

Zwischenbericht

Oligoclonal bands in dogs with meningoencephalitis of unknown origin

Gefördert durch die Albert-Heim-Stiftung

Med. vet. Arianna Maiolini, PhD, DECVN
Prof. Dr. Veronika Stein, PhD, Dipl. ECVN,
Dr. med. vet. Julia Prümmer, PhD Studentin und Residentin ECVN
Klinische Neurologie - Vetsuisse Fakultät Bern
Länggassstrasse 128
3012 Bern
arianna.maiolini@unibe.ch
veronika.stein@unibe.ch
julia.pruemmer@unibe.ch

Hintergrund

Meningoenzephalitis unbekannter Genese (meningoencephalitis of unknown origin, MUO) ist eine der wichtigsten entzündlichen, nicht-infektiösen Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS) des Hundes. Der Krankheitskomplex kann via histopathologischer Untersuchung in die Subtypen granulomatöse Meningoenzephalitis (GME), nekrotisierende Meningoenzephalitis (NME) und nekrotisierende Leukoenzephalitis (NLE) unterteilt werden. Bis heute ist die Ursache für die Entstehung der Erkrankung nicht vollständig geklärt. Daher fehlt auch ein spezifischer diagnostischer Test für die Erkrankung. Der Goldstandard für die definitive Diagnose ist die histopathologische Untersuchung einer Probe der Läsion. Die kann bei einem verstorbenen Patienten durch eine Untersuchung des Gehirns erreicht werden, bei einem lebenden Patienten bedarf dies jedoch einer Gehirnbioptie. Auch wenn die Entnahme einer Gehirnbioptie in der Kleintiermedizin zunehmend häufiger durchgeführt wird, stellt sie doch eine invasive Massnahme und eine finanzielle Belastung für den Besitzer dar. Daher wird häufig nur eine klinische Verdachtsdiagnose einer MUO unter Zuhilfenahme der klinischen Symptome, Befunde der bildgebenden Verfahren, Befunde der Liquoruntersuchung und dem Ausschluss infektiöser Erkrankungen gestellt. Neue diagnostische Optionen sind notwendig, um zum einen eine gesichertere Diagnose stellen zu können und zum anderen ein besseres Verständnis der zugrunde liegenden Pathophysiologie zu erreichen.

Einige Charakteristika der MUO des Hundes ähneln denen der Multiplen Sklerose (MS) des Menschen, eine entzündliche Erkrankung, die das ZNS des Menschen betrifft. Für die Diagnostik der MS wird unter anderem eine erweiterte Liquoruntersuchung durchgeführt. Bei bis zu 95 % der MS-Patienten finden sich zwei oder mehr Immunoglobulin G (IgG) oligoklonale Banden (OKBs) im Liquor, jedoch nicht in der gepaarten Serumprobe (daher im Folgenden als Liquor-spezifische OKBs bezeichnet). Liquorspezifische OKBs wurden in der Veterinärmedizin - vor allem bei entzündlichen Erkrankungen des ZNS - noch nicht näher untersucht.

Neben den OKBs im Liquor zeigen MS-Patienten eine veränderte Expression von Zytokinen in Liquor und Serum, wie zum Beispiel IFN- γ , IL-2, TNF- α und IL-10. In der Tiermedizin wurde das Zytokinprofil bei Hunden, die an den verschiedenen Subtypen der MUO (NME, NLE, GME) erkrankt waren, an Gehirngewebe untersucht. Das Zytokinmuster in Liquor- und Serumproben solcher Patienten wurde jedoch bisher noch nicht charakterisiert.

Ziel des Projektes ist eine weitere immunologische Charakterisierung der MUO via Untersuchung der Prävalenz von Liquor-spezifischen OKBs sowie dem Zytokinmuster in Liquor- und Serumproben von MUO-Patienten. Der Nachweis Liquor-spezifischer OKBs und einer vermehrten oder verminderten Zytokin-Expression im Liquor von MUO-Patienten in der Tiermedizin würde eine Option eröffnen, die klinische Diagnostik der MUOs zu verbessern. Gleichzeitig würde der Nachweis weiterer Parallelen zwischen der MUO des Hundes und der MS des Menschen die Erkrankungen in einem Ansatz des One-

Health-Konzeptes zukünftig als Modell für die jeweils andere dienen und bestehendes Wissen gegebenenfalls auf die andere Spezies übertragen werden können.

Fortschritt des Projektes

Hunde, die aufgrund neurologischer Defizite der Abteilung Neurologie, Kleintierklinik, Vetsuisse Fakultät Bern vorgestellt und abgeklärt werden, wurden in die Studie eingeschlossen. Hunde mit MUO wurden mit Hunden anderer neurologischer Erkrankungen (Bandscheibenerkrankung (IVDD), idiopathische Epilepsie (IE), intrakranielle Neoplasie (IN), steroid-responsive Meningitis-Arteritis (SRMA)) sowie nicht-neurologischen Erkrankungen (nicht-ZNS-Gruppe) verglichen. Gepaarte Serum- und Liquorproben wurden im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung für die zugrunde liegende Erkrankung von jedem Hund entnommen.

Der erste Teil der Studie, der sich mit der Fragestellung der Prävalenz von OKBs bei Hunden mit MUO im Vergleich zu anderen Erkrankungen befasste, ist mittlerweile im Journal PLOS ONE veröffentlicht: *Prümmer JK, Stein VM, Marti E, Lutterotti A, Jelcic I, Schüpbach-Regula G, Buch T, Maiolini A. Assessment of oligoclonal bands in cerebrospinal fluid and serum of dogs with meningoencephalitis of unknown origin. PLoS One. 2023 Jan 25;18(1):e0280864. doi: 10.1371/journal.pone.0280864. PMID: 36696385; PMCID: PMC9876372.*

Weitere Planung der noch ausstehenden Arbeiten

Leider wurden die Laborarbeiten zum zweiten Teil des Projektes, dem Nachweis des Zytokin-Musters im Liquor und Serum von Patienten mit MUO im Vergleich zu Patienten mit anderen Erkrankungen des ZNS mittels Multiplex-ELISA aufgrund verschiedener Herausforderungen weiter verzögert. Aufgrund der langfristig krankheitsbedingten personellen Ausfälle in der Abteilung Immunologie und längerer Standzeiten des Gerätes ohne Benutzung wurde nach einer Alternative für die Durchführung der Messungen gesucht. Das Institut für Veterinärbakteriologie der Vetsuisse Fakultät, Universität Bern, das im letzten Jahr ein Multiplex-Gerät erworben hat, erklärte sich für eine Kollaboration für die Messungen bereit. Ein Laborassistent wurde geschult und die Proben wurden vorbereitet. Leider zeigte das Gerät wiederholt verschiedene technische Fehler und Probleme, weshalb Reparaturen und erneute Kalibrationen notwendig waren. Daher war es bis jetzt nicht möglich, die Messungen durchzuführen.

Das Probenmaterial für die Zytokinanalyse ist aliquotiert und asserviert und steht zur Messung bereit. Es wurden bisher Proben von 23 Hunden mit der Diagnose MUO (MUO-Gruppe), von 13 Hunden mit einer Erkrankung ausserhalb des ZNS (z.B. Hunde mit einer Mittel-/Innenohrentzündung; Kontrollgruppe I) sowie von 8 Hunden mit orthopädischen Erkrankungen (Kontrollgruppe II) für die Messungen gesammelt. Da aus ethischen Gründen keine Entnahme von Serum und Liquor bei gesunden Hunden möglich ist, wurde eine Gruppe von Hunden mit Erkrankungen ausserhalb des ZNS gewählt,

da diese ein MRT und eine Liquoruntersuchung erhielten. Die Resultate von MRT und Liquoruntersuchung waren ohne abweichende Befunde (Kontrollgruppe I). . Zusätzlich wurde eine Gruppe von Hunden eingeschlossen (Kontrollgruppe II), die aufgrund von orthopädischen Problemen (z.B. Kreuzbandriss) im Tierspital vorgestellt wurden. Bei diesen Hunden wurde lediglich eine Serumprobe entnommen, da eine Liquorentnahme im Rahmen der diagnostischen Aufarbeitung hier nicht notwendig war.

In Rücksprache mit einem Human-Neurologen mit Expertise auf dem Gebiet der MS des Menschen wurde eine Fokussierung auf die Messungen folgender Zytokine festgelegt: IFN- γ , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10, and IL-15. Die Kits zur Untersuchung der genannten Zytokine mittels Multiplex-ELISA wurden bereits gekauft und können verwendet werden, sobald das Gerät wieder verlässlich funktioniert.

Aurelia Gasser (Assistenzärztin in der Neurologie seit 1. Februar 2023) wird Dr. Julia Prümmer in diesem Projekt ersetzen und die Messung der Zytokine übernehmen.

Es ist zu erwarten, dass die Messungen der Zytokine abgeschlossen und eine erste Fassung des Manuskripts innerhalb des kommenden Jahres fertiggestellt werden kann.

Fazit:

Das Vorliegen von OKBs in einer Mehrheit der Hunde mit MUO gibt Hinweise auf eine Beteiligung der B-Zellen während des Entzündungsprozesses. Diese Erkenntnis kann in der Zukunft gegebenenfalls für einen spezifischeren Therapieansatz von Patienten mit MUO (oder deren Subtypen) verwendet werden. Wenn zudem bei Hunden mit MUO ein ähnliches Zytokinmuster wie bei Menschen mit MS nachgewiesen werden kann, unterstreicht dies noch einmal mehr die Parallelen beider Erkrankungen, womit unsere Patienten in der Zukunft im Sinne des One-Health-Konzeptes von bereits bestehendem Wissen über MS des Menschen profitieren könnten und vice versa durch die Studien an der MUO Erkenntnisse über die Pathogenese der MS beim Menschen gewonnen werden können.

Vielen Dank für die finanzielle Unterstützung dieses Projektes durch die Albert-Heim-Stiftung!

Bern, den 01.03.2023

Antragsstellende



Med. vet. Arianna Maiolini

Mitgesuchsstellende



Prof. Dr. Veronika Stein

Mitgesuchstellende



Dr. med. vet. Julia Prümmer