

Blick ins Hunde-Hirn

An der Universität Bern wurden mit Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung 52 Gehirne von verstorbenen oder euthanasierten Hunden hinsichtlich der Gesamtanzahl an Entzündungszellen im Gehirngewebe untersucht. Dabei wurde auch geschaut, welche Entzündungszellen vorlagen und welche Therapieformen am vielversprechendsten sind.

Dr. Diana Henke, DECVN

Lähmungen, Sehverlust oder eine Störung der Motorik sind Krankheitssymptome, die beim Haushund unter Umständen auf eine Entzündung der Hirnhaut und des Gehirns (Meningoencephalitis) hinweisen. Meningoencephaliden sind, wie der Name sagt, durch Entzündungen des Grundgewebes des Gehirns sowie der umgebenden Bindegewebsschichten gekennzeichnet.

Blindheit, Gangstörung, Epilepsie

Die klinischen Symptome treten meist akut auf und sind fortschreitend. Dabei ist die Manifestation der Erkrankung sehr variabel und abhängig davon, welche Bereiche des zentralen Nervensystems (ZNS) in welchem Ausmass betroffen sind. Entsprechend können etwa Defizite bei der Wahrnehmung bestimmter Reize aus dem Körperinneren, zentrale Blindheit und epi-

leptische Anfälle bei Beteiligung des Grosshirns, diverse Kopfnervenausfälle, Gangstörungen, reduziertes Bewusstsein bei Hirnstammläsionen oder generalisierte Störungen im geordneten Ablauf und in der Koordination von Muskelbewegungen sowie krankhaftes Zittern bei Beginn und Verlauf willkürlicher, gezielter Bewegungen bei Kleinhirnbeteiligung auftreten.

Als Ursache der Entzündung kommen unter anderem Infektionen durch Viren (Staupevirus), Protozoen (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum*), Rickettsien (*Ehrlichia canis*), Bakterien, Mykosen (*Cryptococcus*), Parasiten oder Algen in Frage. Werden keine Erreger nachgewiesen, geht man von einer Gehirnhautentzündung (Meningoencephaliden) unbekannter Entstehung aus. In der Vergangenheit wurde sehr viel darüber diskutiert, ob hierbei

immunbedingte, tumoröse oder unerkannte infektiöse Ursachen zugrunde liegen könnten. Bisher kann diese Frage allerdings nicht mit Sicherheit beantwortet werden, man geht aber von immunbedingten Ursachen aus.

Zwei Formen treten gehäuft auf

Immunbedingte Entzündungen des Gehirns treten wesentlich häufiger auf als infektiös bedingte. Es sind verschiedene Formen der Meningoencephaliden unbekannter Genese beim Hund bekannt, die zum Teil gehäuft bei bestimmten Rassen beobachtet werden. Die wichtigsten Formen sind die Granulomatöse Meningoencephalomyelitis (GME) und die Nekrotisierende Enzephalitis (NE). Die NE wird nochmals unterteilt in die Nekrotisierende Meningoencephalitis (NME) und Nekrotisierende Leukoence-

phalitis (NLE). Im Folgenden möchten wir hauptsächlich auf die Granulomatöse Meningoencephalomyelitis (GME) und Nekrotisierende Meningoencephalitis (NME) eingehen.

Spielt die Körpergrösse eine Rolle?

Studiert man die Literatur, findet man verschiedene Synonyme für beide Erkrankungen. So wurde GME früher auch als entzündliche oder neoplastische Retikulose bezeichnet, während man die NME auch als Leukoencephalitis oder «Pug dog (Mops) Enzephalitis» beschreibt. Die momentan vorwiegend benutzten Namen «GME» und «NME» basieren auf der morphologischen Interpretation der Verletzungen respektive der Störungen – granulomatös oder nekrotisierend. Es ist bekannt, dass GME bei vielen Hunderassen auftreten kann. Es sind jedoch meistens junge bis mittelalte Kleinhunde betroffen, wie zum Beispiel Pudel oder Terrier. NME tritt vor allem beim Mops, Malteser, Pekingese, Chihuahua, Shih Tzu, der französischen Bulldogge oder dem Papillon auf, aber auch andere Rassen sind möglich. Es gibt deutliche Unterschiede hinsichtlich der Vertei-

lung und dem Charakter der Läsionen zwischen diesen beiden Erkrankungen, die es uns ermöglichen, sie voneinander zu differenzieren. Schauen wir zuerst die Granulomatöse Meningoencephalitis, kurz GME, genauer an. Es existieren verschiedene Verteilungsmuster der GME. Die Läsionen können diffus über ein grösseres Gebiet verstreut oder mit mehreren Krankheitsherden (Abbildung 1A), disseminiert mit verschmelzenden Bereichen (Abbildung 1B) oder seltener auch von einem Herd ausgehend (Abbildung 1C) auftreten. Es ist vorwiegend die weisse Substanz betroffen. Am häufigsten findet man Läsionen in der weissen Substanz des Grosshirns, im Hirnstamm, gefolgt vom Kleinhirn, dem zervikalen Rückenmark oder dem paarigen Sehnerv (Nervus opticus).

Wassereinlagerungen (Ödeme)

Pathohistologisch kann man bereits makroskopisch die herdförmigen Veränderungen erkennen. Eine begleitende, mehr oder weniger stark ausgeprägte Wassereinlagerung (Ödem) in der umliegenden weissen Substanz ist möglich. Mikroskopisch zeichnet sich GME durch ein entzündliches Ein-

dringen fester oder flüssiger Substanz vor allem um die Gefässe aus. Es handelt sich hierbei um mononukleäre Entzündungszellen wie Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Letztere akkumulieren und bilden somit die für GME typische geschwulstähnliche Bildung aus Granulationsgewebe (Granulom). Im Gegensatz zur GME ist bei der Nekrotisierenden Meningoencephalitis, kurz NME, die graue Substanz im Grosshirn deutlich häufiger betroffen als die weisse Substanz (Abbildung 2A). Es kann aber auch lediglich eine auf ein Segment bezogene oder von einem Fokus ausgehende (fokale) Meningitis/ Enzephalitis auftreten (Abbildung 2B). Oft sieht man akute und chronische Läsionen zeitgleich (Abbildung 2C). Am häufigsten findet man Läsionen in der zerebralen grauen und weissen Substanz, gefolgt vom rostralen und kaudalen Hirnstamm. Pathohistologisch sieht man makroskopisch einschmelzende Bereiche, mit deutlichem Verlust der normalen Struktur des Gehirnparenchyms. Mikroskopisch findet man in diesen Bereichen eine massive Entzündung mit zentraler Nekrose – eine zystische Encephalomalazie (komplette Zer-

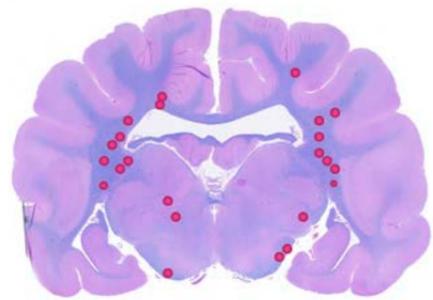


Abbildung 1 A.

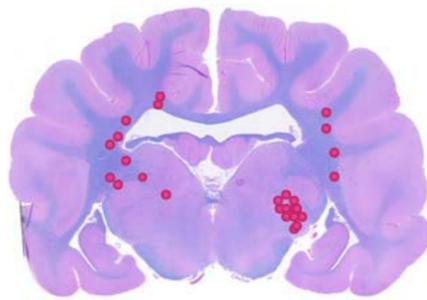


Abbildung 1 B.

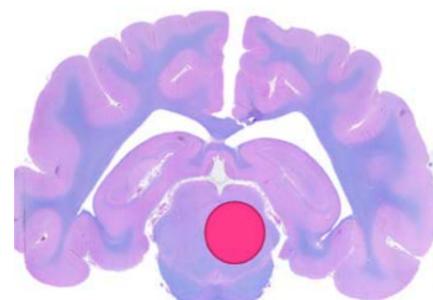


Abbildung 1 C.

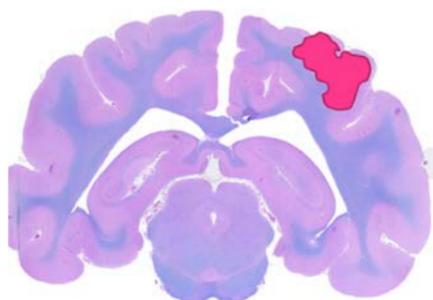


Abbildung 2 A.

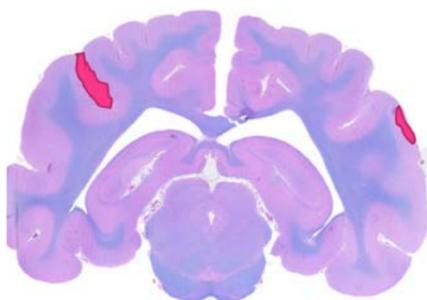


Abbildung 2 B.

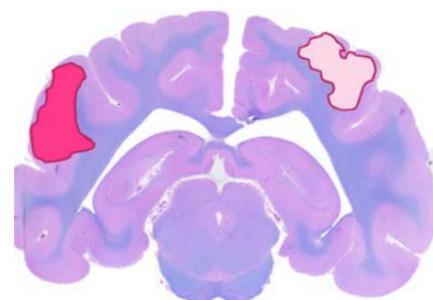


Abbildung 2 C.



(Melinda Nagy / www.shutterstock.com)



Die Studie zur Hirnhautentzündung ist eine von vielen Forschungsarbeiten, die von der Albert-Heim-Stiftung unterstützt werden. (zvg)

störung des Gewebes, Defekt aufgefüllt mit Flüssigkeit), häufig mit Begleitödem. Auch hier handelt es sich um mononukleäre Entzündungszellen, allerdings ohne Granulombildung; im Vordergrund stehen die Nekrosen im Gehirngewebe.

Als Synonym für diese Erkrankung ist auch der Begriff «Yorkshire Terrier Encephalitis» gebräuchlich, da zumeist mittelalte Yorkshire Terrier betroffen sind. Man findet ein ähnliches pathohistologisches Bild wie bei der NME. Hier ist im Gegensatz dazu mehr die weisse als die graue Substanz und viel häufiger der Hirnstamm, gefolgt vom Grosshirn, betroffen. Die Entzündung ist oft hochgradig destruktiv.

Diagnostik: Wie vorgehen?

Hat man den Verdacht auf eine strukturelle Läsion im Gehirn, ist weiterführende Diagnostik zu empfehlen. Es sollten bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) durchgeführt werden. Die MRT ist der CT vorzuziehen, da sie sich wesentlich besser zur Darstellung und Charakterisie-

rung von Veränderungen im Gehirn eignet. Die GME und NME weisen charakteristische Veränderungen in der MRT auf und ein Verdacht kann anhand des Signalverhaltens in den verschiedenen Gewichtungen, der Kontrastmittelaufnahme, der Lokalisation und Verteilung der Läsionen geäußert werden. Zusätzlich sollte eine Untersuchung der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit, inklusive einer zelldiagnostischen Untersuchung des Gewebes unmittelbar nach Punktion, erfolgen. Betrachtet man das Differentialzellbild, findet man bei GME meist eine gemischte Pleozytose (neutrophile Granulozyten und mononukleäre Zellen); dagegen bei NME eine mononukleäre Pleozytose. Eine unauffällige Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit schliesst jedoch das Vorliegen dieser Erkrankungen nicht aus.

Findet man bei der Untersuchung neoplastische Zellen oder Erreger, lassen sich damit diese als Ursachen beweisen. Das ist allerdings sehr selten der Fall. Mögliche Infektionen können durch Antikörperbestimmungen, immunhistochemische Un-

tersuchungen oder PCR in der Gehirn-Rückenmark-Flüssigkeit nachgewiesen werden. Leider ist es sehr häufig nicht möglich, anhand von MRT und Liquoruntersuchungen Neoplasien, Infarkte oder Infektionen vollständig auszuschliessen und die definitive Diagnose GME oder NME zu stellen. Es besteht je nach Lokalisation der Läsion die Möglichkeit einer Biopsieentnahme. Eine anschliessende pathohistologische Untersuchung ist der Gold-Standard in der Diagnostik dieser Erkrankungen. Oft scheut man sich vor diesem Schritt, auf der anderen Seite ist es extrem wichtig zu wissen, welche Erkrankung vorliegt, um im Anschluss den richtigen therapeutischen Weg zu wählen. Inzwischen sind minimal invasive stereotaktische Biopsieentnahmesysteme zunehmend im Einsatz.

Therapie mit Immunsuppressiva

Da man davon ausgeht, dass bei GME und NE ursächlich am ehesten ein immunbedingtes Geschehen zugrunde liegt, behandelt man diese immunsuppressiv. Verschiedene Therapieprotokolle wurden dazu

bereits veröffentlicht. Während man anfangs die Patienten mit einer Monotherapie Prednisolon behandelte, versucht man inzwischen durch Kombinationstherapien oder anderen Immunsuppressiva allein, zum einen die Überlebenszeit der Patienten zu verlängern und zum anderen durch «Einsparung» von Prednisolon, auch dessen Nebenwirkungen zu minimieren. Kombinationspräparate sind unter anderem Cytarabin, Lomustin, Ciclosporin A, Procarbazin und Azathioprin. Welche der Therapieformen am besten geeignet ist, konnte bisher nicht gesichert festgestellt werden. Es wurden jeweils nur kleine Fallzahlen untersucht, und viele der Studien sind zusätzlich durch Fehlen des pathohistologischen Beweises der Erkrankung und dem Fehlen von Kontrollgruppen limitiert.

Sie sehen die Prognosen aus?

Die in der Literatur angegebenen Überlebenszeiten der Patienten sind relativ variabel, von wenigen Tagen bis hin zu mehreren Jahren. Beeinflussende Faktoren sind wahrscheinlich, ob es sich um GME oder NE handelt, sicherlich die Ausdehnung und

Lokalisation der Läsionen und letztlich natürlich die Bereitschaft der Besitzer, mit dem Tierarzt zusammenzuarbeiten.

Studie an der Universität Bern

Um eventuell eine bessere Aussage zur Wirksamkeit der verschiedenen Therapieprotokolle machen zu können, wurde an der Universität Bern mit Unterstützung der Albert-Heim-Stiftung eine Studie durchgeführt, an der sich ausserdem das «Royal Veterinary College» London, die Universität Gent, die Universität Leipzig, Universität Zürich, Universität Wroclaw und Universität Perugia beteiligten. Dabei wurden insgesamt 52 Gehirne von verstorbenen oder euthanasierten Hunden (21 GME und 31 NE) hinsichtlich der Gesamtzahl an Entzündungszellen im Gehirngewebe untersucht und ausserdem genauer geschaut, welche Entzündungszellen (T-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen) vorliegen. Die Hunde wurden in verschiedene Behandlungsgruppen unterteilt: 0 – nicht behandelt, 1 – mit Prednisolon allein, 2 – mit Prednisolon + Lomustin, und 3 – mit Prednisolon und Cytosin arabinoside.

Zusammenfassend kann man sagen, dass alle 3 Behandlungsprotokolle klar wirksam sind. Die Kombination von Lomustin mit Prednisolon scheint am effektivsten zu sein, sehr wahrscheinlich aufgrund des Effektes auf T-zellen. Allerdings sind Studien mit grösseren Fallzahlen nötig, um die Resultate dieser Studie zu überprüfen.



Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt die wissenschaftliche Forschung auf dem Gebiet der Kynologie. Sie leistet damit einen wesentlichen Beitrag zur Erhaltung und Förderung gesunder Rassehunde. Die Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Kynologischen Gesellschaft (SKG) und den Universitäten ermöglicht immer wieder die Erarbeitung von wichtigem Grundwissen für Züchterinnen und Züchter. Dazu trägt auch die kynologische Sammlung mit unter anderem über 2500 Hundeschädeln, Fellen und Skeletten bei. Informationen im Internet unter www.albert-heim-stiftung.ch.

Anzeige

Inserat
1/2 q
FÜLLER