Leptospiren können beim Schwimmen in kontaminierten Gewässern über Schleimhäute oder kleine Hautverletzungen in den Körper eindringen und eine Infektion auslösen.

© Can Stock Photo / Colecanstock

Wie entstehen Lungenblutungen bei Leptospirose?

Leptospirose ist eine häufige Erkrankung von Hunden in der Schweiz. Vielen Hunden kann mit intensiver Therapie geholfen werden. Eine besonders schwere Form der Leptospirose ist das leptospirale Lungenblutungssyndrom. Was wissen wir über die Entstehung dieser Erkrankung? Mit Hilfe der Albert Heim Stiftung konnten wir dieser Frage weiter nachgehen.

Prof. Dr. med. vet. Simone Schuller, Dr. med. vet. Thierry Francey, Dr. med. vet. Ariane Schweighauser

Leptospirose ist eine bakterielle Erkrankung, die durch Infektion mit Spiralbakterien der Gattung *Leptospira* ausgelöst wird. Auf Abbildung 1 sind Vertreter dieser Gruppe von Bakterien im elektronenmikroskopischen Bild dargestellt. Die Erkrankung kann sowohl Menschen als auch Tiere betreffen. Krankmachende Leptospiren werden von chronisch infizierten Tieren, häufig Nagetiere wie Ratten oder Mäuse, in grossen Mengen über den Urin ausgeschieden. Bei direktem Kontakt mit diesen sogenannten Reservewirten oder der durch sie kontaminierten Umgebung können Leptospiren über intakte Schleimhäute oder kleine Hautwunden in den Körper eindringen. Eine akute Infektion mit Leptospiren kann bei Mensch und Hund zu Gelbsucht, akutem Nierenversagen, Blutgerinnungsstörungen und schweren Lungenblutungen führen.

Obwohl sich in der Schweiz viele Menschen in der Natur aufhalten und in natürlichen Gewässern schwimmen, wird die Leptospirose beim Menschen hierzulande nur selten diagnostiziert. Anders ist die Situation beim Hund. In regenreichen Jahren wie 2021, infizieren sich viele Hunde mit Leptospiren. Besonders gefährdet sind dabei junge Hunde und solche, die nicht oder nur unvollständig gegen Leptospirose geimpft sind. Diese Hunde werden bei

ihrer Tierärztin vorgestellt, weil sie matt sind, nicht mehr fressen wollen, Fieber, Erbrechen oder Durchfall zeigen oder aufgrund eines akuten Nierenversagens auffällig viel oder nur noch wenig Urin produzieren. Manche Hunde entwickeln auch frühzeitig Atembeschwerden aufgrund von Blutungen in die Lunge. Diese schwere Form der Leptospirose, das sogenannte leptospirale Lungenblutungssyndrom, kann sehr schnell zum Tode führen.

Leptospirose ist behandelbar

Für solch schwer erkrankte Hunde ist eine intensive stationäre Behandlung notwendig. Viele der Krankheitsmanifestationen der Leptospirose beim Hund sind heute behandelbar. Leptospiren können mit Antibiotika abgetötet werden. Ein wichtiges Antibiotikum ist hier Doxycyclin. Gerinnungsstörungen können durch Plasma- oder Bluttransfusionen ausgeglichen werden, und viele der klinischen Zeichen wie Erbrechen und Übelkeit können mit symptomatischer Therapie verbessert werden. Die in den Organen entstandenen Schäden müssen allerdings selbst heilen. Da Leptospiren häufig die Nieren angreifen, die dann ihre normale Funktion für eine gewisse Zeit nicht mehr erfüllen können, hat sich die Hämodialyse für schwer erkrankte Hunde als Lebensretter erwiesen.

Für die schwerste Manifestation der Leptospirose, das leptospirale Lungenblutungssyndrom, gibt es allerdings bisher keine spezifische Behandlung, die allen Patienten gleichermassen hilft. Die Verabreichung von Sauerstoff über eine Nasensonde, die Kontrolle des Blutdrucks und eine vorsichtige Flüssigkeitstherapie sind Massnahmen, die sich bei der Behandlung des Lungenblutungssyndroms als nützlich erwiesen haben. Um spezifischere Therapien zu entwickeln, ist es notwendig, besser zu verstehen, welche Krankheitsmechanismen an der Entwicklung des Lungenblutungssyndroms beteiligt sind. Mit der Unterstützung der Forschungsförderung der Albert-Heim-Stiftung konnten wir Untersuchungen zur Pathogenese des Lungenblutungssyndroms bei Hunden mit Leptospirose durchführen.

Lungenveränderungen bei leptospiralem Lungenblutungssyndrom

Im Lungengewebe von Menschen und Labortieren mit Lungenblutungssyndrom sind viele der normalerweise luftgefüllten Lungenalveolen mit Blut gefüllt (Abbildung 2). Deshalb kann dort kein Gasaustausch mehr stattfinden. Davon abgesehen zeigt das Lungengewebe aber unter dem Lichtmikroskop keine ausgeprägte Schädigung oder Infiltration mit Entzündungszellen. Auch findet man nur selten intakte Leptospiren im Lungengewebe. Dennoch scheint die sogenannte Blut-Lungen-Schranke so stark gestört zu sein, dass Blut- oder Blutbestandteile von den Blutgefässen in die Lungenalveolen übertreten können.

Autoimmunität

Färbt man betroffenes Lungengewebe für Immunglobuline an, so findet man Ablagerungen von Immunglobulin (Ig) G und M in den Wänden der Alveolen, wie man es auch bei anderen autoimmunen Erkrankungen der Lunge wie z.B. dem Goodpasture Syndrom des Menschen findet. Diese Ablagerungen konnten wir auch in betroffenen Hundelungen nachweisen (Abbildung 3). Dies hat zu der Hypothese geführt, dass eine Fehlreaktion des Körpers auf die Infektion mit Leptospiren zu einem Angriff des Immunsystems auf Proteine im eigenen Lungengewebe führt. Dies könnte zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Lungenalveolen beitragen.

In vorgängigen Experimenten konnten wir mehrere Proteine identifizieren, an die Immunglobuline aus dem Blut infizierter Tiere bevorzugt binden, wie Fibulin-5, Vimentin und Calreticulin. Rekombinantes Fibulin und Calreticulin wurden dann mit Plasma von infizierten und nicht

Forschungsförderung

Die Albert-Heim-Stiftung fokussiert ihre Forschungsförderung auf kynologische Projekte. Diese können in die Bereiche Verhaltenslehre, Abstammung oder Rassenentwicklung gehören, veterinärmedizinische Fragestellungen betreffen, Grundlagen erarbeiten oder aktuelle Probleme aufgreifen.
Insgesamt geht es darum, neue Kenntnisse über den Haushund zu erarbeiten und dieses Wissen zugänglich zu machen.
Die Albert-Heim-Stiftung unterstützt Dissertationen, Diplomarbeiten und sonstige wissenschaftliche Projekte. Dabei leistet sie vor allem finanzielle Beiträge an Sach- und Materialkosten von Forschungsprojekten.
Mehr Informationen unter www.albert-heim-stiftung.ch

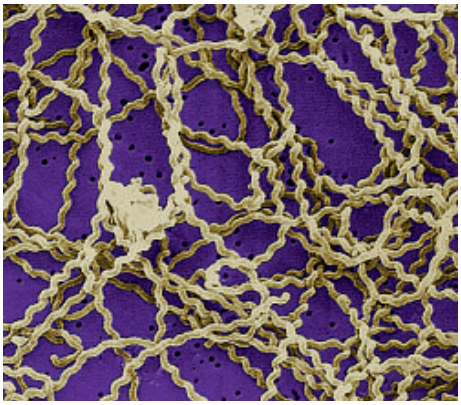


Abbildung 1: Dieses digital kolorierte, rasterelektronenmikroskopische (SEM) Bild zeigt eine Reihe von korkenzieherförmigen Leptospira sp. Bakterien auf einem 0,1-µm-Polycarbonatfilter. CDC/ Rob Weyant

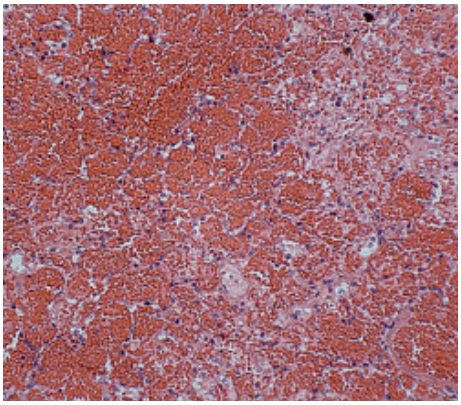


Abbildung 2: Lungengewebe von einem Hund mit leptospiralem Lungenblutungssyndrom. Die ansonsten mit Luft gefüllten Lungenbläschen sind mit Blut gefüllt (Färbung Haematoxylin und Eosin, Vergrösserung 200 X). zVg

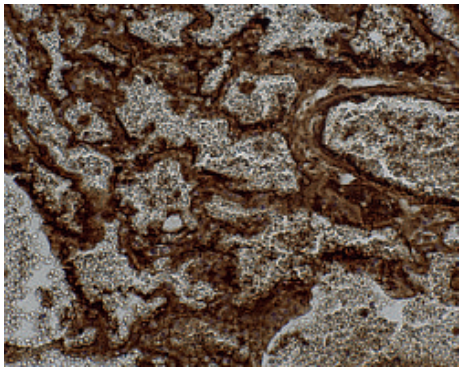


Abbildung 3: Lungengewebe von einem Hund mit leptospiralem Lungenblutungssyndrom. Die Wände der Lungenbläschen zeigen deutliche Ablagerungen von Immunglobulin G, was sich als braune Färbung darstellt (Immunhistochemie, Vergrösserung 200 X). zVg

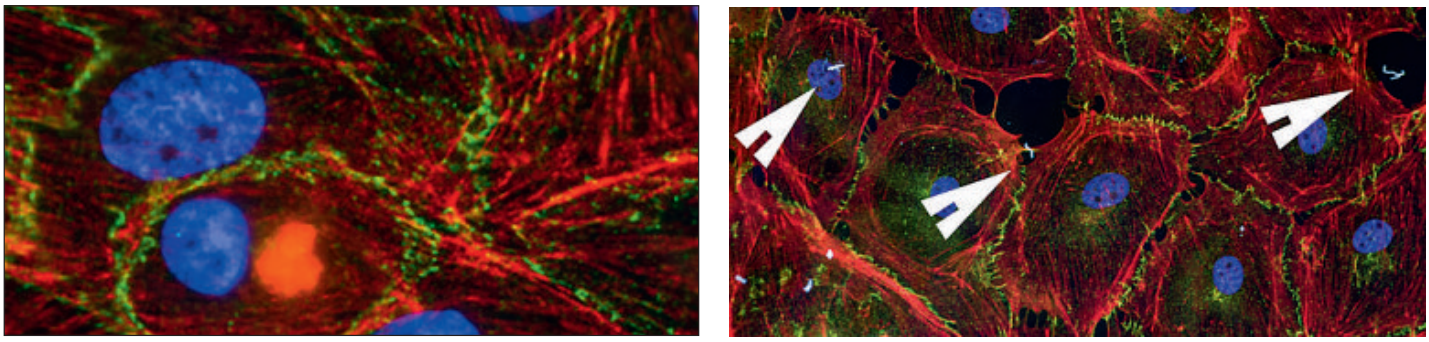


Abbildung 4 A+B: Endothelzellen wurden aus Schweineaorta isoliert und mit nicht pathogenen Leptospira biflexa serovar Patoc (A, links) oder pathogenen Leptospira interrogans serovar Copenhageni (B, rechts) inkubiert. Endothelzellen, die mit pathogenen Leptospiren inkubiert wurden, runden sich ab und Lücken entstehen zwischen den Zellen. Färbung Immunfluoreszenz, Vergrösserung 60 X. Dunkelblau: Zellkerne; Rot: F-Aktin; Grün: VE-Cadherin; Hellblau: pathogene Leptospiren. zVg

infizierten Hunden inkubiert. IgG und IgM aus dem Plasma von Hunden mit Lungenblutungen hatte keine höhere Bindungsaffinität zu diesen Proteinen als IgG und IgM von gesunden Hunden. Deshalb konnten diese Proteine nicht als Angriffspunkte einer Immunreaktion bestätigt werden. Dies schliesst allerdings eine autoimmune Reaktion als Mitverursacher der Lungenblutungen nicht aus.

Endothelzelldysfunktion

Eine weitere Hypothese basiert auf der Beobachtung, dass Zellen, die die Blutgefässe auskleiden, die sogenannten Endothelzellen, in Kultur bei Kontakt mit pathogenen Leptospiren ihren Zusammenhalt verlieren. Geschieht dies im lebenden Organismus, werden kleine Blutgefässe undicht und Blut kann austreten.

Um diese Hypothese weiter zu untersuchen, wurden Endothelzellen von Schweinen, Mäusen und Hunden im Labor angezüchtet und mit pathogenen Leptospiren inkubiert. Endothelzellen in Kontakt mit pathogenen Leptospiren rundeten sich ab und Lücken entstanden zwischen den Zellen (Abbildungen 4 A+B).

Um besser einzuschätzen, ob Endothelzellen auch im lebenden Patienten während einer Infektion mit *Leptospira* spp aktiviert und oder dysfunktional sind, wurden mehrere Biomarker im Blut von Hunden mit Leptospirose mit Blutungssyndrom gemessen. Diese Marker werden in höherem Masse in die Blutbahn freigesetzt, wenn Endothelzellen aktiviert sind. Dazu zählte lösliches interzelluläres Adhesionsmolekül 1 (siCAM-1) und vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF). Für die Messung eines weiteren Biomarkers, Angiopoietin-2, mussten wir vorab einen Test validieren.

Die drei Biomarker wurden bei vier Gruppen von Hunden gemessen: 1. Hunde mit Leptospirose und Lungenblutungen, 2. Hunde mit Leptospirose ohne Lungenblutungen, 3. Hunde mit Nierenversagen aufgrund anderer Erkrankungen und 4. gesunde Hunde.

Alle der Biomarker waren bei Hunden mit Leptospirose mit und ohne Lungenblutungen deutlich gegenüber den gesunden Hunden erhöht (Abbildung 5 A-C). Wenn Hunde mit Leptospirose bereits am ersten Tag ihrer Behandlung ein sehr hohes si-CAM-1 hatten, war das Risiko, Lungenblutungen zu entwickeln, besonders hoch. Eine Erhöhung der Endothelzellmarker war aber nicht spezifisch für Hunde mit Leptospirose, sondern trat auch bei Kontrollhunden mit akutem Nierenversagen aufgrund anderer Ursachen auf. Basierend auf diesen Ergebnissen können wir sagen, dass es bei Hunden mit Leptospirose zu einer Aktivierung von Endothelzellen kommt. Diese kann zu der Entwicklung von Lungenblutungen beitragen, ist aber nicht spezifisch für Leptospirose, sondern kann auch im Zusammenhang mit anderen Nierenerkrankungen entstehen.

Wie kann man das leptospirale Lungenblutungssyndrom therapieren

Obwohl wir in den letzten Jahren mehr über die Pathogenese des leptospiralen

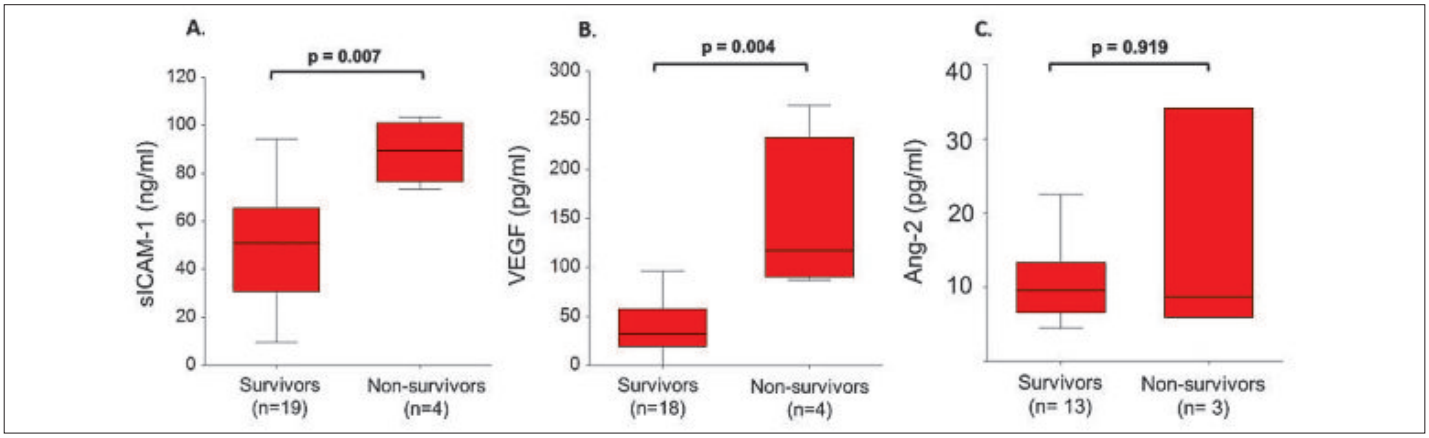
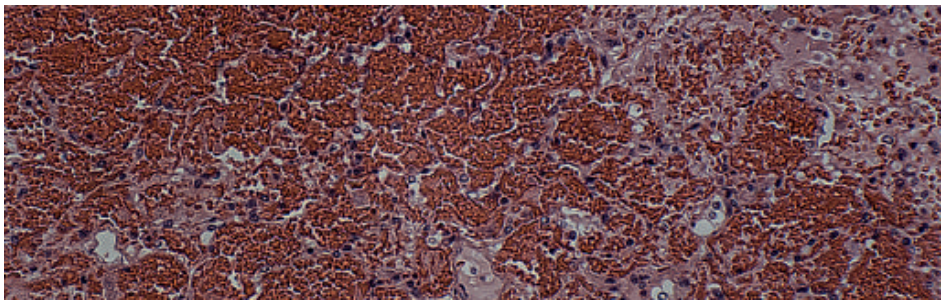


Abbildung 5 A-C: Tag Lösliches interzelluläres Adhäsionsmolekül 1 (A), Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (B) und Angiopoietin-2 (C) Blutkonzentration beim Überleben und nicht überlebende Hunde mit Leptospirose. Die mittleren Linien in den Kästen stellen den Median dar Werte, und die Ober- und Unterseite der Kästchen stellen das 75. bzw. 25. Perzentil dar. zVg

Lungenblutungssyndroms gelernt haben, gibt es im Moment noch keine spezifische Therapie, die nachweislich einen Behandlungserfolg bringt. Es fehlt an gut kontrollierten klinischen Studien. In der Humanmedizin werden aufgrund der möglichen autoimmunen Komponente immunmodulatorische Medikamente wie Methylprednisolon oder Dexamethason eingesetzt. Auch Medikamente wie Desmopressin und Tranexansäure, welche die Gerinnungsfunktion verbessern können, kommen zum Einsatz. Zudem können Patienten von einem therapeutischen Plasmaaustausch profitieren. Hierbei wird ein Teil des Blutplasmas mit dem Plasma eines gesunden Individuums ersetzt. Dadurch können Entzündungsmediatoren und potenziell autoreaktive Antikörper sowie bakterielle Toxine und Bilirubin im Blut reduziert werden. Der therapeutische Plasmaaustausch wird am Tierspital Bern auch beim Hund angewandt und kann subjektiv den Heilungsverlauf begünstigen.



Endothelzellmarker im Blut von gesunden Hunden, Hunden mit Leptospirose ohne Lungenblutungen (Lepto), Hunden mit leptospiralem Lungenblutungssyndrom (LPHS) und Hunden mit akutem Nierenversagen anderer Ursache (AKI). Lösliches interzelluläres Adhesionsmolekül 1 (siCAM-1; A), vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (VEGF; B) und Angiopoietin 2 (Ang-2; C) sind signifikant erhöht bei kranken im Gegensatz zu gesunden Hunden. Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen Erkrankungen. zVg

Vorbeugen ist besser als heilen

Trotz intensiver Behandlungsmethoden sterben jedes Jahr viele Hunde an Leptospirose. Dabei gibt es Impfstoffe, die einer Infektion in vielen Fällen vorbeugen könnten. Diese enthalten abgetötete Leptospiren aus verschiedenen Serogruppen. Da sich Hunde in der Schweiz häufig mit Leptospiren aus der Serogruppe Australis infizieren, ist es wichtig, dass diese Serogruppe im Impfstoff enthalten ist. Der Impfstoff bietet nur einen Impfschutz für 12 Monate, d.h. nach einer Grundimmunisierung muss die Impfung zwingend jedes Jahr aufgefrischt werden. Nur so kann ein guter Impfschutz gewährleistet werden.

Fazit

Leptospirose bleibt eine wichtige Erkrankung bei Mensch und Tier. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Pathogenese des leptospiralen Lungenblutungssyndroms weiter aufzudecken und die Behandlungsmethoden weiter zu verbessern.

Weiterführende Literatur

1. Major A, Schweighauser A, Francey T. Increasing incidence of canine leptospirosis in Switzerland. 2014;11(7):7242-7260. doi:10.3390/ijerph110707 242
2. Schuller S, Callanan JJ, Worrall S, et al. Immunohistochemical detection of IgM and IgG in lung tissue of dogs with leptospiral pulmonary haemorrhage syndrome (LPHS). Comp Immunol Microbiol Infect Dis. 2015;40:47-53.
3. König ML, Lettry SC, Marti E, et al. Validation of a human angiopoietin-2 ELISA for measurement of angiopoietin-2 concentrations in canine plasma samples and supernatant of primary canine aortic endothelial cell cultures. Am J Vet Res. 2018;79(8):803-810. doi:10.2460/ajvr.79.8.803
4. Sonderegger F, Nentwig A, Schweighauser A, et al. Association of markers of endothelial activation and dysfunction with occurrence and outcome of pulmonary hemorrhage in dogs with leptospirosis. J Vet Intern Med. 2021;n/a(n/a). doi:https://doi.org/10.1111/jvim.16 163
5. Francey T, Schweighauser A, Reber A, Schuller S. Evaluation of changes in the epidemiology of leptospirosis in dogs after introduction of a quadrivalent antileptospiral vaccine in a highly endemic area. J Vet Intern Med. 2020;34(6):2405-2417. doi:10.1111/jvim.15 947

Anzeige

– Familienanschluss
– Tagesweise, übers Wochenende oder für Ferienaufenthalte, 7 Tage die Woche
– Professionelles Personal
– 1400 m² Spielwiese mit Pool
– Soziale Förderung in der Gruppe
– Liebevoll eingerichtete Zimmer mit erhöhten Liegeflächen und Rückzugsmöglichkeiten

Tane's Petsitting
Der Hundehort im Bauernhaus

Tanja Geissbühler
Talstrasse 11
3174 Thörishaus
031 842 00 04
079 581 12 68

ANiFiT – gesunde Nahrung für Hunde & Katzen

tane.petsitting@bluewin.ch
www.tane-petsitting.com