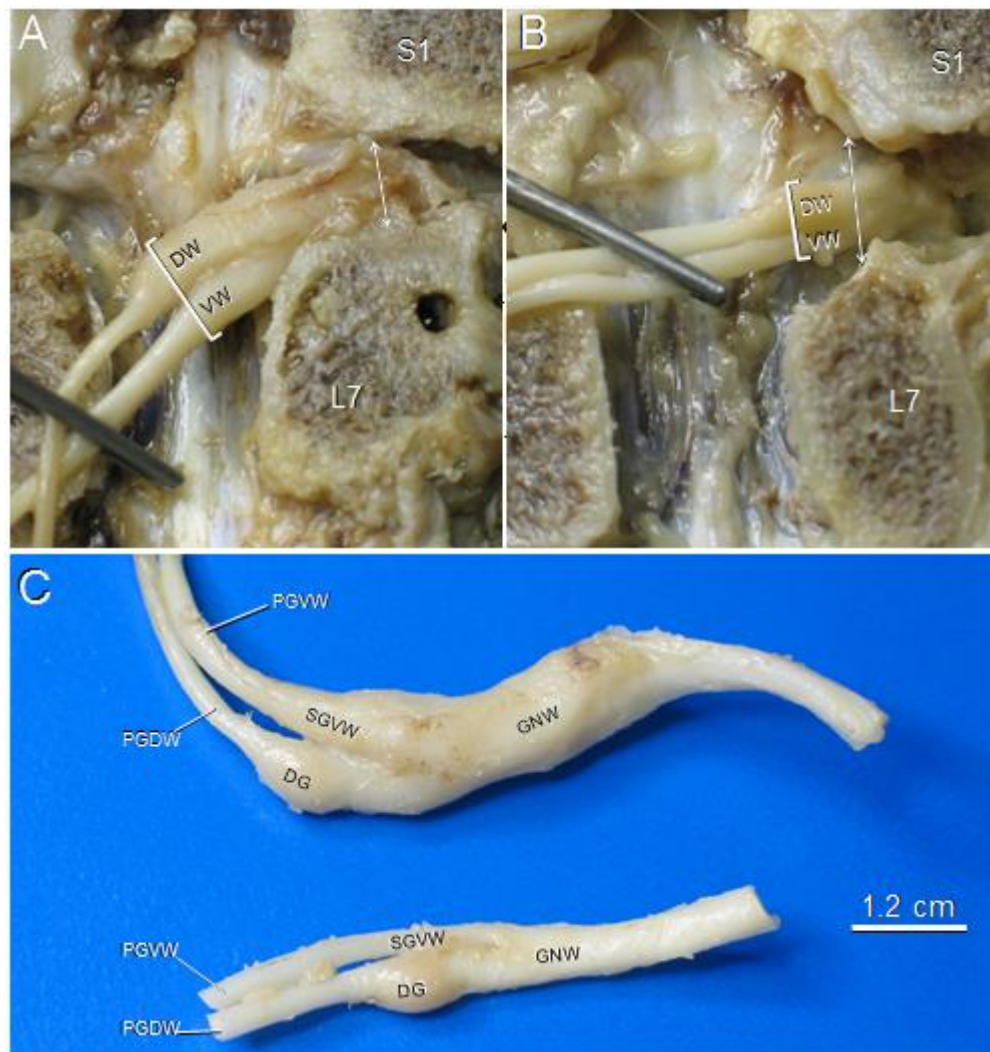


Abb. 4: Größenverhältnisse zwischen komprimierter Nervenwurzel (A, C oben) und normaler Nervenwurzel (B, C unten) im Vergleich zum Neuroforamen (A, B), DW: Dorsalwurzel, VW: Ventralwurzel, PGVW: präganglionäre Ventralwurzel, PGDW: präganglionäre Dorsalwurzel, SGVW: subganglionäre Ventralwurzel, DG: Dorsalganglion, GNW: Gemeinsame Nervenwurzel

## 7. Histomorphologische Studie

### 7.1. Präganglionäre Veränderungen

#### 7.1.1. Segmentale Probenverteilung

19 PGDW wurden von 15 klinischen Patienten entnommen. Zwei von ihnen stammen aus dem zervikalen, 3 aus dem thorakalen, 11 aus den lumbalen und 5 aus dem sakralen Bereich. 12 Wurzeln (1 zervikal, 9 lumbal, 2 sakral) weisen noch zusätzliche Ventralwurzelanteile von insgesamt 9 Hunden auf.

## **7.2. Pathomorphologie**

### **7.2.1. Präganglionäre Dorsalwurzel (PGDW)**

#### **7.2.1.1. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen**

Eindeutige histopathologische Veränderungen wurden in 11 von 15 Hunden gefunden (14/19 Wurzeln). 35% (10/19) der vorliegenden Proben zeigten eine periradikuläre Nervenscheiden-Verdickung mit (8/10) oder ohne (2/10) endoneuraler Fibrose. Diese Veränderungen zeigten sich bei den betroffenen Hunden signifikant häufiger als bei den Kontrolltieren ( $p < 0,0001$ ). Solche Verdickungen können Dimensionen bis zu einer 3-fachen Durchmesserergrößerung annehmen, die mit vielfachen zellulären Schichten und einer Einlagerung von Typ 1- Kollagen einhergehen.

Die komprimierten Nervenwurzeln zeigen einen Umbau der endoneuralen Matrix auf, bei dem entweder eine Kollagen Typ-1 kollagenöse (4/19) oder eine myxokollagenöse (10/19) Degeneration zu finden ist. Ein diffuser Kollageneinbau war mit einer deutlichen Reduktion von Nervenfasern in 11 von 19 Proben assoziiert. Weiterhin zeigten die Dorsalwurzeln der erkrankten Hunde eine abnorme perivaskuläre fibrokollagene Brückenbildung ( $p = 0,01$ ). Myxoide Einlagerungen wurden in insgesamt 12 von 19 Wurzeln gefunden, welche eine diffuse amorphe Grundsubstanz und/oder subperineurale und endoneurale Renaut-Körperchen (4/10) einschließen (siehe Abb. 5 und 6, Tab. 6 und 14).

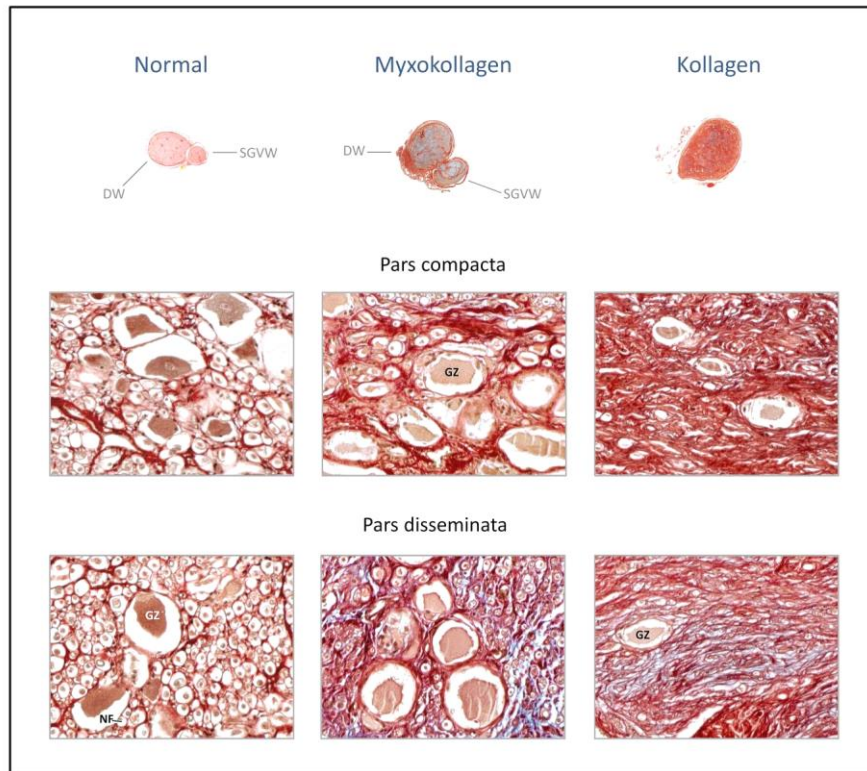


Abb. 5: Nachweis myxoider (blau) und kollagener (rot) Ablagerungen in normalen (links) und in komprimierten Spinalganglien (Mitte, rechts). Picrosirius-Alcianblau-Färbung

Interstitielle Veränderungen werden durch vaskuläre Abnormitäten in 8 von 19 Wurzeln vervollständigt. Diese beziehen sich auf kapilläre Endothelhypertrophie (3/19), Mediahyperplasie der Arterien (3/19) und Mediadegeneration der kleinen bis mittelgroßen Arterien (2/19). Dilatationen von Venen und Lymphgefäßen waren epiradikulär (2/19) zu finden, wobei bei kleinen Gefäßen in den peripheren Nervenscheidenarealen die größten Ausmaße annahmen. Obwohl bei den erkrankten Hunden jene histopathologischen Veränderungen häufiger zu finden waren als bei den Kontrolltieren, waren diese mit  $p=0,20$  nicht signifikant.

Disseminierte Lymphozyten und Histiozyten waren endoneural in 8/19 Dorsalwurzeln nachweisbar. Weder im epiradikulären Bereich noch in den Nervenwurzelscheiden konnten inflammatorische Zellen gefunden werden.

#### 7.2.1.2. Nervenfaserveränderungen

Nervenfaserverlust konnte in 11/19 komprimierten Wurzeln festgestellt werden. Drei von diesen zeigten eine Verringerung der Nervenfaserdichte um bis zu 75%. Jeweils vier Nervenwurzeln wiesen einen Verlust von 25% und 25-50% der erwarteten Faserdichte auf. Die lumbosakralen Nervenwurzeln waren von den betroffenen Hunden überrepräsentiert. In vier Proben konnte der hohe



Faserverlust mit dem vermehrten Vorkommen von Fibrose assoziiert werden.

Bezüglich der geschädigten Nervenfasern, zeigt sich bei 5/19 Fällen eine Waller-Degeneration. Von diesen 5 zeigten 3 Faserdepletionen. Dilatierte Myelinscheiden konnten in 5/19 gefunden werden, waren allerdings mit  $p=0,58$  nicht signifikant. Ein Fall wies redundante Myelin-Loops auf, welche ein Zeichen für eine allgemeine Myelininstabilität sind. Es konnten keine faseradhäsiven oder –invasiven Leukozyten nachgewiesen werden.

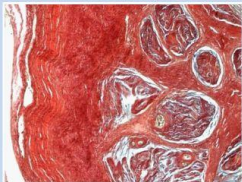
## 7.2.2. Präganglionäre Ventralwurzel

### 7.2.2.1. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen

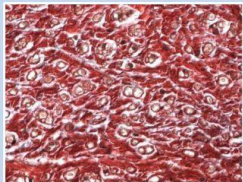
Ähnlich zu den Dorsalwurzelanteilen wurde auch hier bei den komprimierten Wurzeln eine signifikante ( $p<0,0001$ ) perineurale Fibrose bei 8 von 12 Proben (67%) festgestellt. Fünf von diesen (42%) wiesen ebenfalls eine endoneurale ( $p<0,0001$ ) und eine perivaskuläre Fibrose (9/12) mit einer Signifikanz von  $p=0,01$  und einer Septenbildung (8/9) auf (siehe Abb. 6).

Prävalenz / Index	PRS	Endoneural	Perivaskulär
PGDW	17/19	12/19	14/19
	$0,6 \pm 0,28$	$0,44 \pm 0,24$	$0,55 \pm 0,27$
PGVW	9/12	5/12	9/12
	$0,55 \pm 0,30$	$0,38 \pm 0,20$	$0,43 \pm 0,19$
SG	20/26	16/26	19/26
	$0,63 \pm 0,25$	$0,56 \pm 0,25$	$0,60 \pm 0,21$
SGVW	9/13	4/13	7/13
	$0,69 \pm 0,21$	$0,58 \pm 0,37$	$0,57 \pm 0,25$
GNW	10/10	9/10	10/10
	$0,92 \pm 0,18$	$0,68 \pm 0,25$	$0,78 \pm 0,25$
n.d.	16/20	14/20	7/20
	$0,84 \pm 0,25$	$0,62 \pm 0,34$	$0,38 \pm 0,13$

Periradikulär



Endoneural



Perivaskulär

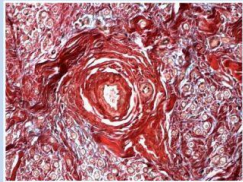


Abb. 6: Veranschaulichung der periradikulären, endoneuralen und perivaskulären Fibrose nach Picrosirius-Alcianblau-Färbung mit jeweiligem Fibrose-Index in den Subsegmenten (Tabellenteil)



42% der Proben zeigten eine milde alzianblaue Färbung, welche sich nicht von der Kontrollgruppe unterscheidet. Allerdings wurde bei den betroffenen Hunden eine deutlich stärkere Intensität der Färbung und massiveres Ausmaß und Verteilung festgestellt ( $p=0,007$ ). Es wurden keine Renaut-Körperchen gefunden.

Vaskuläre Veränderungen konnten in 4 von 12 Ventralwurzeln gefunden werden, welche sich in drei Fällen auf eine milde Dilatation der epiradikulären Venen und in einem Fall auf eine endotheliale kapilläre Prominenz bezieht. Diesbezüglich wurde keine Signifikanz ( $p=0,96$ ) zu der Kontrollgruppe festgestellt. Ähnlich zu den Dorsalwurzeln treten auch hier vereinzelte mononukleäre Zellen im Endoneurium auf ( $p=0,01$ ) (siehe Tab. 8 und 12).

#### **7.2.2.2. Nervenfaserveränderungen**

Im Vergleich zu den dorsalen Nervenwurzelanteilen treten im ventralen Bereich kaum und nicht signifikante ( $p>0,05$ ) Nervenfaserverluste auf. Waller-Degeneration konnte in nur einer Probe gefunden werden (Bild 10). 6 Wurzeln zeigten vereinzelt dilatierte Myelinscheiden, die auch im selben Ausmaß bei den altersgleichen Kontrolltieren gefunden wurden ( $p>0,05$ ).

### **7.3. Veränderungen auf Höhe der Ganglien**

#### **7.3.1. Veränderungen im Dorsalwurzel-Ganglion**

##### **7.3.1.1. Probenverteilung**

26 Dorsalwurzeln (1/26 zervikal, 1/26 thorakal, 16/26 lumbal, 8/26 sakral) wurden 19 SNFS und 7 ZSKS Tieren untersucht.

##### **7.3.1.2. Veränderungen von Neuronen und Satellitenzellen**

Bezüglich der Neuronendichte konnten 3 Proben (2 lumbale und 1 sakrale) wegen abnormaler Nervenzell-cluster als solche nicht beurteilt werden. Bei den restlichen Proben wurde die Neuronendichte in der Pars compacta evaluiert. 14 von 26 zeigten eine geringgradig reduzierte Dichte. 6 Ganglien zeigten eine moderate Reduzierung von Nervenzellen und 1 ist kompatibel mit einem Grad 3 bzw. hochgradigem Verlust von Neuronen.

Im Vergleich zu den Kontrolltieren ( $p=3.5 \times 10^{-10}$ ) konnten degenerative zytomorphologische Veränderungen festgestellt werden, wobei keine FJ-Expression stattfand. Typ 1 und 2-Neuronen waren davon gleichermaßen betroffen. 8 von 25 Proben zeigten eine milde Degeneration, was Grad 1 entspricht und 7/25 wurden als Grad 2-Degeneration beurteilt (siehe Abb. 8).

Als Folge des Neuronenverlustes konnten in 10/26 Ganglien vereinzelt Nageotte-Körperchen gefunden werden. Bei den Kontrolltieren wurde solch Umbildung der Nervenzellen nicht identifiziert, was einer Signifikanz von  $p=8.17 \times 10^{-7}$  entspricht. Neuronophagie als Endstadium der Neuronendegeneration wurde in 13 von 26 Ganglien gefunden ( $p=7.36 \times 10^{-8}$ ). Von diesen Proben zeigten 9 ca. 3 resorptive Foci, wobei 4 von 13 Proben 5-7 Neuronophagie-Areale aufzeigten (siehe Abb. 8).

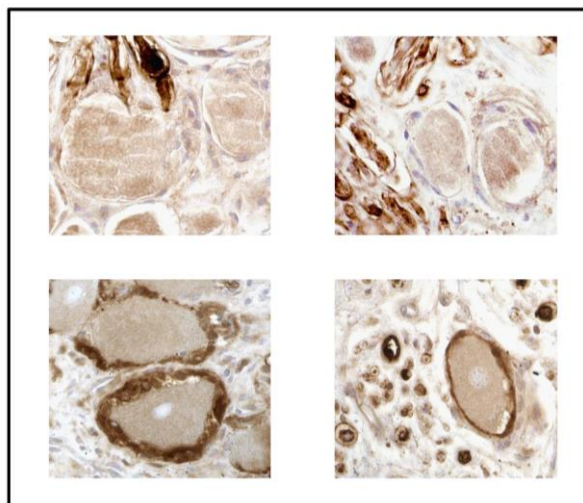


Abb. 7: Expressionsnachweis von S100 innerhalb der Satellitenzellen. Eine Färbung ist nur in geschädigten Spinalganglien nachweisbar (unten) insbesondere bei Satellitenzellhyperplasie (unten links).

Als zweithäufigste Veränderung wurde die Satellitenzellhyperplasie in 24 von 26 Dorsalwurzelganglien ausgemacht ( $p=2.43 \times 10^{-8}$ ) (siehe Abb. 7). In 15 von 24 Proben gab es einen geringgradigen und in 9 von den 24 einen moderaten Anstieg der Satellitenzellen. Hinsichtlich der immunhistologischen Untersuchung der perineuronalen S100-Positivität, konnte in 15 Ganglien eine ungeordnete hypertrophe Expression um vereinzelte Ganglienzellen entdeckt werden. In allen

Proben wurde festgestellt, dass die Expression bzw. die Intensität insgesamt in der Pars disseminata wesentlich stärker war als jene in der Pars compacta. Eine eher exzentrische Expression der S-100 um Neuronen war in 6 Proben ersichtlich. Eine zirkumferente Ausprägung der Färbung wurde in weiteren sechs Ganglien um einige wenige Neurone und in 3 Ganglien um nahezu alle Nervenzellen gefunden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren ebenfalls 12 von 25 Ganglien im erstellten S-100-Score im normalen Bereich von 1-3. Eine mittlere Expression mit einem Score in den Bereichen von 4-7 wurde in sechs Proben nachgewiesen und nur 2 Ganglien wiesen eine äußerst starke Expression mit dem Score von 11 auf.

Tab. 3: SG-spezifische Parameter in komprimierten Nervenwurzeln

SG-spezifische Parameter	
Nervenfaserverlust [0-9]	$2.79 \pm 2.47^*$ $0.0 \pm 0.0$
Chromatolyse [0-3]	$0.56 \pm 0.87$ $0.23 \pm 0.42$
Neuronale Degeneration [0-3]	$0.88 \pm 0.83^*$ $0.0 \pm 0.0$
Satellitenzellhyperplasie [0-9]	$3.12 \pm 2.19^*$ $0.25 \pm 0.43$
Neuronophagie [0-3]	$0.68 \pm 0.75^*$ $0.02 \pm 0.14$
Nageotte Körperchen [0-3]	$0.56 \pm 0.77^*$ $0.0 \pm 0.0$

\* $p < 0,05$  der komprimierten Ganglien, kursiv: Kontrollen, []:Score des jeweiligen Parameters

Im Kendall's Tau-Test korreliert die Signifikanz von  $p=0,041$  mit der gestellten histologischen Bestimmung der Satellitenzell-Proliferation. Im Vergleich dazu konnte keine Korrelation zwischen der Histologie und den Signifikanzen bei den Parametern der Neuronendegeneration, Nervenzelldichte und dem Auftreten von Nageotte-Körperchen gefunden werden (siehe Abb. 8).

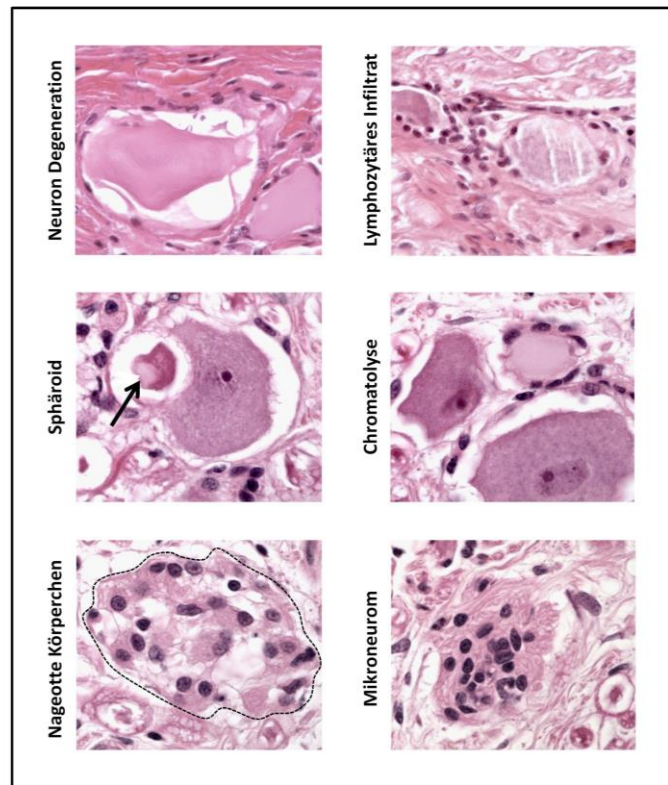


Abb. 8: Folgen der Nervenwurzelkompression auf das Spinalganglion. HE-Färbung

In neun von 26 Ganglien wurde eine Chromatolyse mit oder ohne Verlagerung des Nukleolus gesehen (siehe Abb. 8). In 5 Fällen zeigen einzelne Neurone chromatolytische Veränderungen auf, drei davon hatten mehrere betroffene Ganglienzellen und nur 1 Fall zeigte ein vielfaches Auftreten der Chromatolyse innerhalb eines Ganglions. Hierzu ergab sich keine statistische Signifikanz zu den Kontrolltieren.

Bei der  $\alpha 2\delta$ -Auswertung konnte festgestellt werden, dass nahezu alle Neurone ( $94,9\% \pm 5,6\%$ ) eine positive immunhistochemische Reaktion aufzeigten. Bei  $18,2\% \pm 5,1\%$  der Ganglienzellen konnte eine Grad 1- Positivität festgestellt werden und knapp die Hälfte aller Zellen mit  $47\% \pm 16,6\%$  wiesen eine Grad 2- Intensität auf. Die stärkste Anfärbung wurde bei  $34,8\% \pm 11,5\%$  der Neurone gesehen und entspricht dem Grad 3 (siehe Abb. 9).

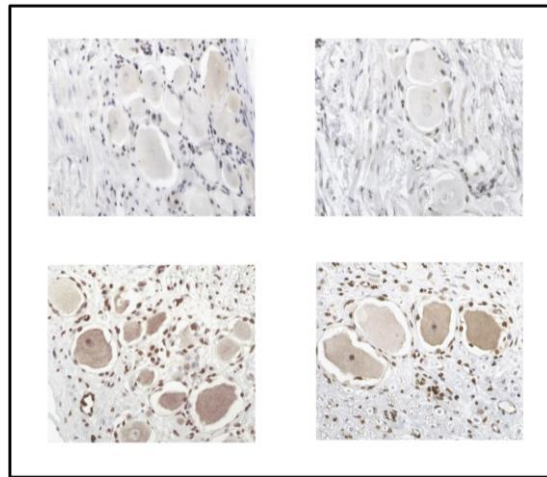


Abb. 9: ganglionäre Expression bei nicht-komprimierten (oben) und komprimierten (unten) Nervenwurzeln

### 7.3.1.3. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen

Ähnlich zu den anderen untersuchten Segmenten waren auch bei den Spinalganglien die Perineurien signifikant verdickt ( $p=2.8 \times 10^{-9}$ ). Unter polarisiertem Licht zeigte sich in 16 von 26 Ganglien eine Typ-1 dominierende endoneurale Fibrose, welche sich über die Pars disseminata und Pars compacta erstreckt. Sowie Inzidenz als auch der Grad der fibroplastischen Veränderungen waren zu den nicht betroffenen Hunden signifikant ( $p=0,02$ ).

Eine perivaskuläre Fibrose wurde in 19 von 26 Proben gefunden, welche sich im Vergleich zu den Kontrolltieren nicht signifikant unterscheiden ( $p>0,05$ ) und kein typisches Merkmal für Kompression zu sein scheint. Allerdings präsentierten die SNFS-Tiere eine abnorme fibrokollagenöse Brückenbildung ( $p=0,033$ ) (siehe Abb. 10).

Die Pars disseminata zeigte eine vermehrte Akkumulation von alzanblaupositiver Grundsubstanz zwischen und entlang der Nervenfasern und der Ganglionzellen ( $p=3.39 \times 10^{-5}$ ). Renaut-Körperchen wurden nur in dorsalen Wurzelfaszikeln gesichtet ( $p=0,008$ ). Es waren keine Signifikanzen bezüglich amorpher Veränderungen in der Pars compacta vorhanden.

Eine kleine Anzahl von T-Lymphozyten war bei 18 SG im Endoneurium zu finden. Ein Ganglion zeigte eine moderate lymphomononukleäre Infiltration, welche mit einer neutrophilen Ganglionitis vereinbar ist.

Vaskuläre Veränderungen zeigten sich in 17 von 26 Ganglien ( $p=0,01$ ). Im Endoneurium konnte eine endotheliale Hypertrophie in 3 Fällen verzeichnet werden und 2 von den 17 zeigten eine arterioläre Hyalinose. In kleinen Arterien war eine nicht-degenerative hyperplastische Vergrößerung der Tunica media in 5/17 Fällen erkennbar. In drei weiteren Ganglien zeigten sich degenerative Effekte, welche die Muskelschicht in endoneuralen Arterien betrifft (siehe Tab. 5 und 11).

Neun von den betroffenen Ganglien wiesen eine kapsuläre oder epiradikuläre Venendilatation auf und eine weitere Probe eine Gefäßschlängelung.

#### **7.3.1.4. Nervenfaser-Veränderungen der Pars disseminata**

Nervenfaserveränderungen in der Pars disseminata konnten in 25 Ganglien identifiziert werden. Der allgemeine Faserverlust wurde mit  $4.59 \pm 3.97$  ermittelt. In 3 von den 25 Proben wurde ein hochgradiger Verlust festgestellt. In 6 Fällen wurde der Faserverlust als mild und in 10 Fällen als moderat eingestuft. In 8 Nervenwurzeln fand sich Nervenfaserdegeneration und -resorption. Jeweils vier von ihnen lagen bei einer milden und einer moderaten Form. Dilatierte Myelinscheiden konnten in 17 von 25 Ganglien registriert werden. Von diesen waren 11 mild und 6 moderat betroffen.

### **7.3.2. Subganglionäre Ventralwurzel**

#### **7.3.2.1. Probenverteilung**

13 Ventralwurzeln von insgesamt 9 Hunden konnten zur Untersuchung hergenommen werden. 11 davon stammen aus dem lumbalen und 2 aus dem sakralen Bereich.

#### **7.3.2.2. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen**

Wie in den anderen Segmenten zeigt sich auch hier in 8/13 eine signifikante konzentrische perineurale Fibrose ( $p=4.6 \times 10^{-8}$ ). In 6 von diesen war eine moderate Manifestation und in 2 weiteren Fällen eine hochgradige Proliferation ersichtlich. Eine endoneurale Fibrose war zwar nur in 4 Fällen auffindbar, aber auch im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). Die Picosirius-Alzianblau-Färbung wies eine Prädominanz des Kollagentyp 1 auf.

Bezüglich der perivaskulären Fibroseanbildung konnte zwischen der Gruppe mit Kompression und den Kontrolltieren kein Unterschied gefunden werden. In ca. 50% der betroffenen Tiere wurde eine milde alzanblau-positive Akkumulation gefunden, wobei, bezogen auf die Intensität, keine Signifikanz feststellbar war ( $p=0,52$ ). Weder Renaut-Körperchen noch vaskuläre Veränderungen jeglicher Art konnten gefunden werden. Milde lymphohistiozytäre Infiltrate wurden in 3 von 13 betroffenen Ventralwurzeln erkannt, wohingegen bei der Kontrollgruppe keine inflammatorischen Zellen vorhanden waren.

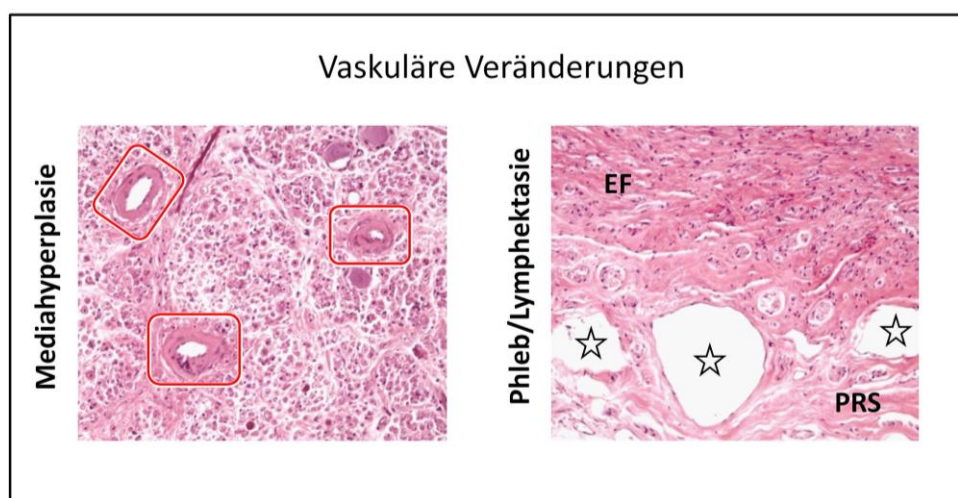


Abb. 10: häufige vaskuläre Veränderungen im Endoneurium komprimierter Nervenwurzeln. HE-Färbung.

EF: endoneurale Fibrose; PRS: periradikuläre Scheide; Sterne: dilatierte venöse Gefäße.

### 7.3.2.3. Nervenfaserveränderungen

Ein Verlust der Nervenfasern in einem Maß über 75% wurde in einer Probe gesehen. Ein milder bis moderater Verlust war in 6 Fällen ersichtlich. Der Nervenfaserverlust in der Ventralwurzel ist mit  $p=3.72 \times 10^{-8}$  statistisch signifikant.

In einer der Proben wurde eine Waller-Degeneration identifiziert. 3 von 4 Hunden, die in der präganglionären Wurzel dilatierte Myelinscheiden aufwiesen, zeigten dies ebenfalls in der Ventralwurzel (siehe Tab. 7 und 13). Dieses Phänomen der Myelinscheidenläsionen wurde bei den Kontrolltieren ebenso gefunden ( $p=0,11$ ).

## **7.4. Postganglionäre Veränderungen**

### **7.4.1. Probenverteilung**

Insgesamt 10 postganglionäre gemeinsame Nervenwurzeln (1 zervikal, 8 lumbal, 1 sakral) von 7 Hunden standen für die histologische Untersuchung zur Verfügung.

### **7.4.2. Pathomorphologie**

#### **7.4.2.1. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen**

Alle 10 Proben zeigten eine signifikante periradikuläre Fibrose ( $p=4.23 \times 10^{-5}$ ). Wie auch in den anderen Segmenten zeigt sich diese vom Kollagen Typ 1 und in konzentrischer Form. Die perineurale Fibrose ist in dem Segment der gemeinsamen Nervenwurzel sehr ausgeprägt und baut sich zu tiefen Septen um, in 8 von 10 Hunden sogar hochgradig.

Das Endoneurium erscheint in 9/10 GNW sklerotisch ( $p=5.22 \times 10^{-6}$ ), von denen 1 ein mildes, 5 ein moderates und 3 ein schwerwiegendes Ausmaß annehmen. Diese Sklerose involviert die endoneurale Matrix entweder in einem diffusen (4/9) oder multifokalen (5/9) Verteilungsmuster. Die Picrosiriusfärbung beweist auch im postganglionären Segment eine Typ-1-Kollagenose. In nur einer von insgesamt 31 untersuchten Kontroll-GNW konnte eine milde fokale endoneurale Fibrose gefunden werden.

Die Alzianblau-Färbung zeigte in 90% (9/10) der Fälle ein diffuses Vorhandensein von amorpher Grundsubstanz (5/9 Grad 3, 3/9 Grad 2 und 1/9 Grad 1). Diese Alzianblau-Akkumulation ist im Vergleich zu den Kontrolltieren allerdings nicht signifikant ( $p=0,33$ ). Die Präsenz von Renaut-Körperchen ( $p=0,02$ ) ist im postganglionären Abschnitt der Nervenwurzel im Vergleich zu den proximalen Subsegmenten mit dem Auftreten von myxoiden Material in 9/10 Proben signifikant.

Die Renaut-Körperchen nehmen ein endoneurales Ausmaß in 3 von 10 Wurzeln von über 50% der nicht-sklerotischen Fläche ein. In 5/10 Wurzeln benötigen sie ca. 25-50% des Endoneuriums und eine weniger als 25% (siehe Tab. 9 und 15).

Vaskuläre Veränderungen wurden in 8/10 GNW gesichtet. Diese beziehen sich einerseits auf epiradikuläre dilatierte Venen und Lymphgefäße in 5 Proben.



Andererseits zeigten 3 Fälle im Endoneurium eine endotheliale Prominenz der Kapillaren. Weiterhin wurde in 2 Fällen eine hochgradige perivaskuläre Kollagenose entdeckt und in 3 weiteren Proben konnte eine arterioläre Hyalinose festgestellt werden. Multiple vaskuläre Veränderungen waren in 3 von 8 GNW vorhanden. Die Prävalenz bezüglich der vaskulären Abnormitäten in der betroffenen Kompressions-Gruppe ist im Vergleich zu der nicht-kompressiven Gruppe signifikant erhöht ( $p=4.08 \times 10^{-5}$ ).

Vereinzelte Lymphozyten und Histozyten konnten im Endoneurium in 8 von 10 Proben gefunden werden.

#### **7.4.2.2. Nervenfaserveränderungen**

Alle 10 untersuchten GNW zeigten einen signifikanten Nervenfaserverlust ( $p=1.68 \times 10^{-6}$ ). Jeweils 5 der Proben wiesen eine Reduktion zum einen von mehr als 75% und zum anderen von ca. 50% der erwarteten Nervenfaserdichte auf. Waller-Degeneration war in 3 von den 10 Wurzelabschnitten nachweisbar. In ebenfalls 3 Proben wurden dilatierte Myelinscheiden entdeckt, von denen 2 diffuse und eine weite Verteilung zeigten und einer nur einige wenige betroffene Fasern besaß. Der Parameter der Myelinscheidendilatation war zu den altersgleichen Kontrolltieren mit  $p=0,79$  nicht signifikant.

### **7.5. Extraganglionäre Biopsien unbekannter Herkunft**

#### **7.5.1. Probenverteilung**

Es wurden 20 Biopsien mit nicht eindeutig zuordenbarem Segment von 12 SNFS und 8 ZSKS Hunden untersucht. Diese stammen aus zervikalen (1/20), thorakalen (5/20), lumbalen (7/20) und sakralen (7/20) Nervenwurzeln.

#### **7.5.2. Pathomorphologie**

##### **7.5.2.1. Interstitielle und vaskuläre Veränderungen**

Eine signifikante Verdickung der perineuralen Scheide wurde in 16 von 20 Biopsien gefunden, die entweder eine konzentrische (9/16) oder fokale (7/16) Fibrosierung aufwiesen. In 13/20 Proben wurde eine fibrokollagenöse Proliferation des Endoneuriums nachgewiesen. Ein diffuses Verteilungsmuster wurde in 7 von den 13 Biopsien verzeichnet und ein fokales in 5 jener Proben.

Multiple fibroplastische Inseln hingegen waren in nur einer Biopsie auffindbar. Die perivaskuläre Fibrose war in 9 Biopsien vorhanden, von denen 8 abnorme subfaszikuläre Septierungen aufwiesen.

Üppige amorphe Grundsubstanz war in 15 von den 20 Proben vorhanden. In 9 von diesen war eine diffuse Verteilung ersichtlich mit milder (1/9), moderater (6/9) und hochgradiger (2/9) Intensität. Nur eine Probe zeigte einen einzelnen Fokus der amorphen Grundsubstanz. Die restlichen 5 unterlagen einem multifokalen Verteilungsmuster mit milder (2/5) und moderater (3/5) Anfärbung.

Exzessive Renaut-Körperchen-Formationen wurden in sieben von 20 Proben identifiziert. Diese waren hauptsächlich (5/7) im Endoneurium zu sehen. Nur 2/7 hatten ihre Renaut-Körperchen im subperineuralen Bereich liegen (siehe Tab. 10).

Jeweils drei Biopsien präsentierten sich mit dilatierten Venen und Lymphgefäßen, endothelialer Prominenz und arterieller Hyperplasie. Vereinzelt isolierte Lymphozyten und Histozyten konnten in sieben der Wurzelproben gefunden werden.

#### **7.5.2.2. Nervenfaserveränderungen**

Nervenfaserverlust war in 13 von 20 Wurzeln sichtbar, von denen 4 eine massive Reduktion von über 75% aufzeigten. Eine reduzierte Nervenfaserdichte von 25-50% war in 4/13 vorhanden und 5/13 wiesen einen Nervenfaserverlust von weniger als 25% auf. Vereinzelt Waller-Degenerationen konnte in 4/20 Proben entdeckt werden, wohingegen dilatierte Myelinscheiden in 5 Wurzeln auffindbar waren. Lediglich ein Hund zeigte zystische Myelinscheidenödeme.

### **7.6. Longitudinale Variationen der erhobenen Parameter im Vergleich zu den Kontrolltieren**

Über alle untersuchten Nervenwurzeln hinweg gesehen, zeigte die postganglionäre gemeinsame Nervenwurzel die hochgradigsten Veränderungen, gefolgt vom Spinalganglion und der präganglionären Dorsalwurzel ( $p=0,03$ ). Die ventralen Nervenwurzelabschnitte waren von den histologisch untersuchten Parametern am wenigsten betroffen, wobei der präganglionäre Part noch stärkere Veränderungen aufwies als der subganglionäre. Dieses Verteilungsmuster war

konsequent in allen Patienten mit MRT-gestützten präganglionären oder postganglionären Nervenwurzelkompressionen zu finden.

In Tabelle 4 ist ersichtlich, dass in 8 von den 11 erhobenen Parametern die stärksten Veränderungen in der GNW vorkommen. Nur die inflammatorischen Infiltrate zeigen sich subsignifikant ( $p=0,129$ ) im Dorsalwurzelganglion in größerer Ausprägung als in der GNW. Faserpathologien zeigen sich in den Bereichen stärker, die weniger vom Nervenfaserverlust betroffen sind.

Proximal der GNW zeigen sich Läsionen mit einem steigenden ventrodorsalen Gradienten in allen untersuchten vorkommenden Abnormitäten ( $p<0,0001$ ). Eine selektive Vulnerabilität in den dorsalen Nervenwurzelkompartimenten kann in SNFS und in ZSKS gezeigt werden ( $p=0,03$ ).

Die separate Analyse von den präganglionären ZSKS und postganglionären SNFS komprimierten Hunden zeigt, dass sich die pathologischen Veränderungen bei den ZSKS Patienten nur in der dorsalen Nervenwurzel und im Ganglion signifikant zu den Kontrolltieren unterscheiden ( $p < 0.05$  in 9/14 DRG Parametern und 5/11 PGDR Parametern), wohingegen sich bei den postganglionär komprimierten Hunden alle Subsegmente signifikant zu den Kontrolltieren unterscheiden (10/11 GNW Parameter, 13/14 SG Parameter, 9/11 PGDW Parameter, 4/11 SGVW Parameter, 6/11 PGVW Parameter) (siehe Abb. 11). Vaskuläre Abnormitäten und Fibrose-Bewertungen der SNFS übertreffen die der ZSKS Patienten im Allgemeinen, von denen die perineurale Fibrose auch statistisch signifikant ( $p<0,05$ ) ist. Nahezu gleiche Werte zeigten sich im Ganglion zwischen den prä- und postganglionären Kompressionen. Nur vier von den 14 gestellten Parametern zeigten eine Signifikanz von  $p<0,05$  bei dem Vorhandensein von Renaut-Körperchen, Akkumulation von amorpher Grundsubstanz, Auftreten von Nageotte Körperchen und ebenfalls die vaskulären Veränderungen zugunsten der SNFS (siehe Anhang).



Abb. 11: Häufigkeit der Schädigungen im Vergleich zwischen SNFS- und ZSKS-Patienten,  
 PRS=periradikuläre Scheide

Tab. 4: Schädigungsgrad aller Parameter über alle Subsegmente, die Hintergrundfarbe gibt den Grad der Schädigung an (von grün bis dunkelrot), die kursiv Zahlen entsprechen dem Score der Kontrolle

	<b>PGDW</b>	<b>PGVW</b>	<b>SG</b>	<b>SGVW</b>	<b>GNW</b>	<b>nicht definiert</b>
Perineurale Fibrose [0-6]	<b>3.0 ± 1.70*</b> <i>1.78 ± 0.96</i>	<b>2.5 ± 2.15*</b> <i>1.61 ± 0.77</i>	<b>3.43 ± 1.86*</b> <i>1.02 ± 0.99</i>	<b>2.85 ± 2.23*</b> <i>1.64 ± 0.88</i>	<b>5.44 ± 1.13*</b> <i>2.21 ± 1.17</i>	4.5 ± 2.15 <i>n.v.</i>
Perivaskuläre Fibrose [0-6]	<b>2.22 ± 1.90*</b> <i>0.96 ± 1.35</i>	<b>1.92 ± 1.51*</b> <i>0.51 ± 0.78</i>	<b>3.24 ± 1.61*</b> <i>1.26 ± 0.92</i>	<b>1.85 ± 2.34</b> <i>0.5 ± 0.74</i>	<b>4.56 ± 1.51*</b> <i>0.94 ± 1.09</i>	1.06 ± 1.21 <i>n.v.</i>
Endoneurale Fibrose [0-9]	<b>2.33 ± 2.52*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>1.42 ± 2.07*</b> <i>0.02 ± 0.16</i>	<b>3.22 ± 3.029*</b> <i>0.55 ± 0.85</i>	<b>1.62 ± 3.02*</b> <i>0.04 ± 0.19</i>	<b>5.11 ± 2.76*</b> <i>0.13 ± 0.34</i>	3.6 ± 3.62 <i>n.v.</i>
Endoneurale Kollagenose (Picrosirius-rot) [0-12]	<b>3.0 ± 2.90*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>1.46 ± 2.30*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>4.58 ± 3.41*</b> <i>0.56 ± 0.86</i>	<b>2.18 ± 2.56*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>7.75 ± 3.41*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	4.12 ± 2.89 <i>n.v.</i>
Amorphe Grundsubstanz [0-12]	<b>4.4 ± 3.16*</b> <i>0.89 ± 1.39</i>	<b>2.18 ± 2.36*</b> <i>0.59 ± 0.92</i>	<b>2.83 ± 3.19*</b> <i>0.1 ± 0.30</i>	<b>3.0 ± 4.0</b> <i>0.76 ± 1.06</i>	<b>8.38 ± 2.20*</b> <i>1.87 ± 1.23</i>	5.28 ± 3.86 <i>n.v.</i>
Renaut-Körperchen [0-3]	<b>0.5 ± 1.04*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.0 ± 0.0</b> <i>0.10 ± 0.37</i>	<b>0.17 ± 0.48*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.0 ± 0.0</b> <i>0.02 ± 0.14</i>	<b>1.89 ± 1.05 *</b> <i>0.07 ± 0.25</i>	0.9 ± 1.33 <i>n.v.</i>
Vaskuläre Veränderungen [0-3]	<b>0.56 ± 0.78*</b> <i>0.26 ± 0.44</i>	<b>0.5 ± 0.80</b> <i>0.34 ± 0.48</i>	<b>0.84 ± 0.75*</b> <i>0.36 ± 0.48</i>	<b>0.62 ± 0.96</b> <i>0.34 ± 0.48</i>	<b>1.25 ± 0.89*</b> <i>0.16 ± 0.37</i>	0.84 ± 1.12 <i>n.v.</i>
Zelluläre Infiltrate [0-12]	<b>0.72 ± 1.02*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.33 ± 0.89*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>2.4 ± 2.24*</b> <i>0.11 ± 0.32</i>	<b>0.31 ± 0.63*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>1.11 ± 0.78*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	0.65 ± 1.09 <i>n.v.</i>
Nervenfaser-Verlust [0-12]	<b>4.35 ± 4.74*</b> <i>0.04 ± 0.30</i>	<b>1.0 ± 2.26*</b> <i>0.12 ± 0.40</i>	<b>4.58 ± 3.97*</b> <i>0.26 ± 0.63</i>	<b>1.54 ± 3.23*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>4.89 ± 4.23*</b> <i>0.16 ± 0.37</i>	4.63 ± 4.54 <i>n.v.</i>
Faserresorption [0-3]	<b>0.60 ± 1.06*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.08 ± 0.29</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.52 ± 0.79*</b> <i>0.09 ± 0.30</i>	<b>0.15 ± 0.56</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	<b>0.33 ± 0.71*</b> <i>0.0 ± 0.0</i>	0.26 ± 0.56 <i>n.v.</i>
Dilatierte Myelinscheiden [0-3]	<b>0.61 ± 0.78</b> <i>0.44 ± 0.62</i>	<b>0.75 ± 0.87</b> <i>0.00 ± 0.00</i>	<b>1 ± 0.74*</b> <i>0.60 ± 0.72</i>	<b>0.5 ± 0.91</b> <i>0.56 ± 0.61</i>	<b>0.56 ± 0.88</b> <i>0.26 ± 0.45</i>	0.32 ± 0.53 <i>n.v.</i>

\*statistisch signifikant mit  $p < 0,05$ ; PGDW: Präganglionäre Dorsalwurzel, PGVW: Präganglionäre Ventralwurzel, SG: Spinalganglion, SGVW: Subganglionäre Ventralwurzel, GNW: Gemeinsame Nervenwurzel, n.v.: nicht vorhanden

### 7.7. Assoziationen zwischen Kompression und Nervenwurzelpathologie

Alle longitudinalen Charakteristika waren beim Impingement und Entrapment Typen gleichermaßen vertreten. Nur der Parameter mit den Renault-Körperchen war bei der Impingement-Kompression signifikant häufiger ( $p=0,046$ ). Bezüglich der ganglionären und postganglionären SNFS Patienten scheinen die histopathologischen Ausprägungen unabhängig von der Kompressionslokalität an den Nervenwurzelabschnitten, sei es Eintritts- oder Austrittszone, zu sein (siehe Abb. 12).

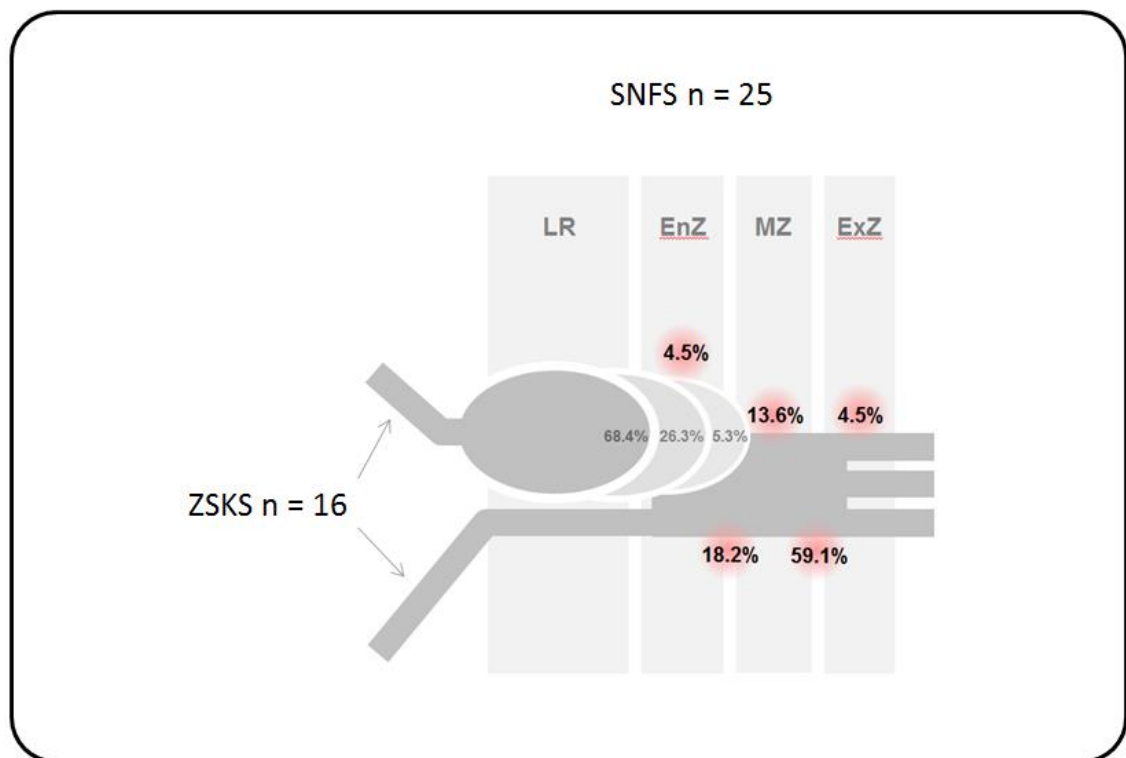


Abb. 12: Vergleichende Topografie zwischen SNFS und ZSKS-Patienten, Schädigungsprädiilektionsstellen innerhalb des Neuroforamens bei SNFS-Fällen, LR: Lateral recessus, EZ: „Entry zone“, MZ: „Middle zone“, ExZ: „Exit zone“

### 7.8. Einfluss des Alters auf histopathologische Veränderungen

Statistische Analysen offenbaren einen altersassoziierten Einfluss auf das Vorkommen von histomorphologischen Veränderungen nur im Dorsalwurzelganglion gesunder Hunde. Diese zeichnen sich besonders in der perineuralen Fibrose aus ( $p=0,007$ ,  $r=0,368$ ). Außerdem besteht eine umgekehrte Proportionalität zwischen Alter und der Anzahl von Satellitenzellen ( $p=0,0003$ ,  $r=0,48$ ) und deren S-100-Expression ( $p=0,017$ ,  $r=0,326$ ).

Diese lineare Wechselbeziehung dieser zwei Parameter ist allerdings in komprimierten Nervenwurzeln nicht mehr vorhanden. Stattdessen schürt das Alter erkrankter Hunde die Auftretenswahrscheinlichkeit von degenerativen Nervenfasern ( $p=0.0001$ ;  $r=0.458$ ), Leukozyteninfiltration ( $p=0.024$ ;  $r=0.261$ ) und vaskuläre Pathologien ( $p=0.029$ ;  $r=0.256$ ) bezogen auf beide Typen der Kompression und alle Subsegmente. Weiterhin scheint mit steigendem Alter in komprimierten subganglionären Ventralwurzeln die endoneurale Fibrosierung verstärkt zu sein ( $p=0.037$ ;  $r=0.581$ ).

#### **7.9. Effekte von präoperativen Medikamenten auf inflammatorische Infiltrate**

Hunde, die präoperativ anti-inflammatorische Medikamente erhielten, haben ein reduziertes, aber nicht statistisch signifikantes Vorkommen ( $p=0,36$ ) von inflammatorischen Zellen ( $0.85\pm1.53$ ) im Vergleich zu den Hunden, die nicht medikamentös behandelt wurden ( $1.36\pm1.89$ ).

## **V. DISKUSSION**

### **1. Verbreitungsmodus der foraminale Nervenwurzelstenose des Hundes**

In dieser Studie wurde erstmals die SNFS/NWKS des Hundes unabhängig ihrer Lokalisation systematisch untersucht, um Rückschlüsse auf deren segmentale Verbreitung und Schädigungsarten, sowie auf die pathophysiologischen Konsequenzen der Nervenwurzelkompression zu ziehen. Die in der Literatur aufgeführte Dominanz der lumbosakralen Wurzeln (GODDE & STEFFEN, 2007; MEIJ & BERGKNUT, 2010; DE DECKER et al., 2014), konnte trotz klinischer Präselektion bestätigt werden. Gleichsam wurde die Prädominanz großer athletischer Hunde, und hier vor allem der Schäferhunde und Retriever reproduziert. Mit wenigen Ausnahmen hatte weder das betroffene Segment noch Signalement oder Primärursache, sondern lediglich das Stadium der Erkrankung einen Einfluss auf die Nervenwurzelmorphologie, so dass von übergreifenden Schädigungsprinzipien ausgegangen werden muss.

### **2. Pathobiologie der Nervenwurzelkompression**

#### **2.1. Pathomorphologische Auswirkungen auf die Nervenwurzel**

Unabhängig ihrer Ursache ruft die Nervenwurzelkompression ein monomorphes und konvergentes Schädigungsbild hervor. Je länger eine Kompression anhält umso einheitlicher wird dieses Bild. Dabei werden degenerative Veränderungen allmählich von Remodellierungsprozessen abgelöst.

Frühe und aktive Schädigungsbilder erlauben jedoch gewisse Einblicke in die Pathogenese von SNFS-Fällen, die auch die Spätstadien erklären.

Das wohl Bemerkenswerteste an chronisch komprimierten Nervenwurzeln ist ihre erstaunliche Dickenzunahme, die ähnliche Ausmaße erreicht wie ein Nervenscheidentumor. Diese wurde bereits von Hoyland et al. (HOYLAND et al., 1976) beschrieben und basiert auf einer fibrokollagenen Bindegewebsvermehrung. Wie aus Biopsiematerial ersichtlich, findet diese erst perineural und anschließend endoneural statt, was als Ersatzgewebe im Sinne



eines chronischen Umbauprozesses gewertet werden muss.

Dabei überwiegt im Laufe der Zeit die Proliferation von Typ-1-Kollagen, das sich im normalen Nerven vorwiegend auf das Perineurium beschränken sollte (SALONEN et al., 1985). Es löst das physiologische endoneurale Typ-3 Kollagen (JUNQUEIRA et al., 1979) ab und weist wie Narbengewebe auf die Irreversibilität des Umbauprozesses hin (RYDEVIK et al., 1976a).

Die Fibrose beginnt wohl zunächst am Kompressionsfokus, erstreckt sich im Laufe der Zeit aber zentripetal in Richtung Rückenmark, so dass erstens die klare topografische Zuordnung der Kompression erschwert wird, sich zweitens die Volumenverhältnisse zwischen Neuroforamen und der Nervenwurzel weiter verschlechtern. Die Kollagenfaservermehrung dürfte im Bereich der PRS auf dem direkten formativen Reiz der mechanischen Beeinträchtigung beruhen. Im Endoneurium ist sie jedoch die Folge eines degenerativen Umbaus. Wie frühe Stadien histologisch zeigen, geht ihr dort vor Allem ein endoneurales Ödem voraus. Dieses war bei den Hunden zur Zeit des Untersuchungsstadiums vorwiegend vaskulärer und seltener entzündlicher Natur.

Die außenliegenden Blutgefäße der Nervenwurzel können durch die Kompression selbst und später durch andere druckbildende Veränderungen wie Fibrose oder Ödem (OESTERN, 1991) abgedrückt bzw. gestaut werden und den endoneuralen Blutfluss vermindern. Durch die Kompression der Gefäße wird der vaskuläre Widerstand erhöht, ebenso die kapilläre Filtration, welches eine Ödembildung zur Folge hat und den endoneurale Druck – im Sinne eines Circulus vitiosus -weiter ansteigen lässt (MYERS et al., 1986). Das scheint besonders im SG der Fall zu sein, da hier schon im Gesunden ein höherer endoneuraler Druck herrscht als im peripheren Nerven (RYDEVIK et al., 1976b). Dies liegt daran, dass die Gefäße des SG durchlässiger sind als in der Peripherie, um die Vielzahl an Neuronen und Nervenfasern versorgen zu können (ARVIDSON, 1979). Bei Kompressionen, die direkt auf das Ganglion ausgeübt werden, kommt es zu einem bis dreifach höherem Druck als normal (RYDEVIK et al., 1976b). Dieser Umstand würde den starken Einbezug der SG auch außerhalb der Hauptkompression erklären.

Findet eine Kompression statt, die direkt auf den Venenplexus im For. intervertebrale Druck ausübt, so kommt es außerdem zu einer venösen Obstruktion und zu einer Stauung der periradikulär gelegenen Lymphgefäße

(HOYLAND et al., 1976). Dies hat eine venöse Dilatation und eine anschließende Kongestion zur Folge. Aufgrund des erniedrigten Blutflusses könnte sich das in einer endoneuralen Ischämie auswirken, die die Versorgung der Nervenzellen kritisch unterschreitet (HOYLAND et al., 1976).

Die Wahrscheinlichkeit, dass ein intraneurales Ödem zu einem Kompartmentsyndrom führt, ist bei allen Nervenwurzeln, die sich im For. intervertebrale befinden wesentlich höher als bei den Nervenwurzeln der Cauda equina (OLMARKER et al., 1976). Das liegt daran, dass die Nervenwurzeln im Neuroforamen dicht gepackt von einer festen geschlossenen Scheide umgeben sind. Die Wurzeln der Cauda equina liegen im Vergleich dazu relativ frei im mit Liquor gefüllten Duralsack und eröffnen somit die Möglichkeit Ödemflüssigkeit aus dem Nervengewebe zu drainieren (RYDEVIK et al., 1976a).

Als Korrelat des endoneuralen Druckanstiegs und einer Minderperfusion sind auch die Renaut Körperchen zu sehen, die in einer Vielzahl der eingeklemmten Nervenwurzeln vorkamen.

RK bestehen aus Glucosaminoglykanen, die eine große wasserbindende Kapazität aufweisen und somit einen mechanischen Puffer durch Absorption der Druckkräfte darstellen. Diese RK stellen somit einen Marker für eine länger bestehende Kompression dar (LINDAHL & REXED, 1951; ASBURY, 1973; UEYAMA, 1978; PRINZ et al., 2003; STEFFEN et al., 2003). Es wird vermutet, dass die RK ihren Ursprung von endoneuralen Fibroblasten nehmen, die durch Schwannzellen oder parakrine Faktoren aufgrund einer bestehenden Gewebhypoxie erregt werden. In früheren Studien wurde bereits eine Assoziation zwischen RK, subperineuralen Gefäßveränderungen (PRINZ et al., 2003; PRINZ et al., 2005; PINA-OVIEDO et al., 2009) und eine Hochregulierung des Hypoxie-Faktor 1alpha, welcher eine Malperfusion markiert, festgestellt (PINA-OVIEDO et al., 2009).

Nicht alle Arten von Nervenwurzelödemen werden durch hämodynamische Faktoren verursacht. Es gibt posttraumatische Ödeme, welche mit einer lokalen Aufregulierung von proinflammatorischen Cytokinen wie TNF- $\alpha$  einhergehen und verantwortlich für inflammatorische Veränderungen in der bandscheibenassoziierten Radikulopathien sind (DAGI et al., 1987).

In den Fällen dieser Studie ist die Verteilung von Leukozyten proportional zu der vorausgehenden endoneuralen Degeneration wohingegen polymorphnukleäre und pyogranulomatöse Entzündungszeichen eher extradural und epiradikulär in 3 von 41 Hunden gefunden wurden. Identische Veränderungen können mit den inflammatorischen Kapazitäten von austretendem Nucleus pulposus Material in verschiedenen Spezies inklusive des Hundes gezeigt werden (RODENAS et al., 2013). Der BSV mit dorsolateraler Herniation kann überall in der Wirbelsäule für eine Nervenwurzelkompression ursächlich sein. In vorliegender Studie war nur ein Hund, bei dem auch Bandscheibenmaterial histologisch sichtbar war und epiradikuläre Infiltrationen aufwies.

Zubildung der Endoneuralvolumina bei gleichzeitiger Dickenzunahme der umhüllenden Nervenwurzelscheiden und wachsendem Missverhältnis zu den knöchernen Foraminalpforten sind die Determinanten eines progressiven Kompartmentsyndroms, welches allgemein definiert ist als ein Zustand, bei dem es durch eine Druckerhöhung in einem geschlossenen Raum zu einem verminderten Blutfluss und infolgedessen zu Gewebeschäden kommt (OESTERN, 1991).

Die Verdickung des Gewebes führt daher zu einer weiteren peri- und endoneuralen Druckerhöhung. Ab einem endoneuralen Innendruck von 50 mmHg für 4-6 h bzw. 200 mmHg für 2 h (RYDEVIK & LUNDBORG, 1977) ist – neben der metabolischen Beeinträchtigung - von einer direkten Schädigung auf die neuronalen Strukturen und Nervenfasern auszugehen.

Als erste Anzeichen konnte bei Hunden und Ratten eine Demyelinisierung (KOBAYASHI et al., 2004a; SEKIGUCHI et al., 2004) identifiziert werden, die erst von einer axonalen Degeneration begleitet wird (YOSHIZAWA et al., 1976; HUBBARD & WINKELSTEIN, 2008). Komplette fehlende Nervenfasern sprechen für ein sehr spätes Stadium im Verlauf der Kompressions-Pathogenese (DELAMARTER et al., 1990). Die Schädigung des postganglionären (afferenten) Axons wird im Neuron zunächst als Chromatolyse sichtbar (GRAFSTEIN, 1975). Später reagieren die neurotrophen und neuroprotektiven Satellitenzellen mit einer Hyperplasie. Ab einer kritischen Unterschreitung neurotropher Stoffe über die Axone fallen die Neuronen allerdings der Degeneration und Neuronophagie anheim, von der zuletzt die Nageotte Körperchen zeugen.

Die größten Veränderungen bzw. Umbauvorgänge werden in gemeinsamer Nervenwurzel und im Spinalganglion gesehen. Weil in dieser Studie verschiedene Segmente mit unterschiedlichen Kompressionslokalisationen untersucht wurden, kann abgeleitet werden, dass es unerheblich ist, ob die Kompression prä- oder postganglionär erfolgt. Im postganglionären Bereich erfolgt eine anterograde Schädigung zum Ganglion. Bei einer präganglionären Schädigung scheint eine retrograde Ausrichtung der Schädigung stattzufinden (KOBAYASHI et al., 2004a).

Auch die GNW ist besonders stark von Umbauten der Nervenfasern und fibrotischen bzw. myxoiden Einlagerungen betroffen. Der Grund könnte dafür sein, dass das SG (KOBAYASHI & YOSHIZAWA, 2002) und die GNW einen relativ großen Durchmesser haben, im Vergleich zu den anderen Nicht-Ganglion-Anteilen, und damit mehr Druck der Umgebung aufnehmen. Die Ventralwurzel mit ihren motorischen Fasern zeigt insgesamt sehr wenige Veränderungen und ist weniger stark betroffen.

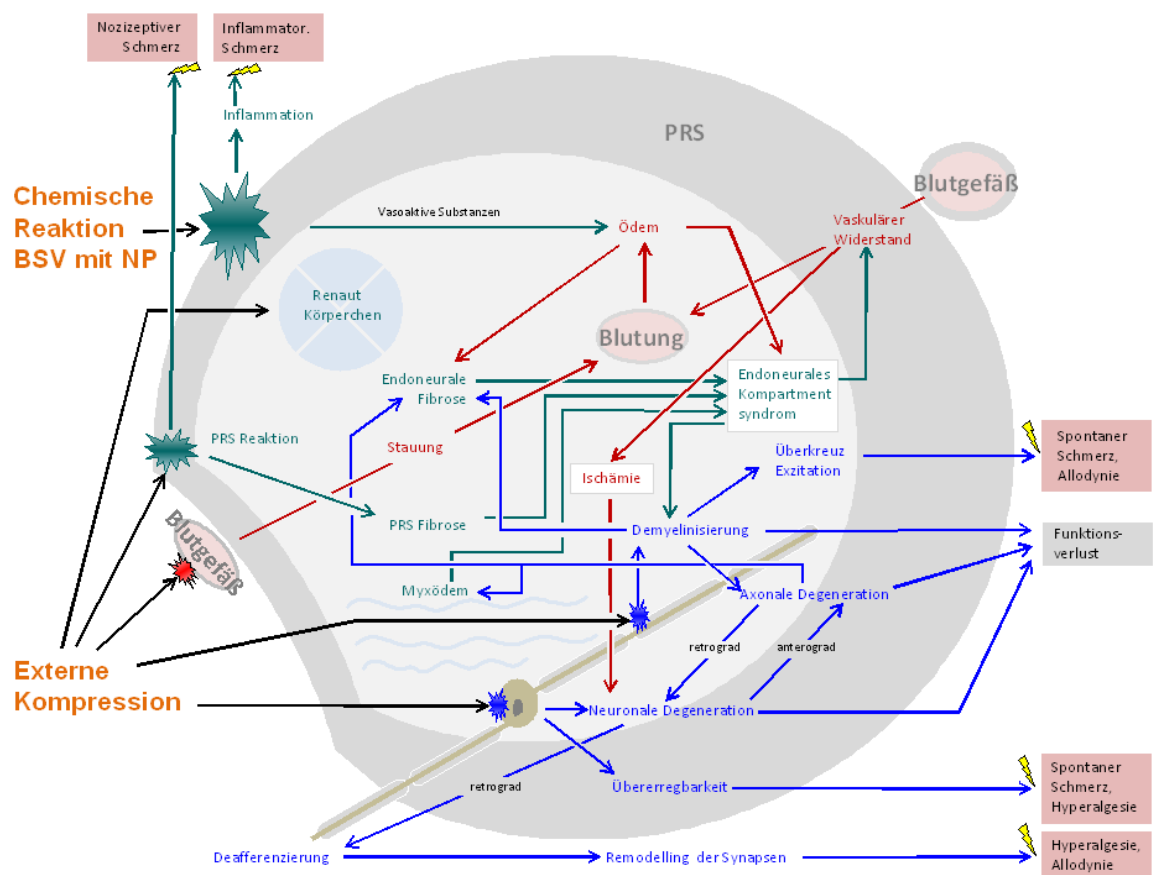


Abb. 13: Pathogenese der verschiedenen Arten von Schmerz aufgrund einer Nervenwurzelkompression, PRS: periradikuläre Scheide, BSV: Bandscheibenvorfall, NP: Nucleus pulposus

## **2.2. Morphologie-basierte Hypothesen zur Schmerzentwicklung in Folge Nervenwurzelkompression**

Dass die Schmerzen bei NWK nicht allein durch nozizeptive Ansätze zu erklären sind, wurde im Literaturteil angeführt. Traditionell werden der NWK inflammatorische und neuropathische Mechanismen unterstellt.

### **2.2.1. Inflammatorische Hypothese**

Obwohl einige Studien von Nucleus pulposus-Vorfällen mit einhergehender chemischer Irritation und Reaktion und daraus resultierender Inflammation durch die Sekretion von vasoaktiven Substanzen für die Schmerzentstehung verantwortlich machen (AYDOGAN et al., 2007), stellt sich die Frage, ob dies eher einer adaptiven Reaktion der Nervenwurzel gleicht, aufgrund des Versagens der Schmerzkontrolle durch NSAIDs bei hauptsächlich chronischen radikulären Schmerzen. Denn in vorliegender Studie konnte keine deutliche Verteilung geschweige denn Dominanz gesichtet werden und beschränkte sich auf nur vereinzelt vorkommende histiozytären Zellen.

Der Einsatz der anti-inflammatorischen Medikation spielt aber dennoch eine Rolle, vor allem im akuten Stadium eines BSV mit austretendem Nucleus pulposus (YABUKI et al., 1976b; JEFFERY et al., 2014).

### **2.2.2. Neuropathische Hypothese: Schädigung oder Überfunktion**

#### **2.2.2.1. Die motorische Seite**

Trotz Nervenfaserverlusten müssen NWK nicht zwangsläufig zu neurologischen Ausfällen führen (DEVOR, 1996). Dabei ist es entscheidend welche genauen Strukturen und in welchem Ausmaß betroffen sind. Eine wichtige Rolle spielen die unterschiedlichen Ursprünge der peripheren Nerven, denn je nach Nerv und Abschnitt sind dafür mehrere Nervenwurzeln zuständig. Beispielsweise sind für den Nervus ischiadicus die Nervenwurzeln von L6 bis S2 zuständig. Thomas Fletcher initiierte im Jahre 1970 eine Studie um die Variationen der Ursprünge und die Variabilität des lumbosakralen Plexus zu charakterisieren und deren Myotome darzustellen (FLETCHER, 1970). Er zeigte auf, dass innerhalb des Plexus lumbosacralis die Menge der Faseranteile der einzelnen Nervenwurzeln

variieren. Er teilte die Hunde in drei Typen ein: „prefixed“, „median fixed“ and „postfixed type“, welche mit einer Häufigkeit von 1:3:1 vorkommen. Diese 3 Typen charakterisieren den Ursprung nach ihrer einzubeziehenden Menge der Nervenwurzelfasern von kranial nach kaudal. Beispielsweise erhält der „prefixed plexus type“ für seinen Nervus ischiadicus die Mehrheit seiner Fasern von L6 und keine Fasern von S2. Im Vergleich dazu wird der Ischiasnerv beim „postfixed plexus type“ nur von sehr wenigen Fasern von L6, nahezu kompletter S1-Ventralwurzel und ein Großteil von S2 gebildet. Der „median fixed type“ hat seine jeweiligen Ursprünge zwischen den beiden anderen Typen liegen.

Als Myotom wird die Anzahl der Muskeln definiert, die von einer Ventralwurzel innerviert wird (FLETCHER, 1970). Die meisten Muskeln der Hinterbeine werden von drei verschiedenen Ventralwurzeln innerviert, wobei kein Muskel weniger als zwei Segmente benötigt. Für diese Einteilung benutzte Fletcher nur Hunde, die dem „median fixed type“ zuzuordnen sind; sagt aber auch, dass extreme Ausprägungen der jeweils anderen Plexus-Typen Variabilitäten zulassen (FLETCHER, 1970). Das deutet darauf hin, dass die Fasern in den dicht gedrängten Rückenmarkssegmenten des lumbosakralen Bereichs ihre Nervenwurzeln willkürlich bilden (JEFFERSON, 1954).

Diese Variabilität und die Innervation von Muskeln mehrerer Ventralwurzeln zeigen auf, dass klinisch keine gesicherte Diagnose bezüglich betroffener Wurzel gestellt werden kann. Diese Überlappung der Myotome beweist auch, dass bei einem Ausfall bzw. einer Läsion einer Nervenwurzel in einem bestimmten Rahmen eine Kompensation möglich zu sein scheint.

Hinzu kommt, wie die histologische Untersuchung zeigt, dass die ventrale Nervenwurzel mit ihren motorischen Fasern in der Regel von einer Einklemmung nicht so stark betroffen ist wie die Dorsalwurzel.

#### **2.2.2.2. Die sensible Seite**

Im Vergleich zu der Schmerzproblematik, sind die sensiblen Defizite bei Hunden mit NWK eher gering. Die unten angesprochene Überempfindlichkeit erfordert ja sogar die Persistenz funktioneller sensorischer Leitungsbahnen. Allerdings scheint sich deren Aktivität und Reizspezifität im Zuge des Krankheitsprozesses zu verändern. Die Ursachen hierfür sind auf Ebene der Nervenfasern, Ganglien und

zentralnervösen Verschaltungen zu suchen. Im veränderten Kompressionsbereich spielen vor allem der endoneurale Druck und dessen hämodynamische Konsequenzen eine Rolle, die spontane und überschießende Entladungen sowie Synaptoneogenese nach sich ziehen.

Die Blutgefäße, die sich in dem Nervengewebe befinden, werden einerseits durch Kompression gestaut und andererseits wird durch den erhöhten endoneuralen Druck der Blutfluss zu den Neuronen gestört, was metabolische Veränderungen hervorruft, die im Nervenwurzelschmerz resultieren können (RYDEVIK et al., 1976b).

Auch die über Druck und/oder Ischämie hervorgerufene segmentale Demyelinisierung in den Faseranteilen der Nervenwurzel führt zu permanentem Stress, was in einer Übererregbarkeit der sensorischen Fasern resultiert. Diese hat eine Hyperalgesie zur Folge (MYERS et al., 1993). Auf dem Level von einzelnen Fasern konnte gezeigt werden, dass demyelinisierte Axone die Eigenschaften von den sensorischen Endigungen annehmen, die über ephaptische Depolarisation das Potential besitzen spontanen Schmerz auszulösen (RYAN et al., 2008). Bei synchroner Demyelinisierung nebeneinanderliegender Fasern wie sie bei den komprimierten Nervenwurzeln zu sehen sind, kann es zudem zu einer Überkreuz-Exzitation kommen. Dies kann dazu führen, dass nicht schmerzhaft Reize als Schmerzsignal weitergeleitet werden, was die Allodynie in NWK-Patienten erklärt (WEHLING & SCHULITZ, 1990).

Im Zuge der anatomischen Unterbrechung der Axone konnten in dieser Studie vereinzelt Mikroneurome festgestellt werden. Auch diese können spontanen Schmerz und druckinduzierte Potenziale hervorrufen (DEVOR, 1996). Mit dem weiteren Verlust von sensorischen Axonen und Neuronen kommt es zur Deafferenzierung im Dorsalhorn des Rückenmarks. Weiterhin liegt die Vermutung nahe, dass durch den Verlust von Synapsen axonale Sprösslinge und Kollateralen in den äußeren Laminae I and II des Rückenmarks erregt werden und auf nozizeptive Bahnen weiterleiten.

Bei den untersuchten Hunden konnte der Verdacht der Überbeanspruchung und Neogenese exzitatorischer Synapsen über die vermehrte Expression der VGCC-Untereinheit  $\alpha 2\delta$  erhärtet werden. Der erhöhte Einbau dieser Rezeptoren bzw. deren funktionelle Überbeanspruchung induziert einen vermehrten

Calciumeinstrom, sowie Co-Expressionen von exzitatorisch wirksamen Transmittern wie Substanz P und calcitonin gene-related protein (ROSATI et al., 2012), welche in der Weiterleitung und Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von Schmerzstimuli eine wichtige Rolle spielen.

Außerdem suggeriert  $\alpha 2\delta$  als Zielmolekül für Gabapentinoide eine zumindest partielle Responsivität gegenüber Gabapentin und Pregabalin in der Behandlung von Nervenwurzelschmerzen (DOOLEY et al., 2007).

### **3. Vergleichbarkeit zwischen Hund und Mensch**

#### **3.1. Krankheitssituation und Epidemiologie**

Klinisch gesehen spiegelt sich das Bild der neuroforaminalen Stenose bei Hund und Mensch in ähnlicher Art und Weise wider. Symptome wie einschießende Schmerzen, Lahmheit und Bewegungsunlust sind in beiden Spezies anzutreffen. Das weit verbreitete Phänomen vom unteren Rücken- und Nackenschmerz stellt in der Humanmedizin ein großes Problem dar. Nicht nur, dass circa zwei Drittel der Menschen im Laufe ihres Lebens an unspezifischen Rückenschmerzen leiden (DEYO & WEINSTEIN, 2001), sondern dies auch wirtschaftliche Konsequenzen hat. Studien belegen, dass beispielsweise bis zu \$50 Milliarden Dollar jährlich direkt oder indirekt für die Diagnostik und Behandlung in Nordamerika ausgegeben werden und es scheint jedes Jahr mehr zu werden (FRYMOYER & CATS-BARIL, 1991). In der Humanmedizin besteht eine große Diskrepanz zwischen dem Erleiden von Rückenschmerzen und der richtigen Diagnosestellung. Bis zu 85% der Patienten erhalten eine falsche oder keine korrekte pathoanatomische Diagnose (DEYO & WEINSTEIN, 2001). Laut Jeffrey et al. gibt es allerdings keinen Grund, dass die Situation in der Tiermedizin eine andere ist (JEFFERY et al., 2014).

Beim Menschen steht das Auftreten von Nackenschmerzen direkt hinter dem der Rückenschmerzen. Schaut man sich die Datenlage beim Hund an, bezieht sich Nackenschmerz meist auf Chiari-Malformation (PARK et al., 2009; FREEMAN et al., 2014), atlanto-axiale Malformationen (KENT et al., 2010), atlanto-occipitale Subluxation (STEFFEN et al., 2003; CERDA-GONZALEZ et al., 2009; GALBAN et al., 2010; BUKS et al., 2011), Bandscheibenvorfälle (FORTERRE et



al., 2008; RYAN et al., 2008; HAMILTON et al., 2014) oder Meningiome (BARREAU et al., 2010). Insgesamt ist die neuroforaminale Stenose im zervikalen Bereich wesentlich seltener anzutreffen als beim Menschen. Es gibt bisher nur eine klinische Studie, die eine Fallserie von 19 Hunden mit zervikaler Foramenstenose aufgrund von lateralen Bandscheibenextrusionen beschreibt (BERSAN et al., 2015). Klinisch zeigten diese Nackenschmerzen, Hyperästhesien und teilweise Lahmheiten. Dass diese zervikale Form von NWKS beim Hund doch nur vergleichsweise selten vorkommt, wird auch in hier vorliegender Studie deutlich, bei denen nur vier Hunde von 41 ein solches Phänomen aufweisen.

Ein interessanter Aspekt in der Humanmedizin ist das Vorkommen einer sogenannten Tandem-Spinalstenose. Diese wurde erstmals im Jahr 1964 (TENG & PAPATHEODOROU, 1964) beschrieben und 23 Jahre später von Dagi et al. als Tandemformation definiert (DAGI et al., 1987). Dabei befinden sich Stenosen im zervikalen und im lumbalen Bereich der Wirbelsäule. Klinisch stellen sich die Patienten mit kombinierten Symptomen vom unteren und oberen motorischen Neuronen dar. Die klassische Trias besteht aus (1) intermittierender Claudicatio, (2) vermischten Symptomen von Myelopathien und Radikulopathien in Armen und Beinen und (3) progressive Gangabnormitäten (DAGI et al., 1987; AYDOGAN et al., 2007; KRISHNAN et al., 2014). Eine typische Körperhaltung der betroffenen Patienten ist ein nach vorn gebeugter Oberkörper mit einer Hyperextension des Nackens (DAGI et al., 1987). Je nach Ausprägung der Symptome im jeweiligen betroffenen Abschnitt müssen sich die Patienten an einer oder an beiden stenotischen Stellen einer Operation unterziehen. Dieses Tandemphänomen wurde beim Hund bislang nicht beschrieben. Allerdings ist nicht klar, ob es beim Hund nicht vorkommt oder bislang als solches nicht beschrieben wurde. Auch in dieser Studie sind zwar bei 7 Hunden Einklemmungen bzw. Beteiligungen von Nervenwurzeln über mehrere hintereinander liegende Segmente gefunden worden, aber kein Tandemphänomen als solches. Allerdings scheint in der Humanmedizin die Dunkelziffer des Tandemphänomens auch wesentlich höher zu sein als die diagnostizierten Fälle, denn nicht alle Stenosen führen auch tatsächlich zu Symptomen (KRISHNAN et al., 2014). Beim Menschen wird eine stark schwankende Inzidenz von 0,12 – 28% angegeben (EPSTEIN et al., 1984; DAGI et al., 1987; LABAN & GREEN, 2004).

Die Ursache für solch stenotischen Erkrankungen ist oft degenerativer Natur, was das Auftreten erst in einem fortgeschrittenen Alter erklärt. Sowie beim Menschen als auch beim Hund erleiden statistisch gesehen die Betroffenen Ende des zweiten Drittel der jeweils durchschnittlichen Lebenserwartung an dem Krankheitsbild bzw. entwickeln dann Symptome (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999; ARBIT & PANNULLO, 2001; DE RISIO et al., 2001; SUWANKONG et al., 2008; MEIJ & BERGKNUT, 2010). Dies konnte auch bei den hier inkludierten Fällen von Hunden gesehen werden, die einen Peak bei ca. 6 Jahren zeigen, als die Erkrankung festgestellt wurde.

Mit steigender Lebenserwartung beim Menschen aufgrund des immerwährenden medizinischen Fortschritts und die Weiterentwicklung verschiedenster Therapiemöglichkeiten, liegt die Vermutung nahe, dass das Problem mit dem Auftreten von Rückenschmerzen und deren symptomatischen Konsequenzen wie oben beschrieben, weiter fortschreitet und sich verschlimmern könnte. Daraus ergibt sich die Fragestellung inwiefern eine Prävention möglich ist. Allerdings wird es schwierig sein der Degeneration in vollem Umfang entgegen zu wirken. Deswegen sollten kleine Anzeichen wahrgenommen werden und die Mediziner darauf geschult werden sich mit solchen Krankheitsbildern auseinander zu setzen um möglichst früh eingreifen zu können bzw. schwerwiegende nachfolgende Schädigungen von Nervengewebe durch Kompression zu vermeiden und auch den Patienten oder den Patientenbesitzer in der Tiermedizin gut aufzuklären.

### **3.2. Biologische Grundlagen der Therapiewahl und Prognose**

#### **3.2.1. Mensch**

Im Allgemeinen sind die medikamentösen und chirurgischen Behandlungsmöglichkeiten von NWKS beim Hund und Mensch sehr ähnlich.

Alentado et al. hat eine große humanmedizinische Studie angefertigt in der er mehrere bisher veröffentlichten Studien vergleicht, die sich mit der optimalen Dauer einer konservativen Therapie bei zervikaler und lumbaler Radikulopathie versus Chirurgie beschäftigten (ALENTADO et al., 2014). Dabei konnte gezeigt werden, dass sich 80% Patienten, die unter einer zervikalen Radikulopathie litten mithilfe von Bettruhe innerhalb von 10 Tagen und sich Symptome in den ersten 4

Wochen subjektiv verbesserten (SPURLING & SEGERBERG, 1953). In einer anderen Untersuchung wurde festgestellt, dass, wenn Patienten sich innerhalb von 60 Tagen des Auftretens von Symptomen einer chirurgischen Behandlung unterziehen eine deutlichere Verbesserung jeglicher Symptomaten zeigte als bei denen, die länger warteten (RASANEN et al., 2006). Ähnliche Ergebnisse konnte bei lumbalen Nervenwurzeinklemmungen aufgrund von Bandscheibenherniationen gezeigt werden. Wenn Patienten innerhalb von 3 Monaten chirurgisch versorgt wurden, konnte eine bessere Prognose bzw. eine deutliche Verbesserung festgestellt werden (ALENTADO et al., 2014). Auch die Kosten spielen eine entscheidende Rolle. Einerseits schließt konservatives Management Injektionen, Physiotherapie und chiropraktische Behandlungen ein, die allesamt sehr teuer sind, ebenso wie die Chirurgie selbst (RASANEN et al., 2006; VAN DEN HOUT et al., 2008). Doch wenn damit gewährleistet werden kann, dass die Patienten eine bessere Lebensqualität erhalten und demnach auch schneller wieder in den Beruf zurückkehren können, hat dies für beide Seiten positive Effekte (VAN DEN HOUT et al., 2008). Insgesamt ist aber auch die Schwere der Symptomatik abhängig welche Therapie sinnvoller ist. Falls neurologische Ausfälle vorhanden sind, wird es durch eine konservative Behandlung unwahrscheinlicher wieder komplett zu genesen (VROOMEN et al., 2002).

Leider fehlen insgesamt lange Follow-up Studien, die Langzeitschäden infolge von möglichen postoperativen traumatischen Veränderungen aufzeigen bzw. wie die allgemeine Rückfallquote bei konservativen Behandlungen ist.

### **3.2.2. Hund**

In der Tiermedizin gibt es so breit angelegten Studien wie oben berichtet nicht bzw. in einer anderer Form.

Um eine Entscheidung treffen zu können, ob eine medikamentöse oder chirurgische Therapie gewählt wird, hängt von mehreren Faktoren ab. Dabei sind eine genaue Anamnese bezüglich Chronizität und Ausmaß der Symptome und eine richtige Diagnose von Nöten. Bei einem milden, akuten Auftreten ohne neurologische Ausfälle sollte durchaus eine medikamentöse Therapie versucht werden. Allerdings muss betont werden, dass eine Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika nur bei einer BSV-assoziierten NWK sinnvoll ist, weil inflammatorische Zellen aufgrund anderer komprimierenden Ursachen nicht oder

nur sehr geringer Anzahl vorkommen, die keiner expliziten und alleinigen Behandlung bedarf.

Außerdem ist es entscheidend in welcher physischen Verfassung der Patient ist. Da die Hunde wie bereits erwähnt meist in einem Alter von ca. 6-7 Jahren an der neuroforaminalen Stenose erkranken, sollten kardiologische oder andere internistische Erkrankungen ausgeschlossen werden um ein Narkoserisiko für eine eventuelle Operation zu minimieren. Weiterhin ist entscheidend inwiefern der Hund „genutzt“ wird. Wenn der Patient als Arbeitshund eingesetzt wird, beispielsweise im Militär oder als Spürhund, ist eine einwandfreie körperliche Fitness Voraussetzung. Bei diesen Hunden wurde in ihre Fähigkeiten enorm viel Geld und Zeit investiert. Daher sollte bei ihnen auf eine chirurgische Versorgung und Beseitigung der Ursache großen Wert gelegt werden um diese noch langfristig nutzen zu können. In zwei Studien wurden jeweils Militärhunde mittels dorsaler Laminektomie mit oder ohne zusätzliche Annulektomie operiert (JONES et al., 2000; LINN et al., 2003). In der Studie von Jones et al. waren 12 Hunde einbezogen, von denen acht 6 Monate nach der Chirurgie wieder ohne Einschränkung in den Militärdienst zurückkehren konnten (JONES et al., 2000). In jener Studie von Linn et al. wurden 29 Militärhunde retrospektiv untersucht. Nach der Operation konnten zwölf der Arbeitshunde mit voller Funktionstüchtigkeit wieder eingesetzt werden. Weitere elf zeigten erhebliche Verbesserungen der Symptomatik und kehrten ebenfalls in den Dienst zurück (LINN et al., 2003).

Insgesamt muss darauf hingewiesen werden, dass eine komplette Revision der Symptome und Wiederherstellung aller Fähigkeiten nach einer Operation sehr abhängig von der Ausprägung dieser Symptome und der Chronizität sind (LINN et al., 2003). Einige Symptome werden als prognostische Faktoren angesehen, die eine vollständige Erholung nach der Operation stark reduzieren können. Dazu gehören neurologische Defizite wie reduzierte Propriozeption, Parese, Harmstring-Atrophie und Urin- oder Kotinkontinenz, die auf starke Läsion des Nervengewebes hindeuten (LINN et al., 2003). Kam es durch zu starke oder zu lang anhaltende Kompression zu extremen Umbauvorgängen in der Nervenwurzel und ihrem umgebenden Gewebe, können diese Schäden irreversibel sein (RYDEVIK et al., 1976a). Auch in der vorliegenden Untersuchung scheint es bei einigen Hunden, die komplette Umbauten aufwiesen und bei denen nur noch sehr

wenige Nervenfasern vorhanden waren, sehr unwahrscheinlich, dass eine ausreichende Funktionalität wieder herstellbar ist.

Bei Tieren, die als Freizeit- bzw. Familienhunde gehalten werden, sollten diese Überlegungen ebenfalls getroffen werden welche Ziele verfolgt werden. Den verschiedenen Studien nach, zeigen operierte Hunde ebenfalls ausgezeichnete Ergebnisse bis zu 93% Erfolgsquote nach Operationen (DANIELSSON & SJOSTROM, 1999). Allerdings erfolgen diese Outcome-Daten oft nach Einschätzungen der Besitzer und nicht nach einer objektiven klinischen Untersuchung. Schmerzen im Allgemeinen sind eine subjektive Wahrnehmung und können in ihrem kompletten Ausmaß von Außenstehenden, in dem Fall Tierbesitzer oder Tierarzt, nur schwer eingeschätzt werden (MATHEWS, 2008).

Wenn eine verbesserte Lebensqualität, Verbesserung der Symptome und Reduzierung der Schmerzen angestrebt wird, sollte eine kausale Therapie in Form einer Dekompression definitiv in Erwägung gezogen werden. Denn die chirurgische Dekompression hat den Zweck die Ursache der Einklemmung wie knöcherne Zubildungen oder Gewebsproliferationen zu entfernen und andererseits das Nervengewebe durch den nicht mehr vorhandenen Druck zu entlasten. Dies bezieht auch eine Unterstützung der Ganglienreperfusion mit ein u den Kreislauf der Schädigungen wie oben beschrieben zu unterbrechen.

Allerdings gibt es gute Gründe sich gegen einen operativen Eingriff zu entscheiden. Dazu gehören einerseits die Kosten, da in der Tiermedizin die Kosten dafür vom Patientenbesitzer selbst getragen werden müssen und diese nicht selten im vierstelligen Bereich liegen. Andererseits sollten Hunde hohen Alters, die ein hohes Narkoserisiko haben, an zusätzlichen Erkrankungen leiden oder bei denen eine Verbesserung unwahrscheinlich erscheint, palliativ mittels Medikamenten behandelt werden um die Schmerzen zu reduzieren und eine angemessene Lebensqualität zu gewährleisten. Dazu zählen z.B. die eingangs erläuterten Anti-epileptika Gabapentin und Pregabalin, die bei der exzitatorischen Synaptogenese eingreifen.

Auch laut dem Tierschutzgesetz sind Schmerzen zu vermeiden und behandlungspflichtig. Wenn nach Ausschöpfung aller Möglichkeiten der palliativen Therapie keine Besserung erzielt werden kann und das Tier dauerhafte unerträgliche Schmerzen erleidet, muss dieses laut Tierschutzgesetz durch die

Euthanasie erlöst werden.

Allerdings ist es schwierig eine definitive Aussage zur langfristigen Prognose einer medikamentösen Therapie zu stellen. Außerdem gibt es keine Studie darüber, inwiefern und in welchem Ausmaß sich die Nervenwurzel nach einer chirurgischen Dekompression histomorphologisch regeneriert. Allerdings wird vermutet, dass die Ganglienzellen wesentlich empfindlicher auf Ischämie reagieren und ein höheres Risiko besitzen irreversible Schädigungen davon zu tragen als ihre Axone (RYDEVIK et al., 1976a). Außerdem scheinen die Ventralwurzeln eine höheres Potenzial für eine Regeneration zu besitzen als die Dorsalwurzeln (NATHANIEL & PEASE, 1963; MEIER & SOLLMANN, 1977). Dies kann die vorliegende Studie unterstützen, da das ventrale Segment der Nervenwurzel weitaus weniger Schäden aufweist als der dorsale Part.

#### **4. Tiermodelle vs. Natürliche Erkrankung**

Es gibt viele experimentelle Studien, die sich mit Nervenwurzelkompressionen beschäftigen. Neben Nagern und Schweinen wurden auch Hunde als Probanden benutzt (OLMARKER et al., 1976; RYDEVIK et al., 1976b; KOBAYASHI et al., 2004a, 2004b). Bei den Hunden wurden oftmals Nervenwurzeln aus dem Bereich L7/S1 als Untersuchungsmaterial benutzt um eine DLSS nachzustellen. Allerdings werden die Nervenwurzelabschnitte mit Clips oder Bändern oder aufblasbare Ballons präganglionär komprimiert (KOBAYASHI et al., 1976a; KOBAYASHI et al., 2004a; KOBAYASHI et al., 2007). Die Kompression wurde für einen Zeitraum von einigen Stunden bis maximal 3 Wochen nachgestellt (RYDEVIK et al., 1976b; KOBAYASHI et al., 2004a, 2004b). Außerdem beschreiben diese Studien hauptsächlich zirkuläre Einklemmungen, die natürlicherweise eher seltener vorkommen. Denn wie oben beschrieben sind diese Kompressionen meist punktuell durch zum Beispiel fokal komprimierende Osteophyten oder Bandscheiben, die die Nervenwurzel einengen.

Im Vergleich zur natürlichen Erkrankung einer Nervenwurzeleinklemmung, die prinzipiell jedes Neuroforamen betreffen kann, beziehen sich die pathologischen Veränderungen in den experimentellen Studien weitestgehend nur auf die präganglionären Abschnitte einer Nervenwurzel. Operationstechnisch ist das auch

die sinnvollste Lösung; es sind die anatomisch am günstigsten gelegenen Teile der Nervenwurzel, zumal gewährleistet werden sollte, dass keine weiteren Strukturen verletzt werden, da die Tiere zum Teil anschließend noch klinisch auf Symptome und Ausfallserscheinungen untersucht wurden. Allerdings befinden sich die Ganglien im zervikalen bis mittleren lumbalen Bereich tief im Neuroforamen und werden von der Wirbelsäule geschützt (HASEGAWA et al., 1976; KIKUCHI et al., 1976). Dies bedeutet, dass Kompressionen der letzten lumbalen und sakralen Nervenwurzeln postganglionär stattfinden. Somit ist durch die experimentellen Studien nur ein Ausschnitt der normal stattfindenden Pathologie nachahmbar. Ein weiterer Punkt, der kritisch zu beurteilen ist, ist, dass in den Experimenten eine abrupte Einklemmung durch die Clips und Bänder erreicht wird. Es werden zwar teilweise unterschiedliche Druckkräfte benutzt, doch spiegelt auch das nicht das natürliche Bild der Erkrankung im vollen Umfang wider. Wenn es sich nicht um spontane Bandscheibenvorfälle handelt, sondern durch z.B. Osteophyten, die sich über einen längeren Zeitraum entwickeln, grenzt es viel mehr an einen Prozess, in dem der Nerv noch Zeit hat sich an die eingeeengte Situation zu gewöhnen (OLMARKER et al., 1976). Da jedoch das Neuroforamen oder der Recessus lateralis insgesamt aber auch räumlich begrenzt ist, folgt letztendlich die Komprimierung des Nervengewebes. Deswegen war es auch nötig eine Studie anzulegen, die ausschließlich natürliche Erkrankungen in allen Segmenten umfasst.

In vorliegender Studie kann gezeigt werden, dass die SNFS-Fälle in allen Subsegmenten von Nervenfaserveränderungen einschließlich Umbauten wie Fibrose und das Vorkommen von myxoider Grundsubstanz inklusive Neuronenschädigungen wesentlich stärker betroffen sind als die von ZSKS betroffenen Hunde. Dies bestätigt die Theorie von Rydevik et al., dass die intrathekal gelegenen sakralen und durch den in Liquor eingebetteten Nervenwurzeln der Kompression weniger ausgesetzt sind (RYDEVIK et al., 1976a).

## **5. Kritische Bewertung der eigenen Studie**

### **5.1. Repräsentativität**

Bei dem untersuchten Material handelt es sich zum einen um komplette Nervenwurzeln mit allen Anteilen und zum anderen lediglich um Nervenwurzelbiopsien. Aufgrund dessen, dass sich diese Studie nicht auf eine einzige Ursache bezieht, sondern verschiedene Krankheitsbilder untersucht, die mit einer mechanischen Nervenwurzelkompression einhergehen und dementsprechend alle Segmente von zervikal bis sakral einschließt, besteht die Chance ein sehr komplexes Bild der entstandenen Veränderungen zu erhalten und Vergleiche bezüglich betroffener Segmente zu ziehen. Weiterhin handelt es sich bei den Hunden um von Spezialisten klinisch bestätigte Fälle innerhalb eines relativ langen Zeitraumes und keine experimentellen Kompressionen, wodurch die Repräsentativität zur Darstellung der natürlichen Erkrankung von NWKS erhöht wird, aber eine hohe gruppeninterne Heterogenität besteht.

Die Schnitte mit dem Nervengewebe wurden jeweils der gleichen labortechnischen Prozedur und demselben histologischen Untersuchungsgang unterzogen um breitgefächert vorhandene Veränderungen, Unterschiede oder Gleiches aufzeigen zu können.

Diese Studie hat nicht nur den Sinn die Veterinärmedizin zu bereichern. Da die allgemeine Biologie und Anatomie für Nervenwurzeln bei Hund und Mensch die gleiche ist, könnten auch Parallelen für die Humanmedizin und andere Spezies gezogen werden.

### **5.2. Limitationen und Ausblick**

Die vorliegende Studie enthält viele retrospektive Fälle. Einerseits muss man sich auf vorhandenen klinischen Daten verlassen und zum anderen wurden die Patienten nicht in einem einheitlichen Schema untersucht. Teilweise ist es schwierig eventuelle Datenlücken zu schließen, vor allem bei älteren Fällen, die klinisch sicher eine Foraminalstenose sind, es allerdings Ende der 90er Jahre noch nicht üblich war ein MRT zu besitzen und Diagnostik durchführen zu können.

Es sind leider nur wenige Hunde in dieser Studie, die euthanasiert wurden und von denen die Möglichkeit bestand die komplette Nervenwurzel mit all ihren Abschnitten zu entnehmen.



Bei Biopsien, die eingesendet wurden, ist es histologisch schwierig in dem keilförmigen Ausschnitt den genauen Abschnitt der Nervenwurzel zu definieren. Oft ist nur ein Verdacht möglich, ob es sich um einen dorsalen oder ventralen Part aufgrund der Nervenfaserdichte der Nervenwurzel handelt. Die Operationsweise für die Gewinnung von Biopsien erlaubt eher die Entnahme von dorsalen Anteilen (COLLI et al., 2008), kann aber nicht einwandfrei bestimmt werden und so mussten die Gewebeproben gegebenenfalls als nicht definierbar eingestuft werden. Im Vergleich zur Humanmedizin werden Biopsien von Ganglien nicht häufig genommen, die insgesamt wesentlich aussagekräftiger sind, da sich in diesen histologisch die meisten Veränderungen aufzeigen. Dies ist allerdings eine relativ aufwendige Operation, die nicht viele Chirurgen durchführen oder die Bereitschaft der Besitzer nur unzureichend ist.

Bei Fällen der Neuroforaminalen Stenose sollte eine uniforme und detaillierte Aufarbeitung erfolgen. Auch Jeffrey fordert in seinem Rückblick über die DLSS einen einheitlichen Untersuchungsgang und klare Definitionen bzw. Klassifikationen der einzelnen Patienten um ein einheitliches Bild und Vergleichbarkeit zu erlangen (JEFFERY et al., 2014). Dies sollte nicht nur bei der DLSS sondern generell bei NWKS geschehen.

Außerdem müssen noch weitere Untersuchungen durchgeführt werden, die sich auf die pathomorphologischen und –histologischen Veränderungen beziehen um weitere Erkenntnisse zur Entstehung des neuropathischen Schmerzes zu bekommen mit dem Ziel neue Behandlungsmöglichkeiten zu finden. Dafür sollten weitere Marker verwendet werden. Unter anderem sind weitere Rezeptoren, deren Funktionen und Anbindung zu untersuchen. Dazu gehören Vanilloid-Rezeptoren oder auch die P2X2-Rezeptoren, die in Verbindung mit neuropathischem Schmerz eine Rolle zu spielen scheinen.

Die meisten bisherigen Studien beleuchten hauptsächlich nur Einzelaspekte und spiegeln demnach nur kleine Ausschnitte eines chronischen großen Ganzen wider. In Verbindung mit allen einzelnen Gesichtspunkten auf histomorphologischer Basis bis hin zu molekularen bzw. Rezeptorveränderungen, der allgemeinen Klinik inklusive verschiedener Therapiemöglichkeiten und auch auf Basis der Elektrodiagnostik, wäre ein Gesamtbild hilfreich und bedarf weiterer Forschung.

Außerdem sind Schmerzen bzw. das Schmerzempfinden einzelner Individuen sehr subjektiv. Demnach muss das Bewusstsein für das Krankheitsbild geschult werden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, dass die Klinik nicht zwangsläufig mit den radiologischen Befunden korreliert (DEVOR, 1996). Eine Studie besagt, dass radiologisch ca. 30% falsch negative (Schmerz ohne offensichtlicher Erkrankung) und 20% falsch positive (asymptomatische Erkrankung) Diagnosen gestellt werden (DEVOR, 1996).

Insgesamt muss allerdings gesagt werden, dass der Verdacht naheliegt, dass die Neuroforaminale Stenose in der allgemeinen Praxis unterdiagnostiziert ist, da die klinische Symptomatik in ausgeprägten Fällen zwar eindeutig zu sein scheint, aber eben nicht immer alle klinischen beweisenden Merkmale aufgrund der Komplexität, Variabilität und der Kompensationsmöglichkeiten der Nervenwurzel auftreten.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die NWK ist eine häufige Erkrankung großwüchsiger Hunde, die klinisch durch Schmerzen, Lahmheit und gegebenenfalls neurologische Defizite charakterisiert ist.

Ziel der Arbeit war es den Schädigungsmodus komprimierter Nervenwurzeln unabhängig ihrer Ursache und aus allen Segmenten der Wirbelsäule histologisch und immunhistochemisch zu untersuchen um Rückschlüsse auf seine Entstehung, das Verteilungsmuster und die Pathogenese und Therapie der radikulären Schmerzen ziehen zu können.

Insgesamt wurden Nervenwurzeln von 41 klinisch erkrankter Hunde untersucht. Dabei fanden sich durchweg degenerative Veränderungen auf Nervenfasern- und -zellebene zusammen mit vaskulären Abnormitäten, entzündlichen Infiltraten und Bindegewebsproliferationen, die außerhalb rasse- und altersassoziierter Variabilitäten lagen.

Komprimierte Nervenwurzeln zeigen daher ein monomorphes Schädigungsbild, das keine Aussage hinsichtlich der Kompressionsursache und -lokalisation zulässt.

Im Spätstadium dominierten eine periradikuläre, endoneurale und perivaskuläre Fibrose sowie die Zubildung myxoider Grundsubstanz innerhalb des Endoneuriums. Dabei waren die gemeinsame Nervenwurzel und die Dorsalanteile inklusive Ganglion weitaus stärker betroffen als die ventralen Nervenwurzelareale.

Es lässt sich nachzeichnen, dass die endoneurale Druckzunahme eine entscheidende Rolle innerhalb der Pathogenese einnimmt, die einerseits direkt eine mechanische Kompression der neuralen Anteile bewirkt, andererseits eine venöse und lymphatische Minderdrainage hervorruft. Daraus resultieren metabolische Konsequenzen für die Ganglienzellen und Demyelinisierung zunächst großer, dann kleiner myelinisierter Fasern, die in den Spätstadien in einen Axonverlust mündet.

Des Weiteren deutet die vermehrte präsynaptische Expression von VGCC  $\alpha 2\delta$ , auf eine Überbeanspruchung exzitatorischer Synapsen im Dorsalhorn hin, woraus

sich eine Indikation zum schmerztherapeutischen Einsatz von Gabapentinoiden ableiten lässt.

Inflammatorische Prozesse spielen bei der Schmerzgenese hingegen eine untergeordnete Rolle. Sie beschränken sich vor allem auf die Disk-assozierten Kompressionen.

Die ansonsten progressiven Umbauprozesse in der Nervenwurzel erfordern als Kausaltherapie eine Dekompression der Nervenwurzel und Behebung des endoneuralen Kompartmentsyndroms.

## VII. SUMMARY

The nerve root compression is a common disease in large breed dogs with a characteristic clinical presentation including pain, lameness with or without neurological deficits.

This histological and immunohistochemical investigation of compressed nerve roots was aimed to elucidate the pattern of neural changes, their pathogenesis and approaches to a tailored therapy of radicular pain.

Altogether 41 dogs with symptomatic nerve root compression were included. Nearly all these presented with degenerative changes at nerve fibre and ganglion level accompanied by vascular abnormalities, some inflammatory infiltrates and extensive tissue remodeling. Notably these changes were independent of differences in compressive aetiologies and signalment.

Instead the compression leads to a convergent monomorphic pattern of changes that did not allow for prediction of the localisation and cause of compression.

Advanced stages showed dominance of perivascular, endoneurial and periradicular fibrosis and accumulation of myxoid ground substance within the endoneurium. From a topographic point of view, the common nerve root and dorsal root components including the dorsal root ganglion were significantly more severely affected than ventral parts of the root.

Nerve root enlargement by tissue remodelling increases the mismatch of nerve root diameter and size of neuroforamen and adds to mechanical compression triggering venous and lymphatic malperfusion. This results in metabolic impairment of the neurons and leads to fibre demyelination and late axonal loss.

Furthermore, the increased pre-synaptic expression of VGCC subunit  $\alpha 2\delta$  indicates overemployment and neogenesis of excitatory synapses in the dorsal horn. It likewise predicts at least partial efficacy of gabapentinoids in pain control.

On the contrary, inflammation appears to play a minor role in pain generation of chronic nerve root compression, being restricted mainly to disc-associated injury.

Progressive remodelling and encasement by fibrotic tissue supports previous claims for surgical decompression via foraminotomy and possibly neurolysis as

---

most appropriate causal therapies that are likely to prevent detrimental effects of the endoneurial compartment syndrome.

## VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Alentado VJ, Lubelski D, Steinmetz MP, Benzel EC, Mroz TE. Optimal duration of conservative management prior to surgery for cervical and lumbar radiculopathy: a literature review. *Global Spine J* 2014; 4: 279-86.

Arbit E, Pannullo S. Lumbar stenosis: a clinical review. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 384: 137-43.

Arnoldi CC, Brodsky AE, Cauchoix J, Crock HV, Dommissie GF, Edgar MA, Gargano FP, Jacobson RE, Kirkaldy-Willis WH, Kurihara A, Langenskiold A, Macnab I, McIvor GW, Newman PH, Paine KW, Russin LA, Sheldon J, Tile M, Urist MR, Wilson WE, Wiltse LL. Lumbar spinal stenosis and nerve root entrapment syndromes. Definition and classification. *Clin Orthop Relat Res* 1976; 115: 4-5.

Arvidson B. Distribution of intravenously injected protein tracers in peripheral ganglia of adult mice. *Exp Neurol* 1979; 63: 388-410.

Asbury AK. Renaut bodies. A forgotten endoneurial structure. *J Neuropathol Exp Neurol* 1973; 32: 334-43.

Aydogan M, Ozturk C, Mirzanli C, Karatoprak O, Tezer M, Hamzaoglu A. Treatment approach in tandem (concurrent) cervical and lumbar spinal stenosis. *Acta Orthop Belg* 2007; 73: 234-7.

Barreau P, Dunn K, Fourie Y. Canine meningioma: a case report of a rare subtype and novel atlanto basioccipital surgical approach. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2010; 23: 372-6.

Bersan E, McConnell F, Trevail R, Behr S, De Decker S, Volk HA, Smith PM, Goncalves R. Cervical intervertebral foraminal disc extrusion in dogs: clinical presentation, MRI characteristics and outcome after medical management. *Vet*

Rec 2015; 5: 102851.

Binder DK, Schmidt MH, Weinstein PR. Lumbar spinal stenosis. *Semin Neurol* 2002; 22: 157-66.

Bolender NF, Schonstrom NS, Spengler DM. Role of computed tomography and myelography in the diagnosis of central spinal stenosis. *J Bone Joint Surg Am* 1985; 67: 240-6.

Bose K, Balasubramaniam P. Nerve root canals of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 9: 16-8.

Breit S, Giebels F, Kneissl S. Foraminal and paraspinal extraforaminal attachments of the sixth and seventh lumbar spinal nerves in large breed dogs. *Vet J* 2013; 197: 631-8.

Brierley JB. The sensory ganglia: recent anatomical, physiological and pathological contributions. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1955; 30: 553-76.

Buks Y, Snelling SR, Yates GD. Ventral fixation of chronic atlanto-occipital luxation in a dog. *J Small Anim Pract* 2011; 52: 497-500.

Campbell JN, Meyer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006; 52: 77-92.

Carette S, Fehlings MG. Clinical practice. Cervical radiculopathy. *N Engl J Med* 2005; 353: 392-9.

Carlstedt T. Root repair review: basic science background and clinical outcome. *Restor Neurol Neurosci* 2008; 26: 225-41.

Carrera GF, Williams AL. Current concepts in evaluation of the lumbar facet joints. *Crit Rev Diagn Imaging* 1984; 21: 85-104.



Cerda-Gonzalez S, Dewey CW, Scrivani PV, Kline KL. Imaging features of atlanto-occipital overlapping in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 264-8.

Chu LF, Clark DJ, Angst MS. Opioid tolerance and hyperalgesia in chronic pain patients after one month of oral morphine therapy: a preliminary prospective study. *J Pain* 2006; 7: 43-8.

Ciric I, Mikhael MA, Tarkington JA, Vick NA. The lateral recess syndrome. A variant of spinal stenosis. *J Neurosurg* 1980; 53: 433-43.

Cohen MS, Wall EJ, Brown RA, Rydevik B, Garfin SR. 1990 AcroMed Award in basic science. Cauda equina anatomy. II: Extrathecal nerve roots and dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 15: 1248-51.

Colli BO, Carlotti CG, Jr., Assirati JA, Jr., Lopes Lda S, Marques W, Jr., Chimelli L, Neder L, Barreira AA. Dorsal root ganglionectomy for the diagnosis of sensory neuropathies. Surgical technique and results. *Surg Neurol* 2008; 69: 266-73.

Dagi TF, Tarkington MA, Leech JJ. Tandem lumbar and cervical spinal stenosis. Natural history, prognostic indices, and results after surgical decompression. *J Neurosurg* 1987; 66: 842-9.

Danielsson F, Sjostrom L. Surgical treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs. *Vet Surg* 1999; 28: 91-8.

Davidson RI, Dunn EJ, Metzmaker JN. The shoulder abduction test in the diagnosis of radicular pain in cervical extradural compressive monoradiculopathies. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 6: 441-6.

De Decker S, Wawrzenski LA, Volk HA. Clinical signs and outcome of dogs treated medically for degenerative lumbosacral stenosis: 98 cases (2004-2012). *J Am Vet Med Assoc* 2014; 245: 408-13.

De Risio L, Sharp NJ, Olby NJ, Munana KR, Thomas WB. Predictors of outcome after dorsal decompressive laminectomy for degenerative lumbosacral stenosis in dogs: 69 cases (1987-1997). *J Am Vet Med Assoc* 2001; 219: 624-8.

Delamarter RB, Bohlman HH, Dodge LD, Biro C. Experimental lumbar spinal stenosis. Analysis of the cortical evoked potentials, microvasculature, and histopathology. *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72: 110-20.

Devor M. Relation of foraminal (lateral) stenosis to radicular pain. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 1615-7.

Deyo RA, Weinstein JN. Low back pain. *N Engl J Med* 2001; 344: 363-70.

Dooley DJ, Taylor CP, Donevan S, Feltner D. Ca<sup>2+</sup> channel  $\alpha 2\delta$  ligands: novel modulators of neurotransmission. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28: 75-82.

Epstein JA, Malis LI. Compression of spinal cord and cauda equina in achondroplastic dwarfs. *Neurology* 1955; 5: 875-81.

Epstein NE, Epstein JA, Carras R, Murthy VS, Hyman RA. Coexisting cervical and lumbar spinal stenosis: diagnosis and management. *Neurosurgery* 1984; 15: 489-96.

Fletcher TF. Lumbosacral plexus and pelvic limb myotomes of the dog. *Am J Vet Res* 1970; 31: 35-41.

Forristall RM, Marsh HO, Pay NT. Magnetic resonance imaging and contrast CT of the lumbar spine. Comparison of diagnostic methods and correlation with surgical findings. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 13: 1049-54.

Forterre F, Konar M, Tomek A, Doherr M, Howard J, Spreng D, Vandeveld M, Jaggy A. Accuracy of the withdrawal reflex for localization of the site of cervical disk herniation in dogs: 35 cases (2004-2007). *J Am Vet Med Assoc* 2008; 232:

559-63.

Freeman AC, Platt SR, Kent M, Huguet E, Rusbridge C, Holmes S. Chiari-like malformation and syringomyelia in American Brussels Griffon dogs. *J Vet Intern Med* 2014; 28: 1551-9.

Frymoyer JW, Cats-Baril WL. An overview of the incidences and costs of low back pain. *Orthop Clin North Am* 1991; 22: 263-71.

Galban EM, Gilley RS, Long SN. Surgical stabilization of an occipitoatlantoaxial malformation in an adult dog. *Vet Surg* 2010; 39: 1001-4.

Gasser HS (1945) Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1942-1962 Mammilian nerve fibrers. Elsevier Publishing Company Amsterdam, 1964

Godde T, Steffen F. Surgical treatment of lumbosacral foraminal stenosis using a lateral approach in twenty dogs with degenerative lumbosacral stenosis. *Vet Surg* 2007; 36: 705-13.

Golini L, Kircher PR, Lewis FI, Steffen F. Transarticular fixation with cortical screws combined with dorsal laminectomy and partial discectomy as surgical treatment of degenerative lumbosacral stenosis in 17 dogs: clinical and computed tomography follow-up. *Vet Surg* 2014; 43: 405-13.

Grafstein B. The nerve cell body response to axotomy. *Exp Neurol* 1975; 48: 32-51.

Hall S, Bartleson JD, Onofrio BM, Baker HL, Jr., Okazaki H, O'Duffy JD. Lumbar spinal stenosis. Clinical features, diagnostic procedures, and results of surgical treatment in 68 patients. *Ann Intern Med* 1985; 103: 271-5.

Hamilton T, Glass E, Drobatz K, Agnello KA. Severity of spinal cord dysfunction and pain associated with hydrated nucleus pulposus extrusion in dogs. *Vet Comp*

Orthop Traumatol 2014; 27: 313-8.

Hanani M. Satellite glial cells in sensory ganglia: from form to function. Brain Res Brain Res Rev 2005; 48: 457-76.

Hasegawa T, Mikawa Y, Watanabe R, An HS. Morphometric analysis of the lumbosacral nerve roots and dorsal root ganglia by magnetic resonance imaging. Spine (Phila Pa 1976) 1976; 21: 1005-9.

Hasegawa T, An HS, Haughton VM, Nowicki BH. Lumbar foraminal stenosis: critical heights of the intervertebral discs and foramina. A cryomicrotome study in cadavera. J Bone Joint Surg Am 1995; 77: 32-8.

Hawkes CH, Roberts GM. Neurogenic and vascular claudication. J Neurol Sci 1978; 38: 337-45.

Hoyland JA, Freemont AJ, Jayson MI. Intervertebral foramen venous obstruction. A cause of periradicular fibrosis? Spine (Phila Pa 1976) 1976; 14: 558-68.

Hubbard RD, Winkelstein BA. Dorsal root compression produces myelinated axonal degeneration near the biomechanical thresholds for mechanical behavioral hypersensitivity. Exp Neurol 2008; 212: 482-9.

Inufusa A, An HS, Lim TH, Hasegawa T, Haughton VM, Nowicki BH. Anatomic changes of the spinal canal and intervertebral foramen associated with flexion-extension movement. Spine (Phila Pa 1976) 1976; 21: 2412-20.

Jacobs JM, Macfarlane RM, Cavanagh JB. Vascular leakage in the dorsal root ganglia of the rat, studied with horseradish peroxidase. J Neurol Sci 1976; 29: 95-107.

Jaffray D, O'Brien JP. Isolated intervertebral disc resorption. A source of mechanical and inflammatory back pain? Spine (Phila Pa 1976) 1976; 11: 397-

401.

Jancso G. Pathobiological reactions of C-fibre primary sensory neurones to peripheral nerve injury. *Exp Physiol* 1992; 77: 405-31.

Janssens L, Beosier Y, Daems R. Lumbosacral degenerative stenosis in the dog. The results of epidural infiltration with methylprednisolone acetate: a retrospective study. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2009; 22: 486-91.

Jefferson A. Aspects of the segmental innervation of the cat's hind limb. *J Comp Neurol* 1954; 100: 569-96.

Jeffery ND, Barker A, Harcourt-Brown T. What progress has been made in the understanding and treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs during the past 30 years? *Vet J* 2014; 201: 9-14.

Jenis LG, An HS. Spine update. Lumbar foraminal stenosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 25: 389-94.

Johnson ZI, Schoepflin ZR, Choi H, Shapiro IM, Risbud MV. Disc in flames: Roles of TNF-alpha and IL-1beta in intervertebral disc degeneration. *Eur Cell Mater* 2015; 30: 104-16.

Jones JC, Banfield CM, Ward DL. Association between postoperative outcome and results of magnetic resonance imaging and computed tomography in working dogs with degenerative lumbosacral stenosis. *J Am Vet Med Assoc* 2000; 216: 1769-74.

Junqueira LC, Montes GS, Bezerra MS. Do Schwann cells produce collagen type III? *Experientia* 1979; 35: 114.

Kaemmer D, Bozkurt A, Otto J, Junge K, Klink C, Weis J, Sellhaus B, O'Dey DM, Pallua N, Jansen M, Schumpelick V, Klinge U. Evaluation of tissue

components in the peripheral nervous system using Sirius red staining and immunohistochemistry: a comparative study (human, pig, rat). *J Neurosci Methods* 2010; 190: 112-6.

Kayama S, Konno S, Olmarker K, Yabuki S, Kikuchi S. Incision of the annulus fibrosus induces nerve root morphologic, vascular, and functional changes. An experimental study. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 21: 2539-43.

Kent M, Eagleson JS, Neravanda D, Schatzberg SJ, Gruenenfelder FI, Platt SR. Intraaxial spinal cord hemorrhage secondary to atlantoaxial subluxation in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2010; 46: 132-7.

Kikuchi S, Sato K, Konno S, Hasue M. Anatomic and radiographic study of dorsal root ganglia. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 19: 6-11.

Klinke R (2001) *Lehrbuch der Physiologie*. Georg Thieme Verlag Stuttgart - New York. 539-52

Kobayashi S, Yoshizawa H, Nakai S. Experimental study on the dynamics of lumbosacral nerve root circulation. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976a; 25: 298-305.

Kobayashi S, Yoshizawa H, Hachiya Y, Ukai T, Morita T. Vasogenic edema induced by compression injury to the spinal nerve root. Distribution of intravenously injected protein tracers and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976b; 18: 1410-24.

Kobayashi S, Yoshizawa H. Effect of mechanical compression on the vascular permeability of the dorsal root ganglion. *J Orthop Res* 2002; 20: 730-9.

Kobayashi S, Yoshizawa H, Yamada S. Pathology of lumbar nerve root compression. Part 2: morphological and immunohistochemical changes of dorsal root ganglion. *J Orthop Res* 2004a; 22: 180-8.

Kobayashi S, Yoshizawa H, Yamada S. Pathology of lumbar nerve root compression. Part 1: Intraradicular inflammatory changes induced by mechanical compression. *J Orthop Res* 2004b; 22: 170-9.

Kobayashi S, Uchida K, Yayama T, Takeno K, Miyazaki T, Shimada S, Kubota M, Nomura E, Meir A, Baba H. Motor neuron involvement in experimental lumbar nerve root compression: a light and electron microscopic study. *Spine (Phila Pa 1976)* 2007; 32: 627-34.

Koppel E, Rein D. [Lumbosacral instability. The cauda equina compression syndrome in dogs]. *Tierarztl Prax* 1992; 20: 637-45.

Korovessis P, Baikousis A, Stamatakis M, Katonis P. Monoradiculopathy of the fifth lumbar nerve root due to lumbar disc herniation between lumbar one and lumbar two vertebrae. *J Spinal Disord* 1998; 11: 350-3.

Krishnan A, Dave BR, Kambar AK, Ram H. Coexisting lumbar and cervical stenosis (tandem spinal stenosis): an infrequent presentation. Retrospective analysis of single-stage surgery (53 cases). *Eur Spine J* 2014; 23: 64-73.

LaBan MM, Green ML. Concurrent (tandem) cervical and lumbar spinal stenosis: a 10-yr review of 54 hospitalized patients. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 187-90.

Lawson SN. The postnatal development of large light and small dark neurons in mouse dorsal root ganglia: a statistical analysis of cell numbers and size. *J Neurocytol* 1979; 8: 275-94.

Lawson SN. Phenotype and function of somatic primary afferent nociceptive neurones with C-, Adelta- or Aalpha/beta-fibres. *Exp Physiol* 2002; 87: 239-44.

Lee CK, Rauschnig W, Glenn W. Lateral lumbar spinal canal stenosis: classification, pathologic anatomy and surgical decompression. *Spine (Phila Pa*

1976) 1976; 13: 313-20.

Lindahl O, Rexed B. Histologic changes in spinal nerve roots of operated cases of sciatica. *Acta Orthop Scand* 1951; 20: 215-25.

Linn LL, Bartels KE, Rochat MC, Payton ME, Moore GE. Lumbosacral stenosis in 29 military working dogs: epidemiologic findings and outcome after surgical intervention (1990-1999). *Vet Surg* 2003; 32: 21-9.

Liu CN, Wall PD, Ben-Dor E, Michaelis M, Amir R, Devor M. Tactile allodynia in the absence of C-fiber activation: altered firing properties of DRG neurons following spinal nerve injury. *Pain* 2000; 85: 503-21.

Lowrie ML, Platt SR, Garosi LS. Extramedullary spinal cysts in dogs. *Vet Surg* 2014; 43: 650-62.

Mathews KA. Neuropathic pain in dogs and cats: if only they could tell us if they hurt. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2008; 38: 1365-414.

Mayhew PD, Kapatkin AS, Wortman JA, Vite CH. Association of cauda equina compression on magnetic resonance images and clinical signs in dogs with degenerative lumbosacral stenosis. *J Am Anim Hosp Assoc* 2002; 38: 555-62.

McCarron RF, Wimpee MW, Hudkins PG, Laros GS. The inflammatory effect of nucleus pulposus. A possible element in the pathogenesis of low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 12: 760-4.

Meier C, Sollmann H. Regeneration of cauda equina fibres after transection and end-to-end suture. Light and electron microscopic study in the pig. *J Neurol* 1977; 215: 81-90.

Meij BP, Suwankong N, Van der Veen AJ, Hazewinkel HA. Biomechanical flexion-extension forces in normal canine lumbosacral cadaver specimens before



and after dorsal laminectomy-discectomy and pedicle screw-rod fixation. *Vet Surg* 2007; 36: 742-51.

Meij BP, Bergknut N. Degenerative lumbosacral stenosis in dogs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2010; 40: 983-1009.

Merskey HB, N. (1994) Classification of chronic pain Description of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, 2nd edn. IASP Press, Seattle. 238

Myers RR, Murakami H, Powell HC. Reduced nerve blood flow in edematous neuropathies: a biomechanical mechanism. *Microvasc Res* 1986; 32: 145-51.

Myers RR, Yamamoto T, Yaksh TL, Powell HC. The role of focal nerve ischemia and Wallerian degeneration in peripheral nerve injury producing hyperesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78: 308-16.

Nathaniel EJ, Pease DC. Regenerative Changes in Rat Dorsal Roots Following Walerian Degeneration. *J Ultrastruct Res* 1963; 52: 533-49.

Nickel R, Schummer, A., Seiferle, E. (2004) Lehrbuch der Anatomie der Haustiere-Nervensystem, Sinnesorgane, Endokrine Drüsen

Parey Verlag in MSV Medizinverlage Stuttgart

Oestern HJ. [Compartment syndrome. Definition, etiology, pathophysiology]. *Unfallchirurg* 1991; 94: 210-5.

Oliver JE, Jr., Selcer RR, Simpson S. Cauda equina compression from lumbosacral malarticulation and malformation in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1978; 173: 207-14.

Olmarker K, Rydevik B, Holm S. Edema formation in spinal nerve roots induced by experimental, graded compression. An experimental study on the pig cauda equina with special reference to differences in effects between rapid and slow

onset of compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 14: 569-73.

Olsson Y. Topographical differences in the vascular permeability of the peripheral nervous system. *Acta Neuropathol* 1968; 10: 26-33.

Olsson Y. Studies on vascular permeability in peripheral nerves. IV. Distribution of intravenously injected protein tracers in the peripheral nervous system of various species. *Acta Neuropathol* 1971; 17: 114-26.

Omarker K, Myers RR. Pathogenesis of sciatic pain: role of herniated nucleus pulposus and deformation of spinal nerve root and dorsal root ganglion. *Pain* 1998; 78: 99-105.

Orendacova J, Cizkova D, Kafka J, Lukacova N, Marsala M, Sulla I, Marsala J, Katsube N. Cauda equina syndrome. *Prog Neurobiol* 2001; 64: 613-37.

Park C, Kang BT, Yoo JH, Park HM. Syringomyelia in three small breed dogs secondary to Chiari-like malformation: clinical and diagnostic findings. *J Vet Sci* 2009; 10: 365-7.

Pina-Oviedo S, Del Valle L, Baquera-Heredia J, Ortiz-Hidalgo C. Immunohistochemical characterization of Renaut bodies in superficial digital nerves: further evidence supporting their perineurial cell origin. *J Peripher Nerv Syst* 2009; 14: 22-6.

Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes DS, Fabiao-Gomes BD, Bunn PS, Martinez AM, Pires-Neto MA, Ary-Pires R. Experimental chronic entrapment of the sciatic nerve in adult hamsters: an ultrastructural and morphometric study. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 1241-5.

Prinz RA, Nakamura-Pereira M, De-Ary-Pires B, Fernandes D, Fabiao-Gomes BD, Martinez AM, de Ary-Pires R, Pires-Neto MA. Axonal and extracellular matrix responses to experimental chronic nerve entrapment. *Brain Res* 2005;

1044: 164-75.

Radhakrishnan K, Litchy WJ, O'Fallon WM, Kurland LT. Epidemiology of cervical radiculopathy. A population-based study from Rochester, Minnesota, 1976 through 1990. *Brain* 1994; 117: 325-35.

Ramirez O, 3rd, Thrall DE. A review of imaging techniques for canine cauda equina syndrome. *Vet Radiol Ultrasound* 1998; 39: 283-96.

Rasanen P, Ohman J, Sintonen H, Ryynanen OP, Koivisto AM, Blom M, Roine RP. Cost-utility analysis of routine neurosurgical spinal surgery. *J Neurosurg Spine* 2006; 5: 204-9.

Robbin ML, Filly RA, Goldstein RB. The normal location of the fetal conus medullaris. *J Ultrasound Med* 1994; 13: 541-6.

Rodenas S, Summers BA, Saveraid T, Denning A, Marioni-Henry K. Chronic hypertrophic ganglioneuritis mimicking spinal nerve neoplasia: clinical, imaging, pathologic findings, and outcome after surgical treatment. *Vet Surg* 2013; 42: 91-8.

Rosati M, Goedde T, Steffen F, Gandini G, De Risio L, Reese S, Matiassek K. Developmental changes in voltage-gated calcium channel  $\alpha(2)\delta$ -subunit expression in the canine dorsal root ganglion. *Dev Neurosci* 2012; 34: 440-8.

Ryan TM, Platt SR, Llabres-Diaz FJ, McConnell JF, Adams VJ. Detection of spinal cord compression in dogs with cervical intervertebral disc disease by magnetic resonance imaging. *Vet Rec* 2008; 163: 11-5.

Rydevik B, Brown MD, Lundborg G. Pathoanatomy and pathophysiology of nerve root compression. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976a; 9: 7-15.

Rydevik B, Lundborg G. Permeability of intraneural microvessels and

perineurium following acute, graded experimental nerve compression. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1977; 11: 179-87.

Rydevik BL, Myers RR, Powell HC. Pressure increase in the dorsal root ganglion following mechanical compression. Closed compartment syndrome in nerve roots. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976b; 14: 574-6.

Salonen V, Lehto M, Vaheri A, Aro H, Peltonen J. Endoneurial fibrosis following nerve transection. An immunohistological study of collagen types and fibronectin in the rat. *Acta Neuropathol* 1985; 67: 315-21.

Sekiguchi M, Kikuchi S, Myers RR. Experimental spinal stenosis: relationship between degree of cauda equina compression, neuropathology, and pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004; 29: 1105-11.

Sharp NJH WS (2005) Small animal spinal disorders. Diagnosis and surgery, 2 edn. Elsevier Mosby, Edinburgh

Shubayev VI, Myers RR. Upregulation and interaction of TNFalpha and gelatinases A and B in painful peripheral nerve injury. *Brain Res* 2000; 855: 83-9.

Simone DA, Sorkin LS, Oh U, Chung JM, Owens C, LaMotte RH, Willis WD. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991; 66: 228-46.

Slipman CW, Plastaras CT, Palmitier RA, Huston CW, Sterenfeld EB. Symptom provocation of fluoroscopically guided cervical nerve root stimulation. Are dynatomal maps identical to dermatomal maps? *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 23: 2235-42.

Slocum B, Devine T. L7-S1 fixation-fusion for treatment of cauda equina compression in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 31-5.

Smolders LA, Voorhout G, van de Ven R, Bergknut N, Grinwis GC, Hazewinkel HA, Meij BP. Pedicle screw-rod fixation of the canine lumbosacral junction. *Vet Surg* 2012; 41: 720-32.

Spurling RG, Segerberg LH. Lateral intervertebral disk lesions in the lower cervical region. *J Am Med Assoc* 1953; 151: 354-9.

Steffen F, Flueckiger M, Montavon PM. Traumatic atlanto-occipital luxation in a dog: associated hypoglossal nerve deficits and use of 3-dimensional computed tomography. *Vet Surg* 2003; 32: 411-5.

Stephens MM, Evans JH, O'Brien JP. Lumbar intervertebral foramens. An in vitro study of their shape in relation to intervertebral disc pathology. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 16: 525-9.

Suwankong N, Meij BP, Van Klaveren NJ, Van Wees AM, Meijer E, Van den Brom WE, Hazewinkel HA. Assessment of decompressive surgery in dogs with degenerative lumbosacral stenosis using force plate analysis and questionnaires. *Vet Surg* 2007; 36: 423-31.

Suwankong N, Meij BP, Voorhout G, de Boer AH, Hazewinkel HA. Review and retrospective analysis of degenerative lumbosacral stenosis in 156 dogs treated by dorsal laminectomy. *Vet Comp Orthop Traumatol* 2008; 21: 285-93.

Tarlov IM. Cysts (perineurial) of the sacral nerve roots: another cause of the sciatic or sacral cauda equina syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 1952; 11: 88-9.

Teng P, Papatheodorou C. Combined Cervical and Lumbar Spondylosis. *Arch Neurol* 1964; 10: 298-307.

Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a

grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-5.

Ueyama T. The topography of root fibres within the sciatic nerve trunk of the dog. *J Anat* 1978; 127: 277-90.

van den Hout WB, Peul WC, Koes BW, Brand R, Kievit J, Thomeer RT. Prolonged conservative care versus early surgery in patients with sciatica from lumbar disc herniation: cost utility analysis alongside a randomised controlled trial. *Bmj* 2008; 336: 1351-4.

van Klaveren NJ, Suwankong N, De Boer S, van den Brom WE, Voorhout G, Hazewinkel HA, Meij BP. Force plate analysis before and after dorsal decompression for treatment of degenerative lumbosacral stenosis in dogs. *Vet Surg* 2005; 34: 450-6.

Verbiest H. The significance and principles of computerized axial tomography in idiopathic developmental stenosis of the bony lumbar vertebral canal. *Spine (Phila Pa 1976)* 1976; 4: 369-78.

Verbiest H. A radicular syndrome from developmental narrowing of the lumbar vertebral canal. 1954. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 384: 3-9.

Vroomen PC, de Krom MC, Knottnerus JA. Predicting the outcome of sciatica at short-term follow-up. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 119-23.

Wallace MS. Pharmacologic treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep* 2001; 5: 138-50.

Wang GK, Russell C, Wang SY. State-dependent block of voltage-gated Na<sup>+</sup> channels by amitriptyline via the local anesthetic receptor and its implication for neuropathic pain. *Pain* 2004; 110: 166-74.

Webb AA. Potential sources of neck and back pain in clinical conditions of dogs

and cats: a review. Vet J 2003; 165: 193-213.

Wehling P, Schulitz KP. [Models of pain development in radicular compression.]. Schmerz 1990; 4: 123-9.

Wilson CB. Significance of the small lumbar spinal canal: cauda equina compression syndromes due to spondylosis. 3: Intermittent claudication. J Neurosurg 1969; 31: 499-506.

Yabuki S, Kikuchi S, Olmarker K, Myers RR. Acute effects of nucleus pulposus on blood flow and endoneurial fluid pressure in rat dorsal root ganglia. Spine (Phila Pa 1976) 1976a; 23: 2517-23.

Yabuki S, Onda A, Kikuchi S, Myers RR. Prevention of compartment syndrome in dorsal root ganglia caused by exposure to nucleus pulposus. Spine (Phila Pa 1976) 1976b; 26: 870-5.

Yabuki S, Igarashi T, Kikuchi S. Application of nucleus pulposus to the nerve root simultaneously reduces blood flow in dorsal root ganglion and corresponding hindpaw in the rat. Spine (Phila Pa 1976) 1976c; 25: 1471-6.

Yoshizawa H, Kobayashi S, Morita T. Chronic nerve root compression. Pathophysiologic mechanism of nerve root dysfunction. Spine (Phila Pa 1976) 1976; 20: 397-407.

## IX. ANHANG

### 1. Tabellen

Tab. 5: Histologische Auswertung auf Höhe des SG von den NWKS-Hunden

Spinalganglion															
Fallnummer	Ganglienzelldichte	Chromatolysegrad	neuronale Degeneration	Neuronophagie	Satellitenzell-hyperplasie	Nageotte-Körperchen	Renaut-Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius		S100
									pV	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose	
	0-9	0-3	0-3	0-3	0-9	0-3	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6	0-12	0-12	0-12	0-4
2	6	0	0	0	3	0	2	1	n.b.	0	3	0	8	1	3
7	1	1	2	1	3	1	0	0	2	0	2	0	0	4	1
9	2	2	2	1	1	0	0	1	3	5	2	4	4	3	2
10	1	1	1	1	6	1	0	0	4	4	2	4	0	8	0
11	9	2	1	2	3	2	0	2	6	9	6	4	4	12	1
	1	0	0	1	3	0	0	1	4	6	4	2	0	1	0
12	2	0	1	2	2	1	1	1	4	3	n.b.	0	n.v.	n.v.	n.v.
18	3	0	0	0	6	0	1	2	4	0	5	6	3	8	4
20	6	0	1	1	2	0	0	1	0	0	n.b.	0	8	6	2
21	2	0	0	2	6	1	0	2	6	6	4	2	6	0	3
	1	0	2	0	2	0	0	1	3	3	3	3	6	0	3
	0	0	0	0	2	0	0	2	3	3	4	0	0	0	3
25	6	3	2	0	1	0	0	1	4	6	6	1	8	6	3
26	-	-	-	-	4	-	0	2	-	6	4	0	-	-	n.v.
27	0	0	0	0	1	0	0	0	2	2	5	3	2	4	n.v.
28	0	0	0	0	1	1	0	2	0	0	0	3	0	4	n.v.
32	4	2	2	1	6	2	0	1	4	0	2	1	1	4	2
	1	1	2	0	6	1	0	0	4	0	0	0	0	1	3
	-	0	2	2	2	0	0	0	-	-	-	6	0	8	1
33	1	0	1	0	6	2	0	0	n.b.	6	6	3	0	8	4
34	6	1	1	0	0	0	0	1	4	9	6	8	6	8	4
35	6	1	1	1	3	2	0	1	4	3	4	1	4	8	2
	3	0	0	0	6	0	0	1	2	0	2	4	0	4	1
36	3	0	0	0	1	0	n.b.	0	4	7	n.b.	1	8	8	n.v.
39	2	0	1	1	0	0	0	0	n.b.	n.b.	4	4	0	0	2
max	9	3	3	3	9	3	3	3	6	9	6	12	12	12	4



Tab. 6: Histologische Auswertung auf Höhe PGDW von den NWK-Hunden

Präganglionäre Dorsalwurzel											
Fallnummer	dilatierte Myelinscheiden	Faserresorption	reduzierte Faserdichte	Renaut- Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius	
						pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose
	0-3	0-3	0-12	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6		0-12	0-12
1	1	0	2	0	0	0	3	2	0		
2	0	0	4	1	1	0	0	4	3	8	0
7	2	0	1	0	0	4	0	2	1	0	1
9	2	1	0	0	0	2	0	2	1	4	6
11	2	0	0	0	2	6	6	6	0	4	1
	0	3	12	0	2	4	3	4	0	4	1
12	0	3	12	3	0	0	6	6	0	n.v.	n.v.
21	1	2	12	0	2	0	4	2	2	8	1
	1	0	8	0	1	4	2	4	1	4	2
25	1	0	0	0	0	2	0	2	0	3	6
27	0	0	1	2	0	1	6	4	1	1	8
28	1	0	0	0	1	1	0	3	0	0	0
32	0	0	6	0	1	4	7	4	0	8	6
32	0	0	0	0	0	6	1	6	0	6	1
33	0	1	8	0	2	4	1	4	1	8	2
35	0	0	0	0	0	2	0	1	0	4	2
	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0	1
36	0	0	8	3	0	4	6	n.b.	3	8	8
37	2			0	0	0	3	0	0	n.v.	n.v.
max	3	3	12	3	3	6	9	6	12	12	12

Tab. 7: Histologische Auswertung auf Höhe SGVW von den NWK-Hunden

Subganglionäre Ventralwurzel											
Fallnummer	dilatierte Myelinscheiden	Faserresorption	reduzierte Faserdichte	Renaut- Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius	
						pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose
	0-3	0-3	0-12	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6	0-12	0-12	0-12
7	2	0	1	0	0	0	0	4	1	0	1
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-
	0	0	0	0	1	0	0	0	0	-	-
11	0	2	2	0	0	6	6	6	1	8	4
	0	0	0	0	0	0	0	4	0	1	4
21	2	0	2	0	3	4	5	4	2	6	4
	2	0	1	0	2	4	1	3	0	12	2
25	0	0	12	0	1	6	9	6	0	3	8
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0
	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	1
35	0	0	1	0	0	2	0	4	0	2	0
max	3	3	12	3	3	6	9	6	12	12	12

Tab. 8: Histologische Auswertung auf Höhe PGVW von den NWK-Hunden

Präganglionäre Ventralwurzel											
Fallnummer	dilatierter Myelinscheiden	Faserresorption	reduzierte Faserdichte	Renaut- Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius	
						pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose
	0-3	0-3	0-12	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6		0-12	0-12
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0
7	2	0	1	0	0	0	0	4	1	0	1
11	1	0	0	0	0	2	5	6	0	2	6
12	1	1	8	0	0	2	2	0	0	n.v.	n.v.
21	2	0	1	0	2	2	4	2	3	1	1
	2	0	1	0	2	4	0	3	0	8	0
25	0	0	0	0	0	2	0	2	0	1	1
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	1	0	1	2	5	4	0	4	6
	0	0	0	0	0	5	1	6	0	1	0
35	1	0	0	0	1	2	0	2	0	2	0
	0	0	0	0	0	2	0	1	0	1	1
max	3	3	12	3	3	6	9	6	12	12	12

Tab. 9: Histologische Auswertung auf Höhe GNW von den NWK-Hunden

gemeinsame Nervenwurzel											
Fallnummer	dilatierte Myelinscheiden	Faserresorption	reduzierte Faserdichte	Renaut- Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius	
						pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose
	0-3	0-3	0-12	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6	0-12	0-12	0-12
3	0	0	12	2	1	6	5	6	1	9	6
11	0	2	3	2	3	6	9	6	2	9	9
	0	3	3	2	3	6	9	6	2	12	8
12	0	0	2	3	0	3	6	6	1	n.v.	n.v.
21	2	0	2	0	1	4	5	6	2	8	6
	2	0	2	2	1	4	5	6	2	8	6
25	0	0	12	1	?	6	8	6	0	8	9
32	0	0	2	3	1	6	2	6	1	12	12
	0	1	3	3	1	4	6	3	0	9	12
35	1	0	6	1	2	2	0	4	1	4	2
max	3	3	12	3	3	6	9	6	12	12	12

Tab. 10: Histologische Auswertung auf von den NWK-Hunden ohne Zuordnung

Abschnitte ohne Zuordnung											
Fallnummer	dilatierte Myelinscheiden	Faserresorption	reduzierte Faserdichte	Renaut- Körperchen	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius	
						pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose
	0-3	0-3	0-12	0-3	0-3	0-6	0-9	0-6	0-12	0-12	0-12
4	0	0	n.b.	0	0	2	9	6	0	0	8
5	0	1	0	1	0	0	2	4	0	1	1
	0	0	12	0	1	1	0	n.b.	1	8	2
6	1	0	0	0	0	0	0	4	1	4	0
8	0	0	0	0	0	0	1	n.b.	0	n.v.	n.v.
9	0	0	0	0	1	2	3	6	0	6	4
12	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
15	0	0	9	3	2	0	6	6	0	8	6
16	0	0	2	0	0	n.b.	7	6	0	n.v.	n.v.
17	0	1	2	3	0	n.b.	9	5	0	8	8
18	0	0	4	0	3	0	0	1	2	3	4
19	1	0	8	2	0	2	0	6	0	3	4
21	2	0	6	0	3	2	0	3	0	6	8
23	0	0	8	3	n.b.	2	4	5	0	8	6
24	0	0	12	3	2	0	1	5	1	8	4
29	n.b.	n.b.	3	3	0	2	6	5	4	6	8
30	0	2	12	0	2	0	8	7	0	12	n.v.
32	1	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	0	0	0	0	4	9	6	2	2	4
40	0	1	8	0	2	0	7	6	2	12	3
max	3	3	12	3	3	6	9	6	12	12	12

Auswertung S

## Auswertung Spinalganglion

[illegible]

Tab. 12: Histologische Auswertung auf Höhe der PGVW von Kontrolltieren

Auswertung Präganglionäre Ventralwurzel												
Fall	RK	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picosirius		S100	dilatierte Myelinscheiden	Faser- resorption	reduzierte Faserdichte
			pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose				
1	0	0	0	0	2	0	1	0		1	0	0
2	0	0	0	0	2	0	0	0		1	0	0
3	0	0	0	0	2	0	0	0		0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
5	0	0	0	0	2	0	4	0		0	0	0
8	0	0	2	0	2	0	0	0		1	0	0
9	0	0	0	0	2	0	0	0		1	0	0
10	0	0	0	0	2	0	2	0		0	0	0
11	0	1	0	0	2	0	2	0		0	0	2
12	0	0	3	0	2	0	0	0		2	0	0
13	0	0	1	0	2	0	0	0		2	0	0
14	0	0	2	0	2	0	0	0		2	0	0
15	0	1	0	0	2	0	0	0		1	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
19	0	0	0	0	2	0	0	0		0	0	0
20	0	0	1	0	2	0	1	0		1	0	0
26	2	1	2	0	2	0	1	0		0	0	1
27	1	1	0	0	2	0	2	0		0	0	1
28	1	1	0	1	2		0	0		0	0	1
29	0	0	0	0	2	0	0	0		0	0	0
30	0	0	1	0	0	0	0	0		1	0	0
31	0	0	1	0	2	0	0	0		0	0	0
32	0	0	0	0	2	0	0	0		0	0	0
33	0	1	0	0	2	0	2	0		0	0	0
34	0	1	0	0	2	0	0	0		0	0	0
35	0	1	0	0	2	0	2	0		0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0
37	0	0	0	0	2	0	0	0		1	0	0
38	0	0	0	0	0	0	1	0		0	0	0
39	0	0	1	0	2	0	0	0		0	0	0
40	0	1	0	0	2	0	0	0		1	0	0
43	0	1	0	0	1	0	1	0		0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	2	0		0	0	0
45	0	1	1	0	2	0	1	0		0	0	0
46	0	1	1	0	2	0	1	0		1	0	0
47	0	0	1	0	1	0	0	0		0	0	0
48	0	0	1	0	2	0	0	0		0	0	0
49	0	1	0	0	2	0	0	0		1	0	0
50	0	1	1	0	2	0	0	0		0	0	0
52	0	0	2	0	2	0	1	0		0	0	0

Tab. 13: Histologische Auswertung auf Höhe der SGVW von Kontrolltieren

## Auswertung Subganglionäre Ventralwurzel

Fall	RK	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius		dilatierete Myelinscheiden	Faser- resorption	reduzierte Faserdichte
			pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose			
1	0	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0
2	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
3	0	1	0	0	2	0	0	0	1	0	0
4	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
5	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
6	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
10	0	1	0	0	4	0	1	0	1	0	0
11	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	0
12	0	0	0	1	2	0	2	0	1	0	0
13	0	1	3	0	2	0	0	0	2	0	0
14	0	1	2	0	2	0	0	0	1	0	0
15	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0
16	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0
17	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
18	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
19	0	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0
20	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
21	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0
22	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
23	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
24	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0
25	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
26	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
27	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0
28	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
29	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0
30	0	1	2	0	2	0	0	0	1	0	0
31	0	1	1	0	2	0	0	0	1	0	0
32	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
33	0	0	0	0	2	0	4	0	1	0	0
34	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
35	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0
36	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
37	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
38	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	0	1	0	2	0	3	0	0	0	0
40	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
41	0	0	0	0	2	0	4	0	0	0	0
42	0	0	1	0	2	0	1	0	1	0	0
43	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	0
46	0	0	0	0	2	0	4	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
49	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0
50	0	1	1	0	2	0	0	0	1	0	0
51	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0



Tab. 14: Histologische Auswertung auf Höhe der PGDW von Kontrolltieren

Auswertung Präganglionäre Dorsalwurzel											
Fall	RK	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius		dilatierte Myelinscheiden	Faser- resorption	reduzierte Faserdichte
			pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose			
1	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0
2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
6	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	0
7	0	0	0	0	2	0	1	0	1	0	0
8	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0
9	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	0
10	0	1	4	0	4	0	0	0	2	0	0
11	0	1	4	0	2	0	0	0	2	0	0
12	0	0	2	0	2	0	0	0	2	0	0
13	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	0
14	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
15	0	1	0	0	2	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
17	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
18	0	1	2	0	2	0	1	0	0	0	0
19	0	0	3	0	2	0	1	0	0	0	0
20	0	0	0	0	4	0	1	0	0	0	0
21	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0
22	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
23	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0
24	0	1	3	0	2	0	0	0	1	0	0
25	0	1	1	0	2	0	0	0	1	0	0
27	0	1	0	0	2	0	1	0	0	0	0
28	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
29	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
31	0	0	0	0	2	0	3	0	0	0	2
32	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
33	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	4	0	4	0	8	0	0	0	0
35	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
36	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
37	0	1	0	0	2	0	3	0	0	0	0
38	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
39	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0
40	0	1	4	0	2	0	0	0	1	0	0
41	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0
42	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
44	0	1	2	0	2	0	0	0	0	0	0
45	0	1	2	0	2	0	0	0	1	0	0
46	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0

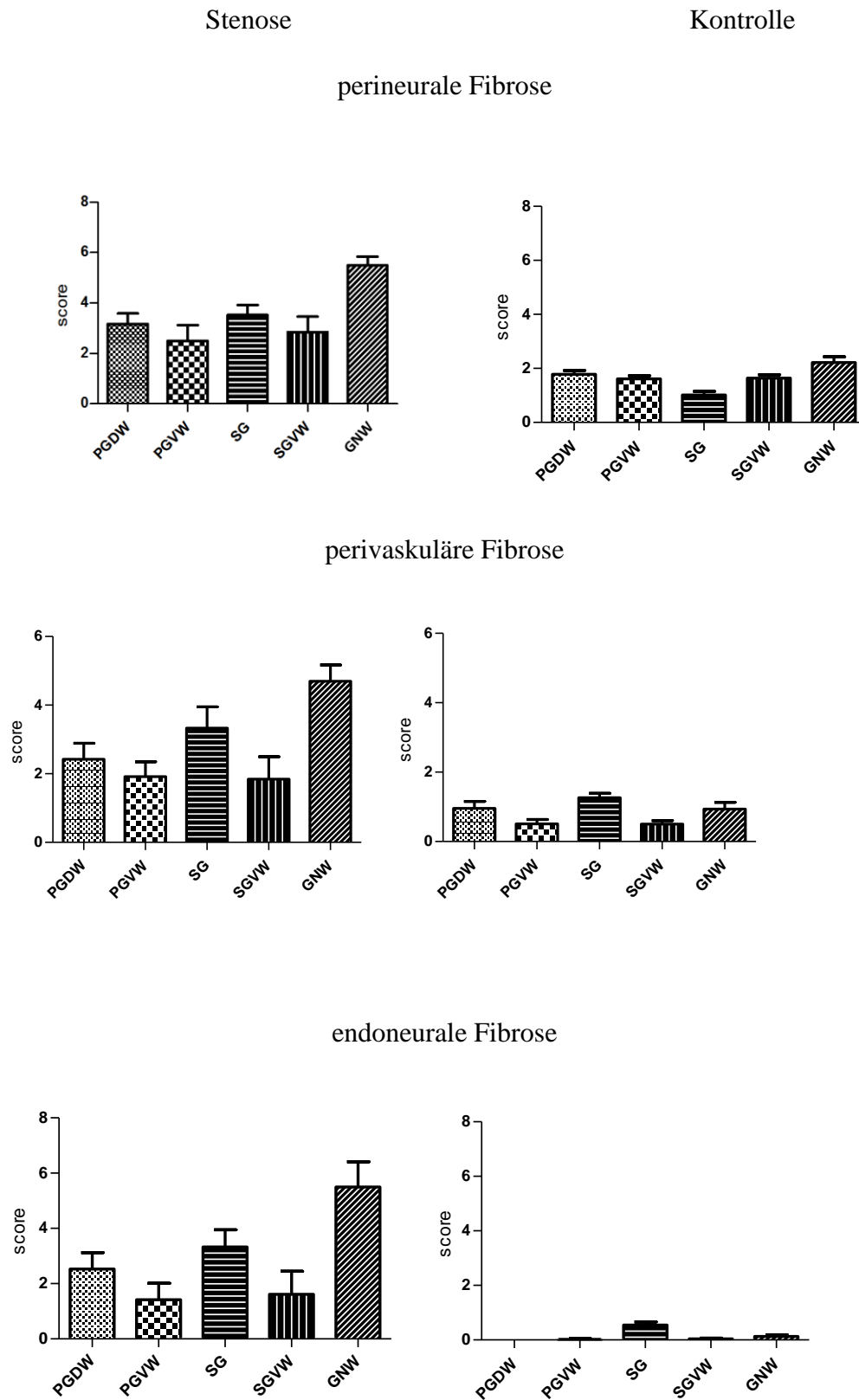
Tab. 15: Histologische Auswertung auf Höhe der GNW von Kontrolltieren

## Auswertung gemeinsame Nervenwurzel

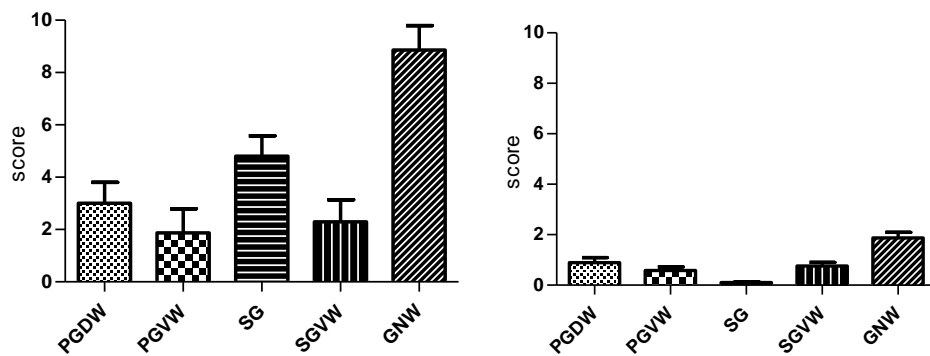
Fall	RK	vaskuläre Veränderungen	Fibrose			Zelluläre Infiltrate	Picrosirius		dilatierte Myelinscheiden	Faser- resorption	reduzierte Faserdichte
			pv	en	pn		amorphe Grundsubstanz	Kollagenose			
1	0	0	2	0	2	0	1	0	0	0	0
2	0	1	1	0	2	0	0	0	0	0	0
3	0	0	1	0		0	2	0	0	0	0
4	0	0	1	0	2	0	4	0	0	0	0
5	0	0	0	0		0	1	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
7	0	0	1	0		0	1	0	0	0	1
8	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
9	0	0	0	0	2	0	4	0	1	0	1
10	0	0	1	0	2	0	0	0	1	0	0
11	0	0	2	0	4	0	1	0	1	0	0
12	0	0	0	0	2	0	3	0	1	0	0
13	0	0	0	0	2	0	3	0	1	0	0
14	0	1	1	1	2	0	4	1	0	0	0
15	0	1	1	0	2	0	1	0	0	0	0
16	0	0	4	0	2	0	2	0	0	0	0
17	0	0	0	1	2	0	2	1	0	0	0
18	1	0	1	0	4	0	1	0	0	0	0
19	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
20	0	0	1	0	2	0	2	0	0	0	0
21	0	0	4	1	1	0	0	1	1	0	0
22	0	0	0	0	4	0	4	0	0	0	0
23	0	0	0	0	2	0	1	0	0	0	0
24	0	0	2	0	3	0	2	0	0	0	0
25	0	0	1	0	2	0	2	0	1	0	1
26	0	1	0	0	4	0	3	0	0	0	0
27	0	0	2	0	4	0	2	0	0	0	0
28	0	0	2	0	2	0	2	0	0	0	0
29	0	0	0	0	2	0	4	0	0	0	0
30	0	1	0	1	4	0	1	1	0	0	0
31	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	0

## 2. Übersicht der einzelnen Parameter und Segmente

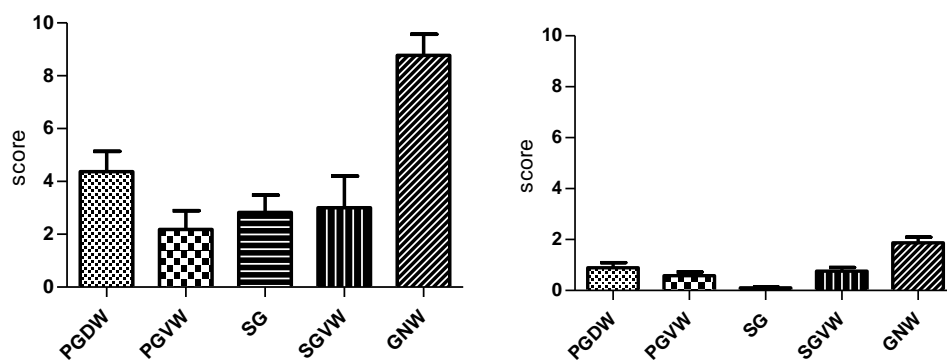
### 2.1 Vergleich aller Parameter NWKS vs. Kontrolle



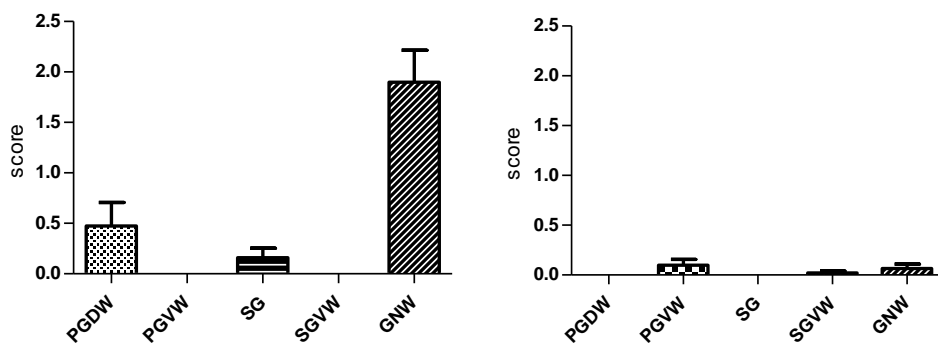
## Endoneurale Kollagenose (Picrosirius-Rot)



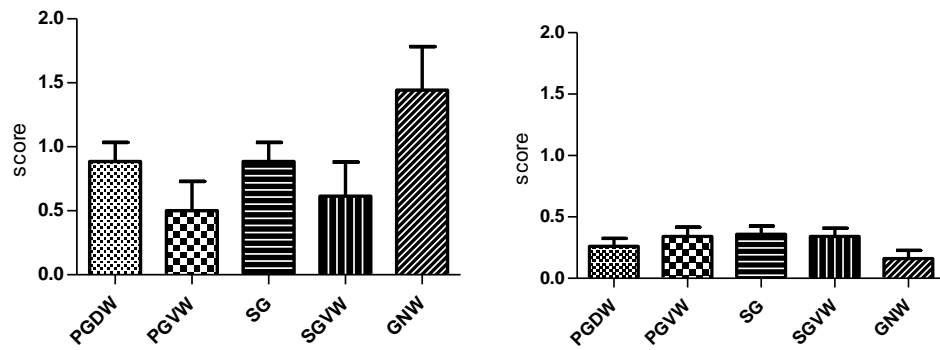
## Amorphe Grundsubstanz



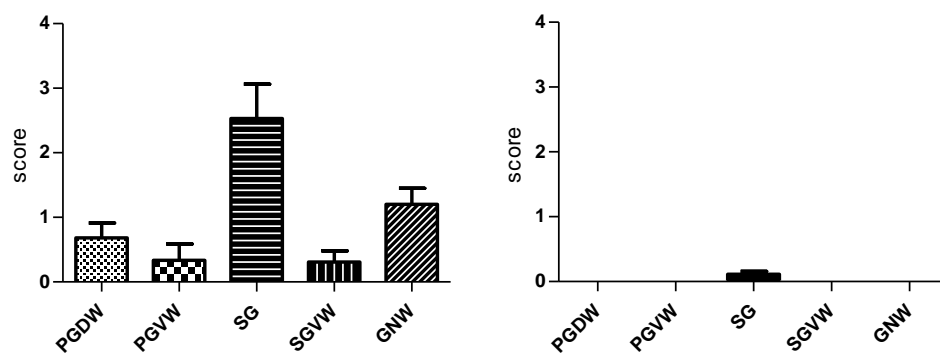
## Renaut-Körperchen



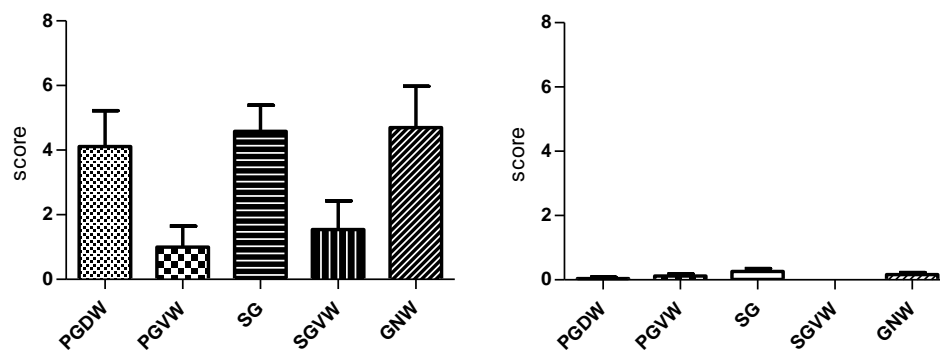
## Vaskuläre Veränderungen



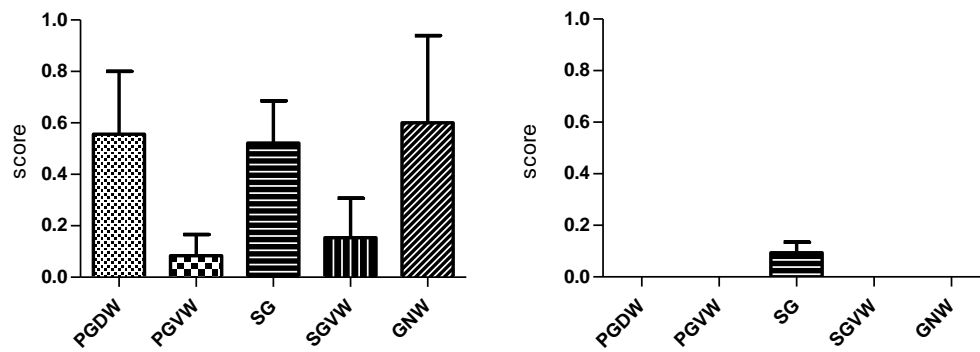
## Zelluläre Infiltrate



## Nervenfaserverlust



## Faserresorption



## Dilatierte Myelinscheiden

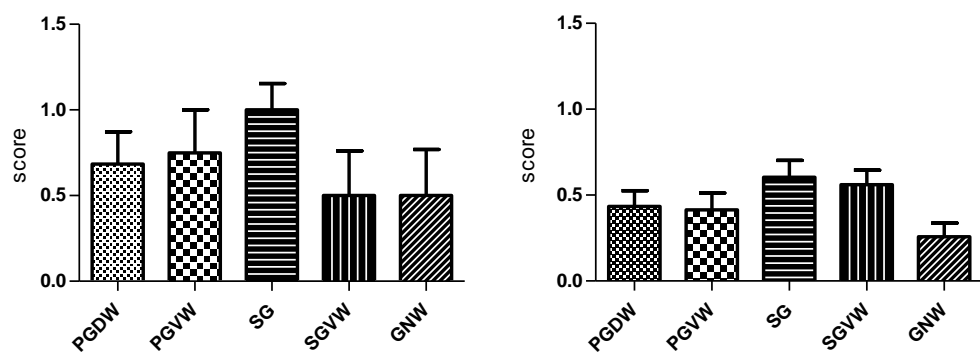


Abb. 14: Vergleich aller Parameter, links komprimierte Nervenwurzeln, rechts Kontrollen

## 2.2 Vergleich aller Parameter SNFS vs. ZSKS

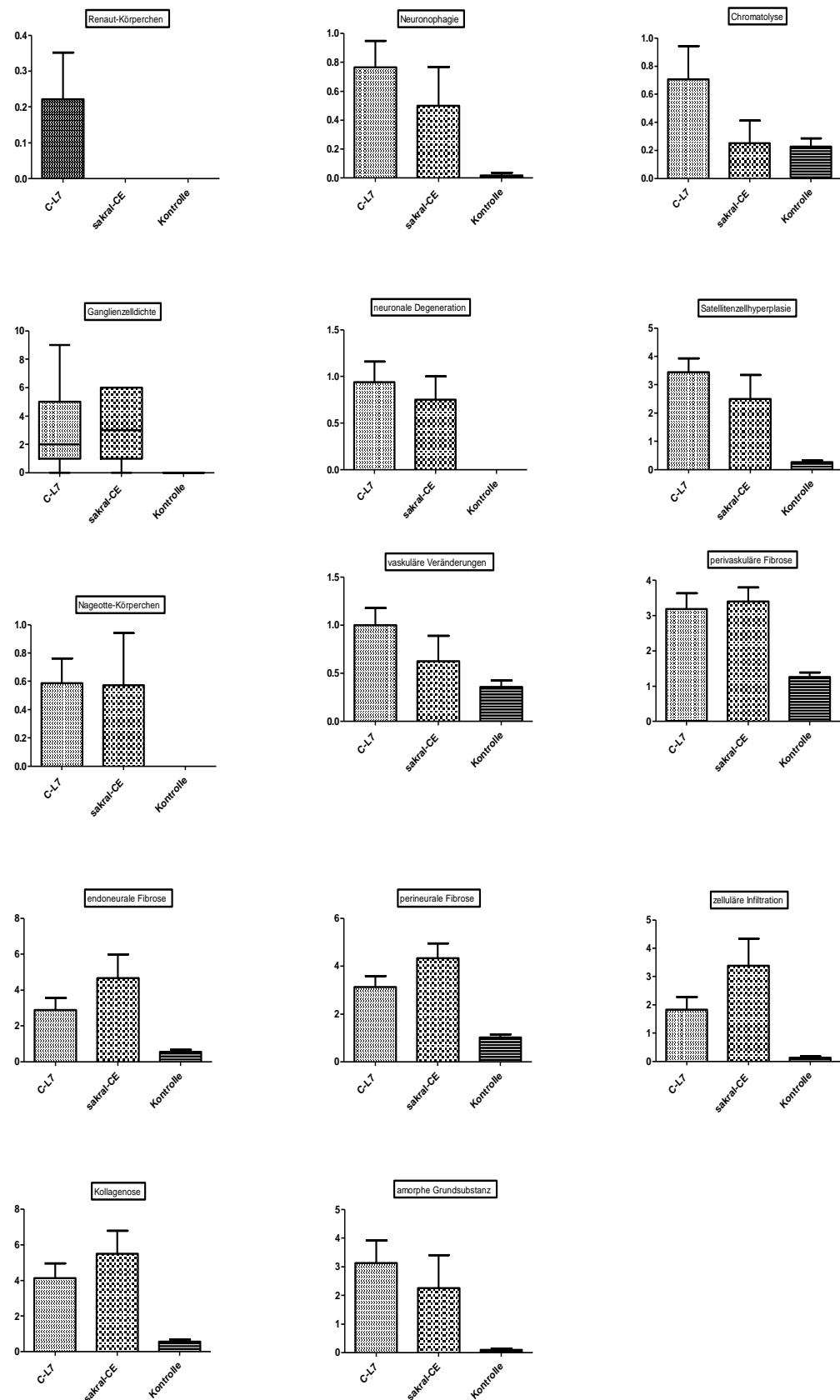


Abb. 15: Vergleich aller Parameter auf Höhe des Spinalganglions im Vergleich zwischen SNFS und ZSKS

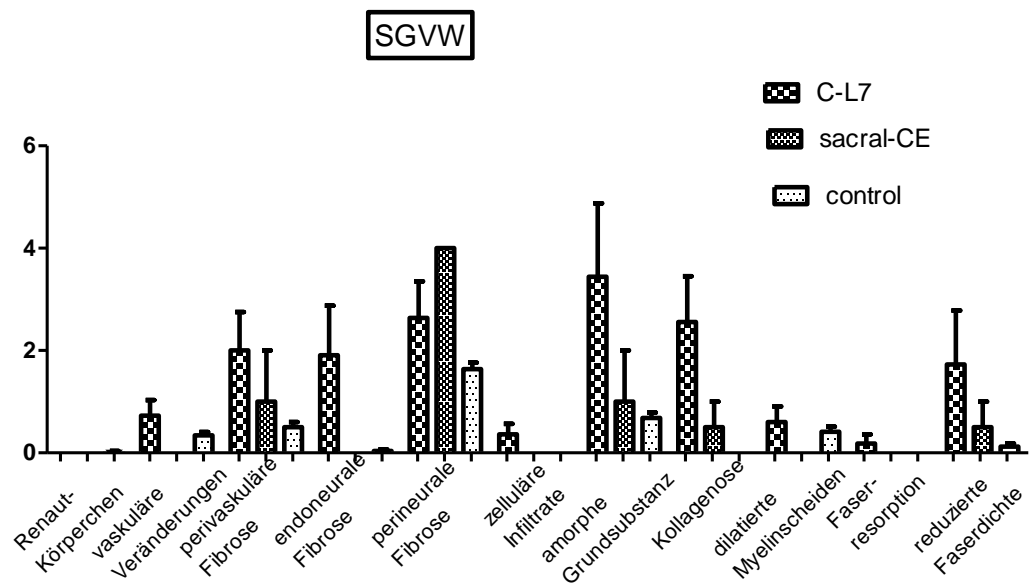


Abb. 16: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von SGVW

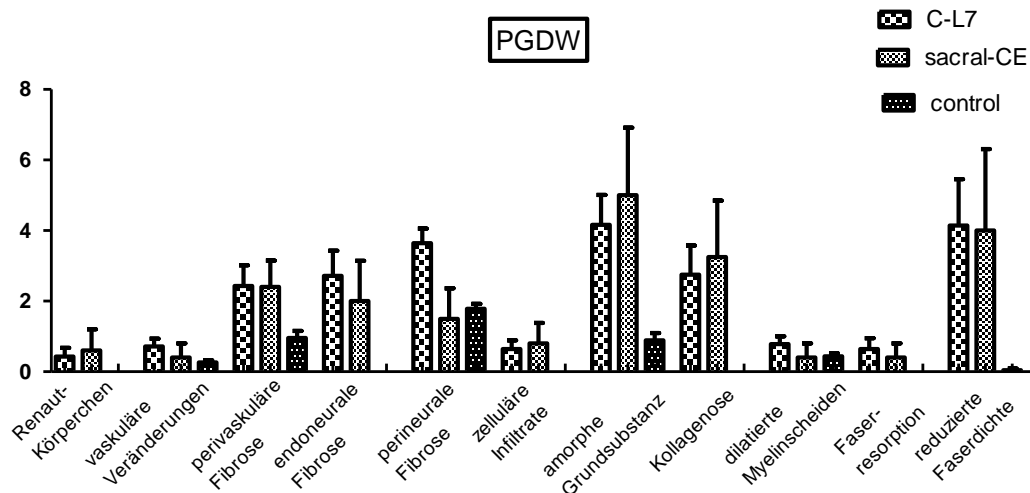


Abb. 17: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von PGDW



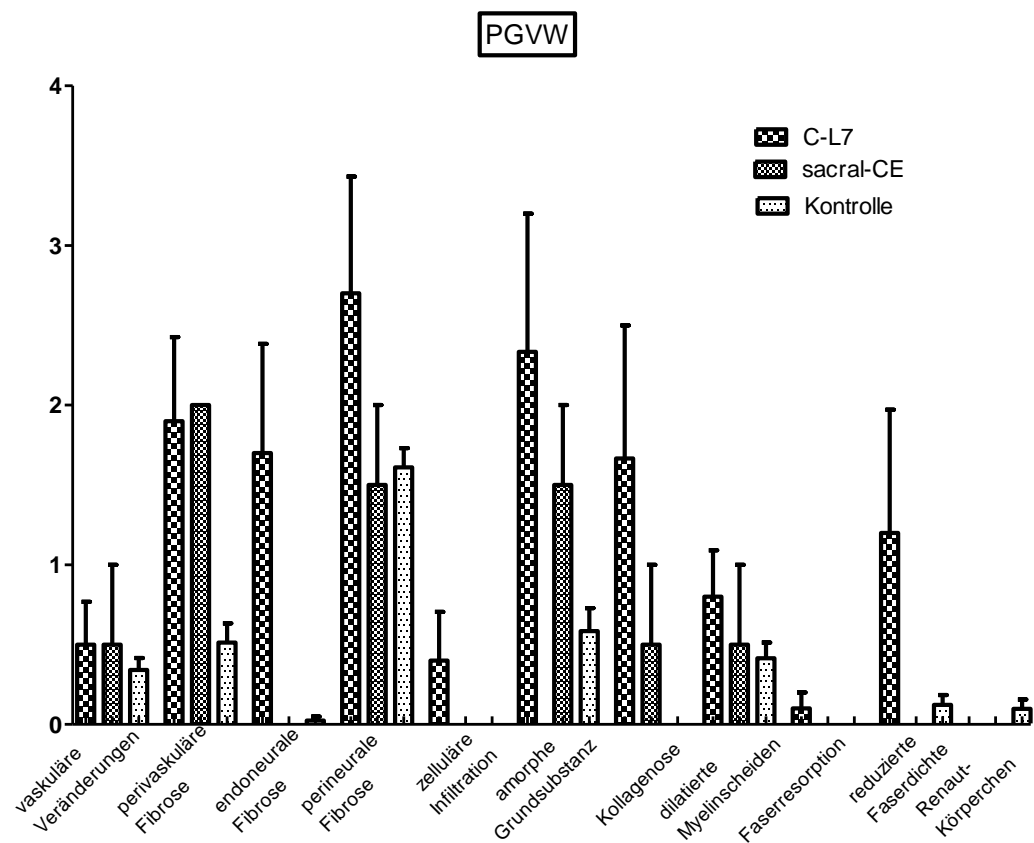


Abb. 18: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von PGVW

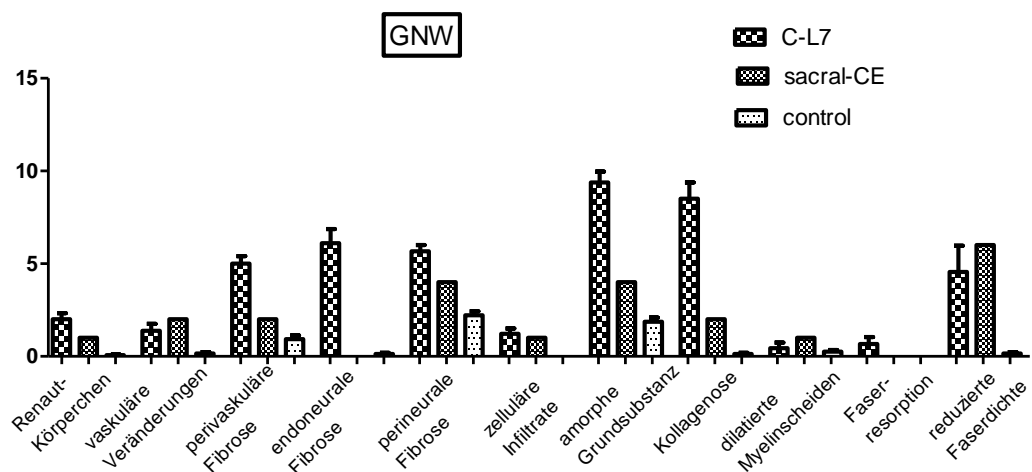


Abb. 19: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe der GNW

### 3. Verwendete Chemikalien

Verwendete Chemikalie	Herkunft
Antikörper CD3, polyklonal, Kaninchen	Dako, Code A 0452 Glostrup , Dänemark
Antikörper CD20, Kaninchen	Thermo Scientific, RB-9013, Waltham, Massachussets, USA
Antikörper S100, polyklonal, Kaninchen	Dako, Z0311, Glostrup, Dänemark
Vectastain ABC –Kit PK 6100	Vector Laboratories Inc., Burlingame Kalifornien, USA
Mayer's Hämalun	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Fluoro-Jade®-C	Chemicon International, Billerica MA, USA
DAB Tabletten 10mg, pH 7.0	Kem-En-Tec Diagnostics A/S, Taastrup, Dänemark

---

Eosin G	Merck	KGaA,	Darmstadt, Deutschland
Histofluid Eindeckmedium	Paul Marienfeld GmbH & Co. KG		Lauda Königshofen, Deutschland
Antikörper $\alpha 2\delta$ , polyclonal, Kaninchen	Abcam, Cambridge, UK		
100% Essigsäure	VWR	Prolabo,	Darmstadt, Deutschland
25% HCl	Merck	KGaA,	Darmstadt, Deutschland
Eosin G	Merck	KGaA,	Darmstadt, Deutschland
Methanol zur Analyse	AppliChem	GmbH,	Darmstadt, Deutschland
Wasserstoffperoxid 30% zur Analyse	AppliChem	GmbH,	Darmstadt, Deutschland
Alzianblau	Sigma Chemical,		St. Louis, MD, USA
Fuchsin	Serva	Feinbiochemica,	Heidelberg,

---

---

Deutschland	
Rauchende Salzsäure	NeoLab Migge
Paraldehyd	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Eisen(III)-Chlorid	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Pikrinsäure	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Antikörper Ziege anti-Kaninchen	Vector Laboratories Inc., Burlingame Kalifornien, USA
Normalserum Ziege	Vector Laboratories Inc., Burlingame Kalifornien, USA
Citronensäuremonohydrat	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
Tri-Natriumcitrat-Dihydrat	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
Kaliumhydrogenphosphat	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland

---

---

Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat	AppliChem GmbH, Darmstadt, Deutschland
-----------------------------------	--

25% Glutaraldehyd	Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland
-------------------	------------------------------------

---

#### 4. Verwendete Lösungen

Lösung	Herstellung
Alzianblaulösung	1g Alzianblau 8GS in 100ml Essigsäure, 24h Reifung, 1 Kristall Tymol
Aldehydfuchsinlösung	2,5g basisches Fuchsin in 500ml 70%igem Alkohol, Mischen mit 5ml konzentrierter, rauchender Salzsäure, 25ml Paraldehyd zugeben
Weigert`s Eisenhämatoxylin	Lösung A: 10g Hämatoxylin in 1000ml 96%igem Alkohol lösen  Lösung B: 11,6g Eisen(III)Chlorid in 980ml Aqua dest., 10ml 25%ige Salzsäure zugeben und Tymolkristalle, Lösungen A und B 1:1 mischen
Pikrosiriusrotlösung	1,25g Siriusrotlösung in 100ml Aqua dest. lösen, 90ml Pikrinsäurelösung in 10ml der hergestellten Siriusrotlösung geben

---

3%ige Essigsäure	7,5ml 100%Essigsäure in 250ml Aqua dest.
0,01% HCl-Lösung	0,1ml in 25% HCl in 250ml Aqua dest.
Eosin Stammlösung	10 g Eosin G (gelblich), 1000 ml Aqua dest.
Eosin Gebrauchslösung	100ml Eosin Stammlösung in 200ml Aqua dest. und 1ml 100% Essigsäure zuführen
Phosphate-Buffered- Saline (PBS)-Puffer (ph 7.0 – 7.6)	36,0g Natriumchlorid, 7,4g Di- Natriumhydrogenphosphat-Dihydrat, 2,15g Kaliumhydrogenphosphat, in 5,0 l Aqua dest. lösen
3,3'- Diaminobenzidintetra- hydrochlorid (DAB)- Lösung	1 Tablette DAB in 10,0 ml PBS-Puffer auflösen, filtrern, Aufbewahrung in je 1ml Portionen im Gefrierschrank (-18°C) vor Gebrauch DAB auftauen bei RT, Pro ml mit 1,0 µl 30%igem H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> versetzen
Fluoro-Jade® C Stammlösung	1 mg Fluoro-Jade® C – Puder, 10 ml Aqua dest.
Fluoro-Jade® C Gebrauchslösung	2,5 ml Stammlösung, 247,5 ml 0,1%ige Essigsäure
Citratpuffer pH=6	Gebrauchslösung: 450ml Aqua dest., 9ml Stammlösung A (21,01g Citronensäuremonohydrat ad 1000ml Aqua dest.) plus Stammlösung B (29,41g

Tri-Natriumcitrat-dihydrat ad 1000ml Aqua dest.)	
Tris-EDTA-Puffer pH=9	Stocklösung (3,7g EDTA und 12,1g Tris) ad 1000ml Aqua dest.
Sörensens- Phosphatpuffer pH=7,4	Lösung A: Kaliumdihydrogenphosphat 9,078g, Aqua dest. 1000ml  Lösung B: Dinatriumhydrogenphosphatdihydrat 11,876g, Aqua dest. 1000ml  192 ml Lösung A mit 808 ml der Lösung B geben
2,5% Glutaraldehyd	25% Glutaraldehyd 10ml ad 100ml Sörensens-Phosphatpuffer

## 5. Verwendete Geräte

Geräte	Herkunft
Automatische Gewebeeinfiltration Leica TP1020	Leica Biosystems GmbH, Nussloch, Deutschland
Benchmark®, Roche	Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland
Heizplatte	Medax GmbH & Co.KG, Kiel, Deutschland
Kühlplatte	Intermed Oy, Vantaa, Finnland

---

Mikroskop Zeiss Axiophot 2	Carl Zeiss Microscopy GmbH, Göttingen, Deutschland
Mikroskopkamera Leica DFC 295	Leica Biosystems GmbH, Nussloch, Deutschland
Objektträger StarFrost adhesive	Engelbrecht Medizin- und Labortechnik, Edermünde, Deutschland
Wärmeschrank	Memmert GmbH + Co. KG, Schwabach, Deutschland
Wasserbad	Kunz Instruments AB, Nynashamn, Schweden
Mikrotom	Leica Biosystems GmbH, Nussloch Deutschland
Ultratrim® Reichert Jung	Leica Biosystems GmbH, Nussloch Deutschland
Transmissions- Elektronenmikroskop	EM 10, Jenoptic, Jena, Deutschland
Intuos 3 tablet	Wacom, Vancouver, Washington, USA

---



## **X. ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

<i>Abb.1: Picrosirius-Alzianblau-Färbung: In der Hellfeldmikroskopie ist das leuchtende Rot der kollagenen Fasern sichtbar. Im polarisierten Licht ist eine Unterscheidung zwischen Kollagen-Typ 1 und Kollagen-Typ 3 möglich</i>	34
<i>Abb. 2: Altershistogramm der an NWKS-erkrankten Hunde</i>	36
<i>Abb. 3: Segmentale Verteilung der Proben der SNFS und ZSKS-Patienten</i>	39
<i>Abb. 4: Größenverhältnisse zwischen komprimierter Nervenwurzel und normaler Nervenwurzel im Vergleich zum Neuroforamen</i>	42
<i>Abb. 5: Nachweis myxoider und kollagener Ablagerungen in normalen und in komprimierten Spinalganglien</i>	44
<i>Abb. 6: Veranschaulichung der periradikulären, endoneuralen und perivaskulären Fibrose in der Picrosirius-Alzianblau-Färbung, und Fibrose-Index in den Subsegmenten</i>	45
<i>Abb. 7: Expressionsnachweis von S100 innerhalb der Satellitenzellen. Eine Färbung ist nur in geschädigten Spinalganglien nachweisbar insbesondere bei Satellitenzellhyperplasie</i>	47
<i>Abb. 8: Folgen der Nervenwurzelkompression auf das Spinalganglion</i>	49
<i>Abb. 9: ganglionäre Expression bei nicht-komprimierten und komprimierten Nervenwurzeln</i>	50
<i>Abb. 10: häufige vaskuläre Veränderungen im Endoneurium komprimierter Nervenwurzeln</i>	52
<i>Abb. 11: Häufigkeit der Schädigungen im Vergleich zwischen SNFS- und ZSKS-Patienten</i>	57
<i>Abb. 12: Vergleichende Topografie zwischen SNFS und ZSKS-Patienten, Schädigungsprädispositionsstellen innerhalb des Neuroforamens bei SNFS-Fällen</i>	59
<i>Abb. 13: Pathogenese der verschiedenen Arten von Schmerz aufgrund einer</i>	

---

<i>Nervenwurzelkompression</i>	65
<i>Abb. 14: Vergleich aller Parameter, links komprimierte Nervenwurzeln, rechts Kontrollen</i>	112-115
<i>Abb. 15: Vergleich aller Parameter auf Höhe des Spinalganglions im Vergleich zwischen SNFS und ZSKS</i>	116
<i>Abb. 16: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von SGVW</i>	117
<i>Abb. 17: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von PGDW</i>	117
<i>Abb. 18: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe von PGVW</i>	118
<i>Abb. 19: Vergleich aller Parameter bezüglich SNFS vs. ZSKS auf Höhe der GNW</i>	118

## **XI. TABELLENVERZEICHNIS**

<i>Tab. 1: Signalement der erkrankten NWKS-Hunde</i>	37
<i>Tab.2: MRT-Auswertungen bezüglich Art der Stenose, Lokalisation und Lage des Ganglions</i>	40
<i>Tab.3: SG-spezifische Parameter in komprimierten Nervenwurzeln</i>	48
<i>Tab. 4: Schädigungsgrad aller Parameter über alle Subsegmente</i>	58
<i>Tab. 5: Histologische Auswertung auf Höhe des SG von NWK-Hunden</i>	101
<i>Tab. 6: Histologische Auswertung auf Höhe PGDW von NWK-Hunden</i>	102
<i>Tab. 7: Histologische Auswertung auf Höhe SGVW von den NWK-Hunden</i>	103
<i>Tab. 8: Histologische Auswertung auf Höhe PGVW von den NWK-Hunden</i>	104
<i>Tab. 9: Histologische Auswertung auf Höhe GNW von den NWK-Hunden</i>	105
<i>Tab. 10: Histologische Auswertung auf von den NWK-Hunden ohne Zuordnung</i>	106
<i>Tab. 11: Histologische Auswertung auf Höhe des SG von Kontrolltieren</i>	107
<i>Tab. 12: Histologische Auswertung auf Höhe der PGVW von Kontrolltieren</i>	108
<i>Tab. 13: Histologische Auswertung auf Höhe der SGVW von Kontrolltieren</i>	109
<i>Tab. 14: Histologische Auswertung auf Höhe der PGDW von Kontrolltieren</i>	110
<i>Tab. 15: Histologische Auswertung auf Höhe der GNW von Kontrolltieren</i>	111

## **XII. DANKSAGUNG**

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Kaspar Matiasek; einerseits für die Möglichkeit die Dissertation anfertigen zu dürfen, die Einarbeitung in das Thema und die allgemeine Begeisterung für die Neuropathologie. Andererseits danke ich auch für den kollegialen Umgang und dem immer offenen Ohr und Geduld bei der Umsetzung der Arbeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Dr. Marco Rosati bedanken, der mit seiner überaus herzlichen Art und Weise stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Ebenso ein großes Dankeschön an Karin Stingl für die tolle labortechnische Einarbeitung. Insgesamt möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Pathologie-Instituts bedanken. Ich habe mich immer sehr wohl gefühlt. Doch ganz besonders durch meine Pathomädels und –mitstreiter Almuth, Eva, Judith, Simone, Sonja und Simon war es eine wunderbare und lustige Zeit!

Ein großer Dank geht auch an Kai, der mich vor allem moralisch und in allen technischen Fragen äußerst unterstützt hat.

Für weitere seelische und moralische Unterstützung möchte ich mich bei Jenny, Kathi und Katja bedanken!

Vor allem möchte ich mich an dieser Stelle von ganzem Herzen bei meiner Familie bedanken, für ihre bedingungslose Liebe und Unterstützung! Danke für alles!!