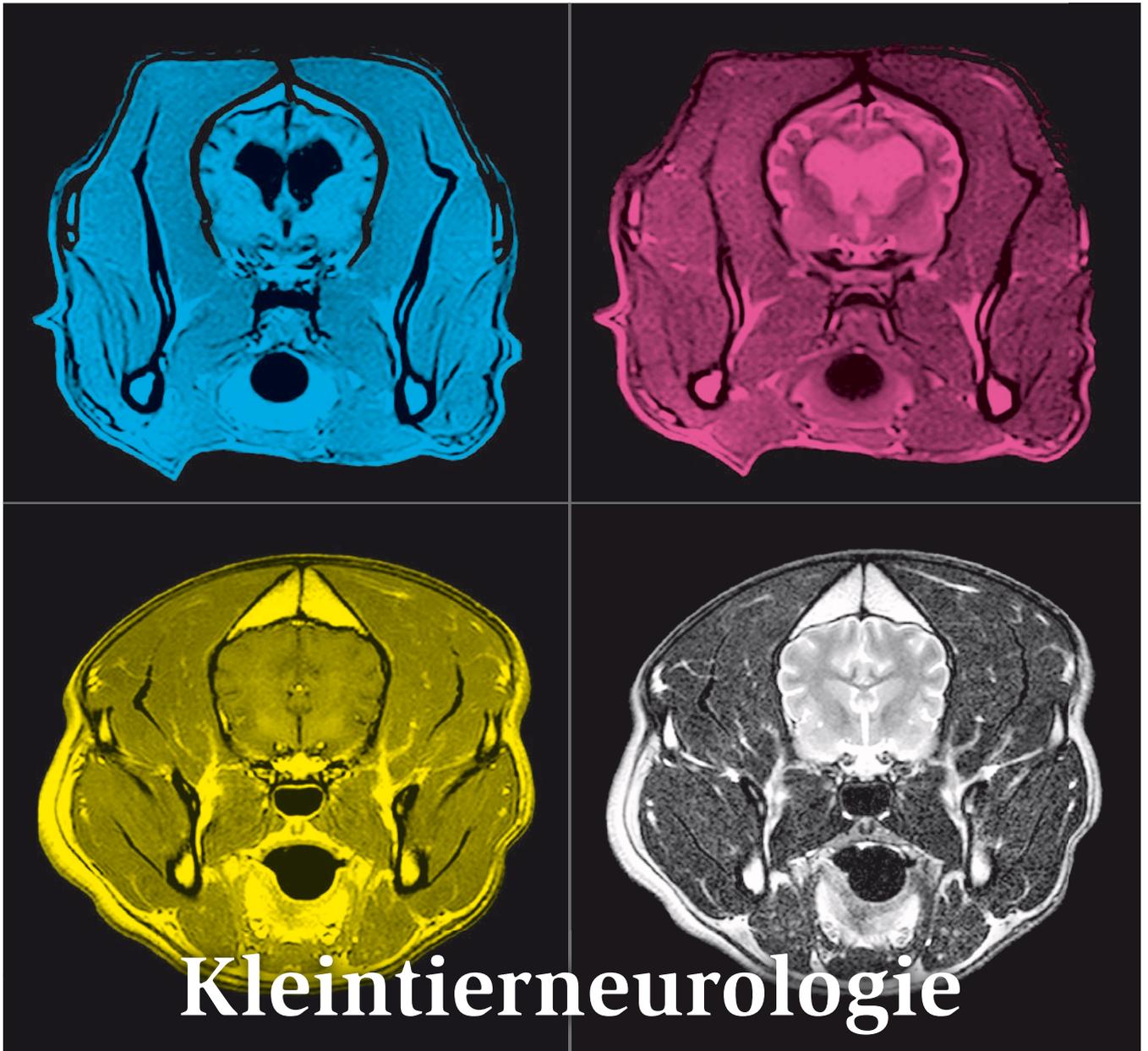


f VETERINARY focus

#24.2
2014 - \$10/10€

Internationale Publikationen für den Kleintierpraktiker



Intrakranielle Tumore bei Hunden • Die Katze mit Kreisbewegungen • Störungen des Vestibularsystems bei Hunden • Deskriptive Epidemiologie idiopathischer Anfälle bei Hunden • Erworbene metabolische Encephalopathien beim Hund • Lysosomale Speicherkrankheiten bei Hunden • Das kognitive Dysfunktionssyndrom bei der Katze • Nervenschäden und Schmerzen

INTENSIV ERNÄHRUNG



Die enterale Ernährung beeinflusst den Heilungserfolg und Therapieverlauf von Intensivpatienten oft entscheidend.

- Die spezielle Textur von RECOVERY, sowie der Instant-Nahrungen sind hervorragend auch zur Sondenfütterung geeignet.
- Die jeweils hohe Energiedichte dient einer adäquaten Versorgung, insbesondere bei inappetenten und geschwächten Tieren.
- Die patentierte Antioxidanzienkombination (Vitamin C und E, Taurin, Lutein) unterstützt das Immunsystem.
- Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust von Intensivpatienten wird durch die hohe Akzeptanz der Nahrung entgegengewirkt.

BESTELLSERVICE: TEL. 0221 - 937060-610 · FAX 0221 - 937060-810

Nutzen Sie die Einkaufsvorteile im Royal Canin Online-Shop für Tierarztpraxen.
Detaillierte Informationen erhalten Sie von Ihrem Kundenberater bzw. im Internet.



02 Intrakranielle Tumore bei Hunden

Peter Dickinson

11 Persönliche Empfehlungen... Die Katze mit Kreisbewegungen

Alberto Cauduro und Paolo Favole

18 Störungen des Vestibularsystems bei Hunden

Thomas Flegel

25 Deskriptive Epidemiologie idiopathischer Anfälle bei Hunden

Sharon Grayzel und Sandi Lefebvre

28 Erworbene metabolische Encephalopathien beim Hund

John Rossmeisl Jr.

36 Lysosomale Speicherkrankheiten bei Hunden

Sofía Cerda-Gonzalez

42 Das kognitive Dysfunktionssyndrom bei der Katze

Christos Karagiannis und Daniel Mills

48 Veterinary Focus-Guide... Nervenschäden und Schmerzen

Mark Epstein



„Ich denke, also bin ich“ schrieb René Descartes im Jahr 1637, und während der französische Philosoph diesen berühmten Satz als schlagendes Argument für seine Überzeugung sah, dass die Grundvoraussetzung für das Denken ist, dass man existiert, können wir darüber hinaus argumentieren, dass das Denken auch ein funktionierendes (und in der Tat hoch kompliziertes) Nervensystem voraussetzt – eine Tatsache, die

Descartes offenbar als gegeben betrachtete. Ohne Zweifel ist das Nervensystem das komplexeste Organ des Körpers. Das Gehirn des Menschen enthält etwa einhundert Milliarden Nervenzellen und einhundert Billionen Synapsen. Das sind Zahlen, die wir mit unserem normalen Verstand schlicht und ergreifend nicht fassen können, und dennoch lesen wir dieses Journal ohne aufzuhören, darüber nachzudenken, wie unglaublich es doch ist, dass wir dazu tatsächlich in der Lage sind. Und da das Nervensystem zweifellos die alles überspannende Kontrollinstanz ist, die sämtliche willkürliche und unwillkürliche Aktivitäten koordiniert, kann kein Tier effektiv funktionieren, wenn dieses System nicht richtig arbeitet. Wir können natürlich nicht wissen, ob unsere Haustiere zu so etwas wie philosophischen Grübeleien in der Lage sind, sicherlich sind sie aber fähig zu rationalem Denken, Verhalten und Tun, und praktische Tierärzte sind sich der Probleme nur allzu bewusst, die entstehen, wenn in diesem Zusammenhang etwas schief geht.

Dennoch haben wir es in der Neurologie mit einem gewissen Paradoxon zu tun: In der Regel sind wir uns gar nicht bewusst oder ignorieren, welche komplexen Prozesse auf zellulärer und molekularer Ebene ablaufen müssen, um eine so „einfache“ Tätigkeit wie das Geradeauslaufen auszuführen, und dennoch betrachten wir die Neurologie gern als die schwierigste aller veterinärmedizinischen Disziplinen. Allzu oft haben wir vielleicht sogar eine Art von mentaler Blockade, wenn wir uns mit einer neurologischen Erkrankung konfrontiert sehen, und gehen intuitiv davon aus, dass Diagnose und Behandlung sehr schwierig sein müssen. Es ist also eine große Herausforderung, die enorme Komplexität dieses Systems besser verstehen zu wollen. Aus der nahezu unendlichen Zahl möglicher Themen möchten wir auf den folgenden Seiten eine kleine, gezielte Auswahl neurologischer Probleme vorstellen. Damit wollen wir unsere Leser zum einen weiterbilden, aber auch ihre bisherigen Anschauungen hinterfragen und sie – natürlich – zum Nachdenken bringen.

Ewan McNeill - Chefredakteur

Redaktioneller Beiräte

- Franziska Conrad, DVM, Scientific Communications, Royal Canin, Deutschland
- Craig Datz, DVM, Dipl. ACVN, Nutrition and Scientific Affairs Manager, Royal Canin, USA
- Pauline Devlin, BSc, PhD, Scientific Communications and External Affairs, Royal Canin, UK
- Maria Elena Fernández, DVM, Costa Rica
- Joanna Gale, BVetMed, CertLAS, MRCVS, Science and Technical Communications Manager, WALTHAM Centre for Pet Nutrition, UK
- Giulio Giannotti, BSc, Product Manager, Royal Canin, Italien
- Hervé Marc, Global Corporate Affairs Manager, Royal Canin, Frankreich
- Philippe Marriquet, DVM, Dipl. ESSEC, Veterinary Communication Manager, Royal Canin, Frankreich

- Claudia Palmeiro, DVM, Scientific Communication Manager, Royal Canin, Portugal
- Yann Quéau, DVM, Dipl. ACVN, Research Nutritionist, Royal Canin, Frankreich

Redaktionelle Kontrolle Fremdsprachen

- Elisabeth Landes, DVM (Deutsch)
- Noemi Del Castillo, PhD (Spanisch)
- Giulio Giannotti, BSc (Italienisch)
- Matthias Ma, DVM (Chinesisch)
- Yoshiko Nakamura, DVM (Japanisch)
- Boris Shulyak, PhD (Russisch)

Übersetzer: Clemens Schickling (Dr. med. vet.)

Mitherausgeber: Buena Media Plus

CEO: Bernardo Gallitelli

Anschrift: 85, avenue Pierre Grenier
92100 Boulogne - Frankreich

Telefon: +33 (0) 1 72 44 62 00

Herausgeber

- Ewan McNeill, BVMS, Cert VR, MRCVS

Redaktionssekretariat

- Laurent Cathalan
lcathalan@buena-media.fr

Gestaltung

- Pierre Ménard

Druck in der EU

ISSN 0965-4593

Auflage: 70 000

Hinterlegung der Pflichtexemplare: Juni 2014

Titelseite: Abbildungen John Rossmeisl Jr.

Diese Ausgabe des *Veterinary Focus* erscheint in folgenden Sprachen: Englisch, Französisch, Deutsch, Chinesisch, Italienisch, Polnisch, Spanisch, Japanisch und Russisch.

Die Zulassungsbestimmungen für Medikamente zum Einsatz bei Kleintieren sind weltweit sehr unterschiedlich. Liegt keine spezifische Zulassung vor, sollten vor der Anwendung eines solchen Medikamentes entsprechende Warnhinweise gegeben werden.



Intrakranielle Tumore bei Hunden



■ **Peter Dickinson, BVSc, PhD, Dipl. ACVIM (Neurology)**
University of California, Davis (UCD) School of Veterinary Medicine, USA

Professor Dickinson schloss sein Studium 1989 an der University of Liverpool ab und arbeitete anschließend einige Jahre in der allgemeinen Gemischtpraxis, bevor er ein zweijähriges Internship im Bereich Chirurgie/Anästhesie an der University of Glasgow absolvierte. Nach seiner Promotion (PhD) im Bereich Developmental Neuroscience an der University of Glasgow absolvierte er eine Residency in den Bereichen Neurologie und Neurochirurgie an der University of California in Davis (UCD), USA. Im Jahr 2000 erhielt Dr. Dickinson das Diplom des ACVIM. Gegenwärtig ist er Professor für Neurologie und Neurochirurgie und Leiter des Petersen Brain Tumor Laboratory an der UCD. Seine wissenschaftlichen Schwerpunkte liegen im Bereich der Neuroonkologie und umfassen die molekulargenetische Charakterisierung primärer Hirntumore bei Hunden und die Entwicklung neuartiger translationaler Therapien für Hirntumore.

■ Einleitung

Intrakranielle Neoplasien sind eine wichtige Morbiditäts- und Mortalitätsursache bei Kleintieren, und hier in erster Linie bei Hunden. Die zunehmende Verfügbarkeit hochentwickelter bildgebender Verfahren und hoch spezialisierten chirurgischen Equipments eröffnet zusammen mit dem wachsenden Verständnis der grundlegenden Biologie dieser Tumore neue Wege für eine signifikante Verbesserung der medizinischen Versorgung betroffener Patienten. Dieser Artikel liefert einen Überblick über klinische, diagnostische und therapeutische

Aspekte intrakranieller Tumore bei Hunden und gibt eine kurze Einführung in neue Bereiche der Forschung und neuartige Therapien, die gegenwärtig im Rahmen klinischer Studien evaluiert werden.

■ Inzidenz intrakranieller Tumore

Genauere Daten zur tatsächlichen Inzidenz von Hirntumoren bei Hunden beschränken sich weitgehend auf Studien aus den 1960er und 1970er Jahren in Nordkalifornien, die eine Inzidenz sämtlicher Tumore des Nervensystems mit 14,5 Fällen pro 100 000 Hunde angeben (1). Ähnliche Daten kennen wir aus der Humanmedizin, wo die Inzidenz primärer ZNS-Tumore mit 20,59 Fällen pro 100 000 Menschen in den USA angegeben wird (2). Einen genaueren Vergleich lassen Sektionsdaten zu, denen zufolge intrakranielle Tumore/Tumore des Nervensystems bei etwa 2-4,5% aller untersuchten Hunde beschrieben werden, verglichen mit ca. 2% aller humanen Patienten (3,4). Allgemein klassifiziert werden intrakranielle Neoplasien als primäre Tumore (**Abbildung 1**) mit Ursprung im Schädelinneren und als sekundäre Tumore, die das Schädelinnere invadieren oder aus weiter entfernt gelegenen Lokalisationen in das Schädelinnere hinein metastasieren. Sekundäre Neoplasien haben einen Anteil von etwa 50% an allen intrakraniellen Tumoren, wobei Hämangiosarkome, Hypophysentumore, Lymphome, metastatische Karzinome, nasale Tumore und histiozytäre Sarkome am häufigsten festgestellt werden (5). Zu einem gewissen Grad variiert die Häufigkeit spezifischer primärer Hirntumortypen zwischen verschiedenen Studien, im Allgemeinen machen Meningiome aber etwa 50% aller primären Tumore aus, während Gliome und Tumore des Plexus choroideus am zweithäufigsten vorkommen (6). Die meisten intrakraniellen Tumore treten bei älteren (> 5 Jahre) adulten Hunden auf, wobei das mediane Alter für Meningiome Berichten zufolge bei 10-11 Jahren, für Gliome bei 8 Jahren und für Choroidalplexustumore bei 5-6 Jahren liegt (3,6-8). Gelegentlich werden primäre Tumore, insbesondere Gliome, aber auch bei jüngeren Hunden festgestellt. Eine signifikante geschlechtsspezifische Prädisposition wird nicht

KERNAUSSAGEN

- Primäre intrakranielle Tumore sind bei bestimmten Hunderassen wie Boxer, Bulldoggen, Boston Terrier und Golden Retriever überrepräsentiert.
- Ein umfassender diagnostischer Plan ist wichtig, wenn der Verdacht einer intrakraniellen Neoplasie besteht, da sekundäre intrakranielle Tumore und zusätzliche unabhängige Neoplasien häufig vorkommen.
- Fortschrittliche bildgebende Verfahren sind der Grundpfeiler der Diagnose, sie können die Histopathologie, insbesondere im Hinblick auf eine optimale therapeutische Planung, aber nicht ersetzen.
- Die palliative Therapie kann kurzfristig (Wochen bis einige Monate) für eine gute Lebensqualität sorgen.
- Die bildgebende Diagnostik, Biopsien und endgültige Therapien sind zwar sehr kostspielig, sie können aber zu verlängerten Überlebenszeiten von bis zu einem oder mehreren Jahren führen, insbesondere bei rostrotentoriellen Tumoren.
- Die molekulargenetische Forschung führt über selektive Zuchtprogramme und gezielte Therapien zu einer Abnahme der Inzidenz intrakranieller Tumore und einer Verbesserung der Outcomes.

beschrieben, vermutet wird aber, dass Hirntumore im Allgemeinen bei größeren Rassen überrepräsentiert sind. Untersuchungen zufolge kommen Meningiome bei Golden Retrievern, Boxern und Zwergschnauzern häufiger vor, während Gliome bei brachyzephalen Rassen (Boxer, Boston Terrier und Bulldoggen) und Choroidalplexustumore bei Golden Retrievern überrepräsentiert sind (3,6-8). Spezifische genetische Faktoren einer rassespezifischen Prädisposition konnten bislang zwar noch nicht endgültig identifiziert werden, Brachyzephalie wird jedoch vorläufig mit den SMOC-2- und Thrombospondin-2-Genen auf dem caninen Chromosom 1 in Verbindung gebracht, und eine Komponente der Gliomempfindlichkeit wurde vorläufig in einer Region des caninen Chromosoms 26 gemappt (9).

■ Klinische Symptome

Die klinischen Symptome sind in erster Linie abhängig von der neuroanatomischen Lokalisation des Tumors und von potenziellen sekundären Folgen wie Hydrocephalus (Verschlusshydrocephalus: Folge einer Abflussstörung des Liquors), peritumorales Ödem, Hämorrhagie, Gefäßobstruktion und Erhöhung des intrakraniellen Drucks. Erhöhter intrakranieller Druck kann zu globaleren Symptomen einer cerebralen Dysfunktion oder Hirnstammdysfunktion führen oder Symptome aufgrund einer Herniation (Verschiebung und Einklemmung) von ZNS-Gewebe infolge des gesteigerten intrakraniellen Drucks hervorrufen. Betroffene Hunde zeigen also keine spezifischen neurologischen Symptome für Tumore, sondern eher unspezifische Symptome, die auch für jede andere neurologische Erkrankung sprechen könnten.

Da die Mehrzahl aller intrakraniellen Tumore supratentoriell lokalisiert ist und das Vorderhirn betrifft (Cerebrum und Thalamus), sind die bei betroffenen Patienten am häufigsten zu beobachtenden klinischen Symptome auf Schädigungen dieser Regionen zurückzuführen: Anfälle, Veränderungen der mentalen Aktivität, Kreisbewegungen, kompulsives Verhalten, Kopfpresen, Haltungs- und Stellungsdefizite sowie Sehstörungen. Tumore der infratentoriellen Strukturen (Cerebellum und caudaler Hirnstamm) führen dagegen eher zu Ataxie, Parese und spezifischen vestibulären Symptomen, wie zum Beispiel Kopfschiefhaltung und Nystagmus (5,6,10). Offensichtlicher cervicaler Schmerz wird bei intrakraniellen Erkrankungen als zusätzliches klinisches Symptom beschrieben und sollte in diesen Fällen nicht übersehen werden (5).

■ Diagnose

Die endgültige Diagnose einer intrakraniellen Neoplasie basiert auf der histopathologischen Beurteilung von auf chirurgischem Wege oder mittels Biopsie gewonnenen Gewebeprobe. In wenigen der Fälle können neoplastische Zellen aber auch bei der Analyse von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) identifiziert werden, meist bei Patienten mit spezifischen Neoplasien wie Choroidalplexustumoren, Lymphomen oder histiozytären Sarkomen (6,8). Zahlreiche Aspekte

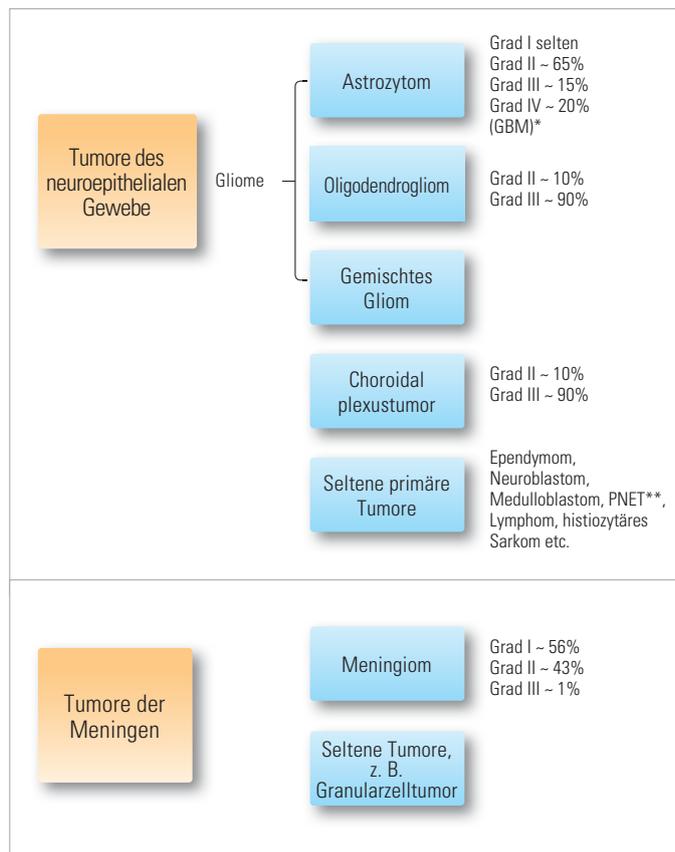
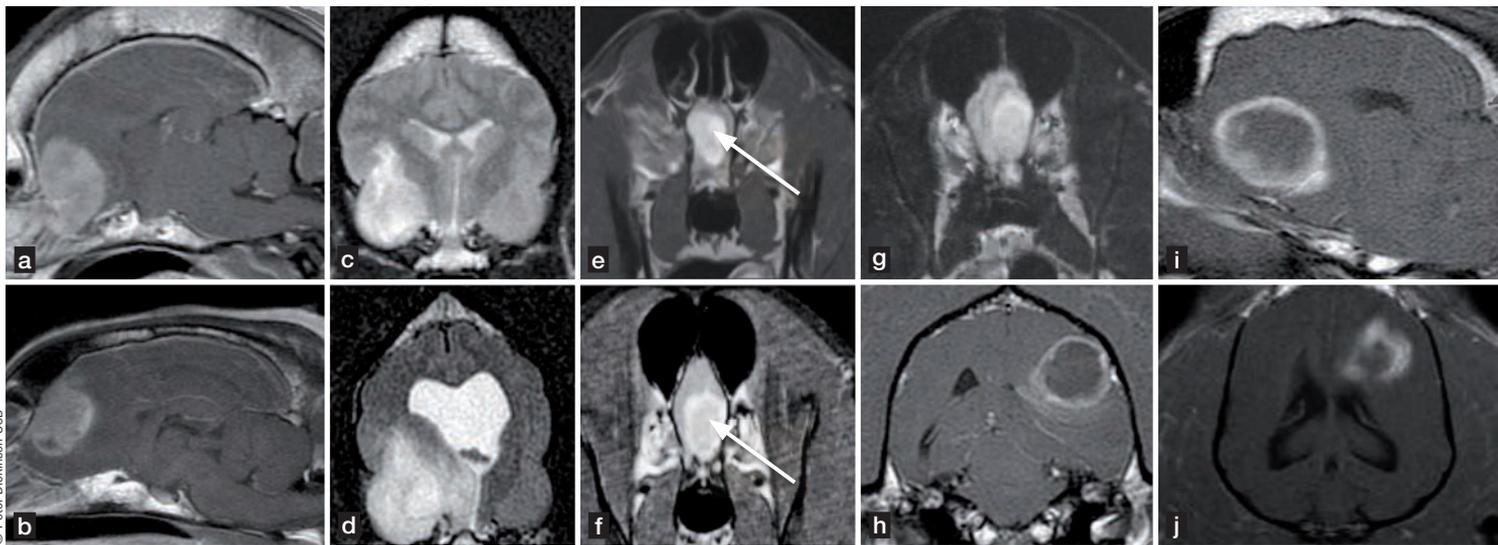


Abbildung 1. Klassifikation der häufigsten primären intrakraniellen Tumore beim Hund. Die Inzidenz der Tumorgade basiert auf Daten aus dem Institut des Autors.

* GBM = Glioblastoma multiforme

** PNET = primitive neuroectodermal tumor

der Diagnose und der Behandlung intrakranieller Tumore sind mit hohen Kosten verbunden. Viele Tierärzte stellen deshalb oft vorläufige Diagnosen spezifischer intrakranieller Tumortypen allein auf der Grundlage von Befunden der Computertomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) und entwickeln anhand dieser Daten auch einen Behandlungsplan. Die Besitzer betroffener Tiere müssen sich jedoch unbedingt über die mit dieser kostengünstigeren Vorgehensweise ohne histopathologische Absicherung verbundenen potenziellen Fallstricke im Klaren sein. Viele retrospektive bildgebende Untersuchungen zeigen zwar, dass diese diagnostische Strategie eine hohe Sensitivität und sogar Spezifität bei der Klassifizierung von Tumortypen haben kann, die prospektive praktische Umsetzung bei individuellen Tieren erweist sich jedoch als eine sehr viel größere Herausforderung. In der Bildgebung können zahlreiche Tumortypen und sogar nicht-neoplastische Krankheitsprozesse sehr ähnliche Befunde aufweisen. Optimale therapeutische Pläne hängen jedoch von einer möglichst genauen Kenntnis des Tumortyps und des Tumorgades ab (**Abbildung 2**). Der Besitzer muss in jedem Fall über die Gefahr ungeeigneter oder unwirksamer Behandlungen im Falle falsch diagnostizierter Veränderungen informiert



© Peter Dickinson UCSD

Abbildung 2. Grenzen der bildgebenden Diagnostik. Beispiele für Raumforderungen mit erheblich differierender histologischer Diagnose, aber ähnlichen typischen MRT-Befunden.

(a,b) Diese T1-gewichteten, sagittalen Post-Kontrast-Aufnahmen zeigen einheitlich kontrastverstärkte extraaxiale Zubildungen, die den *Bulbus olfactorius/Lobus frontalis* einbeziehen. (a) Primäres histiozytäres ZNS-Sarkom, (b) Meningotheliales Meningiom I. Grades. Histiozytäre Sarkome haben eine deutlich schlechtere Prognose und sprechen im Unterschied zu Meningiomen oft schlecht auf eine chirurgische Zytoreduktion und/oder Strahlentherapie an.

(c,d) T2-gewichtete, nicht-kontrastverstärkte, transversale Aufnahmen intraaxialer Läsionen, die den *Lobus piriformis/Lobus temporalis/Lobus piriformis* einbeziehen. (c) Fokales, nicht-infektiöses Entzündungsgeschehen, (d) Astrozytom II. Grades. *Lobus temporalis/Lobus piriformis* sind Prädilektionsstellen für diffuse Astrozytome niedrigen Grades.

(e,f,g) T1-gewichtete, sagittale Post-Kontrast-Aufnahmen von stark kontrastverstärkten Zubildungen im Bereich des *Bulbus olfactorius*. (e) Meningiom I. Grades, (f) Granulom infolge Fremdkörper (Pflanzenmaterial), (g) Metastatisches Karzinom.

(h,i,j) T1-gewichtete Post-Kontrast-Aufnahmen intraaxialer ringverstärkter Läsionen. (h) Solitäres metastatisches Hämangiosarkom, (i) Oligodendrogliom III. Grades, (j) Nicht-infektiöses fokales Entzündungsgeschehen.

Befunde der bildgebenden Diagnostik dienen insbesondere der Erstellung einer Verdachtsdiagnose und der therapeutischen Planung. Ihre Grenzen müssen jedoch erkannt und mit den Besitzern offen diskutiert werden. Therapeutische Empfehlungen, die ausschließlich auf der bildgebenden Diagnostik basieren, sind im Allgemeinen nur von begrenztem Wert.

werden. Diese Gefahr muss stets abgewogen werden gegen die Kosten, gegen die Risiken und gegen die Verfügbarkeit hochentwickelter und kostspieliger Verfahren für das Erreichen einer endgültigen Diagnose.

Wenn auf der Grundlage von Signalement, Vorbericht und neuroanatomischer Lokalisation eine intrakranielle Neoplasie als Differenzialdiagnose in Frage kommt, muss der diagnostische Plan stets eine breite minimale Datenbasis umfassen: Großes Blutbild, biochemisches Serumprofil, Harnanalyse, Thoraxröntgenaufnahmen und abdominale Ultraschalluntersuchung. Etwa 50% aller intrakraniellen Neoplasien können sekundärer Natur sein, und etwa 25% aller Hunde mit primärer intrakranieller Neoplasie weisen begleitend weitere Neoplasien ohne Zusammenhang mit dem Primärtumor im Hirn auf (5,6).

■ Hirnbiopsie

Im Idealfall sollte bei allen intrakraniellen Veränderungen vor Beginn der therapeutischen Planung zunächst eine histopathologische Diagnose gestellt werden. Die Kosten, die Verfügbarkeit und potenzielle unerwünschte Ereignisse der entsprechenden

Maßnahmen sind unter Praxisbedingungen jedoch durchaus ernst zu nehmende Überlegungen. Spezifische Indikationen für Hirnbiopsien sind:

- Läsionen mit atypischen Merkmalen in der bildgebenden Diagnostik.
- Läsionen, bei denen die Verdachtsdiagnose aus der bildgebenden Diagnostik nicht mit dem Signalement und dem Vorbericht übereinstimmt.
- Läsionen, bei denen die wichtigsten aufgrund der bildgebenden Diagnostik gestellten Differenzialdiagnosen durch sehr unterschiedliche Prognosen oder therapeutische Empfehlungen gekennzeichnet sind.
- Fälle, in denen eine endgültige histologische Diagnose und/oder molekulare bzw. genetische Klassifikation erforderlich ist, um eine gezielte Therapie einleiten zu können.

Die stereotaktische Hirnbiopsie ist das im Allgemeinen bevorzugte Verfahren, es sei denn, auf der Grundlage der bildgebenden Diagnostik wurde eine chirurgische Zytoreduktion der Läsion als primäre therapeutische Option festgelegt. Beschrieben wird eine Reihe von speziell konstruierten CT-basierten Biopsiesystemen (11,12), gegenwärtig ist aber nur ein kommerzielles MRT-System erhältlich (13). CT-gestützte Methoden ermöglichen in der Regel eine schnelle bildgebende Diagnostik und eine intraoperative Echtzeitbeurteilung, während

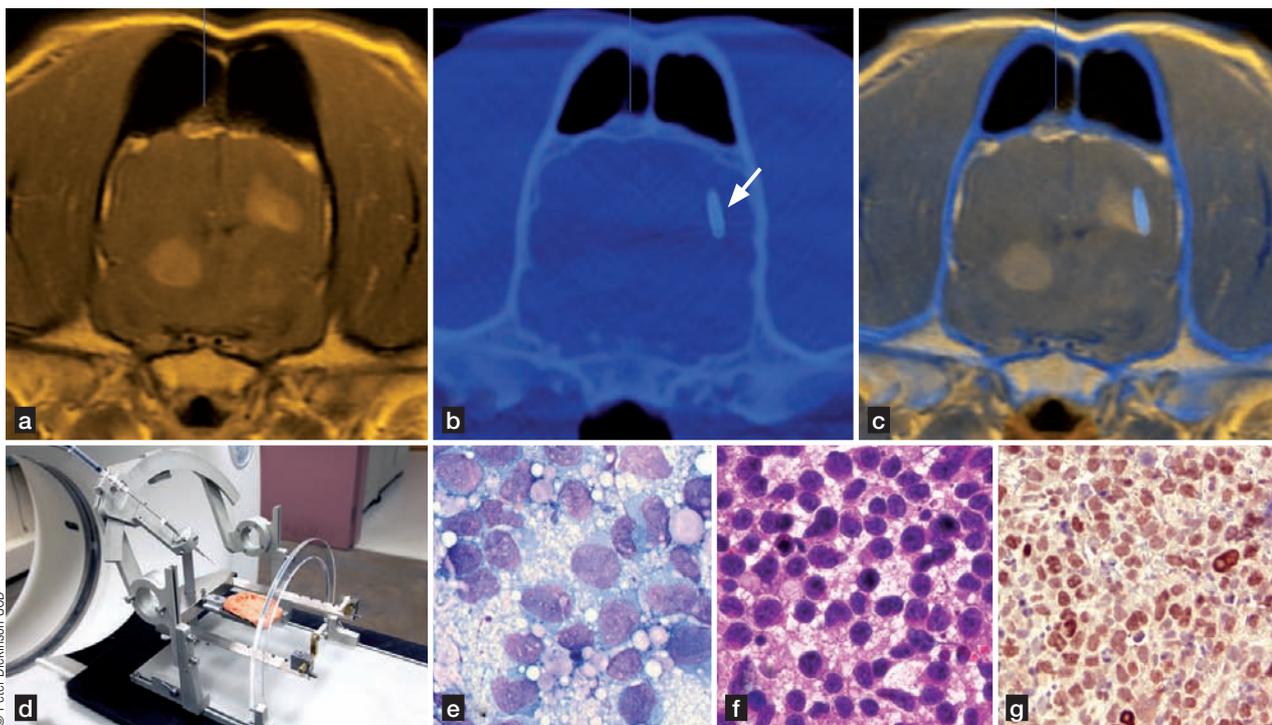


Abbildung 3. Verschiedene Aspekte der stereotaktischen Hirnbiopsie.

(a) Diese T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahme zeigt zwei intraaxiale, kontrastverstärkte Läsionen.

(b) Diese CT-Aufnahme während einer Biopsie zeigt die Biopsienadel (Pfeil). Die Läsionen sind in dieser Aufnahme nicht zu erkennen. **(c)** MRT/CT-Fusionsbilder ermöglichen eine genaue Bestimmung der bioptischen Trajektorien und eine Bestätigung des korrekten Sitzes der Nadel in Echtzeit.

(d) CT-gesteuertes Biopsiesystem. **(e, f)** Luftgetrocknete (Wright-Giemsa Färbung) und Alkohol-schnellfixierte (HE Färbung) Ausstriche während der Biopsie bestätigen die Gewinnung pathologischen Gewebes. Luftgetrocknete Ausstriche sind bei entzündlichen und infektiösen Veränderungen im Allgemeinen informativer bezüglich zellulärer Details. Alkoholfixiertes Gewebe liefert zusätzliche Details zur Gefäß- und Zellmorphologie. **(g)** Dieses in Paraffin eingebettete und mit CD79-Antikörper immungefärbte Gewebe bestätigt ein primäres ZNS-B-Zell-Lymphom.

MRT-Systeme eine bessere Auflösung parenchymatöser Läsionen ermöglichen, insbesondere, wenn keine Kontrastverstärkung vorhanden ist. Mit der Fusion von CT- und MRT-Bildern (Fusionsbildgebung) erhält man die Vorteile beider Verfahren (**Abbildung 3**).

In der Einrichtung des Autors liegen die Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Hirnbiopsien im Allgemeinen unter 5%, und die diagnostische Ausbeute liegt bei über 90%. Diese Parameter können jedoch von zahlreichen Aspekten beeinflusst werden. Morbiditätserhöhende Faktoren sind unter anderem ein schlechter neurologischer Status, ein unbehandeltes peritumorales Ödem, eine Biopsie von Hirnstammstrukturen oder infratentoriellen Strukturen, eine Beeinträchtigung ventrikulärer Strukturen, Blutungen und nicht zuletzt die Unerfahrenheit des Operators. Am höchsten ist die diagnostische Ausbeute bei neoplastischen Läsionen. Die endgültige Diagnose infektiöser/entzündlicher Erkrankungen kann sich dagegen aufgrund der relativ geringen Menge des bioptisch gewonnenen Gewebes als problematischer erweisen. Die intraoperative Beurteilung von Biopstaten (**Abbildung 3 e und 3 f**) unterstützt in ganz erheblichem Maße die Beantwortung der Frage, ob zusätzliches Gewebe entnommen werden muss, ob eine

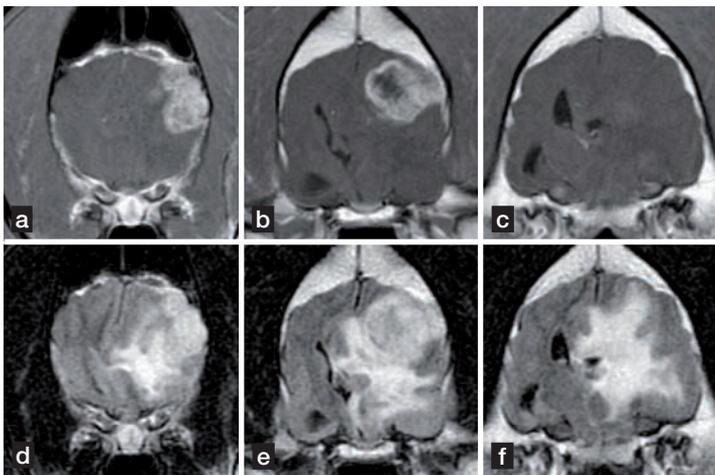
Repositionierung der Biopsienadel erforderlich ist oder ob weitere spezifische Maßnahmen (z. B. mikrobielle Kultur) angezeigt sind. Wichtig ist eine bildgebende Untersuchung aber auch im Anschluss an die Biopsie oder andere Eingriffe, um Blutungen auszuschließen. Mit Hilfe von CT-Systemen kann diese Nachkontrolle auf schnelle und effiziente Weise durchgeführt werden.

■ Behandlung

Die Standardbehandlungen für primäre intrakranielle Neoplasien werden in fünf Kategorien unterteilt:

- Palliative Therapie
- Chirurgische Zytoreduktion
- Chemotherapie
- Strahlentherapie
- Neuartige experimentelle Therapien

Evidenzbasierte Daten über intrakranielle Neoplasien bei Hunden liegen für die meisten Therapien und zahlreiche Tumortypen nur in begrenztem Maße vor. Dieser Mangel an Daten spiegelt unter anderem die hohen technischen Herausforderungen und die Kosten wider und darüber hinaus auch die allgemeine Überzeugung vieler



© Peter Dickinson UCD

Abbildung 4. Peritumorales vasogenes Ödem. Obere Reihe: Konsekutive, transversale T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahmen eines parietalen/frontalen Meningioms I. Grades. Untere Reihe: Konsekutive, korrespondierende, transversale FLAIR* MRT-Aufnahmen zeigen eine ausgeprägte Hyperintensität (Ödem) jenseits der Ränder des kontrastverstärkten Tumors. Die Lokalisation dieser Veränderungen überwiegend in der weißen Substanz spricht für ein vasogenes Ödem. Der Masseneffekt des Ödems, erkennbar anhand der Verdrängung des lateralen Ventrikels und der Verschiebung der *Falx cerebri* aus der Mittellinie, ist hochgradiger als der Masseneffekt des Tumors selbst. Eine dramatische Besserung der klinischen Symptome ist in diesem Fall nach Gabe von Corticosteroiden zu erwarten, da diese typischerweise zur Resolution der Mehrzahl vasogener Ödeme führen. * FLAIR = „fluid-attenuated inversion recovery“

Tierärzte, dass diese Tumore generell eine eher schlechte Prognose haben. In vielen Fällen liegt eine endgültige Diagnose nicht vor, und die praktische Überwachung des Fortschreitens solcher Tumore und des Outcomes erweist sich oft als große Herausforderung. Bei spezifischen Tumortypen und bei bestimmten Tumorklassifikationen kann aber durchaus eine gute Prognose bestehen, insbesondere mittelfristig. Hinzu kommt, dass weitere Fortschritte im Bereich der Standardtherapien, aber auch bei den neuartigen Therapieformen heute in zunehmendem Maße zu einer signifikanten Verbesserung des Outcomes bei diesen Patienten beitragen.

Palliative Therapie

Die primären Ziele der palliativen Therapie sind eine Reduzierung der effektiven Tumormasse und die Bekämpfung der mit der Tumorklassifikation zusammenhängenden sekundären klinischen Symptome. Peritumorale und intratumorale Ödeme infolge einer Freisetzung vasoaktiver Substanzen, wie z. B. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), und aberranter Tumorgefäße können das effektive Volumen intrakranieller Tumore dramatisch erhöhen und auf diesem Weg zu einer Erhöhung des intrakraniellen Drucks und einer Herniation von ZNS-Strukturen (**Abbildung 4**) führen. Corticosteroide in entzündungshemmender Dosierung können zu einer deutlichen Besserung klinischer Symptome beitragen, und zwar insbesondere in Fällen, in denen mit Hilfe hochentwickelter

Bildgebungsverfahren ein ausgeprägtes Ödem festgestellt werden konnte. Erhöhter intrakranieller Druck kann aber auch die Folge einer Abflussstörung der CSF aus den Ventrikeln und eines sekundären Hydrocephalus sein. In diesen Fällen können Corticosteroide die primäre Obstruktion lindern und die Bildung von CSF reduzieren. In hochgradigen Fällen kann das Legen eines intraventrikulären Shunts zu einer vorübergehenden Linderung der klinischen Symptome beitragen oder ein therapeutisches Fenster für eine endgültigere Therapie schaffen. Bei Patienten mit Tumoren im Bereich der Großhirnrinde (Cortex cerebri) treten oft Anfälle als primäres oder einziges klinisches Symptom auf. Antiepileptika können in diesen Fällen für längere Phasen einer akzeptablen Lebensqualität sorgen, insbesondere bei Patienten mit langsamer wachsenden, rostrotoriellen Neoplasien (14). Über die natürliche Progression spezifischer Tumortypen und Tumorgrade bei Hunden gibt es nur wenige Daten. Das Outcome unter palliativer Therapie wird oft durch sekundäre Aspekte wie die Kontrolle von Anfällen und eine bei Tierärzten und Besitzern oft allgemein negative Haltung zur Prognose von Hirntumoren beeinflusst. Die mediane Überlebenszeit wird im Allgemeinen als kurz beschrieben (1-10 Wochen nach Vorstellung zur Untersuchung [14]), bei vielen Tieren mit langsamer wachsenden Tumoren, insbesondere im Bereich des Cerebrums, können jedoch durchaus Überlebenszeiten von mehreren Monaten oder sogar Jahren erreicht werden.

Chirurgie

Die meisten Daten zur chirurgischen Behandlung primärer Hirntumoren bei Hunden gibt es zur Zytoreduktion von Meningiomen, was deren häufiges Vorkommen und ihre im Allgemeinen eher oberflächliche Lokalisation widerspiegelt. Daten über intraaxiale Tumore, wie zum Beispiel Gliome oder intraventrikuläre Neoplasien wie Choroidalplexustumore oder Ependymome, sind dagegen meist anekdotischer Natur, und in der Mehrzahl der veröffentlichten Berichte fehlen geeignete „unbehandelte“ Kontrollen. Dennoch scheint es einen Überlebensvorteil durch chirurgische Therapien zu geben (mit oder ohne Adjunktivtherapien), wobei einige Tiere nach entsprechenden operativen Eingriffen mehr als ein Jahr überleben (15). Insbesondere bei Meningiomen scheint die chirurgische Zytoreduktion einen Überlebensvorteil mit sich zu bringen, der im Laufe der Zeit zugenommen hat, da sich sowohl die Expertise als auch der Zugang zu fortschrittlichen chirurgischen Verfahren verbessert haben (**Abbildung 5**). Beschrieben wird eine mediane Überlebenszeit von etwa 4,5-7 Monaten nach Zytoreduktion als einzige Therapie bei Meningiomen (16). Anderen Berichten zufolge führt die Anwendung von Methoden wie der corticalen Resektion, Ultraschallaspiratoren und intraoperativer endoskopischer Techniken bei rostrotoriellen Meningiomen zu einer großen Bandbreite medialer Überlebenszeiten von 16, 41 bzw. 70 Monaten.

Die am häufigsten auf chirurgischem Weg behandelten sekundären Tumore sind Hypophysenmikroadenome, nasale Tumore, die sich

in das Schädelinnere ausdehnen, und Tumore des knöchernen Schädeldachs, wie zum Beispiel multilobuläre Knochentumore (MLTB). Spezifische Daten über Tumore mit intrakranieller Beteiligung fehlen oft, eine mikrochirurgische Hypophysektomie führt bei Hypophysentumoren jedoch nachweislich zu ähnlichen Outcomes wie die medikamentöse Behandlung, obgleich hierbei Einschränkungen bezüglich der Tumorgöße zu berücksichtigen sind. Unklar ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt, ob das Debulking, also partielle Geschwulstverkleinerung, bei einer neurologische Symptome hervorrufenden Untergruppe nasaler Tumore mit intrakranieller Ausdehnung das Gesamtüberleben im Vergleich zu nicht-chirurgischen Behandlungen verbessert. Die chirurgische Zytoreduktion multilobulärer Knochentumore (die oft von den *Ossa frontales* oder *Ossa occipitales* ausgehen) kann kurativ sein (selbst bei sehr großen Tumoren), wenn ausreichend weit im gesunden Gewebe liegende chirurgische Ränder erreicht werden.

Chemotherapie

Die vorhandenen Daten zur chemotherapeutischen Behandlung primärer oder sekundärer intrakranieller Neoplasien sind meist anekdotischer Natur oder stammen aus unzureichend kontrollierten Studien. Am häufigsten eingesetzt werden Wirkstoffe, die eine gute Fähigkeit zur Passage der Blut-Hirn-Schranke und der Blut-Liquor-Schranke nachgewiesen haben. Unter anderem sind dies die alkylierenden Substanzen CCNU/Lomustin und Temozolomid, der antimetabolische Wirkstoff Cytosin-arabosid und der Ribonukleotidreduktase-Hemmer Hydroxyharnstoff. Aber auch Corticosteroide können als chemotherapeutische Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Sie erreichen hohe Konzentrationen im ZNS und können bei Tumoren lymphatischen Ursprungs dramatische, wenn auch in der Regel nur kurzzeitige Effekte haben (**Abbildung 6**). Das Ansprechen von ZNS-Lymphomen auf chemotherapeutische Maßnahmen ist nur in geringem Maße dokumentiert und kann von einer minimalen Antwort bis hin zu einer länger anhaltenden Remission über mehrere Monate reichen. Bei humanen ZNS-Lymphomen ist Methotrexat der Grundpfeiler der Therapie, praktische Beschränkungen haben eine umfassende Evaluation dieser Substanz bei Hunden mit entsprechenden Neoplasien bislang jedoch verhindert. Allgemein anerkannt ist, dass eine Chemotherapie allein bei den meisten primären ZNS-Tumoren nur von begrenzter Wirksamkeit ist. Eine Studie mit 71 intrakraniellen Zubildungen ohne spezifische Diagnose unterstützt diese Annahme (17). Nach Analyse kontrollierter prospektiver Studien gilt es jedoch als wahrscheinlich, dass sich bestimmte Untergruppen von Tumortypen nach adäquater diagnostischer Klassifikation möglicherweise als geeignete Targets für ausgewählte chemotherapeutische Protokolle erweisen.

Strahlentherapie

Veröffentlichte Daten sind aufgrund von unterschiedlichen Behandlungsprotokollen und dem Fehlen geeigneter Kontrollpopulationen

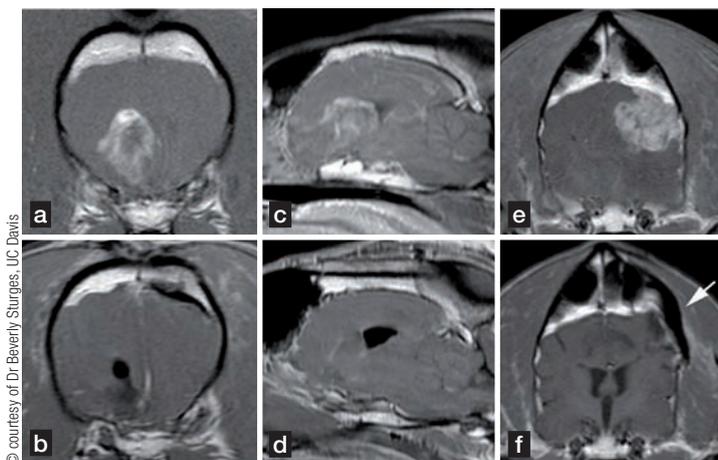
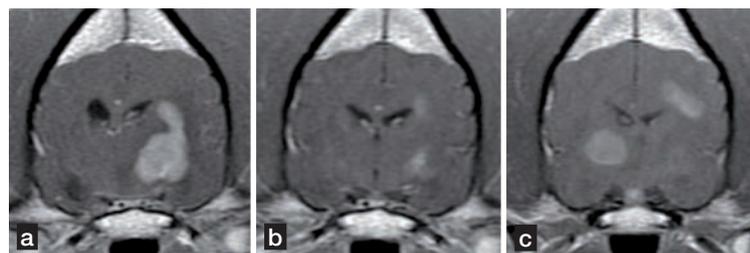


Abbildung 5. Chirurgische Zytoreduktion intrakranieller Tumore. **(a,b,c,d)** Transversale und sagittale T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahmen vor dem chirurgischen Eingriff **(a,c)** und unmittelbar *post operationem* **(b,d)** nach Zytoreduktion eines Oligodendroglioms III. Grades über einen transfrontalen chirurgischen Zugang. Mit dem geeigneten chirurgischen Equipment und der entsprechenden Erfahrung des Operateurs ist eine makroskopische Totalresektion intraaxialer Gliome durchführbar, und allein mit chirurgischer Behandlung sind Überlebenszeiten von einem Jahr und mehr möglich. Aufgrund der invasiven Natur dieser Tumore wird nach der Zytoreduktion im Allgemeinen jedoch eine adjunktive Strahlentherapie empfohlen. **(e,f)** Transversale T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahmen vor dem chirurgischen Eingriff **(e)** und unmittelbar *post operationem* **(f)** nach Zytoreduktion eines transitionalen Meningioms I. Grades über eine rostrotentorielle Craniotomie. Die resezierte *Dura* ist durch die *Fascia temporalis* ersetzt, und der Craniotomiedefekt wurde mit Methylmethacrylat-Knochenzement rekonstruiert (Pfeil). Nach erfolgreicher makroskopischer Totalresektion von Meningiomen in dieser Lokalisation sind Überlebenszeiten von mehreren Jahren möglich. Bei Rezidiven können adjunktive Strahlenbehandlungen oder wiederholte Resektionen durchgeführt werden.

Abbildung 6. Transversale, T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahmen des in **Abbildung 3** dargestellten B-Zell-Lymphoms.

(a) Aufnahme vor der Biopsie.
(b) Aufnahme 14 Tage nach Prednison-Therapie (0,5 mg/kg 2x täglich) zur Resolution des peritumoralen Ödems im Vorfeld der Biopsie. Zu erkennen ist eine deutlich ausgeprägte Resolution des Ödems und der kontrastverstärkten Läsion, einhergehend mit einer dramatischen klinischen Besserung.
(c) Diese Kontrollaufnahme 37 Tage nach Einleitung einer Corticosteroid-Therapie nach klinischer Verschlechterung zeigt zusätzliche neue Läsionen, die anschließend biopsiert wurden. Die Diagnose lautete primäres ZNS- B-Zell-Lymphom. Dieser Fall verdeutlicht die potenzielle, aber kurz anhaltende Wirksamkeit von Corticosteroiden bei einem ZNS-Lymphom.



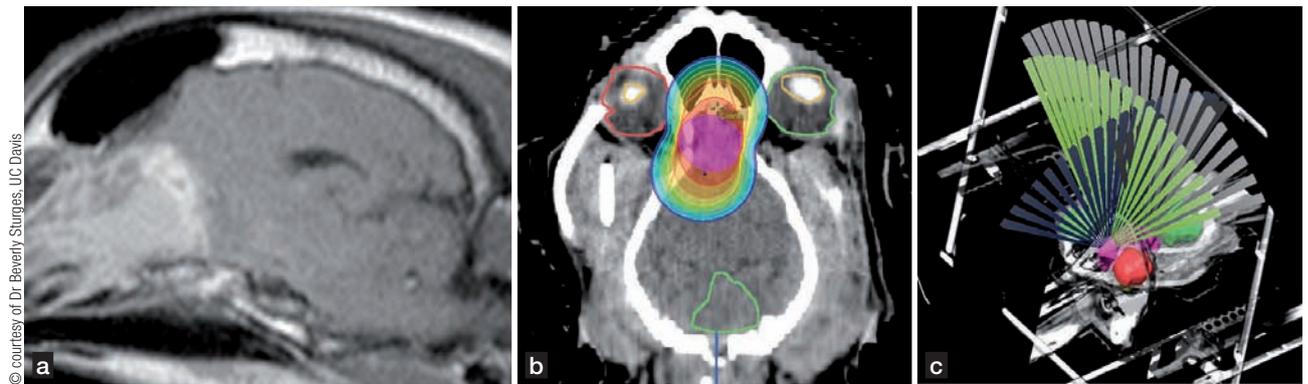


Abbildung 7. Stereotaktische Strahlentherapie.

(a) Sagittale, T1-gewichtete Post-Kontrast-MRT-Aufnahme einer Raumforderung im Bereich des *Lobus olfactorius/Lobus frontalis*.

(b,c) Planung der stereotaktischen Strahlentherapie mit einer hoch dosierten (15 Gy) Einzelbestrahlung der Läsion (magentafarbene Struktur) mit Hilfe multipler Schnittebenen bei gleichzeitiger Minimierung der Exposition kritischer Strukturen wie zum Beispiel der Augen (rot, grün).

zum Teil nur schwer miteinander zu vergleichen. Dennoch scheint die Strahlentherapie bei zahlreichen intrakraniellen Tumoren einen klaren therapeutischen Nutzen zu haben. So konnte gezeigt werden, dass die standardmäßige fraktionierte Bestrahlung das Überleben von Tieren mit chirurgisch resezierten Tumoren verbessert (15,16). Auch wenn Berichten zufolge eine adjunktive Strahlentherapie bei Hunden mit chirurgisch resezierten Meningiomen zu einer Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 4,5-7 auf 16,5-30 Monaten führt (16,18), können Behandlungen allein auf chirurgischem Wege Dank erheblicher technischer Verbesserungen in ausgewählten Fällen zu Überlebenszeiten von 16-70 Monaten führen. In Fällen, in denen eine gute makroskopische Tumorsektion erreicht wird, müssen deshalb die Vorteile und Kosten einer adjunktiven Bestrahlung, insbesondere bei älteren Tieren, stets gegen die erreichbaren Überlebenszeiten und die potenzielle Notwendigkeit zusätzlicher chirurgischer Resektionen abgewogen werden. Bei Tumoren mit schwierigem chirurgischem Zugang (Schädelbasis, Ventrikel oder intraaxiale Lokalisationen) liegt die Indikation für eine Strahlentherapie dagegen deutlicher auf der Hand, spezifische Daten hierzu sind jedoch nur sehr spärlich vorhanden. Die dokumentierten medianen Überlebenszeiten für eine Reihe verschiedener Protokolle bei Raumforderungen, bei denen mehrheitlich keine spezifische Tumordiagnose gestellt wurde, liegen bei 33-99 Wochen für sämtliche Zubildungen, bei etwa 40 Wochen für intraaxiale Raumforderungen und bei etwa 40-49 Wochen für extraaxiale Zubildungen (15,16).

Ein erheblicher Fortschritt in der Strahlentherapie ist die Entwicklung sehr viel präziserer Protokolle mit Hilfe der intensitätsmodulierten Bestrahlung unter Einsatz eines Multilamellenkollimators oder der stereotaktischen Strahlentherapie. Bei Letzterer werden gezielt und sehr exakt definierte Tumorumfänge bestrahlt, wobei zunächst die exakte Lage des Tumors mit Hilfe eines sogenannten Planungs-MRTs oder Planungs-CTs bestimmt werden muss

(Abbildung 7). Auf diese Weise wird das umliegende gesunde Hirngewebe weitgehend geschont, so dass die erforderliche Gesamtstrahlendosis in nur 1-5 Bestrahlungen appliziert werden kann (verglichen mit 15-20 Bestrahlungen bei den üblicherweise eingesetzten fraktionierten Protokollen). Von signifikanter praktischer Bedeutung ist dies insbesondere bei Patienten, die für die Bestrahlungen mehrfach anästhesiert werden müssen. Die maximale Größe der mit der stereotaktischen Bestrahlung behandelbaren Zubildungen ist im Vergleich zu den Standardprotokollen jedoch begrenzt, und im Allgemeinen ist das Verfahren ungeeignet für die postoperative Bestrahlung residueller Zubildungen. Daten zum Outcome sind gegenwärtig nur begrenzt vorhanden, erweisen sich aber durchaus als ermutigend, da sie darauf hindeuten, dass für chirurgisch nicht resezierbare Tumore mit diesen gezielteren strahlentherapeutischen Verfahren ähnliche Outcomes erreicht werden können, wie mit den üblichen Standardprotokollen (19).

Einzelbehandlungen mit sehr hohen Strahlendosen (~ 15 Gy) werden als stereotaktische Radiochirurgie bezeichnet. Solche Einzelbehandlungen haben zwar offensichtliche Vorteile, es gilt jedoch als wahrscheinlich, dass sich zukünftige Bestrahlungsprotokolle die Vorteile einer Kombination aus hochkonformaler (hochpräziser) stereotaktischer Strahlenapplikation und einer im Vergleich zu üblichen Standardprotokollen etwas abgemilderten fraktionierten Bestrahlung zu Nutze machen werden. Fraktionierte stereotaktische Bestrahlungsprotokolle für ZNS-Gewebe arbeiten in der Regel mit zwei oder drei Fraktionen zu je 7-8 Gy, verglichen mit fraktionierten Standardprotokollen, bei denen die zum Beispiel 15 Fraktionen zu je 2-2,5 Gy appliziert werden.

Experimentelle/neuartige Therapien

Fortschritte bei der Behandlung von Hunden mit intrakraniellen Neoplasien sind gegenwärtig an zahlreichen Fronten zu verzeichnen. Einen signifikanten Einfluss hat dabei die verbesserte Verfügbarkeit

und praktische Anwendung fortschrittlicher bildgebender Diagnoseverfahren sowie moderner chirurgischer und strahlentherapeutischer Methoden, die in der humanen Neuroonkologie bereits üblicher Standard sind. Hoch entwickelte bildgebende Techniken verbessern nicht nur unsere Fähigkeit zur Erstellung von Verdachtsdiagnosen, sondern liefern darüber hinaus auch zahlreiche hilfreiche Informationen über funktionelle und vaskuläre Charakteristika von Tumoren, die im Rahmen der Planung chirurgischer Eingriffe und für die Überwachung der Therapie eine große Rolle spielen können. Chirurgische Ultraschallaspiratoren (20) und die Verfügbarkeit von Verfahren zur intraoperativen Neuronavigation für eine räumliche Orientierung während der Operation (**Abbildung 8**) versprechen erhebliche Fortschritte bei der chirurgischen Behandlung der operationstechnisch deutlich anspruchsvolleren intraaxialen Tumore (12). Darüber hinaus werden zurzeit neuartige chirurgische Techniken, wie zum Beispiel die intratumorale irreversible Elektroporation (21) und Systeme zur automatischen Gewebeexzision im Rahmen klinischer Studien an Hunden untersucht.

Primäre intrakranielle Neoplasien des Hundes gelten seit vielen Jahren als ein potenziell wertvolles Modell für die translationale Therapieforschung. Insbesondere gilt dies für die Entwicklung gezielter Herangehensweisen an intrakranielle Tumoren. Solche Strategien umfassen zum Beispiel den makroskopischen Zugang zu Tumoren mit Hilfe von Techniken zur Umgehung der Blut-Hirn-Schranke, das Targeting aberranter molekularer Pathways, das Targeting von Toxintherapien/Suicide-Therapien für Tumorzellen (Suicide-Gene werden in die Tumorzelle eingeschleust und induzieren dort Toxine, die eine Apoptose „Selbstmord“ der Zelle auslösen) und immunbasierte Therapien, die auf bestimmte Tumorantigene abzielen. In ausgewählten Fällen erweist sich die Anwendung fortschrittlicher Techniken zur Applikation spezifischer Therapien (z. B. liposomale Chemotherapie, virale Suicide-Gen-Therapie und zielorientierte Nanopartikel) (22), die den Tumor gezielt und direkt angreifen, als wirksam (**Abbildung 9**).

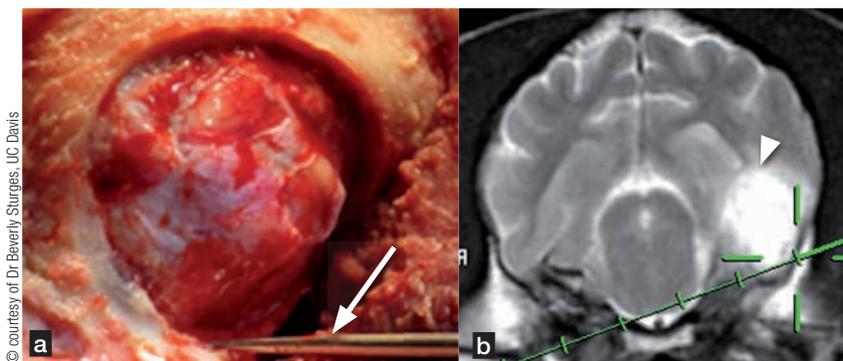


Abbildung 8. Die zunehmende Verfügbarkeit hochentwickelter Verfahren wie der stereotaktischen intraoperativen Neuronavigation ermöglicht eine einfachere Identifizierung von Tumorgewebe während der Operation. Diese Abbildung zeigt eine rostrontorielle Craniotomie zur Resektion eines anaplastischen Oligodendroglioms im Bereich des Lobus temporalis. Die zeitgleiche Aufnahme von CT/MRT-Bildern mit einem kommerziellen Kamerasystem erlaubt eine begleitende intraoperative Beurteilung der chirurgischen Instrumente. Die intraoperative Aufnahme (a) zeigt einen chirurgischen Pointer (Pfeil) an der ventralen Ausdehnung der Craniotomie. Die Position der Pointerspitze ist in Echtzeit in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme zu erkennen (b), dargestellt durch das grüne Fadenkreuz. In diesem Fall kann der Operateur feststellen, dass die Craniotomie korrekt positioniert ist, um den vor einer Inzision der Meningen und des Hirnparenchyms nicht sichtbaren Tumor zu erreichen (Pfeilspitze).

Neben den zum Teil dramatischen Rückgängen von Krebs bei Menschen durch ein verbessertes Tumorscreening und die Reduzierung von Umweltfaktoren, wie zum Beispiel dem Rauchen, wurden einige der bedeutendsten Erfolge in der humanen Onkologie mit Substanzen erreicht, die gezielt aberrante Pathways in Angriff nehmen, wie zum Beispiel bei den Her2/Neu überexprimierenden Mammatumoren und bei der BCR-ABL-positiven chronischen myelogenen Leukämie. Gegenwärtig werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um chromosomale, molekulare, genetische und epigenetische Anomalien intrakranieller Tumoren bei Hunden zu definieren. Ziel ist es, geeignete Tumorkandidaten für die gegenwärtig

Abbildung 9. Neuartige Applikationsmethoden wie die Convection Enhanced Delivery (CED) ermöglichen eine direkte Infusion therapeutischer Wirkstoffe (in diesem Fall liposomales CPT-11) in das Tumorgewebe hinein. Vorteile sind die Maximierung der Dosis bei gleichzeitiger Minimierung der systemischen Toxizität. Eine begleitende Infusion von Gadolinium-Tracern erlaubt eine Echtzeit-Beurteilung entsprechender Infusionen zur Sicherstellung einer korrekten Applikation. Die Abbildung zeigt sequentielle, T1-gewichtete, transversale Aufnahmen (a-c) der Infusion von CPT-11 über einen MRT-kompatiblen Katheter in ein anaplastisches (Grad III) Astrozytom über etwa 1,5 Stunden. Der Katheter ist als dunkle Linie zu erkennen (angezeigt durch die weiße Pfeilspitze). Die vor der Infusion und sechs Wochen danach aufgenommenen transversalen, T2-gewichteten MRT-Bilder (d,e) zeigen eine deutliche Abnahme des Tumolvolumens mit reduziertem Masseneffekt und Wiedererkennbarkeit des zuvor verdrängten lateralen Ventrikels (V).



verfügbaren gezielten Therapien herauszufinden, und darüber hinaus die Entwicklung neuartiger gezielter therapeutischer Strategien zu unterstützen. Zwei Tyrosinkinase-Rezeptorhemmer mit geringem Molekulargewicht (Toceranibphosphat und Masitinib) sind in einigen Ländern für die Anwendung bei Tieren zugelassen, und weitere könnten in naher Zukunft in die Phase der veterinärmedizinischen Studien für Tumore mit definierten Anomalien der Tyrosinkinase-Rezeptorpathways eintreten. Darüber hinaus finden gegenwärtig klinische Studien mit definierten tumorspezifischen Oberflächenmarkern wie zum Beispiel IL-13-Rezeptor alpha und EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor) statt (23).

Immunbasierte Therapien zeigen bei einigen humanen Tumortypen ein großes Potenzial, und verschiedene immunologische Strategien werden gegenwärtig auch bei Hunden mit intrakraniellen Tumoren untersucht. Dazu gehören unter anderem die Gentherapie mit immunstimulatorischen Genen, die für Zytokine wie IL-2, IL-4 und IL-12, TNF alpha, Interferon und Zellwachstumsfaktoren für dendritische Zellen, wie z. B. Flt3L, kodieren, aber auch dendritische Zellvakzine. Die praktische Eignung solcher Strategien wurde bei Hunden mit Gliomen und Meningiomen demonstriert (24), und vorläufige Ergebnisse geben einen insgesamt ermutigenden Ausblick auf weitere Entwicklungen in diesem Bereich.

Literatur

- Schneider, R. General considerations. *In: Tumors in Domestic Animals* (2nd Ed). Moulton JE (ed). University of California Press, Berkeley CA. 1978;1-15.
- Dolecek, TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro Oncol* 2012;14 Supp 5:v1-49.
- Song RB, Vite CH, Bradley CW, et al. *Postmortem* evaluation of 435 cases of intracranial neoplasia in dogs and relationship of neoplasm with breed, age, and body weight. *J Vet Intern Med* 2013;27(5):1143-1152.
- Klotz, M. Incidence of brain tumors in patients hospitalized for chronic mental disorders. *Psychiatric Quart* 1957;31(4):669-680.
- Snyder JM, Lipitz L, Skorupski KA, et al. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2008;22(1):172-177.
- Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, et al. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2006;20(3):669-675.
- Sturges, BK, Dickinson PI, Bollen AW, et al. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22(3):586-595.
- Westworth DR, Dickinson PI, Vernau W, et al. Choroid plexus tumors in 56 dogs (1985-2007). *J Vet Intern Med* 2008;22(5):1157-1165.
- Truvé K, Dickinson P, York D, et al. Evaluation of selective sweeps for brachycephaly in dogs and associated susceptibility loci for glioma. In *Proceedings 6th International Conference on Advances in Canine and Feline Genomics and Inherited Diseases*, Visby, Sweden, 2012.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, et al. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J Am Vet Med Assoc* 1999;215(6):818-819.
- Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, et al. Modification and application of a Pelorus Mark III stereotactic system for CT-guided brain biopsy in 50 dogs. *Vet Rad Ultra* 1999;40(5):424-433.
- Taylor AR, Cohen ND, Fletcher SR, et al. Application and machine accuracy of a new frameless computed tomography-guided stereotactic brain biopsy system in dogs. *Vet Rad Ultra* 2013;54(4):332-342.
- Chen AV, Winger FA, Frey S, et al. Description and validation of a magnetic resonance imaging-guided stereotactic brain biopsy device in the dog. *Vet Rad Ultra* 2012;53(2):150-160.
- Rossmeis JH Jr., Jones JC, Zimmerman KL, et al. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(2):193-198.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, et al. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med* 1999;13(5):408-412.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221(11):1597-1600.
- Van Meervenne S, Verhoeven PS, de Vos J, et al. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2012;12(1):67-77.
- Theon AP, Lecouteur RA, Carr EA, et al. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216(5):701-707.
- Mariani CL, Schubert TA, House RA, et al. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;Sep 6. doi:10.1111/vco.12056. [Epub ahead of print]
- Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, et al. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J Am Vet Med Assoc* 2006;229(3):394-400.
- Garcia PA, Pancotto T, Rossmeis JH Jr., et al. Non-thermal irreversible electroporation (N-TIRE) and adjuvant fractionated radiotherapeutic multimodal therapy for intracranial malignant glioma in a canine patient. *Tech Cancer Res Treat* 2011;10(1):73-83.
- Dickinson PJ, Lecouteur RA, Higgins RJ, et al. Canine spontaneous glioma: A translational model system for convection-enhanced delivery. *Neuro Oncology* 2010;12(9):928-940.
- Debinski W, Dickinson P, Rossmeis JH Jr., et al. New agents for targeting of IL-13RA2 expressed in primary human and canine brain tumors. *PLoS One* 2013;8(10):e77719.
- Pluhar GE, Grogan PT, Seiler C, et al. Anti-tumor immune response correlates with neurological symptoms in a dog with spontaneous astrocytoma treated by gene and vaccine therapy. *Vaccine* 2010;28(19):3371-3378.

Zukünftige Entwicklungen

Die praktische Anwendung geprüfter fortschrittlicher Techniken und Therapien aus der humanmedizinischen Neuroonkologie in der Veterinärmedizin, kombiniert mit einem Fokus auf der translationalen Therapieforschung nach dem Konzept der „One Medicine“, verspricht auch weiterhin kontinuierliche Verbesserungen bei der Behandlung von Hunden mit intrakraniellen Tumoren. Dramatische Fortschritte durch ein systematisches Screening und das Ausschalten von Umweltfaktoren wie in der Humanonkologie sind in der Veterinär-onkologie zwar weniger wahrscheinlich, das Potenzial für eine Reduzierung der Inzidenz rasseassoziiierter Tumore ist jedoch erheblich, da entsprechende Prädispositionen und Zusammenhänge mit onkogenen Genen zunehmend aufgeklärt werden. Die fortgesetzte molekulare/genetische Klassifikation caniner Tumore wird dabei eine ganz entscheidende Voraussetzung für die weitere Entwicklung zielgerichteter Therapien sein. Aufgrund der untrennbar mit der Neuroonkologie verbundenen hohen Kosten für Diagnose und Therapie wird es in der Veterinär-onkologie zwar immer einige praktische Einschränkungen geben, dennoch ist eine konzertierte Anstrengung notwendig, um ein besseres Verständnis der natürlichen Biologie intrakranieller Tumore zu fördern und prospektive therapeutische Studien auf histologischer Grundlage auf den Weg zu bringen, wie dies in anderen Bereichen der Veterinär-onkologie längst übliche Praxis ist.

PERSÖNLICHE EMPFEHLUNGEN...

Die Katze mit Kreisbewegungen



■ Alberto Cauduro, DMV

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Mailand, Italien

Dr. Cauduro schloss sein Studium 2003 an der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Mailand in Italien ab. Sein Hauptinteresse gilt der Veterinärneurologie. Er ist Autor und Co-Autor verschiedener Publikationen auf diesem Gebiet und häufiger Teilnehmer und Referent an nationalen und internationalen Veranstaltungen zum Thema Neurologie. Dr. Cauduro ist Gründungsmitglied der tierärztlichen Klinik Neurovet, einer im Jahr 2008 gegründeten Überweisungsklinik, die sich vollständig der klinischen Neurologie verschrieben hat und in ihrem Leistungsspektrum Elektrodiagnostik, fortschrittliche bildgebende Diagnoseverfahren sowie spinale und intrakranielle Neurochirurgie anbietet. Gegenwärtig absolviert Dr. Cauduro ein alternatives Residency-Programm des ECVN.



■ Paolo Favole, DMV

Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Mailand, Italien

Dr. Favole schloss sein Studium 1993 an der Universität Mailand in Italien ab und verfolgt seitdem seine klinischen Interessen auf den Gebieten der Orthopädie, Traumatologie, Neurologie und Neurochirurgie. Unter anderem bietet er Trainings-Internships in Italien und in anderen Ländern an. Seit 2008 ist er Leiter des Neurovet-Zentrums in Legnano. Schwerpunkte seines Interesses sind gegenwärtig die intrakranielle Chirurgie und die onkologische Neurochirurgie.

KERNAUSSAGEN

- Kreisbewegungen werden definiert als eine Veränderung des Gangbildes, wobei der Patient nicht mehr in der Lage ist, auf einer geraden Linie zu gehen und stattdessen auf einer kreisförmigen Bahn läuft.
- Kreisbewegungen sind ein sehr signifikantes klinisches Symptom für die Lokalisierung einer neurologischen Läsion (Neurolokalisation), da sie spezifisch auf eine Beteiligung des Vorderhirns (Prosencephalon) hinweisen.
- Die Neurolokalisation ist ein grundlegender und zugleich entscheidender Schritt bei der Untersuchung eines neurologischen Patienten, da sie dem Tierarzt die Erstellung einer Liste von Differenzialdiagnosen auf der Grundlage der betroffenen neuroanatomischen Region ermöglicht.
- In der Katzenmedizin beschränkt sich die neurologische Untersuchung in vielen Fällen auf einige wenige manuelle Tests. Die Compliance des Patienten kann durch sein Temperament und weitere Faktoren wie Schmerzen oder Stress beeinflusst werden.

■ Einleitung

Das Ziel der neurologischen Untersuchung eines veterinärmedizinischen Patienten ist die Beantwortung folgender vier spezifischer Fragen:

- Hat der Patient ein neurologisches Problem?
- Wo sitzt das Problem?
- Wie lauten die Differenzialdiagnosen?
- Welche diagnostischen Tests sind notwendig, um meinen Verdacht zu bestätigen?

Das erste Ziel der neurologischen Untersuchung ist die Beantwortung der Frage, ob wir es tatsächlich mit einem neurologischen Problem zu tun haben oder nicht. Ist diese Frage geklärt, erfolgt im folgenden Schritt die Feststellung der am pathologischen Prozess beteiligten neuroanatomischen Region auf der Grundlage der klinischen Symptome. Dieser wichtige Schritt wird als Neurolokalisation bezeichnet (1).

■ Pathologie

Ein neurologisches Problem weist auf Erkrankungen hin, die das ZNS (Zentralnervensystem, bestehend aus Gehirn und Rückenmark) und/oder das PNS (peripheres Nervensystem, also das Nervensystem außerhalb von Gehirn und Rückenmark) betreffen. Das ZNS kann wiederum unterteilt werden in:

- Das Gehirn, das wiederum in Vorderhirn und Hinterhirn unterteilt wird.
- Das Rückenmark, das in vier Segmente unterteilt wird: cervicales Segment (C1-C5), cervicothoracales Segment (C6-T2), thoracolumbales Segment (T3-L3) und lumbosacrales Segment (L3-S3) (2).

Die Neurolokalisation ist ein grundlegender und wichtiger Schritt der Untersuchung eines neurologischen Patienten. Sie ermöglicht dem Tierarzt die Erstellung einer Liste von Differenzialdiagnosen auf der Grundlage der betroffenen neuroanatomischen Region, der klinischen Symptome und ihres eventuellen Fortschreitens. Bestimmte neurologische Erkrankungen können jedoch zwei oder mehrere Segmente gleichzeitig betreffen und werden dann als multifokale Syndrome bezeichnet. Um eine korrekte Neurolokalisation durchführen zu können, müssen wir die klinischen Symptome zunächst als Ganzes evaluieren und anschließend insbesondere den sensorischen Status des Patienten, sein Gangbild, die Hirnnerven, die Stellreaktionen und die spinalen Reflexe beurteilen. Trotz routinemäßiger Durchführung sind einige klinische Befunde unter Umständen sehr schwierig zu interpretieren, wodurch komplexe oder nicht eindeutige Diagnosen maskiert werden können. Darüber hinaus sind Tiere, insbesondere Katzen, oftmals nicht besonders kooperativ, so dass sich die neurologische Untersuchung in vielen Fällen weitgehend auf das beschränkt, was der Patient zulässt. Die Compliance des Patienten wird unter anderem beeinflusst durch sein Temperament und weitere Faktoren wie Schmerzen oder Stress. Auch wenn die Neurolokalisation von so großer Bedeutung ist, dass ihr zweifellos nur eine tiefer gehende Analyse jenseits der Grenzen dieses Artikels gerecht würde, konzentrieren wir uns hier auf das Phänomen der Kreisbewegungen und stellen die bevorzugte strategische Herangehensweise an eine Katze mit diesem klinischen Symptom in den Mittelpunkt. Ziel ist die Unterstützung des mit einem solchen Fall konfrontierten Tierarztes bei der Erstellung einer Diagnose.

Kreisbewegungen werden definiert als eine Veränderung des Gangbildes, wobei der Patient unfähig erscheint, auf einer geraden Linie zu gehen und stattdessen auf einer kreisförmigen Bahn läuft, meist mit einem weiten Radius. Dieser pathologische Zustand kann von weiteren neurologischen Symptomen begleitet sein, wie zum Beispiel Kopfdrücken, das sich im typischen Fall darin äußert, dass der mit einem Hindernis konfrontierte Patient stehen bleibt und seinen Kopf dagegen drückt (anstatt es zu umgehen), bis das Hindernis entfernt wird und so der Weg fortgesetzt werden kann. Dieses Verhalten ist jedoch häufiger bei Hunden zu beobachten und bei Katzen meist sehr schwierig zu erkennen. Kreisbewegungen sind ein sehr signifikantes klinisches Symptom für die Lokalisierung einer neurologischen Läsion, da sie spezifisch auf eine Beteiligung des Vorderhirns (Prosencephalon) hinweisen, also sämtliche Strukturen rostral des Tentoriums,

namentlich die Hirnhemisphären und das Diencephalon. Insbesondere der an der Kontrolle willkürlicher Bewegungen beteiligte *Nucleus caudatus* ist bei Tieren mit Kreisbewegungen oft mit betroffen. Die Neurolokalisation beschränkt sich aber nicht nur auf eine anatomische Orientierung, sondern berücksichtigt auch funktionelle Aspekte. Wenn ein eindeutiger Nachweis der Beteiligung einer spezifischen anatomischen Struktur im Vorderhirn schwierig ist, was insbesondere bei Katzen der Fall sein kann, sollten die klinischen Symptome vorzugsweise aus neurofunktioneller Perspektive interpretiert werden. Kreisbewegungen sind insbesondere auch deshalb ein so wertvolles Kriterium für die Neurolokalisation, da sie häufig ipsilateral zur Läsion ausgeprägt sind. Hängen Kreisbewegungen dagegen mit einer kontralateralen Läsion zusammen, muss der Tierarzt das klinische Bild eher als Ganzes interpretieren und sich weniger auf die individuellen Symptome fokussieren.

Neben Kreisbewegungen und dem bereits beschriebenen Kopfdrücken gibt es weitere klinische Symptome, die typischerweise für eine Beteiligung des Vorderhirns sprechen (in der Reihenfolge der Häufigkeit ihres Auftretens):

- Defekte des Sehvermögens. Solche Defekte sind unter Umständen sehr schwierig zu erkennen, da sie von einem geringgradig eingeschränkten Sehvermögen bis hin zu vollständiger Erblindung reichen können. Wird ein Defekt des Sehvermögens festgestellt, müssen an erster Stelle primäre Erkrankungen der Augen ausgeschlossen werden.
- Veränderungen der mentalen Aktivität. Anders als beim Menschen sind diese Veränderungen oft sekundäre Folgen diffuser pathologischer Veränderungen im Vorderhirn. Diese Veränderungen können akut auftreten oder sich auf eine schwierig zu erkennende, verborgene und graduell fortschreitende Weise manifestieren. Am häufigsten beschrieben werden Apathie, sensorische Depression und Stupor im Zusammenhang mit koma-tösen Zuständen.
- Weitere Symptome, die für einen Sitz der Erkrankung im Vorderhirn sprechen, sind epileptische Anfälle, Tremor in Ruhe und Veränderungen der Stellreflexe, insbesondere an den kontralateral zur Läsion gelegenen Gliedmaßen.

Zahlreiche funktionelle Veränderungen im Zusammenhang mit Veränderungen der Hirnrinde, wie zum Beispiel Schwierigkeiten beim Sprechen, Hören, Schreiben und Denken, die dem Humanmediziner wertvolle Hinweise für die Neurolokalisation geben, spielen bei Katzen aus naheliegenden Gründen keine Rolle.

■ Diagnostische Tests und Differenzialdiagnosen

Bei einer Katze, die mit Kreisbewegungen zur Untersuchung vorgestellt wird, muss die zugrundeliegende pathologische Ursache durch striktes Einhalten einer systematischen diagnostischen

Vorgehensweise herausgefunden werden. Im ersten Schritt erfolgt ein Ausschluss sekundärer Erkrankungen des Gehirns im Zusammenhang mit Erkrankungen anderer Organe mit Hilfe grundlegender diagnostischer Maßnahmen wie hämatologischer und biochemischer Analysen, Thoraxröntgenaufnahmen und je nach Indikation auch einer abdominalen Ultraschalluntersuchung und einer kardiologischen Untersuchung. Im nächsten Schritt können ergänzende spezifische Untersuchungen unter Allgemeinanästhesie erforderlich sein, wie zum Beispiel eine Magnetresonanztomographie (MRT), die Entnahme von Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) und die Durchführung eines Elektroenzephalogramms (EEG).

Bei neurologischen Patienten können die zugrundeliegenden Ätiologien in folgende Kategorien unterteilt werden:

- **Vaskuläre Ursachen**
- **Entzündliche Ursachen**
- **Traumatische Ursachen**
- **Anomalien (Missbildungen)**
- **Metabolische Ursachen**
- **Idiopathische Ursachen**
- **Neoplastische Ursachen**
- **Degenerative Ursachen**

Das Akronym VETAMIN D dient dabei als Eselsbrücke für die systematische Abklärung möglicher Differenzialdiagnosen. Die wichtigsten Erkrankungen mit möglicher Einbeziehung des Vorderhirns bei Katzen werden unten zusammengefasst. Wo möglich, wird auf Fachliteratur für weiterführende Informationen verwiesen.

Vaskuläre Ursachen

Fortschrittlichere bildgebende Verfahren, insbesondere die Magnetresonanztomographie, ermöglichen heute die Diagnose cerebraler Gefäßerkrankungen, die vor nur wenigen Jahren schlicht und einfach noch nicht zu erkennen waren (3). Dabei kann es sich um sekundäre Erkrankungen infolge einer Ischämie, Infarktzierung oder Hämorrhagie handeln.

Ein ischämisches Ereignis im Gehirn kann entweder fokaler oder diffuser Natur sein. Eine fokale cerebrale Ischämie entsteht sekundär infolge einer Verengung oder Obstruktion einer Arterie und der nachfolgenden Hypoperfusion des von dieser Arterie versorgten Gewebes. Die Diagnose eines fokalen ischämischen Ereignisses erfolgt durch Erstellung geeigneter MRT-Sequenzen während der Untersuchung zur Neurolokalisation der Läsion. Eine diffuse cerebrale Ischämie kann die sekundäre Folge einer generalisierten Hypoperfusion sein und ist unter Umständen schwieriger zu erkennen als ihr fokales Pendant. Da eine diffuse Ischämie im MRT kein typisches pathognomonisches Erscheinungsbild ergibt, muss die Diagnose unter Umständen auf dem Wege einer indirekteren klinischen Beurteilung erfolgen. Nicht zu vergessen sind bei Katzen aber auch ischämische Neuropathien als sekundäre

Folgen einer peripheren Gefäßobstruktion (z. B. bei Thrombose der *Ae. iliaca*). Der interessierte Leser sei an dieser Stelle auf die entsprechende Literatur zu diesem Thema verwiesen.

Entzündliche Ursachen

Bei Katzen können entzündliche Erkrankungen des ZNS, und insbesondere des Gehirns, sekundäre Folgen verschiedener ätiologischer Agenzien viralen, protozoären, bakteriellen oder prionischen Ursprungs sein (4). Oft wird bei diesen Erkrankungen eine multifokale Neurolokalisation festgestellt, da vielfach multiple Hirnregionen beteiligt sind. Die klinischen Symptome können auf eine Dysfunktion sowohl des Vorderhirns als auch des Hinterhirns hinweisen. Fokale Läsionen vom granulomatösen Typ können jedoch zu spezifischeren klinischen Symptomen führen.

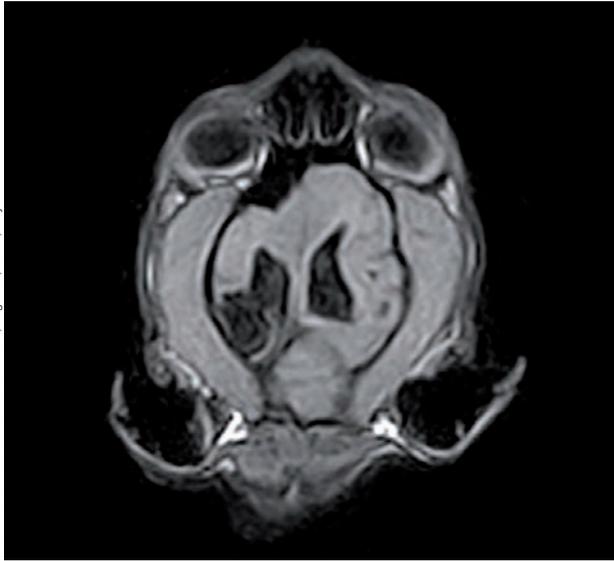
Die wichtigsten infektiösen viralen Agenzien bei Katzen mit ZNS-Symptomen sind das Virus der felines infektiösen Peritonitis (FIP oder FeCoV), das feline Leukämievirus (FeLV) und das feline Immundefizienzvirus (FIV). Weitere virale Agenzien können ebenfalls neurologische Symptome hervorrufen, diese werden im Rahmen der üblichen Diagnostik in vielen Fällen aber nicht identifiziert, und unter Umständen erst im Rahmen der Sektion nachgewiesen (5,6).

Das wichtigste protozoäre Agens ist *Toxoplasma gondii*, das aber häufig überdiagnostiziert wird, da sich Tierärzte hierbei oft ausschließlich auf Bluttests verlassen, ohne weitere diagnostische Tests einzuleiten, und ohne das Fehlen jeglicher klinischer Korrelation zu berücksichtigen.

Erkrankungen bakteriellen Ursprungs werden dagegen oft unterschätzt und gelegentlich auch unterdiagnostiziert. Verschiedene Berichte beschreiben jedoch klinische Fälle, in denen Infektionen zur Bildung von Abszessen im Gehirn führen, zum Beispiel durch eine direkte posttraumatische Kontamination oder als Folge einer Bissverletzung (7). Darüber hinaus gibt es Berichte über encephalitische Meningitiden otogenen Ursprungs, ausgehend von bakteriellen Infektionen des Mittel- und Innenohrs (8).

Traumatische Ursachen

Schädeltraumata kommen bei Kleintieren häufig vor. Betroffen sind insbesondere Katzen mit Zugang ins Freie. Die möglichen Ursachen sind sehr vielfältig und reichen von Autounfällen über Stürze und Bissverletzungen bis hin zu penetrierenden Tritten und Wunden. Eine Verdachtsdiagnose kann auf der Grundlage des medizinischen Vorberichts (und möglicherweise durch das Erkennen äußerer Wunden im Schädelbereich) gestellt und schließlich mit Hilfe tiefergehender diagnostischer Tests bestätigt werden. In akuten Fällen kann eine Computertomographie (CT) der MRT vorzuziehen sein, da erstere ein frühzeitiges Erkennen von Schädelfrakturen und Blutungen erlaubt, im Vergleich zur MRT zudem insgesamt weniger Zeit in Anspruch nimmt und eine kürzere Narkosedauer



© Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italy

Abbildung 1. T3D T1-gewichtete MRT-Aufnahme (Dorsalebene) des Vorderhirns eines neun Monate alten Katers mit Vorbericht über ein Schädeltrauma. Multiple Schädelfrakturen rechts (*Ossa frontales, temporales und parietales*) und deutlich erkennbarer Verlust der Symmetrie der darunter liegenden Strukturen. Das Trauma hat einen alle Schichten umfassenden Defekt im Hirn auf Höhe des rechten *Lobus occipitalis* und *Lobus temporalis* verursacht, der eine Kommunikation zwischen Subarachnoidalraum und lateralem Ventrikel ermöglicht (so genannte posttraumatische sekundäre Porencephalie).

erfordert (**Abbildung 1 und 2**). Auch wenn diagnostische Maßnahmen natürlich eine ganz fundamentale Rolle spielen, darf bei Patienten mit Schädeltrauma eine adäquate Erstbehandlung und initiale Stabilisierung natürlich keinesfalls vernachlässigt werden. Ziel einer notfallmäßigen Erstversorgung ist es unter anderem, sekundäre Schädigungen auf ein Minimum zu reduzieren, oder deren Entstehung vollständig zu vermeiden. Gleiches gilt natürlich auch für sämtliche Spinaltraumata. Ohne adäquate und frühzeitige Behandlung können sekundäre Schäden eine Kaskade von Ereignissen auslösen, die den klinischen Status des Patienten dramatisch verschlechtern und letztlich auch zu einer Verschlechterung der Prognose führen. Insbesondere die Kontrolle und Aufrechterhaltung des intrakraniellen Drucks ist in diesem Zusammenhang von ganz entscheidender Bedeutung, um eine adäquate cerebrale Perfusion sicherzustellen. In Anbetracht der Komplexität dieser Thematik sei der interessierte Leser an dieser Stelle auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen (9-11).

Anomalien (Missbildungen)

Diese breite Kategorie umfasst pathologische Veränderungen im Zusammenhang mit Wachstumsdeformitäten oder Wachstumsstörungen mit kongenitalem oder erblichem Hintergrund. Die wichtigsten Deformitäten im Bereich des Gehirns (außer Missbildungen spezifischer Areale innerhalb des Hirns) betreffen das Ventrikelsystem. Ein Hydrocephalus (Erweiterung der Ventrikel) kann

Symptome hervorrufen, die für eine Beteiligung des Vorderhirns sprechen. Diese Symptome können sehr variabler und schwankender Natur sein, abhängig davon, ob es sich um einen primären Hydrocephalus handelt oder um einen sekundären Hydrocephalus infolge einer zugrundeliegenden Ursache. Die Art des Hydrocephalus bestimmt wiederum das klinische Vorgehen und prognostische Aspekte. Insbesondere Okklusionen der Ventrikel infolge entzündlicher, neoplastischer oder deformativer Veränderungen können die Basis für einen sogenannten hypertonen Hydrocephalus bilden, der (entgegen der landläufigen Meinung) progressiver Natur sein kann.

Metabolische Störungen

Metabolische Störungen sind bei Kleintieren und insbesondere bei Katzen eine wichtige Kategorie von Erkrankungen mit einer Beteiligung des ZNS. Sie umfassen eine breite Vielfalt verschiedener Erkrankungen, bei denen es sich unter anderem um sekundäre Folgen von Elektrolytstörungen, endokrinen Störungen oder Organinsuffizienzen handeln kann. Diese Erkrankungen können sich mit einer großen Bandbreite verschiedenster klinischer Symptome darstellen, zu denen unter anderem auch Kreisbewegungen gehören. Am wichtigsten, und in der üblichen Kleintierpraxis wahrscheinlich auch am häufigsten zu beobachten, sind in diesem Zusammenhang die hepatische Enzephalopathie (HE) und die urämische Enzephalopathie (UE). Bei Katzen mit Kreisbewegungen sollte ursächlich aber auch immer eine Hyperthyreose in Betracht gezogen werden. Leberdysfunktionen und Veränderungen des Harnstoffzyklus (Kreis-Henseleit-Zyklus) können eine HE hervorrufen, da zahlreiche endogene Toxine, wie zum Beispiel Ammoniak, bestimmte Aminosäuren (Tyrosin, Tryptophan), kurzkettige Fettsäuren, Mercaptane und verschiedene biogene Amine im ZNS akkumulieren und eine cerebrale Dysfunktion hervorrufen können, und zwar hauptsächlich über ihren Effekt auf bestimmte Gliazellen (Astrozyten), die in diesem Zusammenhang eine spezifische pathogene Rolle spielen (12). Metabolische Störungen können aber auch mit Veränderungen der Osmolarität des Körpers einhergehen, die wiederum zu einem plötzlichen sekundären Anstieg des intrakraniellen Drucks mit schneller klinischer Verschlechterung führen.

Ein ähnlicher Stoffwechselweg existiert bei Tieren mit Urämie, wobei verschiedene Faktoren - einschließlich eines erhöhten Calciumlevels im cerebralen Parenchym, erhöhte Parathormonkonzentrationen, einer cerebralen Hypoxie und Veränderungen im Bereich der Elektrolyte, der Osmolarität und des Säure-Basen-Gleichgewichts - eine signifikante pathogene Rolle bei der Entwicklung neurologischer Symptome spielen. Eine Hyperthyreose kann sich bei Katzen mit verschiedenen neurologischen Symptomen manifestieren, einschließlich einer Antepulsion (Neigung, beim Gehen vorwärts zu fallen), Kreisbewegungen und Anfällen (13).

Eine auch als organische Azidurie bezeichnete Gruppe von metabolischen Erkrankungen, die eine Enzephalopathie auslösen

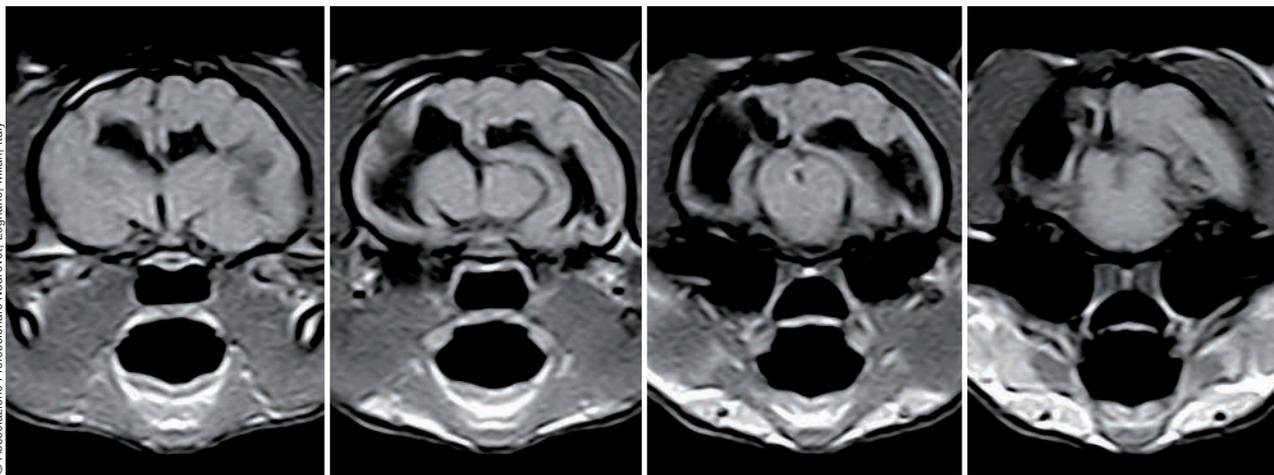


Abbildung 2. T3D T1-gewichtete MRT-Aufnahme (transversale Ebene, 4 konsekutive Schnittbildern) des Patienten aus **Abbildung 1**. Verlust neuralen Gewebes und deutlich erkennbare Konfluenz zwischen Ventrikelraum und Subarachnoidalraum in der Temporal-Occipitalregion.

können, wurde erst kürzlich bei Katzen beschrieben (12). Bei diesen Erkrankungen kann es sich um sekundäre Folgen verschiedener pathologischer Zustände handeln, die Symptome können jedoch sehr spezifisch bestimmten Veränderungen im Stoffwechsel von Vitaminen der B-Gruppe zugeordnet werden, die verschiedene wichtige Aufgaben haben, insbesondere im Krebs-Henseleit-Zyklus. Da metabolische Störungen insbesondere bei Katzen oft sehr unspezifische und unerwartete Symptome hervorrufen, empfehlen wir bei jeder Katze mit Kreisbewegungen die routinemäßige Erstellung eines umfassenden biochemischen Profils, um so viele diagnostische Informationen wie möglich zu erhalten.

Idiopathische Erkrankungen

Jüngste Fortschritte bei diagnostischen Methoden, insbesondere im Bereich der Magnetresonanztomographie, haben den prozentualen Anteil von Erkrankungen mit unbekannter Ätiologie signifikant reduziert und damit auch zu Verbesserungen der Prognosen betroffener Patienten geführt. Dennoch gibt es in der Katzenmedizin, und hier insbesondere im Bereich der Neurologie, auch weiterhin verschiedene Erkrankungen, für die wir bislang keine adäquate ätiopathogenetische Erklärung finden können.

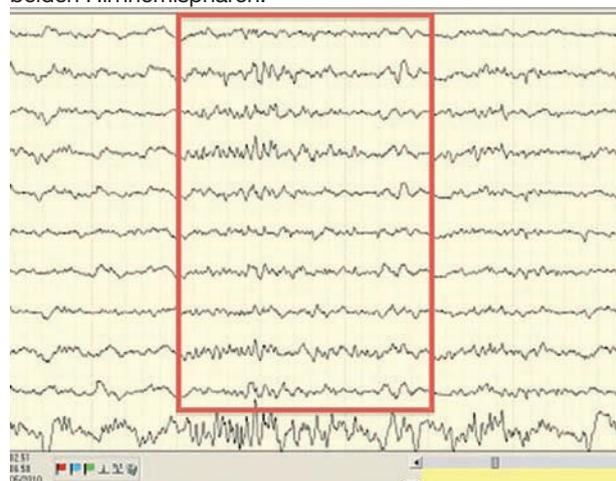
Zu diesen idiopathischen Erkrankungen, die unter anderem auch das Vorderhirn der Katze einbeziehen, gehören die primäre Epilepsie und die Nekrose des Hippocampus (14,15). Generell rufen diese Erkrankungen aber eher selten klinische Symptome wie Kreisbewegungen hervor, sondern mit sehr viel höherer Wahrscheinlichkeit genuine epileptische Anfälle. Bei Patienten mit neurologischen Symptomen, aber ohne offensichtliche Diagnose, haben wir in unserer Klinik die Möglichkeit, ein EEG aufzuzeichnen (**Abbildung 3**). Diese Technik wird in der Humanmedizin seit langer Zeit eingesetzt, kommt aber in der Katzenmedizin nach wie vor eher selten zur Anwendung. Zum Teil liegt dies an Schwierigkeiten

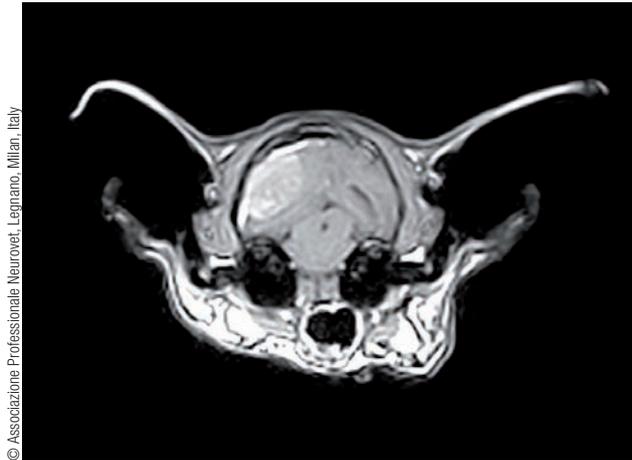
bei der praktischen Durchführung, zum Teil aber auch an Problemen bei der Interpretation der Befunde. Dennoch können EEGs aber auch bei der Katze durchaus als zusätzliche Option zur näheren Charakterisierung von Erkrankungen des Vorderhirns eingesetzt werden.

Neoplastische Erkrankungen

Neoplasien des ZNS sind wichtige Differenzialdiagnosen bei Erkrankungen mit Beteiligung des Gehirns (16). Fortschritte in der Diagnostik und die verbesserte durchschnittliche Lebenserwartung unserer Patienten haben unter anderem auch zu einer Zunahme der Häufigkeit entsprechender Berichte und Artikel zu dieser Thematik geführt. Neoplasien können allgemein klassifiziert werden als primäre Tumore (Ursprung im ZNS) oder sekundäre Tumore (Ursprung außerhalb des ZNS),

Abbildung 3. EEG eines Patienten mit Anfällen. Eine kontinuierliche paroxysmale Aktivität ist erkennbar anhand einer Serie von Spikes und Spike-and-Wave-Mustern in beiden Hirnhemisphären.



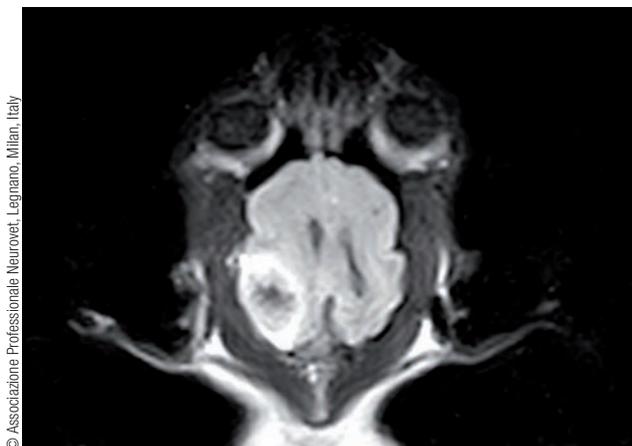


© Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italy

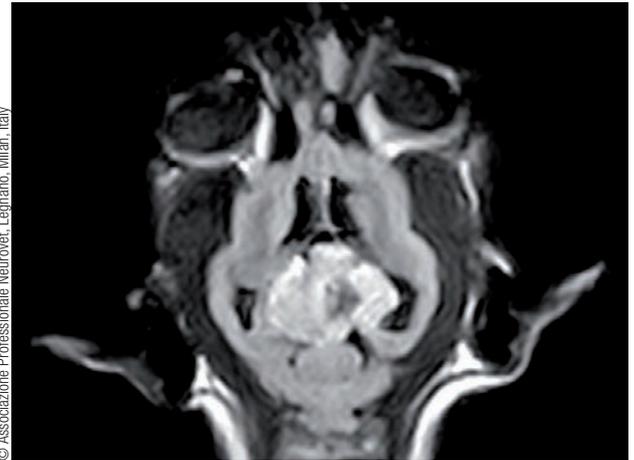
Abbildung 4. T3D T1-gewichtete MRT-Aufnahme (transversale Ebene) bei einem 13 Jahre alten Kater. Zu erkennen ist ein extraaxialer Tumor in der rechten Temporal-Occipitalregion als oval geformte Läsion mit ausgeprägter Kontrastierung gegenüber dem umliegenden Gewebe. Es besteht eine ausgedehnte Einbeziehung der Meningen (so genanntes *Dura-Schwanz-Zeichen*). Über der Läsion erkennt man eine deutliche Verdickung des Schädelknochens. Die *Falx cerebri* ist nach links verlagert, und der rechte laterale Ventrikel ist komprimiert.

Metastasenbildung im ZNS). Aus diagnostischer Perspektive können ZNS-Tumore aber auch nach ihrer Lokalisation als extraaxial (Ursprung in Strukturen außerhalb des cerebralen Parenchyms- **Abbildung 4 und 5**) oder intraaxial (Ursprung innerhalb des cerebralen Parenchyms- **Abbildung 6**) unterteilt werden. Typische extraaxiale Tumore wären Neoplasien des Schädelknochens (z. B. osteogene Sarkome), Tumore mit Ursprung in der Nasenhöhle (z. B. Karzinome und Neuroblastome) oder Tumore mit Ursprung in den Meningen (z. B. Meningiome).

Abbildung 5. T3D T1-gewichtete MRT-Aufnahme (Dorsalebene) desselben Patienten. Der Tumor hat ein deutlich heterogenes Erscheinungsbild mit hauptsächlich peripherer Kontrastverstärkung und nicht-absorbierender Kernzone. Die histopathologische Untersuchung nach chirurgischer Exzision ergab ein transitionales Meningiom.



© Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italy



© Associazione Professionale Neurovet, Legnano, Milan, Italy

Abbildung 6. HR-FLAIR MRT-Aufnahme (Dorsalebene) des Vorderhirns eines fünf Jahre alten Katers. Deutlich zu erkennen ist ein Tumor auf Höhe der Thalamusregion, gekennzeichnet durch eine heterogene Kontrastmittelakkumulation, mit Invasion des lateralen Ventrikels. Zu beachten ist die Flüssigkeitsansammlung in der linken Nasenhöhle nahe der *Lamina cribrosa ossis ethmoidalis*.

Die häufigste intraaxiale Neoplasie ist das Lymphom (möglicherweise mit FeLV zusammenhängend); weitere intraaxiale Neoplasien sind Astrozytome und Oligodendrogliome (17). Die Klassifikation von Tumoren kann neben der Diagnose auch die Prognose unterstützen. So können zum Beispiel zahlreiche Meningiome chirurgisch reseziert werden und haben eine gute Prognose.

Degenerative Erkrankungen

Die Klassifikation degenerativer Erkrankungen ist nicht immer einfach, und Gleiches gilt auch für deren Diagnose. Oft scheinen diese Erkrankungen erblicher Natur zu sein und insbesondere in bestimmten Familien und bei bestimmten Rassen vorzukommen. Vor diesem Hintergrund sind oft jüngere Patienten betroffen (zum Teil unter einem Jahr), und die klinischen Symptome sprechen nur selten auf eine medikamentöse Behandlung an. Erst kürzlich wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Erkrankungen beschrieben, die auf kumulative Enzymstörungen zurückzuführen sind („Speicherkrankheiten“). Bei betroffenen Patienten führt die Neurolokalisation oft zum Verdacht einer Beteiligung spezifischer Hirnareale.

Die wichtigsten intrakraniellen degenerativen Erkrankungen können sehr selektiver Natur sein und sehr spezifisch die weiße oder die graue Substanz im Vorderhirn oder Kleinhirn betreffen. Diese anatomische Selektivität führt jedoch nicht dazu, dass auch entsprechend spezifische klinische Symptome zu erkennen sind. Eine gründliche neurologische Untersuchung kann aber dennoch wertvolle Hinweise auf die Lokalisation der wichtigsten beteiligten neuroanatomischen Strukturen geben. Kreisbewegungen können bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen das einzige auffällige klinische Symptom sein. Aufgrund der Variabilität und

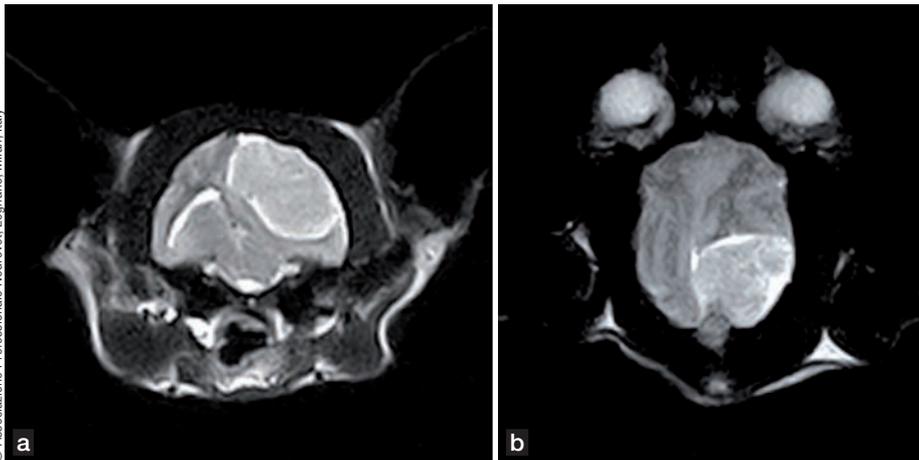


Abbildung 7. Die Magnetresonanztomographie ist ein wertvolles Hilfsmittel bei der Untersuchung einer Katze mit Kreisbewegungen. Sie unterstützt nicht nur die Erstellung der Diagnose und der Prognose, sondern auch die Auswahl der am besten geeigneten Behandlungsoptionen. Die T2-gewichteten Aufnahmen in der transversalen (**a**) und in der dorsalen Ebene (**b**) zeigen einen extraaxialen hyperintensiven Tumor mit gut definierten Rändern. Es besteht eine Kompression des Hirnparenchyms mit ausgeprägtem Masseneffekt (sekundäre pathologische Effekte durch die tumorbedingte Kompression oder Verlagerung benachbarten Gewebes).

der sporadischen Natur dieser Erkrankungen würden detailliertere Informationen den Rahmen dieses Artikels sprengen. Der interessierte Leser sei deshalb auf die entsprechende Fachliteratur verwiesen. Zu einer Verdachtsdiagnose gelangt man letztlich durch Berücksichtigung sämtlicher Aspekte, einschließlich des Vorberichts, der klinischen Untersuchung, der Laborergebnisse, der MRT-Befunde und der Ergebnisse der CSF-Analyse. Bedauerlicherweise ist die Prognose bei diesen Patienten bislang in der Regel eher schlecht, und in den allermeisten Fällen bleibt es bei der Verdachtsdiagnose. In seltenen Ausnahmen kann eine endgültige Diagnose unter Umständen im Rahmen der Sektion gestellt werden.

■ Schlussfolgerung

Kehren wir nun zurück zur ursprünglichen Frage: Wie gehen wir an eine Katze mit Kreisbewegungen heran? Wie bei jeder Erkrankung mit cerebraler Beteiligung sind Kreisbewegungen allein

zunächst weder ein spezifisches oder pathognomonisches Symptom, noch lassen sie eine Prognose zu. Dieses Symptom weist lediglich darauf hin, dass die ursächliche Erkrankung das Vorderhirn einbezieht. In diesen Fällen ist es daher ratsam, nach sorgfältiger initialer klinischer Beurteilung einen systematischen diagnostischen Plan zu verfolgen, der zunächst die Durchführung einiger grundlegender Untersuchungen verlangt (Blutuntersuchung, Harnanalyse, Röntgenaufnahmen von Thorax und Abdomen und je nach Indikation praxisinterne serologische Tests auf die wichtigsten und häufigsten infektiösen Agenzien wie zum Beispiel FIV und FeLV). Im nächsten Schritt sollte eine vollständige klinisch-neurologische Untersuchung vorgeschlagen werden, je nach Indikation ergänzt um zusätzliche, tiefer gehende diagnostische Maßnahmen unter Allgemeinanästhesie, wie zum Beispiel ein MRT und CSF-Analysen (**Abbildung 7**), um die bestmögliche therapeutische Strategie zu entwickeln und die Erstellung einer aussagekräftigen Prognose zu unterstützen.

Literatur

- DeLahunta A. Neurological examination. In: K.G. Braund. Clinical Neurology in Small Animals – Localization, Diagnosis and Treatment. International Veterinary Information Science (www.ivis.org), Ithaca, New York, USA, 2001. A3201.1001.
- DeLahunta A, Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3rd Ed. St Louis Missouri, Saunders Elsevier 2009. Ch. 20:487-501.
- Benigni L, Lamb C. Comparison of fluid-attenuated inversion recovery and T2-weighted magnetic resonance images in dogs and cats with suspected brain disease. *Vet Rad & Ultr* 2005;4:287-292.
- Pfohl JC, Dewey CW. Intracranial *Toxoplasma gondii* granuloma in a cat. *J Feline Med Surg* 2005;7:368-374.
- Iulini B, Cantile C, Mandara T, et al. Neuropathology of Italian cats in feline spongiform encephalopathy surveillance. *Vet Pathol* 2008;45:626-633.
- Karnik K, Reichle JK, Fischetti AJ, et al. Computed tomographic findings of fungal rhinitis and sinusitis in cats. *Vet Rad & Ultr* 2009;50:65-68.
- Costanzo C, Garosi LS, Glass EN, et al. Brain abscess in seven cats due to a bite wound: MRI findings, surgical management and outcome. *J Feline Med Surg* 2011;13(9):672-680.
- Sturges BK, Dickinson PJ, Kortz GD, et al. Clinical signs, magnetic resonance imaging features, and outcome after surgical and medical treatment of otogenic intracranial infection in 11 cats and 4 dogs. *J Vet Intern Med* 2006;20(3):648-656.
- Dewey CW. Emergency management of the head trauma patient. Principles and practice. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(1):207-225.
- Sande A, West C. Traumatic brain injury: A review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care* 2010;20(2):177-190.
- Harrington MLI, Bagley RS, Moore MP, et al. Effect of craniectomy, durotomy, and wound closure on intracranial pressure in healthy cats. *Am J Vet Res* 1996;57(11):1659-1661.
- O'Brien DP, Packer RA. Metabolic encephalopathy: organic acidurias. In: August JR (ed). Consultations in Feline Internal Medicine. 1st Ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2010;595-601.
- Tyson R, Graham JP, Bermingham E, et al. Dynamic computed tomography of the normal feline hypophysis (glandula pituitaria). *Vet Rad & Ultr* 2005;46:33-38.
- Brini E, Gandini G, Crescio I, et al. Necrosis of hippocampus and piriform lobe: clinical and neuropathological findings in two Italian cats. *J Feline Med Surg* 2004;6:377-381.
- Schmied O, Scharf G, Hilbe M, et al. Magnetic resonance imaging of feline hippocampal necrosis. *Vet Rad & Ultr* 2008;4:343-349.
- Tomek A, Cizinauskas S, Doherr M, et al. Intracranial neoplasia in 61 cats: localization, tumor types and seizure patterns. *J Feline Med Surg* 2006;8:243-253.
- Forterre F, Tomek A, Konar M, et al. Multiple meningiomas: clinical, radiological, surgical, and pathological findings with outcome in four cats. *J Feline Med Surg* 2007;9:36-43.

Störungen des Vestibularsystems bei Hunden



■ **Thomas Flegel**, PD Dr. med. vet., MVSci. Dipl. ECVN, Dipl. ACVIM (Neurologie)
Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig, Deutschland

Dr. Flegel schloss sein Studium 1992 an der Humboldt Universität in Berlin ab und arbeitete dort anschließend über sechs Jahre als wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Tierklinik und an der Chirurgischen Tierklinik der Humboldt-Universität Berlin, bevor er ein Internship im Bereich veterinärmedizinische Neurologie an der North Carolina State University, Raleigh, North Carolina (USA) absolvierte. Anschließend absolvierte Dr. Flegel eine Residency in den Bereichen Neurologie und Neurochirurgie an der The Ohio State University, Columbus, Ohio, (USA). Seit 2002 ist Dr. Flegel Leiter der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig.

■ Einleitung

Ausfälle des Gleichgewichtssystems zählen zu den häufigeren Vorstellungsgründen in der Kleintierpraxis. Sie sind insofern „dankbar“, als dass eine Störung des Vestibularsystems klassische, leicht feststellbare neurologische Ausfälle verursacht und diese sich in der Mehrzahl der Fälle klar dem Gleichgewichtssystem zuordnen lassen. Dieser erste Schritt, eine Störung des Vestibularsystems zu erkennen, bereitet daher meistens keine größeren Probleme. Der nächste, beinahe wichtigere Schritt, die nähere Lokalisation der Erkrankung innerhalb des Vestibularsystems zu bestimmen (also eine Zuordnung der Läsion entweder zu dem peripheren Anteil im Innenohr oder dem zentralen Anteil im Gehirn), kann dann schon eher eine Herausforderung darstellen. Dabei ist es gerade diese nähere Lokalisierung einer Läsion innerhalb des

Vestibularsystems, die von essenzieller Bedeutung für alle weiteren Entscheidungen über die durchzuführende Diagnostik und die Therapie sowie für Aussagen zur Prognose der Erkrankung ist. Die zentrale Frage der „Vestibularneurologie“ lautet also immer: Ohr und Gehirn? Die Antwort darauf hat, wie leicht nachzuvollziehen ist, fundamentale Bedeutung für den Patienten.

Deshalb zielt dieser Artikel darauf ab, den Leser in die Lage zu versetzen, eine Störung des Vestibularsystems zu erkennen, klinisch zwischen einem peripheren und einem zentralen Vestibularsyndrom zu unterscheiden und Differentialdiagnosen für Störungen des peripheren Vestibularsystems zu nennen. Nachfolgend werden ausgewählte Erkrankungen des peripheren Vestibularsystems in kurzer Form dargestellt. Dagegen widmet sich der Artikel nicht den Erkrankungen des zentralen Anteils des Vestibularsystems, weil, wenn eine solche Störung einmal erkannt wurde, in der Regel die Überweisung an eine Einrichtung mit den Möglichkeiten einer MRT-Untersuchung und Analyse von Gehirnflüssigkeit nötig sein wird.

KERNAUSSAGEN

- Typische Symptome einer Störung des Vestibularsystems sind generalisierte Ataxie, Nystagmus, Kopfschiefhaltung und Kreislaufen.
- Die Unterscheidung zwischen einer Erkrankung der peripheren Anteile des Vestibularsystems (Ohr) und der zentralen Anteile (Gehirn) ist essenziell für alle weiteren diagnostischen und therapeutischen Entscheidungen.
- Die Kombination aus Anzeichen einer Störung des Vestibularsystems und gleichseitiger Fazialislähmung und/oder Horner-Syndrom ohne weitere neurologische Defizite deutet immer auf eine Erkrankung im Mittel/Innenohr.
- Ein vertikaler Nystagmus bedeutet nahezu immer, dass die Ursache der vestibulären Störung im Gehirn lokalisiert ist.
- Erkrankungen der peripheren Anteile des Vestibularsystems können initial durch jeden Praktiker diagnostisch aufgearbeitet und therapiert werden. Sie bedürfen erst dann zwingend einer Überweisung an eine spezialisierte Einrichtung mit den Möglichkeiten der Schnittbilddiagnostik, wenn diese ersten Schritte zu keinem Erfolg führen.

■ Aufbau und Funktion des Vestibularsystems

Das Vestibularsystem besteht aus einem peripheren Anteil, gebildet vom Rezeptororgan im Innenohr und dem *Nervus vestibularis*, sowie aus einem zentralen Anteil. Letzterer, der die Information des Innenohres verarbeitet, wird von den Vestibularkernen im Hirnstamm und bestimmten Regionen im Kleinhirn (*Lobus flocculonodularis*, *Nucleus fastigeus*) gebildet. Dabei haben die Anteile des Kleinhirnes (Vestibulocerebellum) in der Regel einen inhibitorischen Einfluss auf das Vestibularsystem (dies wird beim Verständnis pathologischer Veränderungen wichtig).

Die genannten Kerngebiete sind über unterschiedliche Bahnen mit ihren Effektororganen, der Muskulatur von Hals und Gliedmaßen und den extraokulären Augenmuskeln, verbunden. Auf diese Weise gewährleistet das Vestibularsystem folgende Funktionen:

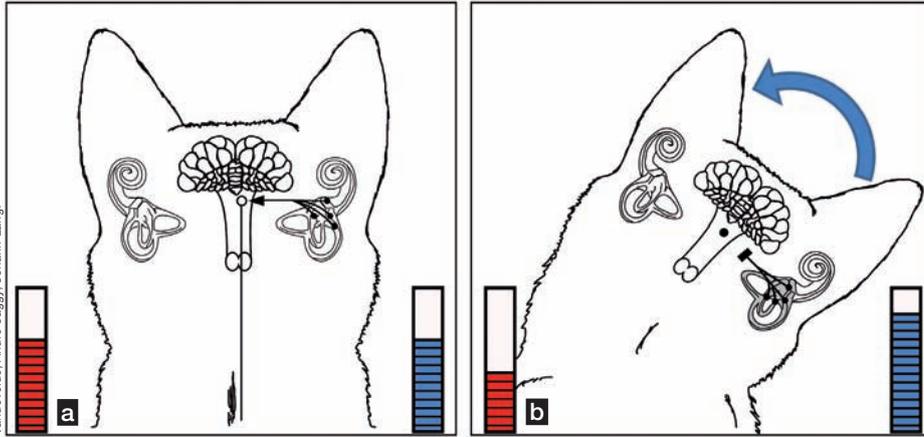


Abbildung 1. Schematische Darstellung der Reaktion des Vestibularsystems auf eine Kopfschiefhaltung. (a) Bei einem gesunden Tier erhält das Vestibularsystem bei gerader Kopfhaltung von beiden Innenohren ein gleichstarkes Input. (b) Bei einem gesunden Tier, welches den Kopf zur Seite neigt, erhält das Vestibularsystem relativ mehr Input von der nach unten geneigten Seite. Das Gehirn nimmt diese Schiefhaltung wahr und es korrigiert diese Position durch ein Aufrichten zu der Seite mit weniger Input.

- Unterstützung des Körpers gegen die Erdanziehungskraft
- Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichtes bei Gewichtsverlagerungen/Bewegungen
- Koordination von Kopf- und Augenbewegungen

An zwei Beispielen soll die Physiologie des Gleichgewichtssystems dargestellt werden, um das Verständnis für pathophysiologische Zusammenhänge zu erleichtern.

- Aufrechterhaltung des Körpergleichgewichtes: Das Vestibularsystem beider Seiten sendet kontinuierlich Impulse an das Gehirn. Befindet sich der Patient in gerader, aufrechter Position, so ist die Impulsfrequenz beider Seiten gleich. Neigt sich jedoch der Kopf oder der gesamte Körper zur Seite, so nimmt die Impulsfrequenz der Seite zu, zu der sich Kopf oder Körper neigen. Das Gehirn erhält nun mehr Input von der zur Seite geneigten Seite. Aufgrund dieses Inputunterschiedes erkennt das Gehirn die Schräglage und richtet nun den Körper wieder in die gerade Richtung auf - also zu der Seite mit weniger Input (**Abbildung 1**).
- Koordination von Kopf- und Augenbewegungen: Die Koordination der Bewegung der extraokulären Augenmuskulatur ist notwendig, damit das Tier auch bei Kopfbewegungen die Umwelt in scharfen Bildern wahrnimmt. Würden die Augen jeder Kopfbewegung gleichmäßig folgen, müsste das Gehirn eine Unzahl von Bildern verarbeiten, wozu es nicht in der Lage wäre, ähnlich der Situation einer verwischten unscharfen Landschaft, wenn man aus einem fahrenden Zug schaut. Die Lösung des Nervensystems für dieses Problem sieht folgendermaßen aus: Wird der Kopf zur Seite bewegt, fixieren die Augen kurzzeitig ein Bild (die Augen bewegen sich einen Moment nicht mit dem Kopf mit), dieses Bild wird „aufgenommen“ und verarbeitet und dann folgt eine ruckartige Bewegung in Richtung der Kopfbewegung, mit der die Augen den Kopf wieder „einholen“. Dann bleiben die Augen erneut stehen, nehmen ein weiteres Bild auf und führen

danach eine ruckartige Bewegung in Richtung Kopfbewegung aus. Damit entstehen „Einzelaufnahmen“, die vom Gehirn verarbeitet werden können. Diese ruckartigen Augenbewegungen werden auch als physiologischer Nystagmus bezeichnet. Dieser lässt sich testen, in dem man einem Patienten passiv den Kopf bewegt oder bei kleineren Tieren diese insgesamt anhebt und vor dem Untersucher zügig nach links und rechts dreht und dabei die ruckartigen Augenbewegungen beobachtet. Doch woher weiß das Gehirn, dass das Tier den Kopf zur Seite bewegt? Auch hier trifft das zuvor beschriebene Prinzip des Inputunterschiedes aus dem rechten und linken Innenohr zu. Dreht das Tier den Kopf nach links, wird das linke Innenohr stimuliert und die Impulsfrequenz dieser Seite wird größer als die der rechten Seite. Dadurch erkennt das Gehirn, dass der Kopf nach links bewegt wird und initiiert die rhythmische Augenbewegung mit der ruckartig-schnellen Phase in Richtung der Kopfbewegung, also in der Richtung der Seite mit dem größeren Input, weg von der Seite mit dem geringeren Input.

■ Ausfälle des Vestibularsystem

Klinische Symptome einer Läsion des Vestibularsystems, unabhängig ob peripheren oder zentralen Ursprungs, sind:

- generalisierte Ataxie
- Nystagmus
- Kopfschiefhaltung
- Kreislaufen
- zur Seite fallen, zur Seite rollen

Die vestibuläre Ataxie ist im Gegensatz zu einer Ataxie aufgrund einer spinalen Erkrankung durch eine breite Beinstellung gekennzeichnet. Oft hat diese Ataxie eine Seitenbetonung, die sich darin zeigt, dass das Tier gelegentlich einen seitlichen Ausfallschritt macht, um sich wieder fangen. Da die meisten vestibulären Ausfälle einseitig sind, laufen die Tiere in engen Kreisen. Gelegentlich ist die Ataxie so stark ausgeprägt, dass die Tiere nicht mehr in der Lage sind zu laufen, sondern zur Seite fallen, sobald sie versuchen einen Schritt zu gehen, oder sie im Extremfall

sogar über den Boden rollen. Zusätzlich zeigen die Tiere eine Kopfschiefhaltung, so dass die erkrankte Seite tiefer steht als die gesunde. Interessanterweise handelt es sich bei dieser offensichtlichen Ausfallerscheinung lediglich um eine physiologische Reaktion auf einen pathologischen Input zum Gehirn. Erinnern wir uns an die Ausführungen oben: ein niedriger Impulsinput einer Seite wird von dem Gehirn als eine Verschiebung des Körpergewichtes zu der Seite mit mehr Input interpretiert. Das Gehirn korrigiert diese Verschiebung und daher wird der Kopf zu der Seite mit weniger Input geneigt, um das Gleichgewicht wieder herzustellen. Im pathologischen Fall bedeutet dies eine „irrtümliche“ Neigung des Kopfes zur erkrankten Seite, weil diese weniger Impulsinput an das Gehirn liefert (**Abbildung 2**).

Ein weiteres Hauptsymptom jeder vestibulären Störungen stellt der pathologische Nystagmus dar. Es handelt sich dabei um eine unwillkürliche, rhythmische Augenbewegung mit einer langsamen und schnellen Phase, die in der Ruheposition des Kopfes, also ohne dass dieser bewegt wird, zu beobachten ist. Nystagmus kann je nach Richtung der Augenbewegung in einer von drei Formen vorliegen: horizontal, rotatorisch und vertikal.

Der horizontale Nystagmus lässt sich ähnlich wie die Kopfschiefhaltung erklären. Auch hier handelt es sich eigentlich um eine normale Reaktion des Gehirnes auf einen fehlerhaften Input. Der Ausfall des Inputs des Vestibularsystems einer Seite, führt zu einem relativ erhöhten Input von der gesunden Seite. Dieser Umstand wird vom Gehirn als eine Kopfbewegung zur Seite des höheren Inputs interpretiert und es initiiert konsequenterweise einen „physiologischen Nystagmus“, obgleich sich der Kopf überhaupt nicht bewegt. Dabei erfolgt die schnelle Phase des Nystagmus immer in Richtung der vermeintlichen Kopfbewegung, zur Seite mit mehr Input, also weg von der erkrankten Seite. Man merke: Die schnelle Phase des horizontalen Nystagmus erfolgt von der Läsion weg. („Man möchte schnell von dem Problem weg.“)

Zeigt ein Tier einen Nystagmus in normaler, stehender Körperposition und ändert sich dieser in anderen Kopfpositionen nicht, so spricht man von einem statischen pathologischen Nystagmus. Im Gegensatz dazu zeigt sich ein positioneller Nystagmus erst bei Änderung der Körperhaltung (z.B. nachdem das Tier auf den Rücken gedreht wurde) oder die Art des Nystagmus ändert sich bei dieser Handlungsänderung. Zusätzlich wird mitunter ein ventraler oder ventrolateraler positioneller Strabismus (**Abbildung 3**) bei passiver Extension des Halses auf der erkrankten Seite beobachtet. In Fällen milder vestibulärer Ausfälle kann dies der einzige auffällige Befund in der neurologischen Untersuchung sein (1).

Man merke: Ein vertikaler Nystagmus deutet meistens auf einen positionellen Nystagmus häufig auf eine Erkrankung des zentralen Vestibularsystems hin.

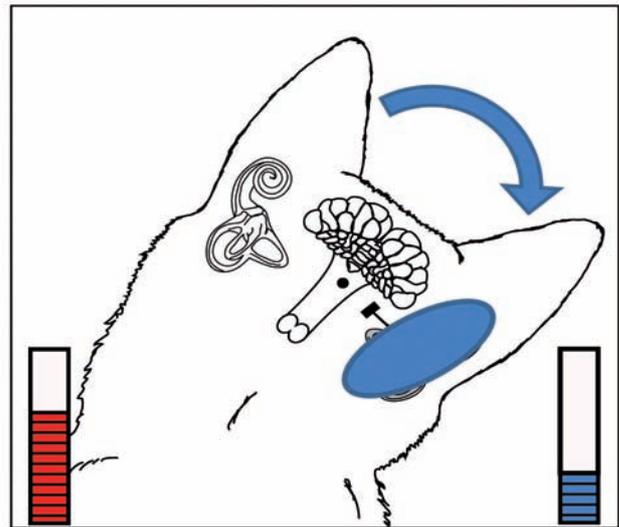


Abbildung 2. Schematische Darstellung der Pathophysiologie der Kopfschiefhaltung. Bei Erkrankung eines Innenohres erhält das Gehirn weniger Input von der gesunden Seite, was dieses fälschlicherweise als Kopfschiefhaltung zur der gesunden Seite interpretiert. Das Gehirn reagiert auf diese scheinbare Kopfschiefhaltung mit einer „korrigierenden“ Kopfneigung zu der anderen, der kranken Seite. Daher erfolgt die Kopfschiefhaltung immer zur kranken Seite.

In Fällen von beidseitiger Erkrankung des Vestibularsystems entfallen die seitenbetonten Ausfälle wie Kreislaufen und Kopfschiefhaltung. Die so erkrankten Tiere fallen durch eine suchende, webende Kopfbewegung und durch den Ausfall des physiologischen Nystagmus auf. Dies bedeutet, dass bei einer Bewegung des Kopfes keine rhythmische Augenbewegung erfolgt, vielmehr werden die Augen gleichmäßig mit dem Kopf mitbewegt. Bilaterale Vestibularsyndrome bei Patienten, die bei ungestörtem Bewusstsein und bei erhaltener Gehfähigkeit beobachtet werden, sind in aller Regel peripher bedingt.

■ Zentral oder peripher – Gehirn oder Ohr?

Bei einer Erkrankung des peripheren Vestibularsystems ist das Gehirn nicht erkrankt. In diesem Fall sollten in der neurologischen Untersuchung keine weiteren neurologischen Defizite auffallen, die auf eine Gehirnbeteiligung hindeuten könnten. So haben die Patienten ein normales Bewusstsein, uneingeschränkten Visus, keine Lähmungserscheinungen der Gliedmaßen, normale Korrekturreaktionen sowie normale Kopfnervenfunktionen. Hierzu gibt es zwei Ausnahmen, zwei Nerven können bei einer Erkrankung des peripheren Vestibularsystems auf der betroffenen Seite zusätzlich ausgefallen sein: *Nervus facialis* und *Nervus sympathicus*. Anteile beider Nerven ziehen durch das Mittelohr bzw. liegen in der Wandung des Mittelohres und sind daher mitunter bei Innen- und Mittelohrerkrankungen in den Erkrankungsprozess mit einbezogen.

Ein Ausfall des *Nervus facialis*, der in einem Kanal in der Wandung des Mittelohres verläuft (2), welcher vom Lumen des Mittelohres teilweise nur durch eine dünnen Membran getrennt ist, verursacht eine Lähmung der Gesichtsmuskulatur (Hängen von Ohr und Lippe) sowie einen Ausfall des Palpebralreflexes (**Abbildung 4**), während der Ausfall sympathischer Fasern, die nach dem Durchlaufen des Mittelohres zum Auge ziehen, ein Horner-Syndrom am Auge verursachen: Ptosis (verkleinerte Lidspalte), Miosis (kleine Pupille), Nickhautvorfall und Enophthalmus. Außer den Ausfällen des *Nervus facialis* und des *Nervus sympathicus* sind bei einem peripheren Vestibularsyndrom keine weiteren Kopfnervenausfälle zu beobachten. Es gilt auch der Umkehrschluss: ein Vestibularsyndrom mit gleichzeitiger Fazialislähmung und/oder Horner-Syndrom ohne weitere neurologische Defizite bedeutet nahezu immer, dass es sich um eine periphere Läsion handelt. Liegen aber weitere Kopfnervenausfälle vor oder gibt es andere neurologische Defizite, die sich auf das Gehirn lokalisieren lassen (Bewusstseinseinschränkungen, Gliedmaßenlähmungen, verminderte Korrekturreaktionen, Tremor), so muss von einer zentralen Läsion ausgegangen werden.

Zu der Bedeutung des Nystagmus wurde bereits ausgeführt, dass ein vertikaler nahezu immer und ein positioneller Nystagmus häufig auf eine zentrale Läsion deuten, während das Vorhandensein eines horizontalen oder eines rotatorischen Nystagmus keine Zuordnung zu einer peripheren oder zentralen Läsion erlauben. Die Nystagmusfrequenz scheint ebenfalls Rückschlüsse auf die Lokalisation einer Läsion zu erlauben, so werden hohe Frequenzen (> 66 Schläge/Minute) eher mit einer Läsion des peripheren Anteils des Vestibularsystems gesehen (3). Dagegen bedeutet der Ausfall des physiologischen Nystagmus bei erhaltener Gehfähigkeit (die Augen zeigen keine rhythmische Bewegung bei Seitwärtsbewegung des Kopfes), dass eine beidseitige periphere Läsion vorliegt. Da beide Seiten erkrankt sind, zeigen diese Tiere weder eine Kopfschiefhaltung noch Kreislaufen, sondern lediglich eine Ataxie und die bereits beschriebene suchende Kopfbewegung.

Darüber hinaus deutet das Vorliegen eines paradoxen Vestibularsyndroms auf eine Läsion im Bereich der zentralen Anteile des Gleichgewichtssystems. Bei dem paradoxen Vestibularsyndrom stimmen die klassischen Symptome wie Kopfschiefhaltung, Kreislaufen und Nystagmus von ihrer Seitenbetonung mit lateralisierten Ausfällen der Korrekturreaktionen nicht überein. So können die Tiere Kreislaufen und eine Kopfschiefhaltung nach rechts sowie einen horizontalen Nystagmus mit der schnellen Phase nach links („schnell weg von der kranken rechten Seite“) zeigen und gleichzeitig sind die Korrekturreaktionen in beiden linken Gliedmaßen ausgefallen. Die lateralisierten Ausfälle stimmen paradoxerweise nicht überein, die



© Thomas Flegel

Abbildung 3. Beagle mit ventralem Strabismus des rechten Auges infolge eines Vestibularsyndroms. Strabismus fällt am deutlichsten auf bei Streckung des Halses.



© Thomas Flegel

Abbildung 4. Boxer mit rechtsseitigem peripherem Vestibularsyndrom. Kopfschiefhaltung nach rechts, Hinweise auf eine rechtsseitige Fazialislähmung (hängende Lippe, hängendes Ohr) und vergrößerte Lidspalte.

einen deuten auf eine Läsion der linken Seite, die anderen auf eine der rechten. Dieser Widerspruch lässt sich jedoch pathophysiologisch aufklären, wenn man bedenkt, dass bei den betroffenen Tieren eine Läsion im Winkel zwischen dem kaudalen Kleinhirn und dem Hirnstamm vorhanden ist und sowohl die Hirnstammfunktion (Ausfall der Korrekturreaktionen) als auch die das Gleichgewichtssystem beeinflussenden Anteile des Kleinhirns (*Lobus flocculonodularis*) bzw. deren Verbindungen zum Hirnstamm (*Pedunculi cerebellaris caudalis*) betroffen sind. Es muss nun in der weiteren Erklärung des paradoxen Vestibularsyndroms berücksichtigt werden, dass der

Tabelle 1. Differenzierung in zentrales Vestibularsyndrom (Hirnstamm, Kleinhirn) oder peripheres Vestibularsyndrom (Innenohr).

Symptome	peripheres Vestibularsyndrom	zentrales Vestibularsyndrom
Verhalten	normal	abnormal
Bewusstsein	normal	abnormal
Nystagmus	horizontal oder rotatorisch	horizontal, rotatorisch oder vertikal
Nystagmusfrequenz	höher	niedriger
Kopfnervenausfälle	<i>N. facialis</i> -Defizite, Horner-Syndrom	multiple Kopfnervenausfälle
Stellreaktionen	normal	vermindert
Motorik	normal	Parese, Plegie
Paradoxe Vestibulärsymptome	nicht zu beobachten	möglich
Ventraler oder ventrolateraler Strabismus	möglich	möglich

Tabelle 2. Häufige Ursachen peripherer und zentraler Vestibularsyndrome in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit.

Peripheres Vestibularsyndrom
<ul style="list-style-type: none"> • Otitis interna • Idiopathisches Vestibularsyndrom • Hypothyreose • Traumatische Perforation des Trommelfelles • Intoxikation: <ul style="list-style-type: none"> - Desinfektionslösungen: Chlorhexidin - Antibiotika: Aminoglykoside, Fluoroquinolone - Schwermetalle • Neoplasie • Schädeltrauma mit Fraktur des <i>Os petrosum</i> • Kongenitales Vestibularsyndrom (Akita Inu, Beagle, Cocker Spaniel, Deutscher Schäferhund, Dobermann, Tibet Terrier) • Neuritis des <i>Nervus vestibulocochlearis</i>
Zentrales Vestibularsyndrom
<ul style="list-style-type: none"> • Enzephalitis (nicht-infektiöse Enzephalitis, Infektion, Ausdehnung einer Otitis media/interna in das Gehirn) • Infarkt • Neoplasie • Intoxikation: Metronidazol • Schädel-Hirn-Trauma (Blutung, Kontusion) • Gehirnmalformation • Enzymspeicherkrankheiten

Output des Kleinhirns, auch jener der Einfluss auf das Vestibularsystem nimmt, fast immer inhibitorisch ist. Fällt auf der erkrankten Seite dieser inhibitorische Einfluss aus, so sendet nun paradoxerweise die erkrankte Seite mehr Input aus, was vom Gehirn als eine Erkrankung der gesunden Seite, jener mit weniger Input, fehlinterpretiert wird. Damit weisen die vestibulären Ausfälle auf die falsche Seite, während die ausgefallenen Korrekturreaktionen korrekt die erkrankte Seite anzeigen. Die diagnostische Bedeutung eines paradoxen Vestibularsyndroms liegt darin, dass es immer durch eine Läsion im Gehirn verursacht wird. Klinische Symptome für differenzialdiagnostische Abgrenzung sind in **Tabelle 1** zusammengefasst.

■ Differentialdiagnosen einer peripheren Läsion des Vestibularsystems

Die vorangegangenen Abschnitte sollten Sie in die Lage versetzen, eine periphere Läsion des Vestibularsystems von einer zentralen zu unterscheiden. In **Tabelle 2** finden Sie eine Auflistung der häufigsten Differentialdiagnosen von peripheren und zentralen Ursachen eines Vestibularsyndroms. Da sich der Artikel an den Allgemeinpraktiker wendet, werden danach nur jene Erkrankungen kurz diskutiert, die eine periphere Erkrankung auslösen können und die in jeder Praxis diagnostisch aufgearbeitet werden können, während jene Tiere mit einer zentralen Läsion an einen Spezialisten überwiesen werden sollten.

Otitis interna

Die Otitis media/interna ist in ca. 50% der Patienten die Ursache eines peripheren Vestibularsyndroms (4). Eine reine Otitis media verursacht jedoch keine vestibulären Ausfälle, allerdings ist eine solche durch ihre unmittelbare Nachbarschaft zum Innenohr oft mit einer Otitis interna vergesellschaftet. Dagegen ist eine reine Otitis interna ohne Beteiligung

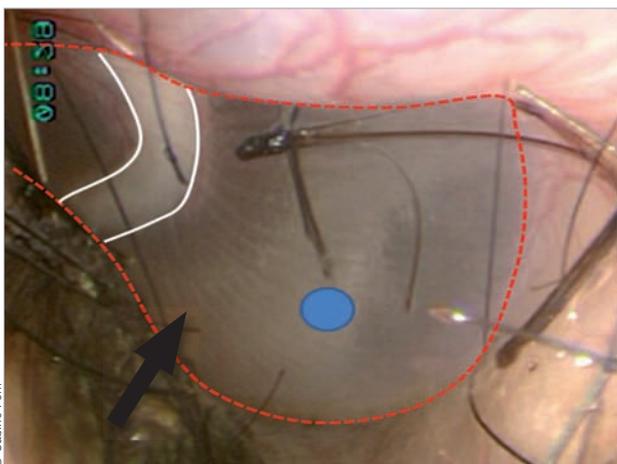


Abbildung 5. Blick auf das Trommelfell mit der Punktionsstelle für die Myringotomie (blauer Punkt) kaudal des Hammers (schwarzer Pfeil) zur Vermeidung iatrogenen Schädigungen der Gehörknöchelchen.

des Mittelohres eher selten. Daher wird bei Vorliegen einer Mittelohrentzündung mit gleichzeitigen peripheren vestibulären Ausfällen von einer Einbeziehung des Innenohres in den Entzündungsprozess ausgegangen. Eine Otitis externa muss nicht zwangsläufig gleichzeitig vorliegen, da die Infektion hämatogen das Mittel- und Innenohr erreichen oder aus dem Rachenraum über die Eustachische Röhre zum Mittelohr aufsteigen kann.

Die Otitis interna/media kann neben peripheren vestibulären Ausfällen zwei weitere Nerven mit einbeziehen. So liegt der *Nervus facialis* in der Wandung der *Bulla tympanica*, während zum Auge ziehende Fasern des *Nervus sympathicus* durch das Mittelohr verlaufen. Daher kann eine Otitis media/interna zu einer Fazialislähmung und einem Horner-Syndrom führen. Weitere Kopfnerven sollten nicht betroffen sein.

Aufgrund des häufigen kausalen Zusammenhanges zwischen Mittel- und Innenohrentzündung sowie Otitis externa beginnt

die Diagnostik eines peripheren Vestibularsyndroms mit einer otoskopischen Untersuchung. Dabei werden die Intaktheit des Trommelfells und dessen Farbe kontrolliert. Ist das Trommelfell aufgrund von Sekret oder Cerumen im äußeren Gehörgang nicht sichtbar, wird das Ohr mit einer warmen Kochsalzlösung gespült - keine Reinigungsmittel verwenden, solange das intakte Trommelfell nicht sicher dargestellt werden kann. Besteht der Verdacht, dass das Mittelohr mit eitrigem Sekret gefüllt sein könnte (das Trommelfell erscheint durch dahinter liegendes Sekret gelblich verfärbt), wird eine Myringotomie, eine Punktion des Mittelohres durch das Trommelfell hindurch, durchgeführt (**Abbildung 5**). Dies kann mit einer Spinalkanüle (0,7 x 75 mm) und aufgesetzter Spritze unter otoskopischer Kontrolle im kaudalen Bereich des Trommelfelles erfolgen. Durch eine Punktion in diesem Bereich können die Gehörknöchelchen verschont werden. Lässt sich so kein Sekret gewinnen, kann das Mittelohr mit 0,5 ml steriler Kochsalzlösung gespült und diese Flüssigkeit wieder aspiriert werden. Das so erhaltene Sekret bzw. die Spülflüssigkeit wird sowohl zytologisch als auch bakteriologisch untersucht.

Als weiterer diagnostischer Schritt werden bildgebende Verfahren eingesetzt. Die Otitis media/interna lässt sich in vielen Fällen mit konventionellen Röntgenaufnahmen diagnostizieren. Hierbei sind jedoch bestimmte Lagerungspositionen zu berücksichtigen, die in der Regel nur in Narkose zu erreichen sind (**Abbildung 6**).

Dabei können sowohl das chronisch-entzündliche Sekret als allgemeine Verschattung der *Bulla tympanica* als auch proliferative oder destruiende Veränderungen der Wandung der *Bulla tympanica* in Form einer Verdickung oder Lyse der Wand dargestellt werden (**Abbildung 7**). Außerdem lassen sich Mineralisierungen in der Wandung des äußeren Gehörganges als Ausdruck einer chronischen Otitis externa finden. Normale Röntgenbefunde schließen jedoch eine Otitis media/interna nicht aus, so dass in solchen Fällen mitunter Schnittbildverfahren (Computertomographie, Magnetresonanztomographie) nötig werden könnten.

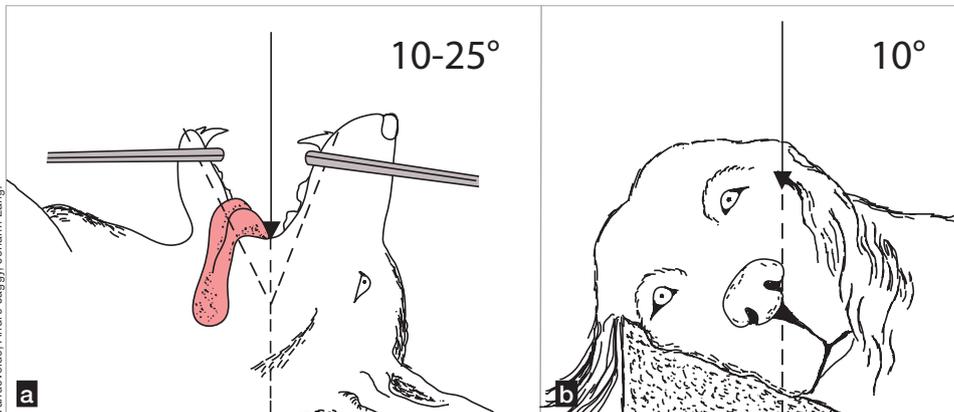


Abbildung 6. Positionierung des Kopfes zur radiologischen Darstellung der *Bulla tympanica*. (a) Projektion durch den offenen Fang zur Darstellung beider Bullae (Öffnungswinkel des Maules: 10-25°); (b) laterale Schrägprojektion zur Darstellung der oben liegenden *Bulla tympanica* (Winkel der Schräglagerung: 10°).

© Modified from "Veterinärmedizinische Neurologie", Eds. Marc Vandewelde, Andre Jagguy, Johann Lang.

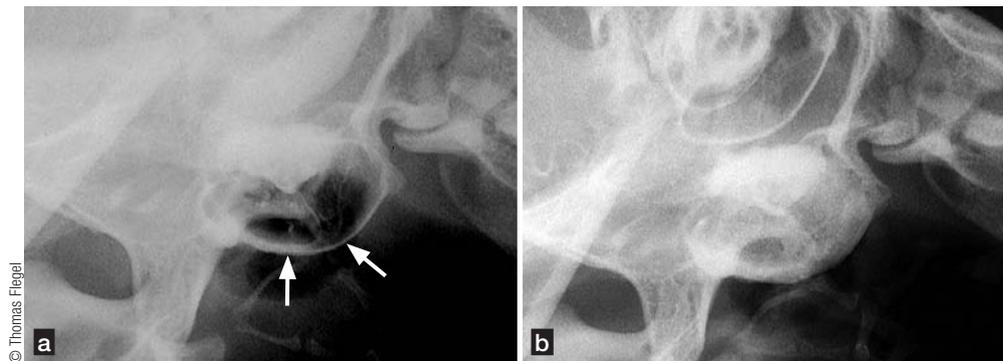


Abbildung 7. Radiologische Darstellung beider Mittelohren in rechts und links anliegenden lateralen Schrägprojektionen. **(a)** Die normale Bulla tympanica stellt sich luftgefüllt dar, die Wandung ist als dünne Knochenstruktur erkennbar (Pfeile). **(b)** Die erkrankte Bulla tympanica stellt sich aufgrund einer Otitis media völlig verschattet dar.

Die Therapie der Otitis media/interna erfolgt über eine mindestens 6-wöchige Antibiose, die sich idealerweise auf das Ergebnis einer bakteriologischen Untersuchung stützt. Liegt eine solche nicht vor, können Clindamycin, Cephalosporine, potenzierte Sulfonamide oder Fluoroquinolone eingesetzt werden. Bei Nichtansprechen auf diese Therapie oder bei bereits fortgeschrittener Symptomatik bei Vorstellung ist häufig ein chirurgisches Vorgehen im Sinne einer Bullaosteotomie oder einer interventionellen Otoendoskopie nötig.

Idiopathisches Vestibularsyndrom

Es handelt sich hierbei um eine akut auftretende vestibuläre Störung des älteren Hundes. In aller Regel sind die Tiere mindestens 10 Jahre alt. Sie zeigen ausschließlich Ausfälle des peripheren Vestibularsystems, die in ihrer Ausprägung aber oft dramatischer als im Zusammenhang mit anderen Ursachen vestibulärer Störungen sind: höchstgradige Ataxie (mitunter bis zur Gehunfähigkeit), Kopfschiefhaltung, horizontaler oder rotatorischer Nystagmus. Die Diagnose wird anhand des Signalements, der akuten Klinik und dem Ausschluss anderer Ursachen gestellt. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Dennoch werden mitunter in Anlehnung an vergleichbare humanmedizinische Erkrankungen eine intravenöse Flüssigkeitszufuhr und der Einsatz durchblutungsfördernder Mittel empfohlen (Propentofyllin). Mitunter kann die Gabe von zentral wirksamen Antiemetika nötig sein (Maropitant, Promethazin), da die Patienten aufgrund eines Brechreizes kein Futter mehr aufnehmen. In aller Regel bessert sich die Symptomatik innerhalb weniger Tage, wobei das erste Anzeichen einer Genesung in einer verminderten Heftigkeit des Nystagmus besteht. Die klinischen Symptome legen sich in der Regel innerhalb 3-4 Wochen. Mitunter verbleibt jedoch eine permanente Kopfschiefhaltung

auch nach Abklingen aller anderen Symptome. Allerdings kann sich auch diese noch über längere Zeiträume bessern, da das Großhirn versucht, die durch die vestibuläre Schädigung ausgelöste abnormale Kopfhaltung auszugleichen. Dabei registriert das Großhirn, dass die „Welt schief steht“ und versucht diese Fehlhaltung zu korrigieren.

Hypothyreose

Das Hypothyreose-assoziierte Vestibularsyndrom betrifft ausschließlich ältere Hunde, dabei müssen nicht zwangsläufig die allgemeinen Symptome einer Schilddrüsenunterfunktion vorliegen (Trägheit, Adipositas, Fellveränderungen, Polydipsie), sondern die akut auftretenden vestibulären Ausfälle können das einzige Krankheitsanzeichen sein. Es handelt sich in der Regel um eine Läsion des peripheren Vestibularsystems, wenn auch gelegentlich ein zentrales Vestibularsyndrom im Zusammenhang mit dieser Erkrankung gesehen wird (5). In manchen Fällen sind die vestibulären Ausfälle mit anderen Ausfällen des peripheren Nervensystems kombiniert (Neuropathien in den Gliedmaßen, Fazialislähmung, Larynxparalyse).

Die Diagnose wird über die Bestimmung von erniedrigten fT_4 -zusammen mit erhöhten TSH-Werten gestellt. Der mitunter als Goldstandard angesehene TSH-Stimulationstest unter Verwendung von genetisch hergestelltem humanen TSH hat sich in der tierärztlichen Praxis aus Kostengründen noch nicht allgemein durchgesetzt, sollte jedoch in Zweifelsfällen herangezogen werden. Unter der Hypothyreosetherapie (Levothyroxin: 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ BID; maximal 0,8 mg BID) bessert sich die klinische Symptomatik häufig deutlich. Dabei kann sich diese Besserung innerhalb weniger Tage einstellen, oder aber auch erst nach Wochen oder Monaten unter Therapie erfolgen.

Literatur

- DeLahunta A, Glass E. Vestibular system: Special proprioception. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;319-347.
- DeLahunta A, Glass E. Otitis media. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*, 3rd ed. St. Louis: Saunders Elsevier, 2009;147-151.
- Troxel MT, Drobatz KJ, Vite CH. Signs of neurological dysfunction in dogs with central versus peripheral vestibular disease. *J Am Vet Med Assoc* 2005;227:570-574.
- Schunk KL, Averill DR. Peripheral vestibular syndrome in the dog: A review of 83 cases. *J Am Vet Med Assoc* 1983;182:1354-1357.
- Vitale CL, Olby NJ. Neurological dysfunction in hypothyroid, hyperlipidemic Labrador retrievers. *J Vet Intern Med* 2007;21:1316-1322.

Deskriptive Epidemiologie idiopathischer Anfälle bei Hunden



■ **Sharon Grayzel, DVM, MPH, Dipl. ACVPM**
Columbia Veterinary Center, Vancouver, WA, USA

Dr. Grayzel schloss ihr Studium an der School of Veterinary Medicine der Tufts University in den USA ab und hat mehr als 20 Jahre in der privaten Praxis gearbeitet. Im Jahr 2011 errang sie den Master's Degree in Public Health an der University of Iowa und das Diplom des American College of Veterinary Preventive Medicine. Dr. Grayzel's wissenschaftliche Tätigkeit konzentriert sich auf die Epidemiologie von Erkrankungen der Kleintiere.



■ **Sandi Lefebvre, DVM, PhD**
Banfield Pet Hospital, Portland, Oregon, USA

Dr. Lefebvre kam 2011 als Associate Medical Advisor - Research zum Banfield Applied Research and Knowledge (BARK) Team. Sie hatte ihr Tiermedizinstudium 2003 am Ontario Veterinary College abgeschlossen und promovierte (PhD) anschließend im Bereich Epidemiologie zum Thema „Richtlinien für Haustierbesuche in humanmedizinischen Krankenhäusern“. Zuletzt war sie als wissenschaftliche Herausgeberin des *JAVMA* und des *AJVR* tätig.

■ Einleitung

Epilepsie gilt als die häufigste neurologische Erkrankung bei Hunden (1), und viele Hunderassen scheinen eine Prädisposition zu besitzen (2). Die Auswirkungen einer idiopathischen (primären) Epilepsie können sehr schwerwiegend sein, da betroffene Hunde Untersuchungen zufolge ein erhöhtes vorzeitiges Todesrisiko aufweisen und Besitzer Schwierigkeiten bei ihrer Pflege beschreiben (3). Gegenstand der vorliegenden Studie war die Charakterisierung einer allgemeinen Hundepopulation mit idiopathischen Anfällen mit dem Ziel eines besseren Verständnisses dieser Erkrankung.

■ Analysemethoden

Die medizinischen Unterlagen sämtlicher im Jahr 2012 in den insgesamt 818 Banfield-Tierkliniken vorgestellter Hunde wurden analysiert, um Hunde mit einem diagnostischen Code zu identifizieren, der auf Anfälle (erworben, aktiv, idiopathisch oder nicht weiter klassifiziert) oder Epilepsie während dieses Zeitraumes hinweist. Für die Analyse wurden nur Hunde mit idiopathischen (primären) Anfällen berücksichtigt, um den Ausschluss von Tieren mit sekundären Anfällen aufgrund einer nachweisbaren, primär zugrundeliegenden Anomalie sicherzustellen. Eine zufällig ausgewählte Stichprobe von 50 medizinischen Unterlagen von Hunden mit idiopathischen Anfällen wurde anschließend durchgesehen, um sicherzustellen, dass keine nachgewiesenen Erkrankungen (z. B. intrakranielle Anomalie oder metabolische Störung) oder Laborergebnisse (z. B. Hypocalcämie oder Hypoglycämie) vorlagen, die Anfälle erklären könnten. Erfasst wurden das Alter

bei der ersten Diagnose in einer Banfield-Klinik, der aktuelle Reproduktionsstatus, die Größenkategorie der Rasse, die Rasse und die Frage, ob Übergewicht vorlag oder nicht. Die Größenkategorien der Rassen wurden nach dem mittleren adulten Körpergewicht für jede Rasse wie folgt klassifiziert: Kleine Rasse < 9,1 kg; mittelgroße Rasse 9,1-22,6 kg; große Rasse 22,7-40,9 kg; Riesenrasse > 40,9 kg. Sowohl die prävalenten (existierenden) als auch die inzidenten (neuen) Fälle wurden in die Analyse einbezogen, so dass Anfälle bei einem Individuum erstmals 2012 oder früher diagnostiziert worden sein konnten, aber alle identifizierten Hunde zu irgendeinem Zeitpunkt des analysierten Jahres idiopathische Anfälle gehabt hatten.

Zusammenfassende Statistiken wurden entsprechend der Datenverteilung berechnet, einschließlich 95%-Konfidenzintervallen (KIs). Mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests wurde die Hypothese überprüft, nach der sich die Verteilung der beurteilten Faktoren unter den Hunden mit idiopathischen Anfällen signifikant unterscheidet von der Verteilung in der allgemeinen caninen Patientenpopulation. Aufgrund der getesteten multiplen Hypothesen, wurden p -Werte < 0,01 als signifikant gewertet.

■ Ergebnisse

Im Jahr 2012 wiesen 23 278 (1,1%) aller 2 190 019 bei Banfield vorgestellten Hunde die Diagnose Anfälle oder Epilepsie auf. Von diesen 23 278 Hunden mit Anfällen oder Epilepsie hatten den Angaben zufolge nur 1991 Hunde (8,6%, das entspricht 0,1% der insgesamt vorgestellten Hunde) idiopathische

Tabelle 1. Verteilung verschiedener Merkmale bei Hunden mit idiopathischen Anfällen.

Merkmal	% der Anfallspatienten (95% KI)	% der allgemeinen Patientenpopulation	p-Wert
Übergewicht	33,8 (31,7-35,9)	21,3	< 0,001
Reproduktionsstatus			
Intakte Hündin	3,7 (2,9-4,5)	11,5	< 0,001
Intakter Rüde	9,6 (8,3-10,9)	15,3	< 0,001
Kastrierte Hündin	37,8 (35,7-39,9)	36,5	0,2319
Kastrierter Rüde	48,9 (46,7-51,1)	36,6	< 0,001
Rassengröße*			
Riesenrasse	0,7 (0,3-1,1)	1,9	< 0,001
Große Rasse	20,6 (18,8-22,4)	20,7	0,912
Mittelgroße Rasse	27,6 (25,6-30,0)	26,7	0,369
Kleine Rasse	51,1 (48,9-53,3)	50,7	0,689

*Kleine Rasse [mittleres adultes Körpergewicht der Rasse, < 9,1 kg], mittelgroße Rasse [9,1-22,6 kg], große Rasse [22,7-40,9 kg] und Riesenrasse [> 40,9 kg]

Tabelle 2. Verteilung der Rassen (Größenklassifikation angegeben) bei Hunden mit idiopathischen Anfällen.

Rasse	% der Anfallspatienten (95% KI)	% der Gesamtpopulation	p-Wert
Beagle (mittelgroß)	6,4 (5,3-7,5)	2,5	< 0,001
American Cocker Spaniel (mittelgroß)	4,8 (3,9-5,7)	1,7	< 0,001
Dackel (klein)	4,6 (3,7-5,5)	3,2	0,004
Golden Retriever (groß)	3,9 (3,1-4,8)	2,5	0,001
Yorkshire Terrier (klein)	3,7 (2,9-4,5)	5,8	< 0,001
Zwergspitz (klein)	3,5 (2,7-4,3)	2,3	0,004
Deutscher Schäferhund (groß)	2,3 (1,6-3,0)	3,6	< 0,001
Shih Tzu (klein)	2,3 (1,6-3,0)	5,9	< 0,001
Toy Poodle (klein)	2,1 (1,5-2,7)	0,8	< 0,001
Boxer (mittelgroß)	1,5 (1,0-2,0)	2,9	< 0,001
Border Collie (mittelgroß)	1,4 (0,9-1,9)	2,9	< 0,001
Italienisches Windspiel (klein)	1,4 (0,9-1,9)	0,2	< 0,001
Zwergpudel (klein)	1,4 (0,9-1,9)	0,6	0,005
Malteser (klein)	1,2 (0,7-1,7)	3,4	< 0,001
Pit Bull (mittelgroß)	1,1 (0,6-1,6)	5,2	< 0,001
Englische Bulldogge (mittelgroß)	0,5 (0,2-0,8)	1,2	< 0,001
Rottweiler (groß)	0,4 (0,1-0,7)	1,1	< 0,001
West Highland White Terrier (klein)	0,3 (0,1-0,5)	0,6	0,007
American Bulldog (groß)	0,2 (0-0,4)	0,5	< 0,001
Cavalier King Charles Spaniel (klein)	0,2 (0-0,4)	0,5	0,001
Havanese (klein)	0,1 (0-0,2)	0,3	0,003
Mastiff (Riesenrasse)	0,1 (0,1-0,2)	0,4	< 0,001

Anfälle, und wurden demzufolge in die Analyse aufgenommen. Das mittlere Alter \pm Standardabweichung (SD) bei der erstmaligen Diagnose betrug $8,3 \pm 2,9$ Jahre.

Der Anteil kastrierter Rüden war unter den Hunden mit idiopathischen Anfällen höher als in der allgemeinen Patientenpopulation, während dies bei kastrierten Hündinnen nicht der Fall war (**Tabelle 1**). Auf der anderen Seite waren intakte Hunde beiderlei Geschlechts unterrepräsentiert. Betroffene Hunde waren mit signifikant höherer Wahrscheinlichkeit übergewichtig als die Hunde der allgemeinen Patientenpopulation, während Hunde der Riesenrassen signifikant unterrepräsentiert waren. Einige spezifische Rassen erwiesen sich als entweder über- oder unterrepräsentiert (**Tabelle 2**). Zu beachten ist, dass während des untersuchten Jahres insgesamt Hunde mehr als 200 verschiedener Rassen vorgestellt wurden. Die Tabelle enthält folglich nur Rassen, die ein signifikant ($p < 0,01$) höheres oder niedrigeres Risiko idiopathischer Anfälle aufwiesen als Mischlingshunde.

■ Diskussion

Das mittlere Alter bei erstmaliger Diagnose idiopathischer Anfälle lag mit $8,3 \pm 2,9$ Jahren höher als in anderen Untersuchungen beschrieben (3,4). Bei einigen Hunden könnte die Diagnose aber auch bereits vor dem Besuch in einer Banfield-Klinik in anderen Praxen gestellt worden sein. Bezüglich der Größenverteilung gab es keinen Unterschied zwischen Hunden mit Epilepsie und Hunden der allgemeinen Patientenpopulation (= 2,19 Mio. Hunde, die 2012 bei Banfield vorgestellt worden waren). Eine Ausnahme bilden Riesenrassen, die unterrepräsentiert waren und möglicherweise eine geringe Prädisposition für Epilepsie haben. Eine weitere Studie (1) fand heraus, dass die Wahrscheinlichkeit einer Epilepsie

mit zunehmendem Körpergewicht ansteigt (wobei Hunde > 40 kg das höchste Risiko hatten). Nicht untersucht wurde in dieser Studie allerdings die rassespezifische Körpergröße, so dass der Unterschied zwischen dieser und unserer Studie auf das Übergewicht zurückzuführen sein könnte. In unserer Studie waren übergewichtige Hunde unter den epileptischen Tieren im Vergleich zur allgemeinen Patientenpopulation überrepräsentiert, es wurde in diesem Zusammenhang aber nicht überprüft, ob das Übergewicht der Entwicklung der Epilepsie vorausging oder nachfolgte.

Vier Rassen waren in unserer Übersicht überrepräsentiert. In anderen Untersuchungen wird von diesen vier Rassen lediglich beim Beagle ein höheres Risiko für idiopathische Epilepsie bestätigt (4,5), während bei den drei anderen Rassen (American Cocker Spaniel, Toy Poodle und Italienisches Windspiel) bislang kein erhöhtes Risiko beschrieben wird. Kastrierte Rüden waren in der Studie überrepräsentiert, und dieser Befund entspricht den Erkenntnissen einer früheren Untersuchung (2). Die Prävalenz idiopathischer Anfälle war mit 0,1% in unserer Studie deutlich niedriger als in einer früheren Untersuchung (0,62%) (1). Unser Wert sollte aber nicht als repräsentativ für die Prävalenz der idiopathischen Epilepsie in der allgemeinen US-amerikanischen Hundepopulation gesehen werden, da aus studententechnischen Erwägungen zur Identifizierung betroffener Hunde nur der Code „idiopathische Anfälle“ (anstelle detaillierter Informationen aus den medizinischen Aufzeichnungen) verwendet wurde. Zu bemerken ist darüber hinaus, dass die Studie mit der 0,62%-igen Prävalenz idiopathischer Anfälle bei Hunden in Großbritannien durchgeführt wurde, und geographische Faktoren hier durchaus eine Ursache für den von unserer Studie abweichenden Wert sein könnten.

Literatur

1. Kearsley-Fleet L, O'Neill DG, Volk HA, *et al.* Prevalence and risk factors for canine epilepsy of unknown origin in the UK. *Vet Rec* 2013;172:338.
2. Short AD, Dunne A, Lohi H, *et al.* Characteristics of epileptic episodes in UK dog breeds: An epidemiological approach. *Vet Rec* 2011;169:48.
3. Berendt M, Gredal H, Ersboll AK, *et al.* Premature death, risk factors, and life patterns in dogs with epilepsy. *J Vet Intern Med* 2007;21:754-759.
4. Pákozdy A, Leschnik M, Tichy AG, *et al.* Retrospective clinical comparison of idiopathic versus symptomatic epilepsy in 240 dogs with seizures. *Acta Vet Hung* 2008;56:471-83.
5. Bellumori TP, Famula TR, Bannasch DL, *et al.* Prevalence of inherited disorders among mixed-breed and purebred dogs: 27, 254 cases (1995-2010). *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(11):1549-55.

Erworbene metabolische Encephalopathien beim Hund



■ **John Rossmeisl Jr., DVM, MS, Dipl. ACVIM (SAIM and Neurology)**
Virginia-Maryland Regional College of Veterinary Medicine, Virginia, USA

Dr. Rossmeisl schloss sein Studium 1997 mit dem Grad des DVM an der Auburn University in den USA ab. Nach Abschluss zweier Residency-Programme in den Bereichen Innere Medizin der Kleintiere und Kleintierneurologie wechselte er an die veterinärmedizinische Fakultät der Virginia Tech, wo er zurzeit als Associate Professor und Leiter der Abteilung für Neurologie und Neurochirurgie tätig ist. Sein wissenschaftliches Interesse gilt der Entwicklung molekularer Therapeutika und therapeutischer Methoden zur Behandlung von Hirntumoren sowie neurologischen Komplikationen metabolischer Erkrankungen.

■ Einleitung

Zahlreiche Stoffwechselerkrankungen können neurologische Symptome bei Hunden hervorrufen. Generell werden neurologische Störungen metabolischen Ursprungs in zwei Kategorien unterteilt: 1) Erkrankungen infolge angeborener Störungen des Stoffwechsels, einschließlich lysosomaler Speicherkrankheiten, organischer Acidurien, Mitochondriopathien und peroxisomaler Störungen und 2) erworbene Erkrankungen infolge einer peripheren Organdysfunktion oder Organinsuffizienz, die sekundäre Auswirkungen auf das Nervensystem haben. In diesem Artikel bezeichnet der Begriff „erworbene metabolische Encephalopathie“ (EME) die klinische Evidenz einer Hirndysfunktion infolge einer

Erkrankung systemischer Organe. Angeborene Störungen des Stoffwechsels werden an anderer Stelle ausführlich besprochen (1,2).

■ Ätiologie und klinische Symptome erworbener metabolischer Encephalopathien bei Hunden

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Ursachen erworbener metabolischer Encephalopathien, wobei Hypoglykämie und hepatische Encephalopathie (HE) die höchste Inzidenz aufweisen. Zu den häufigsten Formen einer Hypoglykämie (**Tabelle 2**) gehören paraneoplastische Hypoglykämien, die transiente juvenile Hypoglykämie und Insulinüberdosierungen (3). Die häufigsten Ursachen der caninen hepatischen Encephalopathie sind kongenitale portosystemische Gefäßanomalien und Leberzirrhosen, meist sekundär infolge einer chronischen Hepatitis, die zu portaler Hypertonie und zur Entwicklung multipler erworbener portosystemischer Kollateralgefäße führen (**Abbildung 1**) (4).

Die neurologischen Manifestationen einer Hypoglykämie und einer hepatischen Encephalopathie spiegeln meist eine diffuse Dysfunktion des Vorderhirns wider (5). Frühe klinische Symptome einer Neuroglycopenie werden bei Plasmaglukosekonzentrationen $< 3,5$ mmol/l (63 mg/dl) beobachtet und umfassen eine Hyperexzitabilität und Tremor. Ursache dieser Symptome ist ein erhöhter Sympathikotonus und die Freisetzung von Catecholaminen, Glucagon und Cortisol als Versuch des Organismus, die Plasmaglukosekonzentration zu erhöhen. Die am häufigsten zu beobachtenden Symptome einer Hypoglykämie und einer hepatischen Encephalopathie sind ein gemindertes Bewusstsein, thalamocorticale Defizite des Sehvermögens und generalisierte Anfälle (3, 5). Abweichende Verhaltensweisen wie zielloses Umherwandern und Kopfdrücken werden bei Hunden mit hepatischer Encephalopathie ebenfalls häufig beobachtet, während beidseitige Miosis, Anisokorie und Myoklonie (unwillkürliche Muskelzuckungen) eher gelegentlich festzustellen sind. Glukosekonzentrationen unter 1,5 mmol/l (27 mg/dl) führen zu hochgradigen Symptomen wie Koma und Todesfällen. Klinische Symptome einer Hypoglykämie oder einer hepatischen Encephalopathie können auch schubweise auftreten, und Letztere können postprandial verstärkt sein (4,5).

KERNAUSSAGEN

- **Erworbene metabolische Encephalopathien (EME) sind eine vielfältige Gruppe neurologischer Erkrankungen, die durch Störungen der Hirnfunktion infolge von Erkrankungen systemischer Organe charakterisiert sind.**
- **Die klinischen Symptome einer EME spiegeln in der Regel eine diffuse Dysfunktion des Vorderhirns wider.**
- **Hypoglykämie und hepatische Encephalopathie sind die häufigsten Ursachen einer EME bei Hunden.**
- **Cerebrovaskuläre Komplikationen endokriner und metabolischer Erkrankungen, wie zum Beispiel ein Schlaganfall, kommen bei Hunden häufig vor.**
- **Polysystemische klinische Symptome und Hinweise auf Organdysfunktionen werden bei Hunden mit EME häufig im Rahmen der klinischen Untersuchung und bei Laboranalysen festgestellt.**
- **Bei rechtzeitiger Diagnose einer EME-bedingten neurologischen Dysfunktion kann mit Hilfe geeigneter unterstützender Maßnahmen und einer gezielten Behandlung der zugrundeliegenden Ursache eine Reversion der klinischen Symptome erreicht werden.**

Tabelle 1. Mechanismen und Ursachen metabolischer Hirndysfunktionen (Akronym: ICON).

Mechanismus der Erkrankung	Beispiele	Spezifische Ursachen
Ionen-/Elektrolyt-Ungleichgewicht	Hypocalcämie	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Hypoparathyreoidismus • Gravidität/Laktation
	Hypernatriämie	<ul style="list-style-type: none"> • Zentraler Diabetes insipidus • Polyurische Nierenerkrankung
	Hyponatriämie	<ul style="list-style-type: none"> • Hypoadrenocorticismus • Myxödem-Koma (hypothyreotes Koma)
Cerebrovaskuläre Erkrankung	Schlaganfall* Hypertone Encephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Nierenerkrankung (CNE) • Diabetes mellitus • Hyperadrenocorticismus • Hypothyreose • Primäre oder sekundäre Hypertonie • Phäochromocytom
Organdysfunktion	Hepatische Encephalopathie*	<ul style="list-style-type: none"> • Kongenitale portovaskuläre Anomalien • Zirrhose
	Urämische Encephalopathie	<ul style="list-style-type: none"> • Akute Nierenerkrankung • Chronische Nierenerkrankung (CNE)
Neuroglycopenie	Hypoglycämie*	Siehe Tabelle 2

*Häufige Ursachen

Tabelle 2. Allgemeine Mechanismen und Ursachen der Hypoglycämie.

Glucosemangel	Übermäßiger Glucoseverbrauch	Multifaktoriell
Hunger	Insulinom*	Sepsis
Malabsorption	Hypoglycämische Arzneimittel	
Hypoadrenocorticismus	Kachexie mit Fettdepletion	
Neonatale Hypoglycämie	Hypoglycämie der Jagdhunde	
Transiente juvenile Hypoglycämie*	Iatrogene Insulinüberdosierung*	
Lebererkrankung*	Extrapankreatische Neoplasie*	
Kongenitale Stoffwechselstörungen (z. B. Glycogenspeicherkrankheit)		

*Häufige Ursachen

Die inzwischen weit verbreitete Anwendung der Magnetresonanztomographie hat zu einer Zunahme der Diagnose cerebrovaskulärer Erkrankungen in der tierärztlichen Praxis geführt. Bei einer cerebrovaskulären Erkrankung handelt es sich definitionsgemäß um eine durch einen pathologischen Prozess hervorgerufene Anomalie des Gehirns, die die cerebrale Blutversorgung beeinträchtigt. Zu den als Risikofaktoren für die Entwicklung cerebrovaskulärer Erkrankungen bei Hunden identifizierten endokrinen und metabolischen Erkrankungen gehören die Chronische Nierenerkrankung (CNE), Diabetes mellitus, Hyperadrenocorticismus (HAC), Hypothyreose und das Phäochromocytom (**Tabelle 1**) (6,7). Die häufigste klinische Manifestation cerebrovaskulärer Erkrankungen ist ein Schlaganfall, also ein sogenanntes cerebrovaskuläres Ereignis (7). Im Unterschied zu anderen Ursachen erworbener metabolischer Encephalopathien ist das klinische Markenzeichen eines cerebrovaskulären Ereignisses das akute Einsetzen einer fokalen Hirndysfunktion, die nach 72 Stunden nicht fortschreitend ist (7). Die im Zusammenhang mit einem Schlaganfall auftretenden spezifischen

neurologischen Ausfälle hängen in erster Linie von der Ausdehnung und der topographischen Lokalisation des cerebrovaskulären Ereignisses innerhalb des Gehirns ab (6, 7). Die hypertone Encephalopathie ist eine weitere vaskuläre Komplikation metabolischer Störungen und klinisch gekennzeichnet durch diffuse Vorderhirnsymptome, wie zum Beispiel Benommenheit, Anfälle und thalamocorticale Erblindung. Hypertone Encephalopathie tritt bei Hunden mit hochgradiger Hypertonie (systolischer Blutdruck > 200 mmHg) und/oder plötzlichen akuten Blutdruckanstiegen auf (8). Bei Hunden mit erworbener metabolischer Encephalopathie findet man häufig anamnestiche und klinische Hinweise auf eine Erkrankung multipler Organe einschließlich des Gehirns. Häufig zu beobachten sind Veränderungen des Appetits und der Körperkondition, die von Anorexie bis Polyphagie beziehungsweise Kachexie bis Gewichtszunahme reichen. Hunde mit hepatischer Encephalopathie zeigen in der Regel begleitende Symptome einer Leberdysfunktion einschließlich Erbrechen, Diarrhoe, Gewichtsverlust, Polyurie und Polydipsie. Bei Hunden mit paraneoplastischer Hypoglycämie sind

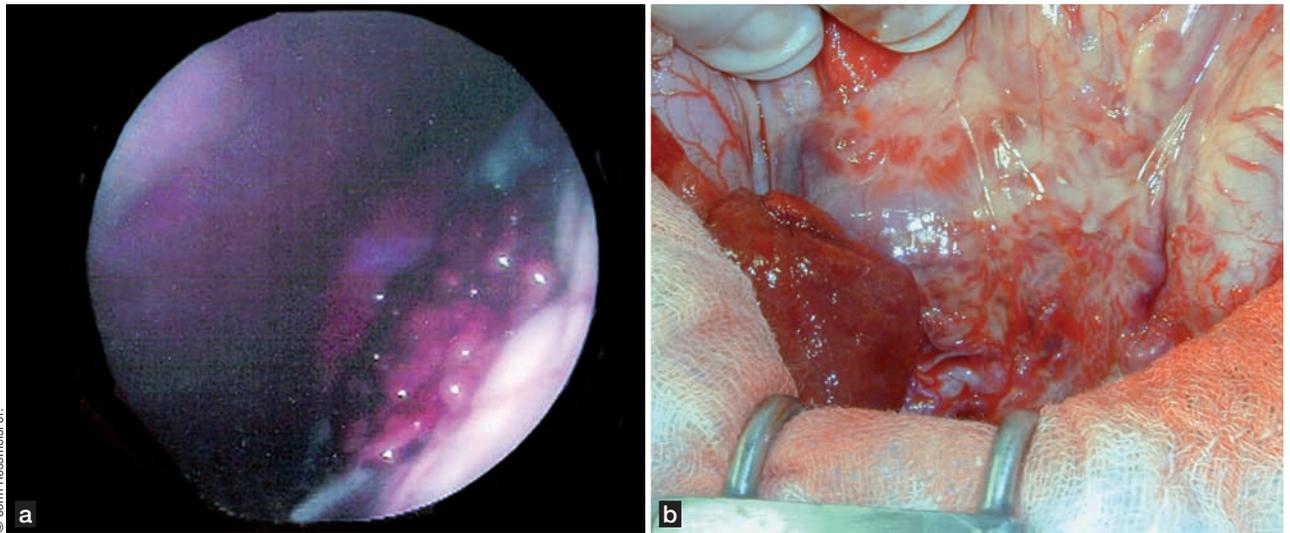


Abbildung 1. Erworbene Lebererkrankungen im Endstadium im Zusammenhang mit hepatischer Enzephalopathie beim Hund. **(a)** Diese laparoskopische Aufnahme zeigt eine Mikrohepathie und eine großknotige Leberzirrhose bei einem acht Jahre alten, kastrierten Siberian Husky Rüden mit hepatischer Enzephalopathie infolge einer idiopathischen chronischen Hepatitis. **(b)** Intraoperativer Situs multipler, erworbener portosystemischer Shunts bei einer sieben Jahre alten, kastrierten Mischlingshündin mit hepatischer Enzephalopathie infolge einer Kupfer-assoziierten Hepatitis.

unter Umständen palpatorisch Zubildungen der Leber oder des Darmes oder eine Lymphadenopathie festzustellen. Bei hypertonen Hunden mit cerebrovaskulärem Ereignis oder hypertoner Enzephalopathie können darüber hinaus Augenläsionen auffallen. Zum klinischen Bild einer hypertonen Retinopathie gehören Blutungen im vorderen oder hinteren Augensegment, eine Netzhautablösung, eine sekundäre *Uveitis anterior* und (in hochgradigen Fällen) ein Papillenödem (**Abbildung 2 a**).

■ Pathophysiologie der erworbenen metabolischen Enzephalopathie

Eine erworbene metabolische Enzephalopathie ist die Folge von Veränderungen physikochemischer Verhältnisse im Hirn, ausgelöst durch Störungen homöostatischer Mechanismen. Das patho-

physiologische Markenzeichen der erworbenen metabolischen Enzephalopathie ist eine allgemeine Depression der Hirnfunktion, die in der Regel durch eine erfolgreiche therapeutische Korrektur der zugrundeliegenden metabolischen Störung reversibel ist. Ohne adäquate Behandlung können dagegen bleibende sekundäre strukturelle Schäden des Gehirns entstehen.

Cerebraler Energiestoffwechsel und Hirndurchblutung

Das Gehirn ist ein metabolisch sehr aktives Organ, das äußerst sensibel auf Veränderungen des Blutflusses oder der Energieversorgung reagiert (7,9). Die Hirnfunktion ist ganz entscheidend abhängig von einer kontinuierlichen Sauerstoff- und Glucoseversorgung

Abbildung 2. Hypertone Retinopathie und Enzephalopathie bei einer neun Jahre alten, kastrierten Mischlingshündin mit Phäochromocytom. Die Aufnahme des Augenhintergrundes zeigt Netzhautblutungen und eine Netzhautablösung **(a)**. Transversale T2-gewichtete **(b)** und FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) **(c)** MRT-Aufnahmen auf Höhe des *Aquaeductus mesencephali*. Die bilateral symmetrischen Hyperintensitäten in der subcorticalen weißen Substanz (Pfeile) zeigen ein Ödem an.



für die Produktion des wichtigen Energieträgers ATP, das in ausreichender Menge gebildet werden muss, um Ionenpumpen, die Synthese, Freisetzung und Wiederverwertung (Recycling) von Neurotransmittern und weitere wichtige intrazelluläre metabolische Funktionen aufrechtzuerhalten. Obwohl das Gehirn lediglich 2% der gesamten Körpermasse ausmacht, beansprucht die Hirndurchblutung einen Anteil von 15-18% des Ruheherzeitvolumens, und der Hirnstoffwechsel verbraucht etwa 20% des Gesamtsauerstoffs des Körpers sowie 25% der Glucose.

Der gemeinsame Nenner aller ischämischen/hypoxischen oder hypoglycämischen Hirnschäden ist eine Abnahme von Energiesubstraten im Blut (Hypoxämie oder Hypoglycämie) oder eine Abnahme des cerebralen Blutflusses (Ischämie), der letztlich unter eine für den Erhalt einer physiologischen Hirnfunktion notwendige Minimalschwelle abfällt (9). Eine Hirnischämie ist geprägt von einer reduzierten Perfusion, einer Neuroglycopenie und einem Anstieg der Kohlendioxidkonzentration. Die Glucoseversorgung des Gehirns erfolgt über einen insulinunabhängigen, durch einen Konzentrationsgradienten unterstützten Transport. Das Gehirn besitzt eine begrenzte Versorgung mit Glycogen, das im Falle einer Hypoglycämie für die Energiegewinnung zu Lactat metabolisiert werden kann (9). Im Falle einer hochgradigen oder anhaltenden Ischämie/Hypoxie oder Hypoglycämie kann es aber zu einer Erschöpfung der ATP-Speicher kommen.

Sind die ATP-Speicher depletiert, kommt es zu einem Ausfall der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATP-ase-Pumpen, und damit zu einer Störung der transmembranösen Ionengradienten. Eine Folge ist die Freisetzung exzitotoxischer Neurotransmitter, die wiederum eine Kaskade biochemischer Ereignisse auslösen und potenzieren, die letztlich zu Hirnnekrose führen. Eine vollständige Ischämie im Hirn führt innerhalb von nur wenigen Sekunden zu einem Verbrauch des verfügbaren Sauerstoffs, und innerhalb von Minuten zu einer vollständigen ATP-Depletion. Eine neuronale Nekrose infolge einer Hypoglycämie entsteht, wenn die Blutglucosekonzentration über eine Dauer von mindestens 30 Minuten unter 1,0-1,5 mmol/l (18-27 mg/dl) fällt (9). Zellen mit höheren Stoffwechselraten sind generell anfälliger für hypoglycämische oder ischämische/hypoxische Schäden. Die verletzlichsten Zellpopulationen im Hirn sind demzufolge die Neurone in der cerebralen Cortex, im Hippocampus, im Kleinhirn und in den Thalamuskernen, gefolgt von Oligodendrogliazellen, Astrozyten und Mikrogliazellen (7,9).

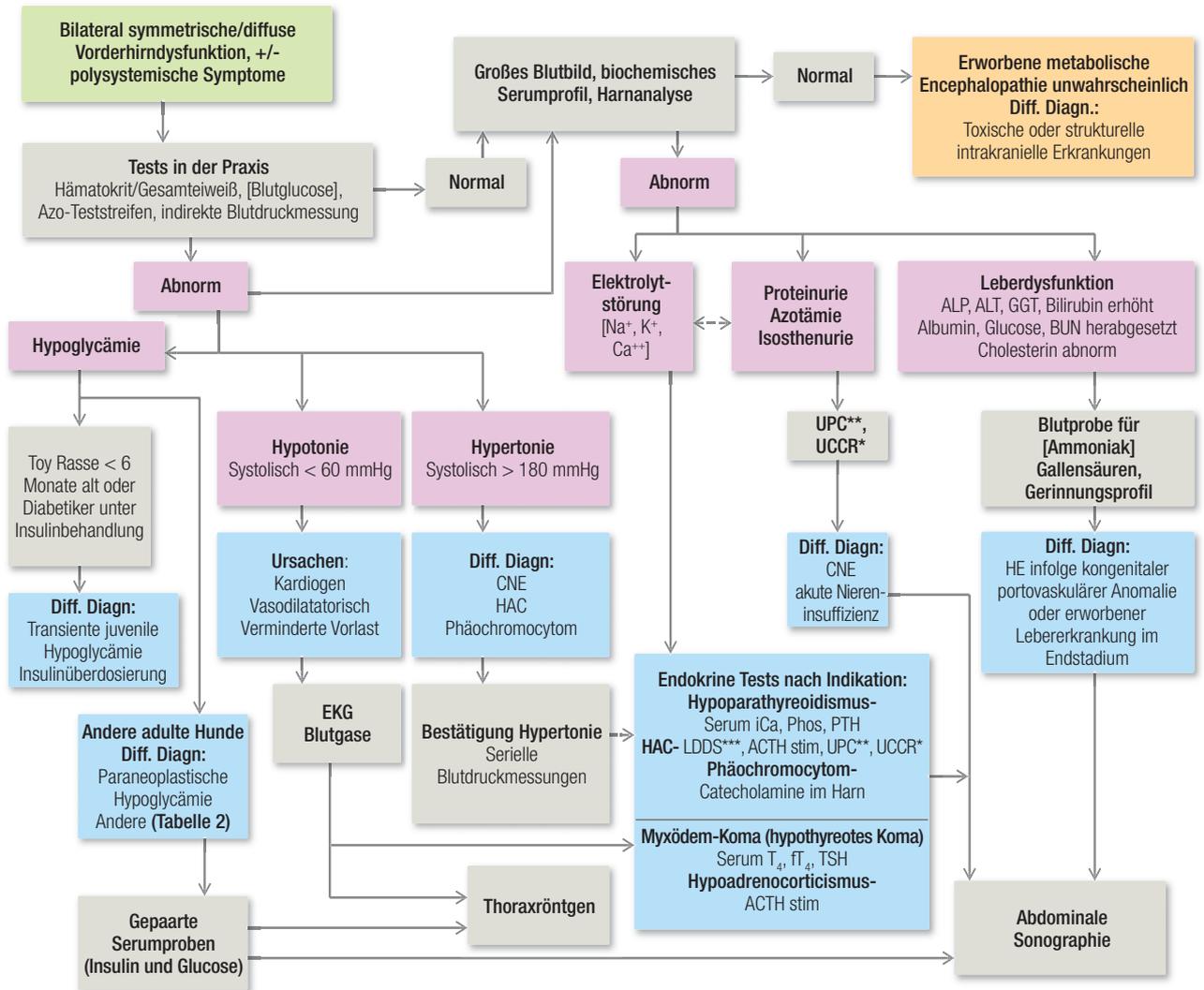
Eine globale Hirnischämie oder -hypoxie kann die Folge eines Herzstillstands oder von Narkosezwischenfällen sein. Eine cerebrovasculäre Erkrankung kann zahlreiche verschiedene Ursachen haben, die alle eine fokale Ischämie hervorrufen können. Cerebrovasculäre Ereignisse sind gekennzeichnet durch eine mit oder ohne Infarzierung einhergehende Ischämie als Folge einer Gefäßokklusion (ischämischer Schlaganfall) oder einer Blutung infolge einer eingeschränkten Integrität der Gefäßwände (hämorrhagischer Schlaganfall). Die potenzielle Reversibilität eines ischämischen Insults ist abhängig vom Grad und der Dauer der Minderperfusion. Finale Folge einer irreversiblen Ischämie ist eine Nekrose (Infarkt) des betroffenen Hirnareals, dabei handelt es sich aber um einen dynamischen Prozess.

Ein Infarkt ist gekennzeichnet durch ein zentrales Kerngebiet mit hochgradig hypoperfundiertem Gewebe, das rasch abstirbt, und die so genannte Penumbra, eine umgebende Zone aus Gewebe mit etwas weniger stark ausgeprägter Minderperfusion und moderaterem Funktionsverlust. Die Penumbra weist ein gewisses Erholungspotenzial auf und ist deshalb die Zielstruktur der meisten therapeutischen Interventionen (7).

Eine systemische Hypertonie ist bei Hunden eine potenzielle Begleiterscheinung zahlreicher im Zusammenhang mit cerebrovasculären Ereignissen beobachteter endokriner und metabolischer Erkrankungen wie CNE, Diabetes mellitus, Hyperadrenocorticismus und Phäochromocytom. Die Pathophysiologie der hypertonen Encephalopathie ist bislang zwar nur unvollständig geklärt, man geht aber davon aus, dass eine wichtige Ursache dysfunktionale myogene cerebrale autoregulatorische Mechanismen sind, die zu Hyperperfusion und vasogener und interstitieller Hirnödembildung führen (**Abbildung 2 b,c**) (8).

Hepatische Encephalopathie (HE)

Die Pathogenese der HE ist multifaktoriell und wird an anderer Stelle ausführlich beschrieben (4,5,10,11). Zentrale Ursache ist eine herabgesetzte Metabolisierung endogener Toxine infolge einer intrinsischen Leberdysfunktion oder abnormer portosystemischer Kollateralgefäße, die dazu führen, dass Toxine unter Umgehung der Leber ins Gehirn gelangen (5). Die Akkumulation von Toxinen führt zu Störungen der Hirnfunktion einschließlich einer Unterbrechung der Neurotransmission, einer Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke und Veränderungen der cerebralen Durchblutung (5,10). Ein einziges für alle diese Störungen im Gehirn verantwortliches Toxin konnte nicht identifiziert werden, vielmehr geht man davon aus, dass zahlreiche Neurotoxine, wie zum Beispiel aromatische Aminosäuren, Serotonin, endogene Benzodiazepine und Mangan eine pathogenetische Rolle spielen, wobei die sogenannte Ammoniak-Hypothese nach wie vor das zentrale Paradigma ist (11). Dieser Hypothese zufolge ist die wahrscheinliche Hauptursache der hepatischen Encephalopathie die infolge einer eingeschränkten Leberfunktion oder einer portosystemischen Shuntbildung entstehende Hyperammonämie. Bei eingeschränkter Fähigkeit der Leber zur Harnstoffsynthese, ist der Hauptweg der Entgiftung von Ammoniak die Verstoffwechslung zu Glutamin in den Astrozyten (5,11). Im Falle einer Hyperammonämie kommt es demzufolge zu einer Akkumulation von Glutamin – einer potenten osmotisch aktiven Substanz – in den Astrozyten. Die Folge ist die Entstehung eines intrazellulären Ödems und eine Einschränkung wichtiger Astrozytenfunktionen wie der Neurotransmission und der Aufrechterhaltung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke (5). Eine Hyperammonämie führt darüber hinaus zur Bildung von reaktiven Sauerstoffarten, die wiederum Veränderungen der Zellmembran und der mitochondrialen Permeabilität induzieren und auf diesem Weg zur Hirnödembildung beitragen. Vor kurzem wurde eine synergistische Rolle der Faktoren Entzündung und Infektion bei der Modulation der Effekte von Ammoniak bei hepatischer Encephalopathie nachgewiesen. Das hyperammonämische Hirn ist sensibilisiert für das systemisch generierte pro-inflammatorische



* UCCR - Cortisol/Creatinin-Quotient im Harn - **UPC - Protein/Creatinin-Quotient im Harn - *** LDDS - Low-Dose Dexamethason Suppressionstest

Abbildung 3. Diagnostischer Algorithmus für erworbene metabolische Enzephalopathien bei Hunden. Die für die Diagnose der meisten Fälle erforderlichen Tests werden in der veterinärmedizinischen Praxis routinemäßig eingesetzt und sind leicht zugänglich.

Milieu von Zytokinen, die begleitend zu vielen mit hepatischer Enzephalopathie assoziierten Lebererkrankungen gebildet werden. Dieses pro-inflammatorische Milieu kann Hirnentzündungen oder Neurotransmitterdysfunktionen auslösen oder perpetuieren. Hyperammonämie induziert darüber hinaus eine neutrophile Dysfunktion über die Freisetzung reaktiver Sauerstoffarten, die zu oxidativem Stress und systemischen Entzündungen beitragen und letztlich die Immunantwort auf Infektionen außer Kraft setzen können (10,11).

■ Diagnostisches Vorgehen bei der erworbenen metabolischen Enzephalopathie

Eine beidseitig symmetrische oder diffuse neurologische Dysfunktion des Vorderhirns sollte stets Anlass für eine gezielte labor diagnostische Untersuchung sein (**Abbildung 3**), deren primäres Ziel der Nachweis bzw. Ausschluss einer zugrundeliegenden Ursache

einer erworbenen metabolischen Enzephalopathie ist. Mit Hilfe üblicher Labortests in der Praxis können sehr schnell Hunde erkannt werden, die eine unmittelbare Therapie aufgrund einer Anämie, Hypoproteinämie, Hypoglycämie oder Hypotonie benötigen, während man auf die Ergebnisse weiterer umfassenderer klinisch-pathologischer Tests wartet. Auch wenn es natürlich unzählige mögliche Ursachen einer erworbenen metabolischen Enzephalopathie gibt, so liefert die klinische und die labor diagnostische Untersuchung in der Regel eine ausreichende Anzahl fundamentaler und ergänzender Informationen für eine gezielte Verfeinerung der nachfolgenden diagnostischen Schritte und schließlich den diagnostischen Nachweis der zugrundeliegenden Ursache.

Mit Ausnahme von cerebrovasculären Ereignissen sind fortschrittliche bildgebende Untersuchungen des Gehirns für die Diagnose einer erworbenen metabolischen Enzephalopathie in der Regel zwar nicht unbedingt erforderlich, MRT-Muster bei Hunden mit

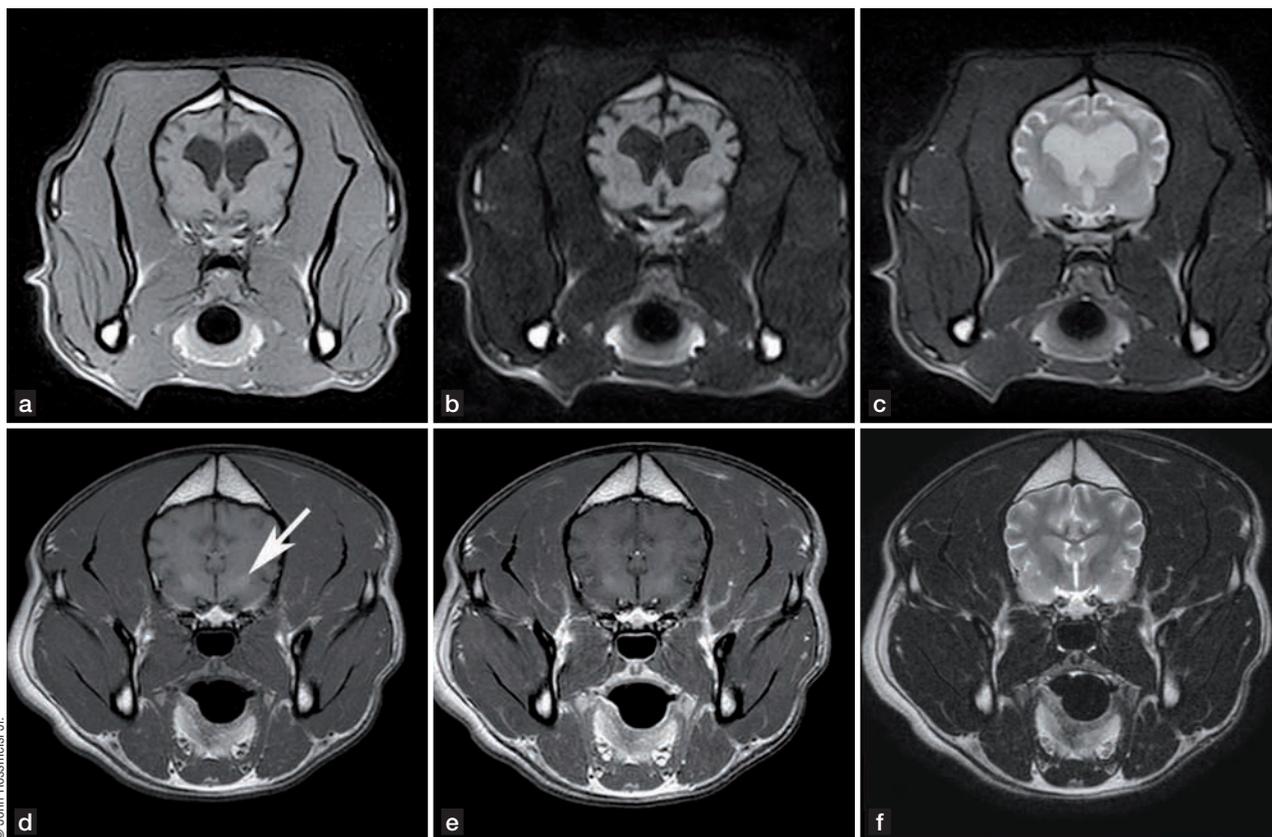


Abbildung 4. MRT-Befunde einer hepatischen Enzephalopathie im Zusammenhang mit kongenitalen portosystemischen Shunts. Die Bilder in der oberen Reihe (a-c) stammen von einer zwei Jahre alten Cocker Spaniel Hündin mit chronischen Verhaltensänderungen und zeigen eine diffuse cerebrocorticale Atrophie, erkennbar anhand der übermäßig tiefen und geweiteten Sulci und der lateralen Ventrikulomegalie. Die Bilder der unteren Reihe (d-f) stammen von einer einjährigen Bulldogge mit kongenitaler intrahepatischer portosystemischer Gefäßanomalie und zeigen bilateral symmetrische, T1-hyperintensive, nicht kontrastverstärkte Läsionen innerhalb des *Nucleus lentiformis* (Pfeil in Bild d). In beiden Bildreihen handelt es sich links außen um T1-gewichtete Aufnahmen und rechts außen um T2-gewichtete Aufnahmen. Das Bild in der Mitte der oberen Reihe ist eine FLAIR-Aufnahme, und das Bild in der Mitte der unteren Reihe ist eine T1-gewichtete Post-Kontrast-Aufnahme.

erworbenen metabolischen Enzephalopathien werden aber ausführlich beschrieben (8,12). Mögliche MRT-Befunde bei Hunden mit HE sind eine cerebrocorticale Atrophie und bilateral symmetrische T1-Hyperintensitäten im *Nucleus lentiformis*, vermutlich infolge einer Akkumulation von Mangan (**Abbildung 4**) (12). Bei Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen bestätigt die Bildgebung nicht nur die Diagnose, sondern schließt darüber hinaus auch andere Differenzialdiagnosen für akut einsetzende und fokale Hirndysfunktionen aus, wie zum Beispiel Enzephalitiden, Traumata oder Neoplasien. Typische Befunde der Bildgebung bei cerebrovaskulären Ereignissen sind gut dokumentiert (**Abbildung 5**) (6,7).

Die Laborergebnisse bei einem Hund mit erworbener metabolischer Enzephalopathie sind nur selten physiologisch. Ein unauffälliges großes Blutbild, ein unauffälliges biochemisches Serumprofil und eine unauffällige Harnanalyse bei einem Hund mit deutlichen klinischen Symptomen einer diffusen oder bilateral symmetrischen Vorderhirndysfunktion erhöht die Wahrscheinlichkeit einer toxischen Enzephalopathie oder einer strukturellen Hirnerkrankung in ganz erheblichem Maße.

■ Behandlung der erworbenen metabolischen Enzephalopathie

Die Therapie besteht aus drei Komponenten: 1) Wiederherstellung und Aufrechterhaltung vitaler homöostatischer Funktionen, 2) Einleitung einer geeigneten Therapie der spezifischen Ursachen und 3) symptomatische Behandlung etwaiger Komplikationen. Die Wiederherstellung vitaler Parameter bei Hunden mit erworbener metabolischer Enzephalopathie folgt den allgemeinen Grundprinzipien der Notfallmedizin: Aufrechterhaltung der Sauerstoffversorgung und der Perfusion peripherer Gewebe sowie des arteriellen Blutdrucks. Im Zentrum steht dabei das Bemühen um eine physiologische Ventilation, eine Normovolämie und eine Normotonie. Darüber hinaus sollten jegliche Störungen des Elektrolytgleichgewichts oder des Säure-Basen-Haushalts mit höchster Sorgfalt korrigiert werden. Ein Hirnödem ist ein fundamentales Ereignis bei Patienten mit hypertoner Enzephalopathie und eine ernste Komplikation bei Hypoglycämie und HE. Die Behandlung erfolgt mit Mannitol (0,5-1,0 g/kg IV über 15-30 Minuten) und Furosemid (0,75-2,0 mg/kg IV) (5,8). Vor Beginn der diuretischen Therapie sollte der Patient jedoch gut hydriert und normoton sein.

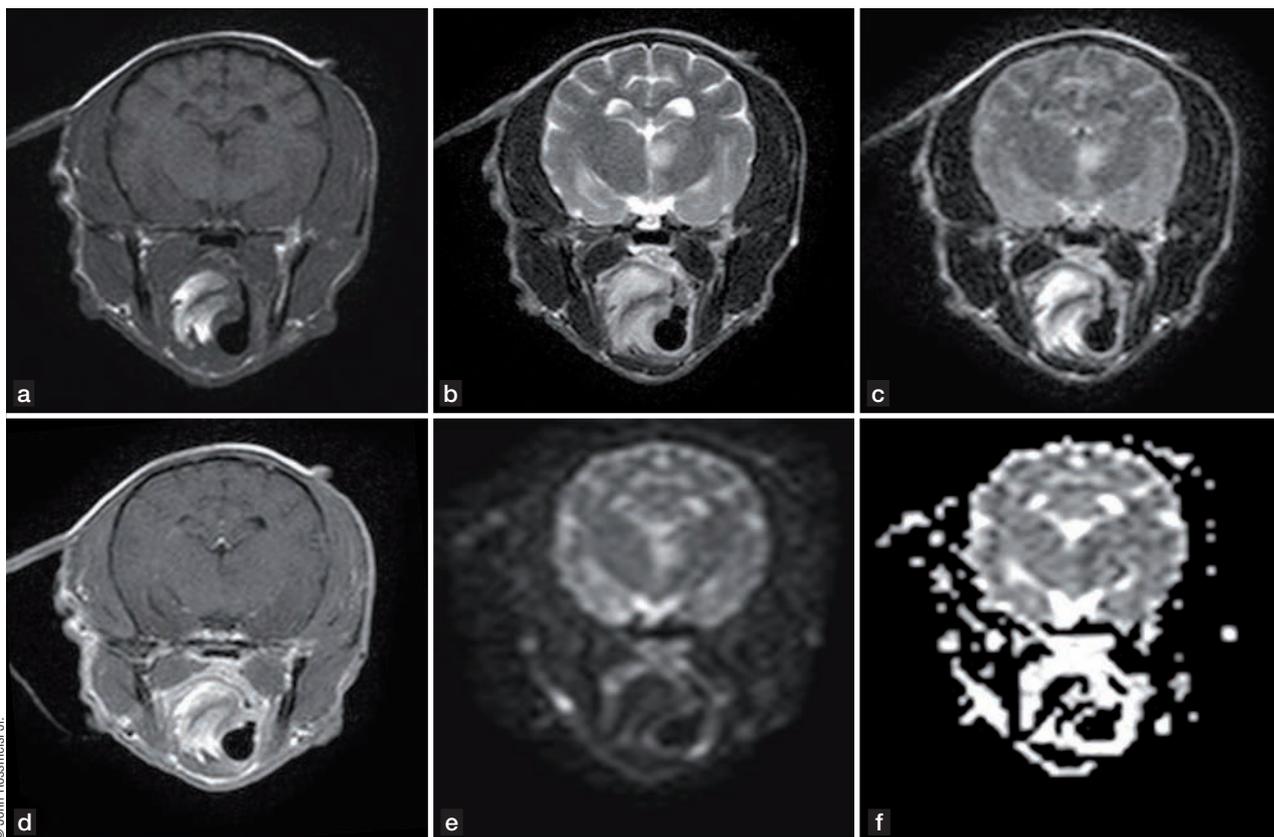


Abbildung 5. MRT-Befunde eines thalamischen ischämischen Schlaganfalls. T1-hypointensive fokale Läsion im linken Diencephalon (a), T2-gewichtete Aufnahme (b) und FLAIR-Aufnahme (c) hyperintensiv, und nicht kontrastverstärkt (d). Die irreversibel geschädigte infarzierte Region erscheint hyperintensiv in der diffusionsgewichteten Aufnahme (e) und als Areal eines verminderten Signals in dem entsprechenden Bild zur Darstellung von Diffusionskoeffizienten, der so genannten ADC-Karte (ADC = Apparent Diffusion Coefficient) (f).

Hypoglycämie

Akute hypoglycämische Krisen werden mit 50%-iger Dextroselösung (0,5-1,0 g/kg, 1:4 verdünnt mit 0,9%-iger NaCl-Lösung, intravenös über 1-5 Minuten) behandelt, gefolgt von intravenösen Infusionen einer 2,5-5,0%-igen Dextroselösung zur Aufrechterhaltung der Euglycämie. Intravenös verabreichtes Glucagon (5-15 ng/kg/Minute, per konstante Infusionsrate) führt nachweislich zu einer wirksamen Aufrechterhaltung der Euglycämie bei Hunden mit Insulinom oder anderen Ursachen besonders hartnäckiger, therapieresistenter Hypoglycämien (13). Hunde mit transientser juveniler oder rezidivierender substratlimitierter Hypoglycämie profitieren von energiedichten Diätahrungen, wie sie für das Welpenwachstum oder die Rekonvaleszenz nach schweren Erkrankungen eingesetzt werden. Dabei sollte die Tagesration auf mehrere kleinere Mahlzeiten über den Tag verteilt werden.

Hepatische Enzephalopathie (HE)

Eine chirurgische Korrektur kongenitaler portosystemischer Gefäßanomalien ist potenziell kurativ, während die Behandlung einer HE infolge einer erworbenen Lebererkrankung im Endstadium in erster Linie palliativer Natur ist. Entscheidend für den Behandlungserfolg

ist die Korrektur oder Vermeidung jeglicher Faktoren, die eine HE bekanntermaßen fördern, wie zum Beispiel Dehydratation, gastrointestinale Blutungen, Obstipation, Hypokaliämie, Infektionen und die Gabe hepatisch metabolisierter Arzneimittel (4,5). Die fundamentale Rolle von Ammoniak in der Pathophysiologie der HE wird unter anderem auch dadurch deutlich, dass die meisten wirksamen Therapien darauf abzielen, die Bildung oder die Absorption von Ammoniak zu reduzieren.

Diätetische Modifikationen sind bei der Behandlung einer hepatischen Enzephalopathie von herausragender Bedeutung (14), da die intestinale Ammoniakbildung mit Hilfe einer nährstoffmäßig ausgewogenen, aber dennoch proteinreduzierten Diätahrung in ganz erheblichem Maße reduziert werden kann. Zur Anwendung kommen zum Beispiel proteinarme („low protein“) Leberdiätahrungen, deren Tagesration auf mehrere Mahlzeiten verteilt wird. Endogene und diätetisch zugeführte ammoniagene Substanzen können durch reinigende Einläufe oder mit Hilfe von nicht absorbierbaren Disacchariden wie Lactulose (0,5-1,0 ml/kg PO alle 8 Stunden) reduziert werden. Lactulose ist ein Laxans und senkt den pH-Wert im Dickdarm, wodurch ein für Urease-bildende Bakterien ungünstiges Mikromilieu entsteht. Die Ansäuerung des

Dickdarms reduziert darüber hinaus die Ammoniakabsorption durch Einfangen und Binden von Ammoniumionen im Darmlumen. Empfohlen wird zudem die Gabe von Antibiotika, deren Wirkungsspektrum sich auch auf Urease-bildende Bakterien erstreckt, wie zum Beispiel Neomycin (10-20 mg/kg PO alle 8-12 Stunden), Amoxicillin (22 mg/kg PO alle 8 Stunden) oder Metronidazol (7,5-15 mg/kg PO alle 12 Stunden).

Anfälle im Zusammenhang mit erworbener metabolischer Enzephalopathie können mit Levetiracetam (20-40 mg/kg PO, SC oder IV alle 8 Stunden) oder Kaliumbromid (30-40 mg/kg PO alle 24 Stunden) behandelt werden. Bei Hunden mit extrahepatischen portosystemischen Gefäßanomalien reduziert eine Vorbehandlung mit Levetiracetam über mindestens einen Tag vor dem chirurgischen Verschluss der Shunts einer Studie zufolge das Risiko postoperativer Anfälle und das Todesfallrisiko (15).

Cerebrovaskuläre Ereignisse und hypertone Enzephalopathie

Hunde mit klinischen Hinweisen auf eine cerebrovaskuläre Erkrankung oder entsprechenden Befunden in der bildgebenden Diagnostik sollten auf Bluthochdruck und prädisponierende Erkrankungen untersucht werden (6). Die vorrangigen therapeutischen Ziele bei Hunden mit cerebrovaskulären Ereignissen sind der Erhalt der cerebralen Durchblutung und der physiologischen Ventilation mit dem Ziel eines Erhalts des noch therapeutisch zu beeinflussenden Gewebes in der ischämischen Penumbra (7). Gegenwärtig gibt es keine Evidenzen, die eine thrombolytische Therapie bei veterinärmedizinischen Patienten mit cerebrovaskulären Ereignissen unterstützen würden, es sei denn, eine entsprechende Therapie ist bereits zur Behandlung einer prädisponierenden Erkrankung angezeigt. Unter der geeigneten supportiven Therapie verbessert sich der klinische Zustand bei den meisten Hunden mit cerebrovaskulärem Ereignis innerhalb eines Zeitraumes von zwei bis vier Wochen.

Eine Blutdruck senkende Behandlung ist bei Hunden mit Symptomen einer Enzephalopathie und Hypertonie (systolisch > 160 mmHg oder diastolisch > 95 mmHg) angezeigt. Enalapril (0,5 mg/kg PO alle 12-24 Stunden) oder Amlodipin (0,1-0,2 mg/kg PO alle 24 Stunden) können allein oder in Kombination wirksam sein (8). Die eine hypertone Enzephalopathie begleitenden akuten und oft hochgradigen Blutdruckanstiege (≥ 200 mmHg systolisch) rechtfertigen den Einsatz Blutdruck senkender Arzneimittel mit schnellem Wirkungseintritt. Zum Einsatz kommen Hydralazin (0,1-0,2 mg/kg IV oder IM alle 2-4 Stunden nach Bedarf) oder Esmolol (50-75 μ g/kg/Minute intravenös, per konstanter Infusionsrate), kombiniert mit Furosemid (0,75-2,0 mg/kg IV alle 8-24 Stunden) aufgrund seiner sowohl anti-hypertonischen als auch Anti-Ödem-Effekte. Hunde, die diese Arzneimittel erhalten, müssen während der Therapie jedoch sehr sorgfältig und engmaschig auf die Entwicklung einer Hypotonie überwacht werden. Phenoxybenzamin (0,25 mg/kg PO alle 8-12 Stunden) ist die Behandlung der Wahl bei hypertonen Hunden mit Phäochromocytom (16). Neurologische Defizite im Zusammenhang mit einer hypertonen Enzephalopathie sollten sich innerhalb von 24 bis 72 Stunden nach erfolgreicher Normalisierung des Blutdrucks bessern (8).

■ Schlussfolgerungen

Klinische Symptome einer diffusen Vorderhirndysfunktion bei Hunden mit oder ohne systemische Organdysfunktion sollten beim behandelnden Tierarzt stets den Verdacht einer erworbenen metabolischen Enzephalopathie (EME) wecken und sind eine Indikation für ein großes Blutbild, ein biochemisches Serumprofil und eine Harnanalyse. In der Regel führt die sorgfältige Analyse der anamnestischen, klinischen und labor diagnostischen Befunde zur endgültigen Diagnose der Ursachen. Mit Hilfe einer sofortigen, kausal ausgerichteten Behandlung und unterstützender therapeutischer Maßnahmen mit Fokus auf der Wiederherstellung der Hirndurchblutung, der Energieversorgung und der Ionenhomöostase, ist die neurologische Dysfunktion in vielen Fällen reversibel.

Literatur

1. Skelly BJ, Franklin RJ. Recognition and diagnosis of lysosomal storage diseases in the cat and dog. *J Vet Intern Med* 2002;16:133-141.
2. Burton B. Inborn errors of metabolism in infancy: A guide to diagnosis. *Pediatrics* 1998;102:e69.
3. Brauer C, Jambroszyk M, Tipold A. Metabolic and toxic causes of canine seizure disorders: A retrospective study of 96 cases. *Vet J* 2011;187:272-275.
4. Rothuizen J. Important clinical syndromes associated with liver disease. *Vet Clin North Am* 2009;39:419-437.
5. Saldago M, Cortes Y. Hepatic encephalopathy: Etiology, pathogenesis, and clinical signs. *Comp Cont Educ Pract Vet* 2013;35:E1-E8.
6. Garosi L, McConnell JE, Platt SR, et al. Results of diagnostic investigations and long-term outcome of 33 dogs with brain infarction (2000-2004). *J Vet Intern Med* 2005;19:725-731.
7. Garosi LS, McConnell JF. Ischaemic stroke in dogs and humans: a comparative review. *J Small Anim Pract* 2005;46:521-529.
8. O'Neill J, Kent M, Glass EN, et al. Clinicopathologic and MRI characteristics of presumptive hypertensive encephalopathy in two cats and two dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 2013 Nov-Dec;49(6):412-20.
9. Auer RN. Hypoglycemic brain damage. *Metab Brain Dis* 2004;19:169-175.
10. Seyan AS, Hughes RD, Shawcross DL. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress. *World J Gastroenterol* 2010;16:3347-3357.
11. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, et al. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology* 2010;51:1062-1069.
12. Torisu S, Washizu M, Hasegawa D, et al. Brain magnetic resonance imaging characteristics in dogs and cats with congenital portosystemic shunts. *Vet Rad Ultra* 2005;46:447-451.
13. Fischer JR, Smith SA, Harkin KR. Glucagon constant rate infusion: A novel strategy for the management of hyperinsulinemic-hypoglycemic crisis in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2000;36:27-32.
14. Proot S, Biourge V, Teske E, et al. Soy protein isolate versus meat-based low-protein diet for dogs with congenital portosystemic shunts. *J Vet Intern Med* 2009;23:794-800.
15. Fryer KJ, Levine JM, Peycke LE, et al. Incidence of postoperative seizures with and without levetiracetam pretreatment in dogs undergoing portosystemic shunt attenuation. *J Vet Intern Med* 2011;25:1379-1384.
16. Herrera MA, Mehl ML, Kass PH, et al. Predictive factors and the effect of phenoxybenzamine on outcome of dogs undergoing adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Vet Int Med* 2008;22:1333-1339.

Lysosomale Speicherkrankheiten bei Hunden



■ Sofia Cerda-Gonzalez, DVM, Dipl. ACVIM (Neurology)

Cornell University College of Veterinary Medicine, Ithaca, USA

Dr. Cerda-Gonzalez schloss ihr Studium 2003 an der Cornell University in den USA ab und absolvierte anschließend ein rotierendes Internship am The Animal Medical Center in New York und eine Residency in den Bereichen Neurologie und Neurochirurgie an der North Carolina State University (2004-2007). Im Jahr 2007 erhielt sie das Diplom des ACVIM (American College of Veterinary Internal Medicine). Anschließend wurde sie Professorin für Neurologie und Neurochirurgie am College of Veterinary Medicine der Cornell University. Ihr wissenschaftlicher Schwerpunkt sind die Anomalien der craniocervicalen Verbindung.

■ Einleitung

Erbliche degenerative Erkrankungen, die das Gehirn mit einbeziehen, können gelegentlich etwas einschüchternd wirken, da eine große Zahl unterschiedlicher Differenzialdiagnosen zu berücksichtigen ist und viele Rassen Prädispositionen für spezifische Erkrankungen besitzen. Unterteilt man diese Erkrankungen jedoch auf der Grundlage ihrer klar identifizierbaren Merkmale (d. h., nach dem, was die einzelne Erkrankung von allen anderen unterscheidet) in verschiedene Gruppen, wird die Situation schon sehr viel übersichtlicher. Dieser Artikel befasst sich mit den klinischen Charakteristika lysosomaler Speicherkrankheiten und fokussiert sich auf verschiedene Anhaltspunkte, mit deren Hilfe die Diagnose bei einem individuellen Patienten erreicht werden kann. Diskutiert werden verschiedene Tests, die die Diagnose unterstützen. Vergleichstabellen (**Tabelle 1 und 2**)

zeigen verschiedene canine degenerative Encephalopathien mit klinischen Symptomen, die denen lysosomaler Speicherkrankheiten ähneln können, insbesondere bei jungen Tieren und bei Rassen mit besonderer Prädisposition für multiple degenerative Erkrankungen.

■ Ätiologie lysosomaler Speicherkrankheiten

Man geht davon aus, dass die meisten degenerativen Encephalopathien, einschließlich der lysosomalen Speicherkrankheiten, Folgen angeborener metabolischer Störungen auf zellulärer Ebene sind. Weitere vorgeschlagene Ursachen sind ein abnorm programmierter Zelltod und eine genetische Prädisposition für eine autoimmune Zerstörung von Neuronen und/oder Gliazellen. Lysosomale Speicherkrankheiten sind die Folge eines Fehlens oder einer Dysfunktion bestimmter lysosomaler Enzyme. Unter physiologischen Bedingungen werden intrazelluläre Substrate, wie zum Beispiel verschiedene Komponenten der Zellmembran, mit Hilfe der Lysosomen abgebaut. Dies geschieht im Rahmen einer vorhersehbaren Kette einzelner Schritte mit Hilfe einer ganzen Reihe von lysosomalen Enzymen. Die im Rahmen dieser enzymatischen Prozesse entstehenden Endprodukte können anschließend wieder in neue zelluläre Materialien recycelt werden. Wenn nun ein Schritt innerhalb dieser Kette von Ereignissen nicht stattfinden kann, da das hierfür erforderliche Enzym entweder defizient oder nicht vorhanden ist, wird das im vorangegangenen Schritt gebildete Zwischenprodukt nicht weiter prozessiert und akkumuliert folglich (d. h., es wird „gespeichert“), im typischen Fall in Form von so genannten Sphäroiden. Diese Akkumulation residualer Substrate verursacht schließlich eine neuronale Schwellung und Toxizität, die sowohl die Neuronen als auch die umgebenden Gliazellen erfassen. Bei den meisten lysosomalen Speicherkrankheiten betrifft der dysfunktionelle Schritt Säurehydrolasen, insbesondere Exoglycosidasen, während im Falle der neuronalen Ceroid-Lipofuscinose eine Proteinase defizient ist (1-5).

KERNAUSSAGEN

- Zum Zeitpunkt der Diagnose einer lysosomalen Speicherkrankheit sind betroffene Tiere in der Regel jünger als ein Jahr. Mögliche Ausnahmen sind die neuronale Ceroid-Lipofuscinose und die Globoidzell-Leukodystrophie.
- Eine einfache klinische Untersuchung und routinemäßige diagnostische Tests (Blutuntersuchung, Röntgen, Ultraschall) können bei Tieren mit lysosomalen Speicherkrankheiten wichtige diagnostische Hinweise liefern.
- Genetische Tests stehen für einige spezifische, rasseassoziierte Probleme zur Verfügung.
- Ein negatives Ergebnis bei der diagnostischen Abklärung metabolischer Erkrankungen kann das Vorhandensein einer lysosomalen Speicherkrankheit nicht ausschließen.

Tabelle 1. Klinische Manifestationen rasseabhängiger subakuter erblicher nekrotisierender Encephalitiden, deren Symptome lysosomalen Speicherkrankheiten ähneln.

Bezeichnung der Erkrankung	Typisches Alter bei Erkrankungsbeginn	Klinische Manifestationen	Fortschreiten	Diagnostische Tests
L-2 Hydroxyglutaracidurie*(20)	4-5 Jahre (4 Monate-7 Jahre)	Anfälle, Veränderungen des Verhaltens/der mentalen Aktivität, cerebelläre Ataxie, Kopftremor	Verborgener Erkrankungsbeginn, langsames Fortschreiten	Erhöhte Plasma-/Harnkonzentrationen von L-2-Hydroxyglutarsäure
Degeneration der Kleinhirnrinde* (21)	4-6 Jahre (18 Monate-9 Jahre)	Cerebellovestibulär	Langsames Fortschreiten	MRT, Hirnstamm-audiometrie
Neuronale Ceroid-Lipofuscinose (adulte thalamocerebelläre Degeneration)*(22)	2-5 Jahre	Cerebellovestibuläre Ataxie	Langsames Fortschreiten	Caniner Ceroid-Lipofuscinose (CCL) Test
Subakute nekrotisierende Encephalopathie des Staffordshire Bull Terriers (Leigh-like Syndrom)*(23)	6-8 Wochen	Cerebellovestibulär, Strabismus	Schnell fortschreitend	Erhöhte Lactatkonzentrationen, abweichender Lactat:Pyruvat-Quotient
Subakute nekrotisierende Encephalopathie des Alaskan Husky (23,24)	7 Monate-2,5 Jahre	Cerebellovestibuläre Ataxie, Anfälle, Defizite des Sehvermögens, Verhaltensänderungen	Akuter Erkrankungsbeginn, dann Stillstand oder Verbesserung, häufige Rezidive	Keine
Subakute nekrotisierende Encephalopathie des Yorkshire Terriers (23)	4 Monate-5 Jahre	Änderungen der mentalen Aktivität, Defizite des Sehvermögens, Anfälle, Ataxie	Schnell fortschreitend	Keine

*betroffene Rasse - Staffordshire Bull Terrier

Tabelle 2. Degenerative Kleinhirnerkrankungen mit ähnlichen klinischen Symptomen wie lysosomale Speicherkrankheiten.

Erkrankung des Kleinhirns	Hauptsächlich betroffene Rasse(n)	Weitere betroffene Rassen	Alter bei Erkrankungsbeginn	Assoziierte Symptome
Degeneration der Kleinhirnrinde/ Abiotrophie (1,2,21)	Kerry Blue, Staffordshire* & Staffordshire Bull Terrier; Gordon Setter*, Border und Rough-coated Collie, Brittany Spaniel*, Bullmastiff und Old English Sheepdog*	Scottish Terrier*, Samoyede, Airedale Terrier, Labrador und Golden Retriever, Finnish Harrier, Beagle, Cocker Spaniel, Dogge, Cairn Terrier	3-12 Monate	Cerebellovestibulär; fortschreitend
Neonatale Ataxie (1,2)	Coton de Tulear	Nicht bekannt	~2 Wochen	Cerebellovestibulär, „Schwimmer“; nicht fortschreitend
Neuroaxonale Dystrophie (1,2)	Rottweiler	Collie, Boxer, Deutscher Schäferhund, Chihuahua	1-2 Jahre	Cerebellovestibulär; fortschreitend
Hepatozelluläres Degenerations-syndrom (25)	Berner Sennenhund	Nicht bekannt	4-6 Wochen	4-6 Wochen Cerebelläre & hepatozelluläre Degeneration; fortschreitend
Neonatal granuloprival Ataxia (1,2)	Jack Russell und Parson Russell Terrier	Nicht bekannt	1-2 Monate	Cerebelläre Ataxie
Late-onset ataxia (Spät-manifeste Ataxie) (1, 2)	Jack Russell und Parson Russell Terrier	Nicht bekannt	6-9 Monate	Cerebelläre Dysfunktion; fortschreitend

*Erkrankungsbeginn bei Adulten, 2-8 Jahre

Lysosomale Speicherkrankheiten, die das Zentralnervensystem einbeziehen, können nach dem akkumulierenden Speicherprodukt eingeteilt werden (siehe **Tabelle 3**). Bei den meisten lysosomalen Speicherkrankheiten wird ein zugrundeliegender autosomal rezessiver Vererbungsmodus vermutet, obgleich der Nachweis der spezifischen kausalen Mutation bei vielen Subtypen noch aussteht (1-4).

■ Klinische Symptome

Betroffene Hunde werden ohne Symptome geboren, entwickeln aber mit der zunehmenden Akkumulation des gespeicherten Materials schrittweise neurologische Symptome, die zunächst einen eher verborgenen Charakter haben, sich aber im Verlauf von Wochen bis Monaten zunehmend verstärken. Gelegentlich zeigen betroffene Hunde eine akute Exazerbation klinischer Symptome, die dann den plötzlichen Beginn der Erkrankung simuliert, wenn die zuvor bestehenden subtileren Veränderungen nicht aufgefallen sind (1).

Die klinischen Symptome der meisten lysosomalen Speicherkrankheiten treten innerhalb der ersten 12 bis 24 Monate nach der Geburt auf (meist innerhalb der ersten Lebenswochen bis Lebensmonate). Eine gewisse Ausnahme bilden Hunde mit neuronaler Ceroid-Lipofuscinose, die klinische Symptome in der Regel erst als junge adulte Tiere (d. h. im Alter von 1-2 Jahren) entwickeln, aber in seltenen Fällen durchaus auch noch länger symptomfrei bleiben. Beschrieben wird das Einsetzen entsprechender Symptome bei einem Hund im Alter von neun Jahren. Abhängig von der Rasse können auch die klinischen Symptome der caninen Globoidzell-Leukodystrophie im Alter zwischen sechs Wochen bis zu vier Jahren einsetzen (1-3,6-8), und ein Bericht beschreibt einen 14 Jahre alten Spitz mit dieser Erkrankung (6).

Aus neurologischer Sicht wird zunächst eine cerebelläre Dysfunktion festgestellt, mit oder ohne vestibuläre Komponente. Kleinhirnsymptome umfassen in der Regel Intentionstremor, cerebelläre (d. h. hypermetrische, spastische) Ataxie und eine fussweite Stellung. Ferner können ein fehlender Drohreflex (ohne Veränderung des Sehvermögens oder

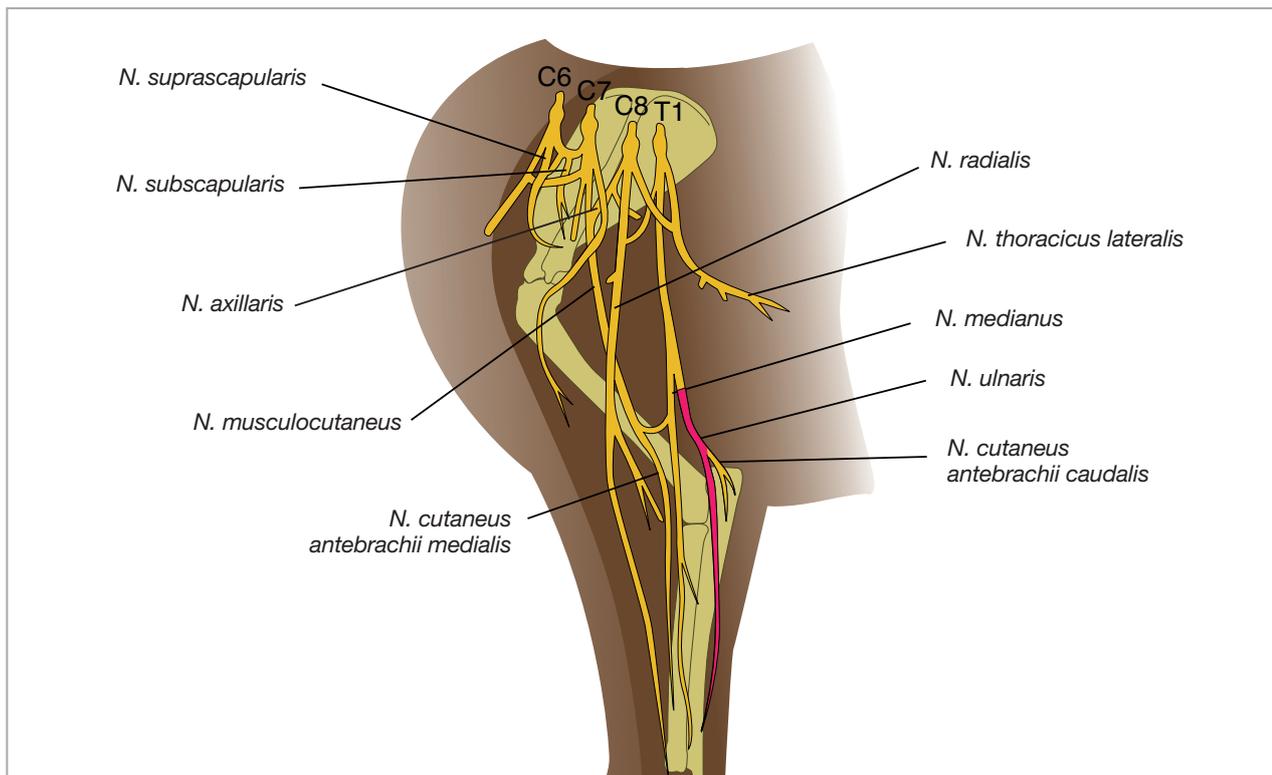
Gesichtsnervendysfunktion) und Anisokorie auffallen. In der Folge kommt es zu einer zunehmend diffusen Beteiligung des Zentralnervensystems, die in globalen/multifokalen encephalopathischen Symptomen mündet. Die Ceroid-Lipofuscinose, die Fucosidose und die neuronale Glycoproteinose (Lafora-Krankheit) zeigen ein anderes frühes klinisches Bild und äußern sich initial möglicherweise als Vorderhirndysfunktion mit Anfällen, Defiziten des Sehvermögens und Änderungen des Verhaltens sowie der mentalen Aktivität, während sich eine cerebelläre Dysfunktion meist erst später im weiteren Verlauf der Erkrankung entwickelt (1-4,6-10).

Zusätzlich zur neurologischen Dysfunktion entwickeln sich in vielen Fällen auch extrakranielle klinische Manifestationen. Dazu gehören unter anderem Dysfunktionen peripherer Nerven bei Hunden mit Fucosidose, Globoidzell-Leukodystrophie, Glycogenosen und Sphingomyelinosen. Eine palpierbare Vergrößerung des *N. ulnaris* ist bei Hunden mit Fucosidose festzustellen und dient als ein hervorragender Hinweis auf diese Erkrankung (**Abbildung 1**) (1,2). Anomalien im Bereich des Skeletts wie zum Beispiel Zwergwuchs, Missbildungen des Gesichtsschädels und Gelenklaxität/Gelenkergüsse entwickeln sich bei Hunden mit Gangliosidose, Mannosidose, Mucopolysaccharidose und Mucopolipidose II. Bei den beiden letztgenannten Erkrankungen kann das kontinuierliche Wachstum der Wirbel zu einer Kompression von Nervenwurzeln und knöcherner Intrusion in das Rückenmark führen mit der Folge einer kompressiven Myelopathie und spinaler Schmerzen. Dagegen manifestiert sich eine Gangliosidose eher als abnorm vergrößerte Zwischenwirbelräume, zusammen mit Zwergwuchs und Anomalien im Gesichtsbereich (11).

Lysosomale Speicherkrankheiten können aber auch globalere systemische klinische Manifestationen entwickeln. So kann bei Patienten mit Sphingomyelinose, Mannosidose, Glycogenose, Glucocerebrosidose, Gangliosidose und Mucopolysaccharidose insbesondere eine Hepatomegalie und Splenomegalie entstehen. Darüber hinaus können Herzkrankungen (bei Glycogenose), Netzhautdegeneration (bei

Tabelle 3. Klassifikation lysosomaler Speicherkrankheiten.

Kategorie	Beispiele
Glycoproteinose	Fucosidose; Mannosidose; Neuronale Glycoproteinose (Lafora-Krankheit)
Oligosaccharidosen	Glycogenose Typ I A, II, III A und IV
Sphingolipidosen	Gangliosidose GM1 Typ I und II; Glucocerebrosidose; Globoidzell-Leukodystrophie
Mucopolysaccharidosen	Mucopolipidose Typ II; Mucopolysaccharidosen Typ I, II, III A und B, VI, VII
Proteinose	Ceroid-Lipofuscinose



© Cornell University College of Veterinary Medicine

Abbildung 1. Im Rahmen der klinischen Untersuchung erfolgt eine sorgfältige Beurteilung der Schultergliedmaßen. Bei Hunden mit Fucosidose kann ein vergrößerter *N. ulnaris* festzustellen sein.

Ceroid-Lipofuscinose und Mucopolysaccharidose II) sowie eine Hornhauttrübung (bei Mucopolysaccharidose I, VI, VII, Gangliosidose und Mannosidose) festzustellen sein (1,9).

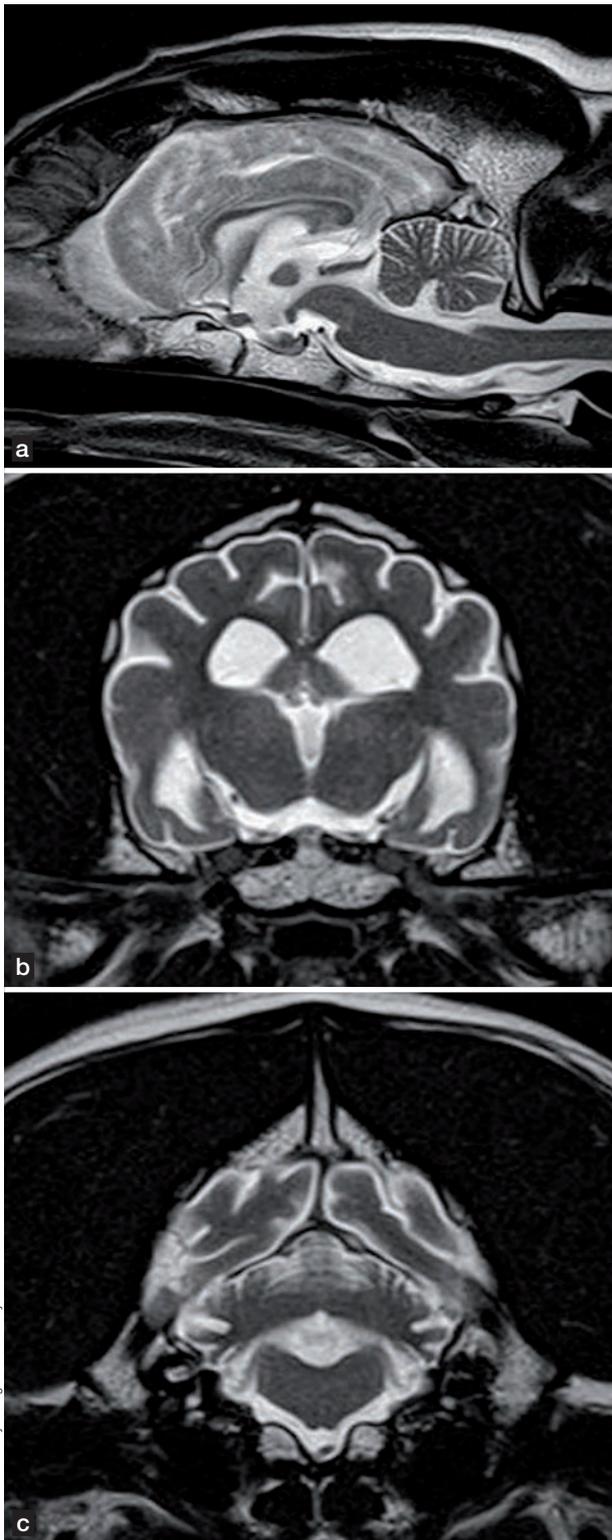
■ Diagnose

Eine anfängliche Verdachtsdiagnose stützt sich in erster Linie auf ein entsprechendes Signalement des Patienten und auf den Vorbericht: Junges Tier einer entsprechend prädisponierten Rasse und langsam fortschreitende Symptome, insbesondere mit einer auf eine cerebelläre Dysfunktion hindeutenden initialen klinischen Symptomatik. Extrakranielle Manifestationen, wie zum Beispiel eine Vergrößerung des *N. ulnaris* oder Missbildungen im Bereich des Gesichtsschädels, erhöhen den Verdachtsindex zusätzlich.

Wenn verfügbar, sind genetische Tests (d.h. Genotypisierungsassays) die schnellste und am wenigsten invasive diagnostische Methode bei Tieren mit entsprechendem klinischem Bild. In den meisten Fällen können die erforderlichen Proben (Abstriche der Maulschleimhaut) von den Besitzern zu Hause selbst genommen und direkt eingeschickt werden. Leider gibt es diese Tests bislang nur für einige wenige lysosomale Speicherkrankheiten und für bestimmte Rassen, bei denen die zugrundeliegende Mutation identifiziert werden konnte.

Insbesondere bei den Glycoproteinosen gibt es lediglich einen verfügbaren genetischen Test für Fucosidose bei Springer Spaniels. In der Gruppe der Sphingolipidosen gibt es in einigen Ländern kommerziell erhältliche Tests für Gangliosidose GM1 (Portugiesischer Wasserhund), Gangliosidose GM2 (Japan Chin) und Globoidzell-Leukodystrophie (Cairn Terrier und West Highland White Terrier). Die für Glycogenose Typ IIIa (eine Oligosaccharidose) verantwortliche genetische Mutation kann beim Curly Coated Retriever nachgewiesen werden, während die neuronale Ceroid-Lipofuscinose bei Border Collie, Tibet Terrier, Dackel, American Bulldog und English Setter nachweisbar ist. Schließlich sind genetische Tests auch für Mucopolysaccharidose der Typen IIIb (Schipperke), VI (Zwergpinscher), und VII (Deutscher Schäferhund) (3,9,11-13) verfügbar.

Wenn eine lysosomale Speicherkrankheit aufgrund von anamnestischen und klinischen Befunden vermutet wird und genetische Tests für die betroffene Rasse entweder nicht verfügbar sind oder negative Ergebnisse liefern, erfordert die endgültige Diagnosesicherung den Nachweis des spezifischen akkumulierten Speicherprodukts oder den spezifischen Nachweis eines bestimmten Enzymmangels. In diesen Fällen können routinemäßige Tests oft wichtige Hinweise liefern.



© Cornell University College of Veterinary Medicine

Abbildung 2. Sagittale (a) und transversale (b) (c) T2-gewichtete MRT-Bilder des Gehirns: Atrophie der Hirnrinde, interthalamische Adhäsion und Kleinhirn bei einem einjährigen Mischlingshund mit einem Vorbericht über Anfälle.

Die klinische Untersuchung kann klassische Verdachtsbefunde ergeben, wie zum Beispiel eine Vergrößerung des *N. ulnaris*, Deformationen im Bereich des Gesichtsschädels oder eine Gelenklaxität. Bei der abdominalen Palpation und bei der Ultraschalluntersuchung können vergrößerte Organe auffallen. Bei der Untersuchung von unter sonographischer Kontrolle entnommenen Biopsieproben kann das Speicher-material nachgewiesen werden. In einigen Fällen kann bei Untersuchungen einfacher Blutaussstriche abnormes Speicher-material in Leukozyten zu erkennen sein. Ein wichtiger Punkt ist schließlich die ophthalmologische Untersuchung zur Abklärung einer möglichen Netzhautdegeneration oder Hornhautanomalie (1,5,11-15).

Wenn bei der neurologischen Untersuchung klinische Hinweise auf eine Myelopathie gefunden werden, sind Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule ein hilfreicher Screeningtest zur Abklärung des Verdachts knöcherner Wirbelproliferationen (bei Mucopolysaccharidose und Mucopolidose II). Zur Bestätigung der Diagnose und zur Beurteilung des Ausmaßes einer Rückenmarkskompression kann in diesen Fällen auch die Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden. Die bildgebende Untersuchung des Gehirns mittels Computertomographie oder MRT kann sich darüber hinaus auch als sehr hilfreich für das Erstellen einer Verdachtsdiagnose erweisen, da bestimmte Speicherkrankheiten einige klassische Befunde aufweisen können. So können zum Beispiel Hunde mit neuronaler Ceroid-Lipofuscinose und Mucopolysaccharidose I eine cerebrocorticale Atrophie mit sekundärer Ventrikulomegalie zeigen. Diese Veränderungen werden zwar auch bei Hunden mit kognitiver Dysfunktion festgestellt, handelt es sich bei dem Patienten aber um einen Hund, der zu jung ist für eine kognitive Dysfunktion, orientiert sich die Verdachtsdiagnose eher in Richtung einer Speicherkrankheit (**Abbildung 2**) (1,5,14). Bei Chihuahuas mit neuronaler Ceroid-Lipofuscinose wird im MRT zusätzlich zu einer cerebrocorticalen Atrophie auch eine Verdickung der Meningen beschrieben (7). Dagegen zeigt das MRT bei Hunden mit Globoidzell-Leukodystrophie und Gangliosidose (GM1) eher eine diffuse symmetrische Beteiligung der weißen Substanz, während sich eine Hirnatrophie in diesen Fällen später entwickelt (1,4,10).

Die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit ergibt in der Regel physiologische Ergebnisse oder allenfalls eine unspezifische, geringgradige Erhöhung der Proteinkonzentration. Eine Liquoruntersuchung kann in jedem Fall aber den differenzialdiagnostischen Ausschluss anderer Diagnosen unterstützen, wie zum Beispiel infektiöser oder vermutlich autoimmuner Encephaliden. Haut- und Hirnbiopsien können sich als hilfreich erweisen, um akkumulierte Speicherprodukte nachzuweisen. Schließlich können spezifische

„Stoffwechselerkrankungsprofile“ im Blut und Harn wertvolle Hinweise auf angeborene Stoffwechselstörungen, einschließlich lysosomaler Speicherkrankheiten, liefern und so zur endgültigen Diagnose führen. Leider sind auf diesem Weg nicht alle Stoffwechselstörungen nachweisbar. Von den lysosomalen Speicherkrankheiten können beispielsweise nur die Mannosidose, die Mucopolysaccharidose und die Gangliosidose in Harnproben nachgewiesen werden. Auf der Grundlage eines „normalen“ Stoffwechselerkrankungsprofils kann eine angeborene Stoffwechselstörung also nicht ausgeschlossen werden (1,2,12,13).

■ Behandlung

Im Allgemeinen gehen lysosomale Speicherkrankheiten mit schlechten Prognosen einher, da die klinischen Symptome trotz aller therapeutischen Bemühungen zur Verlangsamung des Krankheitsverlaufes weiter fortschreiten. Die Gentherapie (d. h. Zufuhr einer funktionellen Kopie des mutierten Gens) steckt noch in ihren Anfängen, liefert aber vielversprechende Ergebnisse, insbesondere im Falle der feline α -Mannosidose.

Die Tatsache, dass zahlreiche lysosomale Speicherkrankheiten bei Hunden entsprechenden Entitäten bei Menschen ähneln, fördert die Entwicklung von Fortschritten bei der Behandlung caniner Speicherkrankheiten. Erste positive Ergebnisse zeigt beispielsweise ein cerebrospinalflüssigkeitsvermittelter Gentransfer bei Beaglen mit Mucopolysaccharidose IIIA und VII (16,17). Auch das Verfahren der intrathekalen Applikation erlaubt eine effektive Zufuhr rekombinanter Proteine und führt bei Hunden mit Mucopolysaccharidose Typ I nachweislich zu einer Reduzierung des Erkrankungsgrades. Invasivere Behandlungsmethoden, wie zum Beispiel die intrathekale Arzneimittelapplikation sind erforderlich, da die Blut-Hirn-Schranke eine entscheidende Barriere gegen eine systemische Zufuhr von Arzneimitteln darstellt. Darüber hinaus müssen bessere Methoden zur Kontrolle der Immunantwort auf applizierte Proteine entwickelt und die Dosierungen und Applikationshäufigkeiten in den meisten Fällen noch deutlicher geklärt werden. Aus diesen Gründen gibt es nach Kenntnis der Autorin bis heute keine kommerziell erhältlichen Behandlungsoptionen für Hunde mit lysosomalen Speicherkrankheiten (18,19).

Literatur

- Vite CH. Storage disorders. In: Vite CH, Braund KG. Braund's neurology in small animals: localization, diagnosis, and treatment. 1st ed. Ithaca: International Veterinary Information Service, 2003 (www.ivis.org).
- Dewey CW. Encephalopathies: disorders of the brain. In: Dewey CW. A practical guide to canine & feline neurology. 2nd ed. Ames: Wiley-Blackwell, 2008;115-220.
- Smith MO, Wenger DA, Hill SL, et al. Fucosidosis in a family of American-bred English springer spaniels. *J Am Vet Med Assoc* 1996;209:2088-2090.
- Hasegawa D, Yamato O, Nakamoto Y, et al. Serial MRI features of canine GM1 gangliosidosis: A possible imaging biomarker for diagnosis and progression of disease. *Sci World J* 2012;2012:1-10.
- Mizukami K, Kawamichi T, Koie H, et al. Neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs in Japan: clinical and molecular epidemiological study (2000-2011). *Sci World J* 2012;1-7.
- Selcer E, Selcer R. Globoid cell leukodystrophy in two West Highland White terriers and one Pomeranian. *Comp Cont Educ Pract Vet* 1984;6:621-624.
- Nakamoto Y, Yamato O, Uchida K, et al. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in longhaired Chihuahuas: clinical, pathologic, and MRI findings. *J Am Anim Hosp Assoc* 2011;47:e64-70.
- Kondagari GS, Ramanathan P, Taylor R. Canine fucosidosis: A neurodegenerative disorder. *Neurodegener Dis* 2011;8:240-251.
- Mizukami K, Chang HS, Yabuki A, et al. Novel rapid genotyping assays for neuronal ceroid lipofuscinosis in Border Collie dogs and high frequency of the mutant allele in Japan. *J Vet Diag Invest* 2011;23:1131-1139.
- Wenger DA, Victoria T, Rafi MA, et al. Globoid cell leukodystrophy in Cairn and West Highland White terriers. *J Hered* 1999;90:138-142.
- Yamato O, Masuoka Y, Yonemura M, et al. Clinical and clinico-pathologic characteristics of Shiba dogs with a deficiency of lysosomal acid beta-galactosidase: A canine model of human GM1 gangliosidosis. *J Vet Med Sci* 2003;65:213-217.
- University of Pennsylvania School of Veterinary Medicine Section of Medical Genetics Web site (PennGen). Available at: <http://www.vet.upenn.edu/penngen>. Accessed Dec 28, 2013.
- University of Prince Edward Island CIDD Database. Lysosomal storage diseases. Available at: ic.upeu.ca/cidd/disorder/lysosomal-storage-diseases. Accessed Dec 28, 2013.
- Vite CH, Nestrail I, Mikiotic A, et al. Features of brain MRI in dogs with treated and untreated mucopolysaccharidosis type I. *Comp Med* 2013;63:163-173.
- Keller CB, Lamarre J. Inherited lysosomal storage disease in an English springer spaniel. *J Am Vet Med Assoc* 1992;200:194-195.
- Haurigot V, Marcó S, Ribera A. Whole body correction of mucopolysaccharidosis IIIA by intracerebrospinal fluid gene therapy. *J Clin Invest* 2013. Epub ahead of print.
- Xing EM, Knox VW, O'Donnell PA. The effect of neonatal gene therapy on skeletal manifestations in mucopolysaccharidosis VII dogs after a decade. *Mol Genet Metab* 2013;109:183-193.
- Hemsley KM, Hopwood JJ. Delivery of recombinant proteins via the cerebrospinal fluid as a therapy option for neurodegenerative lysosomal storage diseases. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47 Suppl 1:S118-123.
- Kondagari GS, King BM, Thompson PC, et al. Treatment of canine fucosidosis by intracisternal enzyme infusion. *Exp Neurol* 2011;230:218-226.
- Abramson CJ, Platt SR, Jakobs C, et al. L-2-hydroxyglutaric aciduria in Staffordshire Bull Terriers. *J Vet Int Med* 2003;17:551-556.
- Kwiatkowska M, Pomianowski A, Adamiak Z, et al. Magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked responses in the diagnosis of cerebellar cortical degeneration in American Staffordshire terriers. *Acta Vet Hung* 2013;61:9-18.
- Abitbol M, Thibaud JL, Olby NJ, et al. A canine Arylsulfatase G (ARSG) mutation leading to a sulfatase deficiency is associated with neuronal ceroid lipofuscinosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:14775-14780.
- Collins D, Angles JM, Christodoulou J, et al. Severe subacute necrotizing encephalopathy (Leigh-like syndrome) in American Staffordshire Bull terrier dogs. *J Comp Path* 2013;148:345-353.
- Brenner O, Wakshlag JJ. Alaskan Husky encephalopathy – a canine neurodegenerative disorder resembling subacute necrotizing encephalomyelopathy (Leigh syndrome). *Acta Neuropathol* 2000;100:50-62.
- Carmichael KP, Miller M, Rawlings CA. Clinical, hematologic, and biochemical features of a syndrome in Bernese Mountain dogs characterized by hepatocerebellar degeneration. *J Am Vet Med Assoc* 1996;208:1277-1279.

Das kognitive Dysfunktionssyndrom bei der Katze



■ Christos Karagiannis, MSc, MRCVS

School of Life Sciences, University of Lincoln, Lincoln, Großbritannien

Dr. Karagiannis schloss sein Studium an der veterinärmedizinischen Fakultät der Aristoteles-Universität Thessaloniki in Griechenland ab. Er erhielt einen Masters Degree in Clinical Animal Behaviour von der University of Lincoln und arbeitet gegenwärtig in der Animal Behaviour Clinic der University of Lincoln, einer Überweisungsklinik für Verhaltenstherapie, als anerkannter Resident des European College of Animal Welfare and Behavioral Medicine (ECAWBM). Darüber hinaus ist Dr. Karagiannis Gastdozent an der veterinärmedizinischen Fakultät der Aristoteles-Universität in Thessaloniki.



■ Daniel Mills, BVSc, PhD, CBiol, FSBiol, FHEA, CCAB, Dipl. ECAWBM(BM), MRCVS

School of Life Sciences, University of Lincoln, Lincoln, Großbritannien

Daniel Mills ist Professor für Veterinary Behavioural Medicine an der University of Lincoln und war der erste vom Royal College of Veterinary Surgeons (RCVS) anerkannte Spezialist auf diesem Gebiet. Sein wissenschaftliches Interesse gilt in erster Linie der Kognition und der emotionalen Regulation bei Tieren, insbesondere im Zusammenhang mit Verhaltensproblemen und deren Modifikation. Dr. Mills hält Sprechstunden in der Überweisungsklinik und ist Leiter des MSc-Programms für Clinical Animal Behaviour an der University of Lincoln.

■ Einleitung

Kognitive Dysfunktion ist eine Erkrankung älterer Katzen und gewinnt damit für den Kleintierpraktiker zunehmend an Bedeutung, da die Population der Hauskatzen demographisch immer älter wird. In den USA verzeichnete man innerhalb der vergangenen 20 Jahre einen Anstieg der Anzahl von Katzen über 10 Jahren um 15%, und heute sind mehr als 18 Millionen Katzen in den USA 12 Jahre alt oder älter (1). In Großbritannien

leben geschätzte 2,5 Millionen „Katzensenioren“, also etwa 30% der Gesamtpopulation privater Besitzer. In ganz Europa machen diese älteren Katzen etwa 30% (20 Millionen) der gesamten Hauskatzenpopulation aus (2). Diese Zahlen machen deutlich, dass der tierärztliche Berufsstand den Fragen der Lebensqualität alternder Hauskatzen zunehmend mehr Aufmerksamkeit widmen muss, und bestimmte altersbedingte Veränderungen nicht einfach als unvermeidlich hinnehmen darf. Einen allgemeinen Konsens darüber, ab wann eine Katze aus physiologischer Sicht als „alt“ zu betrachten ist, gibt es bedauerlicherweise nicht. Unter anderem liegt das daran, dass einzelne Individuen in sehr unterschiedlichen Geschwindigkeiten altern können. Eine pragmatische Lösung zur Klassifizierung älterer Katzen besteht nun darin, Katzen zwischen 7 und 10 Jahren als „mittelalte Katzen“ zu bezeichnen, Katzen zwischen 11 und 14 Jahren als „ältere Katzen“ oder „Senioren“ und Katzen über 15 Jahren als „geriatrische Katzen“ zu bezeichnen. Was die altersbedingte Verschlechterung der Hirnleistung betrifft, zeigen etwa 50% aller Katzen im Alter von 15 Jahren Anzeichen einer Demenz, während beim Menschen etwa 50% aller 85-jährigen solche Symptome zeigen (3-5). In diesem Artikel verwenden wir aus Gründen der Vereinfachung den Begriff „ältere Katzen“ für alle Katzen jenseits des mittleren Alters.

Das kognitive Dysfunktionssyndrom (CDS) ist eine spezifische Erkrankung, die sowohl bei älteren Hunden als auch bei älteren Katzen auftritt. Bei Hunden ist diese Erkrankung gut untersucht und wird unter anderem als Modell der humanen Alzheimer-Demenz eingesetzt. Differenzialdiagnostisch muss das CDS von anderen altersbedingten Veränderungen (die bei oberflächlicher Betrachtung ähnliche Symptome verursachen) unterschieden werden, da seine neurologischen

KERNAUSSAGEN

- Das kognitive Dysfunktionssyndrom (CDS) ist eine Erkrankung älterer Katzen und gewinnt für den Kleintierpraktiker zunehmend an Bedeutung, da die Population der Hauskatzen immer älter wird.
- CDS muss differenzialdiagnostisch von anderen altersbedingten Veränderungen abgegrenzt werden, die bei oberflächlicher Betrachtung ähnliche Symptome hervorrufen.
- CDS ist nicht heilbar, mit entsprechenden medikamentösen und verhaltenstherapeutischen Interventionen können aber das Fortschreiten verlangsamt und die klinischen Symptome gebessert werden.
- Der tierärztliche Berufsstand muss Fragen der Lebensqualität alternder Hauskatzen zunehmend mehr Aufmerksamkeit widmen und darf bestimmte altersbedingte Veränderungen nicht einfach als unvermeidlich hinnehmen.

Komponenten zum Teil sehr spezifische therapeutische Interventionen verlangen, die bei einigen Differenzialdiagnosen nicht besonders hilfreich oder sogar kontraindiziert sein können. Auch wenn das Verhalten eines Individuums im Wesentlichen vom Hirn kontrolliert wird, müssen wir berücksichtigen, dass nicht alle altersbedingten Verhaltensprobleme auf eine Einschränkung der Hirnfunktion zurückzuführen sind. Verhaltensprobleme bei älteren Individuen können vielmehr eine altersbedingte funktionelle Einschränkung einer ganzen Bandbreite verschiedener Gewebe widerspiegeln. So können zum Beispiel Verschmutzungsprobleme im Haus (Harn-/Kotabsatz an ungeeigneten Stellen) durch arthritische Schmerzen im Zusammenhang mit dem Aufsuchen der Katzentoilette ausgelöst werden. Erhöhte Reizbarkeit, die sich in Form eines aggressiven Verhaltens manifestiert, kann auf allgemeine Beschwerden (z. B. infolge Zahnschmerzen) oder metabolische Erkrankungen wie Hyperthyreose zurückzuführen sein, und gesteigerte Angst kann ein Symptom chronischer Nierenerkrankungen sein. Solche Verhaltensänderungen können also auch das erste erkennbare Anzeichen eines außerhalb des Hirns sitzenden Problems sein und sind daher wichtige Kriterien für eine frühzeitige Diagnose. Akzeptieren wir altersbedingte Veränderungen bei Katzen als „unvermeidliche Auswirkungen des Alterns“, bedeutet dies, dass wir die notwendige Pflege und Versorgung dieser Patienten nicht ausreichend ernst nehmen. Dieser Artikel liefert einen Überblick über das Phänomen der Hirnalterung bei Katzen unter besonderer Berücksichtigung des felines CDS. Gleichzeitig sollen praktische Tierärzte einen Wegweiser zur Diagnose und zu potenziellen Behandlungsoptionen erhalten.

■ Alterung und CDS

Neuropathologie altersbedingter Hirnveränderungen

Über die Zusammenhänge zwischen Neuropathologie und altersbedingten Verhaltensstörungen bei Katzen weiß man insgesamt noch relativ wenig. Wie bei Menschen und Hunden entstehen jedoch auch bei Katzen Veränderungen der Hirnanatomie und der Hirnphysiologie, wie zum Beispiel eine cerebrale Atrophie, die zu einer Erweiterung der Ventrikel und der Sulci (**Abbildung 1**) und zu einer Atrophie des cholinergen Systems im *Locus caeruleus* führt, was Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus erklären könnte (6). Auf ultrastruktureller Ebene werden abnorme Mitochondrien, große Vakuolen und eine Akkumulation von Lipofuscin beobachtet, sowie Dendriten mit weniger Mikrofilamenten im betroffenen Gebiet (7).

Hirnalterung und kognitives Dysfunktionssyndrom ist nicht dasselbe, und Erstere führt nicht zwangsweise zu Letzterem. Das CDS weist einige spezifische pathologische Muster auf. So wird beispielsweise die Bildung von A β -Plaques, die vermutlich an der Hirnalterung und der Alzheimer-Krankheit beim Menschen beteiligt ist, auch im Hirn von Katzen festgestellt (3). Die Verteilung der Plaques ist bei Katzen jedoch anders, und ein Zusammenhang zwischen A β -Ablagerungen und CDS bei älteren Katzen konnte im Unterschied zur Situation bei Menschen mit Alzheimer und Hunden mit CDS bislang nicht bestätigt werden. In einer Studie über drei ältere Katzen mit abnormem Verhalten wurden senile Plaques im Hirn nachgewiesen (8). Während ein weiterer Artikel jedoch berichtet, dass diese Plaques häufiger bei Katzen mit Verhaltensstörungen auftreten (9), zeigt eine andere Studie über Katzen mit dokumentiertem CDS keine Korrelation zwischen Verhaltensänderungen und A β -Bildung (3). Hyperphosphorylierte Tau-Fibrillen, ein weiteres typisches Merkmal der humanen Alzheimer-Krankheit, werden auch bei Katzen mit senilen Plaques gefunden, ein Zusammenhang mit CDS konnte bislang aber nicht gesichert werden (3, 9).

Verhaltensänderungen während des Alterns

Mit zunehmender Alterung können bei Katzen zahlreiche Verhaltensänderungen auftreten, die oft übersehen oder als unvermeidliche altersbedingte Veränderungen betrachtet werden. Besitzer suchen tierärztliche Hilfe vor allem dann, wenn Veränderungen auftreten, die auch ihre eigene Lebensqualität beeinträchtigen, z. B., wenn eine Katze die Wohnung verschmutzt oder vermehrt aggressiv ist. Zahlreiche Veränderungen können jedoch durchaus häufiger auftreten (**Tabelle 1**), und viele werden von Besitzern meist nicht spontan erwähnt, wenn sie vom Tierarzt nicht speziell angesprochen werden. Einer Umfrage zufolge berichten 75% aller Besitzer von Symptomen eines CDS, wenn sie gezielt danach gefragt werden, aber nur 12% machen diese Angaben spontan (10), so dass in der alltäglichen Praxis letztlich viele dieser Fälle unerkannt bleiben. Eine Studie fand heraus, dass 14% aller Tiere im Alter zwischen 8 und 19,75 Jahren ein CDS aufwiesen, während die diagnostische Prävalenz aber nur bei 1,9% lag (11). Einer weiteren Studie zufolge zeigten 36% aller Katzen im Alter zwischen 11 und 21 Jahren Verhaltenssymptome, die nicht einer zugrundeliegenden Erkrankung zugeordnet werden konnten (12). Im Alter zwischen 11 und 14 Jahren wurden am häufigsten Veränderungen im sozialen Verhalten festgestellt, während bei Katzen über

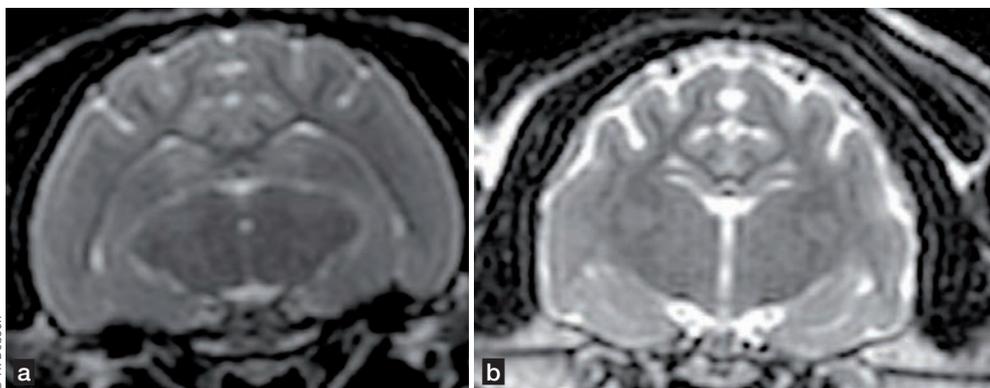


Abbildung 1. Transversale MRT-Schnitte einer einjährigen Katze (**a**) und einer 13 Jahre alten Katze (**b**). Die Cerebrospinalflüssigkeit stellt sich weiß dar. Bei der älteren Katze sind die Ventrikel erweitert. Eine corticale Atrophie führt zu einer Erweiterung der Sulci, die sich deshalb im MRT besonders prominent darstellen.

Tabelle 1. Von Besitzern älterer Katzen beschriebene Verhaltensprobleme aus 3 Überweisungspraxen im Vergleich zur Allgemeinpraxis (VIN - Veterinary Information Network - Daten) (13).

Überweisungspraxen für Verhaltenstherapie (83 Katzen, Alter > 10 Jahre)	VIN Daten (100 Katzen, Alter 12-22 Jahre)
Verschmutzung im Haus (Kot-/Harnabsatz und Markierungsverhalten) 73%	Übermäßige Lautäußerungen 61% (nächtliche Lautäußerungen 31%)
Aggression zwischen Katzen 10%	Verschmutzung im Haus (Kot-/Harnabsatz und Markierungsverhalten) 27%
Aggression gegenüber Menschen 6%	Desorientierung 22%
Übermäßige Lautäußerungen 6%	Zielloses Umherwandern 19%
Ruhelosigkeit 6%	Ruhelosigkeit 18%
Übermäßige Fellpflege 4%	Reizbarkeit/Aggression 6%
	Furcht/Verstecken 4%
	Klammernde Anhänglichkeit 3%

15 Jahren vorwiegend exzessive Lautäußerungen und ein verändertes Aktivitätsniveau im Vordergrund standen.

■ Diagnose von Verhaltensproblemen Allgemeines Vorgehen

Die Diagnose des felinen CDS erfolgt oft als Ausschlussdiagnose *antemortem* bei älteren Katzen, bei denen eine nicht auf begleitende Erkrankungen zurückzuführende Störung in einem bestimmten mit der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziierten Verhaltenscluster zu beobachten ist. Typische Symptome sind Desorientierung oder Konfusion, Veränderungen sozialer Beziehungen (vermehrte Anhänglichkeit an den Besitzer oder sozialer Rückzug), eine Veränderung der Aktivität, Veränderungen im Schlaf-Wach-Rhythmus, unangemessene Lautäußerungen, eine Abnahme der Lern- und Gedächtnisleistung, ein verändertes Interesse an Nahrung und eine reduzierte Körper- und Fellpflege (14). Wenn eine ältere Katze mit Verhaltensproblemen zur Untersuchung vorgestellt wird, müssen zunächst zwei wichtige Kategorien von Differenzialdiagnosen ausgeschlossen werden: An erster Stelle Umweltveränderungen, die das Verhalten der Katze beeinflussen können, z. B. ein neues Baby oder ein neues Haustier oder ein Umzug etc. und zweitens (meist schwieriger auszuschließen) andere medizinische Probleme. Während des Alterns entwickeln Katzen mit hoher Wahrscheinlichkeit natürlicherweise eine zunehmende Zahl an sowohl intrakraniellen wie auch extrakraniellen Gesundheitsproblemen. Gelegentlich kann es sich jedoch als besonders schwierig erweisen, herauszufinden, ob und in welchem Maße ein diagnostiziertes Problem tatsächlich eine Rolle für das Verhalten der Katze spielt. Intrakranielle Differenzialdiagnosen sind zum Beispiel Meningiome im Vorderhirn oder cerebrale Gefäßveränderungen, die entweder sekundäre Defizite hervorrufen oder für Probleme im Bereich der motorischen Kontrolle verantwortlich sein können. Zu den extrakraniellen Differenzialdiagnosen gehören eine Reihe von Stoffwechselstörungen, insbesondere die Leber- oder Nierenfunktion betreffend, endokrine Störungen, wie zum Beispiel eine Hyperthyreose, sowie verschiedene Erkrankungen, die zu einer Beeinträchtigung der kardiorespiratorischen oder zirkulatorischen Funktionen führen. Vielleicht am wichtigsten sind aber sämtliche Ursachen von Schmerzen, wie zum Beispiel Arthritiden oder eine Parodontalerkrankung. Letztere kann einer Untersuchung zufolge bei über 60% aller Katzen über drei Jahren auftreten (15), und Osteoarthritis kann bei 70 bis 90% aller Katzen über zehn Jahren vorliegen (14). Bei Katzen

muss sich eine Osteoarthritis nicht unbedingt als deutlich erkennbare Lahmheit äußern, sondern zum Beispiel in Form eines abnormen Kot-/Harnabsatzverhaltens, einer unzureichenden Fellpflege und/oder eines aggressiven Verhaltens (16). Zu berücksichtigen ist aber, dass begleitend zu einem CDS auch andere Verhaltensprobleme, wie zum Beispiel vermehrte Angst, auftreten können. Darüber hinaus kann das Verhalten einer Katze aber auch durch die medikamentöse Behandlung anderer Erkrankungen beeinflusst werden.

■ Diagnostisches Vorgehen bei feliner CDS

Das Akronym DISHA wird bei Hunden als Eselsbrücke zur Beschreibung der Kardinalsymptome des CDS verwendet und kann auch bei Katzen sehr hilfreich sein:

- Desorientierung
- Interaktionen mit Besitzern oder anderen Haustieren verändert
- Schlaf-Wach-Rhythmus verändert
- Haushalt verschmutzt (abnormes Kot-/Harnabsatzverhalten)
- Aktivitätslevel verändert (gesteigert oder herabgesetzt)

Aber auch andere Symptome, wie zum Beispiel exzessive Lautäußerungen, veränderte Reaktionen auf Stimuli, eine reduzierte Körper- und Fellpflege und ein veränderter Appetit können wichtige Anhaltspunkte für die Diagnose eines CDS sein (13). Generell werden solche Veränderungen aber recht häufig auch bei älteren Katzen mit anderen Erkrankungen beschrieben. Die Diagnose basiert also stets auf einer sorgfältigen Beurteilung dieser Symptome im Kontext der individuellen Situation des einzelnen Patienten. Dabei ist jedoch kaum zu erwarten, dass sämtliche anderen in Frage kommenden Erkrankungen vollständig ausgeschlossen werden können, bevor man schließlich die Verdachtsdiagnose eines CDS stellt.

Wenn eine räumliche Desorientierung beschrieben wird (z. B. ist die Katze in einer Ecke „gefangen“ oder sie starrt die Wand an), müssen zunächst mögliche neurologische Störungen wie sensorische Defizite, Schmerzen oder gestörte motorische Funktionen ausgeschlossen werden. Desorientierung wird bei 22% aller älteren Katzen in der Allgemeinpraxis beschrieben (13) und wird oft als starker Indikator für die Verdachtsdiagnose eines CDS gewertet, da nur wenige andere Erkrankungen zu einem ähnlichen Verhalten führen, insbesondere

wenn andere neurologische Defizite bereits differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden konnten. Ältere Katzen können veränderte soziale Interaktionen entwickeln, wie zum Beispiel eine vermehrte Reizbarkeit oder die Suche nach vermehrter Nähe zu Menschen oder anderen Katzen. Aggressives Verhalten wird in diesem Zusammenhang bei etwa 6-10% der älteren Katzen beschrieben (13). Bevor jedoch der Verdacht geäußert wird, diese Symptome könnten mit einem CDS zusammenhängen, sollten zunächst alle potenziell mit Schmerzen einhergehenden Erkrankungen und sensorische Defizite ausgeschlossen werden. Zu berücksichtigen sind aber auch spezifische Verhaltensprobleme, wie zum Beispiel das vermehrte Suchen von Aufmerksamkeit oder soziale Konflikte mit Artgenossen innerhalb des Haushaltes.

Ein abnormer Schlaf-Wach-Rhythmus, der sich darin äußern kann, dass die Katze aufwacht, Lautäußerungen von sich gibt und den Besitzer insbesondere während der Nacht stört, kann die Folge von Schmerzen, sensorischen Defiziten oder Bluthochdruck sein und stellt das von Besitzern betroffener Tiere am häufigsten vorgebrachte Problem dar (61% aller Fälle) (13). Eine Katze mit schmerzenden Gelenken infolge einer Osteoarthritis vermeidet es unter Umständen, über längere Zeit in derselben Position zu verharren, und schläft deshalb nicht mehr die ganze Nacht durch. Dieses Verhalten ist ein sehr deutliches Anzeichen für ein eingeschränktes Wohlbefinden der Katze, und sollte in jedem Fall an erster Stelle eine gründliche Evaluation möglicher schmerzhafter Erkrankungen (z. B. mit Hilfe von Röntgenaufnahmen oder einem kurzzeitigen analgetischen Behandlungsversuch) nach sich ziehen. Dies gilt auch dann, wenn der Verdacht besteht, dass diesen Änderungen des Schlaf-Wach-Rhythmus tatsächlich ein CDS zugrundeliegt.

Verschmutzungsprobleme im Haus (Kot-/Harnabsatz außerhalb der Katzentoilette) gehören zu den häufigsten Gründen, aus denen Besitzer tierärztlichen Rat suchen. Siebenundzwanzig Prozent aller mit Verhaltensproblemen zur Untersuchung vorgestellten Katzen zeigen dieses Symptom (13). Bei älteren Katzen kann dieses Problem zwar auch durch zahlreiche Probleme hervorgerufen werden, die auch bei jüngeren Katzen auftreten (z. B. Cystitis, Colitis, Aversion gegen die Katzentoilette, Geruchsmarkierungen etc.), die Wahrscheinlichkeit, dass schmerzhaft Zustände die Nutzung der Katzentoilette verändern, ist bei älteren Tieren jedoch deutlich höher. So kann zum Beispiel eine Osteoarthritis dazu führen, dass die Katze nur noch eingeschränkt in der Lage ist, Treppen zu steigen, um eine in der oberen Etage befindliche Katzentoilette zu erreichen. Die Untersuchung der Situation rund um das Thema Katzentoiletten im Haushalt und Veränderungen der Umwelt ist daher ganz entscheidend, um die möglichen Zusammenhänge zwischen Verschmutzungsproblemen und einem CDS beurteilen zu können. Zu beachten ist, dass ein CDS zwar durchaus für Verschmutzungsprobleme im Haus verantwortlich sein kann, dies aber das Vorliegen weiterer begleitender medizinischer Ursachen oder anderer Verhaltensprobleme keineswegs ausschließt.

Generell ist zu erwarten, dass ältere Katzen ihr allgemeines Aktivitätsniveau aufgrund von chronischen Schmerzen und einer

natürlicherweise allmählich zunehmenden Schwäche des muskuloskelettalen Systems tendenziell reduzieren. Dabei muss jedoch berücksichtigt werden, dass CDS-bedingte Veränderungen der Aktivität oft mit Aktivitätsminderungen infolge anderer Erkrankungen koexistieren. In diesen Fällen müssen beide Ursachenkomplexe erkannt und gezielt in Angriff genommen werden. Ältere Katzen können ihre Aktivität aus zahlreichen Gründen aber auch steigern und in diesem Zusammenhang beispielsweise repetitive Aktivitäten, zielloses Umherwandern oder vermehrte Ruhelosigkeit an den Tag legen. Ausgelöst werden solche abweichenden Verhaltensweisen unter anderem durch schmerzhaft Prozesse, Stoffwechselstörungen oder Verhaltensprobleme wie zum Beispiel Angst, sie können aber auch sehr spezifisch durch ein CDS hervorgerufen werden. Eine veränderte Aktivität - erhöht oder reduziert - ist bei 20% aller in der erstbehandelnden Praxis vorgestellten älteren Katzen festzustellen (13). Eine verminderte Aktivität hat als spezifisches diagnostisches Kriterium für ein CDS meist eine eher geringe Bedeutung, da hier eine große Bandbreite verschiedener Ursachen zugrunde liegen kann. Ein erhöhtes Aktivitätsniveau weist dagegen sehr viel eher auf ein potenzielles CDS hin, insbesondere, wenn die Form der erhöhten Aktivität sorgfältig analysiert wurde, möglicherweise vorhandene Schmerzen unter Kontrolle gebracht werden konnten und eine Hyperthyreose ausgeschlossen wurde.

Weitere bei älteren Katzen häufiger beschriebene auffällige Verhaltensweisen sind übermäßige Lautäußerungen, eine veränderte Reaktion auf Stimuli, eine reduzierte Fell- und Körperpflege und Veränderungen des Appetits. Diese Symptome können sowohl mit altersbedingten extrakraniellen medizinischen Veränderungen als auch mit einem CDS zusammenhängen. Schmerzen, sensorische Defizite und Bluthochdruck gelten dabei als besonders wichtige Kriterien, die im Rahmen der differenzialdiagnostischen Abklärung eines potenziellen CDS unbedingt näher untersucht werden müssen. Übermäßige Lautäußerungen sind eine der häufigsten Beschwerden von Besitzern: In der erstbehandelnden Praxis zeigen 61% aller älteren Katzen dieses Symptom (13). Wenn schmerzhaft Zustände sicher ausgeschlossen werden konnten, handelt es sich um eines der aussagekräftigeren Symptome für die CDS-Diagnose. CDS-assoziierte Veränderungen können aber auch zu spezifischen Angstproblemen und Veränderungen des Temperaments führen.

Da ein CDS in vielen Fällen durch ein stetiges Fortschreiten der Symptome gekennzeichnet ist, kann sich die Beurteilung auch jeder erst kürzlich eingetretenen Veränderung als sehr hilfreich erweisen. Ein einfacher standardisierter Fragebogen für Besitzer, der sämtliche oben aufgeführten Punkte systematisch berücksichtigt, kann sich diesbezüglich als sehr wertvolles Hilfsmittel erweisen.

■ Behandlungsoptionen

CDS ist nicht heilbar, mit den entsprechenden medikamentösen und verhaltenstherapeutischen Interventionen können aber sowohl das Fortschreiten verlangsamt als auch die klinischen Symptome gebessert werden. Eine frühzeitige Diagnose und Behandlung ist nicht nur wichtig für die erfolgreiche Verbesserung der Lebensqualität der Katze, sondern auch der des Besitzers. Die Palette der Behandlungsoptionen umfasst verhaltenstherapeutische Maßnahmen, pharmakologische Therapien und Nahrungsergänzungen. Zusammen mit anderen allgemeinen Maßnahmen zur

Unterstützung der Alterung können diese Optionen synergistisch wirken und so in der Kombination zu einer Verbesserung des Wohlbefindens der älteren Katze beitragen. Wenn ein CDS von vermehrter Angst begleitet wird, sollten zusätzlich psychoaktive Arzneimittel und/oder eine Pheromontherapie in Betracht gezogen werden. Pheromone können insbesondere dann sehr hilfreich sein, wenn medizinische Kontraindikationen gegen die Anwendung von Arzneimitteln vorliegen und die primären Symptome der betroffenen Katzen mit einer Desorientierung zusammenhängen.

Pharmakotherapie

Selegilin und Propentofyllin sind in einigen Ländern für die Behandlung von Hunden mit CDS und altersbedingten Veränderungen zugelassen und können auch bei Katzen eingesetzt werden. Dabei muss jedoch stets der potenzielle Nutzen (der sehr groß sein kann) gegen mögliche Risiken abgewogen werden. Selegilin, ein Hemmer des Enzyms Monoaminoxidase B, soll in der empfohlenen Dosierung von 0,5-1,0 mg/kg alle 24 Stunden die Besserung von Symptomen wie Desorientierung, übermäßige Lautäußerungen, reduzierte Affektion und repetitive Aktivitäten unterstützen (17). Die häufigsten Nebenwirkungen sind gastrointestinale Symptome, die bei ansonsten gesunden Tieren aber nur selten klinisch signifikant werden. Nach Meinung der Autoren handelt es sich bei Selegilin um das Arzneimittel der ersten Wahl bei Katzen mit eindeutigen Symptomen eines CDS. Propentofyllin, ein Xanthinderivat, das die Hirndurchblutung fördert, wird zur Behandlung älterer Hunde mit Stumpfheit und Lethargie eingesetzt und ist anekdotischen Berichten zufolge auch bei älteren Katzen wirksam in einer Dosierung von 12,5 mg (ein Viertel einer 50 mg-Tablette) pro Katze alle 24 Stunden (18).

Wirkstoffe, die die cholinerge Aktivität verstärken oder die Sekretion von Acetylcholin steigern, können auch bei Katzen mit CDS vorteilhafte Effekte haben, ihre Wirksamkeit, ihre Pharmakokinetik und ihre Toxizität sind bislang aber noch nicht etabliert (7). Der Einsatz solcher Arzneimittel sollte deshalb nach Möglichkeit Spezialisten vorbehalten bleiben. In Anbetracht der im Hirn von Katzen mit CDS nachweislich reduzierten cholinergen Aktivität, sollte die Gabe anticholinergischer Arzneimittel (z. B. Atropin, Scopolamin, Trihexyphenidyl und Propanthelin) generell vermieden werden.

Ernährung und diätetische Therapie

Es gibt nur wenige wissenschaftliche Studien über diätetische Behandlungsoptionen für Katzen mit CDS. Viele Entscheidungen basieren somit auf einer Anpassung entsprechender diätetischer Empfehlungen bei anderen Spezies. Bei Menschen kann ein diätetisches Management mit Gemüse, Nüssen, Vollkorngetreide und Vitamin E und C das Risiko einer Abnahme der kognitiven Leistung und das Demenzrisiko reduzieren. Verschiedene diätetische Produkte mit Antioxidanzien, Fischölen und weiteren diätetischen Supplementen werden auch für den Einsatz bei Katzen mit altersbedingten Problemen beworben. Es gibt allerdings keine von Experten begutachtete Literatur, die den tatsächlichen Nutzen dieser Produkte stützen würde, in bestimmten Situationen können sie aber durchaus als hilfreiche Ergänzungen eingesetzt werden. Eine vorläufige Studie mit 46 Katzen, die eine mit Tocopherolen, L-Carnitin, Vitamin C, Beta-Karotin, Docosahexaensäure, Methionin und Cystein angereicherte Diät erhalten, berichtet, dass Besitzer bei den so ernährten Tieren ein verbessertes Verhalten wahrnehmen als bei Katzen, die eine Kontrollnahrung erhalten (19). Unklar bleibt allerdings, welche der zahlreichen Inhaltsstoffe in diesem Zusammenhang nun tatsächlich wirksam sind. Ein weiteres Supplement mit Cholin, Phosphatidylcholin, Methionin, Inositol, Vitamin E, Zink, Selen, Taurin und verschiedenen

B-Vitaminen verbesserte einer Untersuchung zufolge die Parameter Konfusion und Appetit bei neun von 21 Katzen (20). Theoretisch könnten ältere Katzen auch von einer mit mittelkettigen Triglyceriden supplementierten Nahrung profitieren, bislang wurde diese diätetische Strategie bei Katzen mit CDS aber noch nicht evaluiert (21). Von Experten begutachtete Wirksamkeitsstudien über die kommerziell erhältlichen Supplemente für ältere Katzen fehlen bislang bedauerlicherweise, so dass deren wirkungsbezogene Aussagen bis heute ausschließlich auf theoretischen Grundlagen und anekdotischen Berichten basieren. Angeboten werden unter anderem pflanzliche und diätetische Supplemente (z. B. auf der Basis von Ginkgo biloba, Pyridoxin, Vitamin E und Resveratrol) und ein spezifisches Supplement für Katzen mit Phosphatidylserin, Omega-3-Fettsäuren, Vitamin E und C, L-Carnitin, Coenzym Q und Selen. Zu beachten ist, dass einige für Hunde angebotene Produkte, die Alpha-Liponsäure enthalten, bei Katzen aufgrund der möglichen Toxizität der eingesetzten Inhaltsstoffe nicht angewendet werden sollten. Dennoch hat mindestens ein Produkt für Katzen auf der Basis von S-Adenosylmethionin in einem Placebo-kontrollierten Labortest nachgewiesen, dass es bei älteren Individuen zu einer besseren Leistung bei Lernaufgaben führt (22).

Modifikation der Umwelt

Eine artgerechte Anreicherung der Umwelt spielt eine spezifische Rolle bei der Aufrechterhaltung der kognitiven Funktion bei Katzen. Wichtig ist aber, dass die Katze auch bei veränderten Lebensbedingungen stets in der Lage ist, die Kontrolle über ihre Umwelt zu behalten. Übermäßige psychologische Anforderungen bewirken unter Umständen nämlich genau das Gegenteil des erwünschten Effektes und können die mit der Umweltanreicherung angestrebte Verbesserung umkehren. Die Einführung jeglicher neuer potenzieller Stressoren, wie zum Beispiel Veränderungen der Umwelt, muss deshalb sehr vorsichtig und schonend erfolgen. Ziel sollte es sein, die allgemeinen Rahmenbedingungen der gewohnten Umwelt der Katze weitgehend zu erhalten und gleichzeitig neue, interessante Stimuli geringer Intensität einzuführen. Nicht zu empfehlen ist zum Beispiel die Aufnahme eines jungen Katzenwelpen, um den Alltag einer alten Katze „aufzuhellen“. Einige Katzen mit CDS können Schwierigkeiten haben, Umweltveränderungen zu bewältigen oder neue Routinen zu erlernen. Planbare Modifikationen sollten deshalb relativ begrenzten Ausmaßes und sehr fokussiert sein, wobei insbesondere wesentliche Veränderungen möglichst schonend und in einzelnen, kleinen Schritten umgesetzt werden müssen. Einige Katzen, insbesondere solche, die leicht zu Desorientierung neigen, können von einer Umgestaltung ihrer Umwelt profitieren, die darauf ausgerichtet ist, das Kerngebiet ihres Revieres zu vereinfachen, indem sämtliche notwendigen Ressourcen (Nahrung, Trinkwasser, Katzentoilette, Ruhebereiche etc.) in einem einzigen Raum zur Verfügung gestellt werden (14). Wichtig ist auch die Aufrechterhaltung einer strukturierten täglichen Routine, um eine temporäre Orientierung zu unterstützen.

Katzen sollten ausreichend Gelegenheiten und Raum haben, um ihre physiologischen, artspezifischen Verhaltensmuster ausleben zu können. Unter Umständen müssen artgerechte Spielaktivitäten für die Katze gezielt geplant und angepasst werden, z. B. mit speziellem Katzenspielzeug anstelle stressreicher sozialer Kampf- und Tobespiele. Alternative Aktivitäten wie Versteckspiele oder ein

belohnungsbasiertes Training und neuartige Spielobjekte (z. B. Futter spendendes Spielzeug etc.) können eine hilfreiche mentale Stimulation bewirken, wenn sie nicht zu Frustration führen. Elektronische Spiele wie Laser-Mäuse und das „Jagen“ am Computerbildschirm sind aus diesem Grund nicht zu empfehlen, da diese oft nicht mit einem für die Katze zufriedenstellenden physischen Ergebnis enden, wie zum Beispiel einer real gefangenen Beute.

Allgemeine Anpassungen

Medizinische Erkrankungen, insbesondere schmerzhafte degenerative Zustände, treten mit fortschreitender Alterung immer häufiger auf. Besitzer sollten deshalb die Anforderungen an ihre Katze entsprechend reduzieren, indem sie die heimische Umgebung modifizieren. Ältere Katzen gehen unter Umständen weniger gern nach draußen oder Treppen hinauf, so dass zum Beispiel die Gefahr eines Kot-/Harnabsatzes an ungeeigneten Stellen in der Wohnung besteht, wenn versäumt wird, eine gut zugängliche Toilette auch in der unteren Etage anzubieten. Zu empfehlen ist deshalb stets eine ausreichende Zahl von Katzent Toiletten auf jeder Etage, zu der die Katze Zugang hat. Altersgerecht angepasste Katzent Toiletten sollten zudem niedrige Einstiegsmöglichkeiten haben und so aufgestellt werden, dass ein geeignetes Maß an Privatsphäre gewährleistet ist. Rampen zu Katzenklappen oder bevorzugten Aufenthaltsorten erleichtern den Zugang (**Abbildung 2**). Von ganz wesentlicher Bedeutung sind darüber hinaus auch leicht zugängliche Futter- und Wassernäpfe, wobei generell gilt, dass eine Verbesserung der Zugänglichkeit dieser wichtigen Ressourcen stets einer vollständigen Umplatzierung der gewohnten Fütterungsstelle vorzuziehen ist. Soll eine neue Fütterungsstelle eingerichtet werden, empfiehlt es sich zunächst, mehrere Futternapfe an leicht zugänglichen Orten anzubieten, um zu sehen, welche bevorzugt werden, um so den mit dieser Veränderung verbundenen Stress für die Katze so gering wie möglich zu halten.



© courtesy of C. Fawcett

Abbildung 2. Stufen oder Rampen unterstützen alternde Katzen dabei, ihre bevorzugten Plätze, wie zum Beispiel erhöhte Liegebereiche, auch weiterhin problemlos zu erreichen.

■ Prognose und Langzeitperspektive

Eine frühzeitige Diagnose ist entscheidend für eine erfolgreiche Verlangsamung der Veränderungen im Zusammenhang mit einem CDS (das nicht geheilt werden kann). Ein routinemäßiges Screening älterer Katzen auf mögliche frühe Hinweise sollte deshalb übliche Praxis sein. Der Tierarzt sollte dabei stets eine proaktive Rolle spielen und den Besitzer auf die vielfältigen Möglichkeiten der Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität auch bei alternden Katzen aufmerksam machen. Kostspielige diagnostische Maßnahmen (z. B. MRT) sind nur selten gerechtfertigt, wenn eine vernünftige, methodische, diagnostische Strategie umgesetzt wird. Im Mittelpunkt sollten dabei stets das Wohlbefinden der Katze und ein systematisches Risikomanagement für ein frühzeitiges Erkennen und gezieltes Behandeln von Katzen mit CDS stehen.

Literatur

1. US Pet Ownership & Demographics Sourcebook. American Veterinary Medical Association: Schaumburg, IL, USA 2012.
2. Gunn-Moore D. Considering older cats. *J Small Anim Pract* 47,8 (2006): 430-431.
3. Head E, Moffat K, Das P, et al. β -Amyloid deposition and tau phosphorylation in clinically characterized aged cats. *Neurobiol Aging* 2005; 26(5):749-763.
4. Landsberg G. Behavior problems of older cats. In: Schaumburg I, ed. In *Proceedings AVMA 135th annual meeting*, 1998:317-320.
5. Porter VR, Buxton WG, Fairbanks LA, et al. Frequency and characteristics of anxiety among patients with Alzheimer's disease and related dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:180-186.
6. Chase MH. Sleep patterns in old cats. In: Chase MH, ed. *Sleep disorders: basic and clinical research*. New York: Spectrum Publications, 1983:445-448.
7. Zhang JH, Sampogna S, Morales FR, et al. Age-related changes in cholinergic neurons in the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei of cats: A combined light and electron microscopic study. *Brain Res* 2005;1052:47-55.
8. Cummings BJ, Satou T, Head E, et al. Diffuse plaques contain C-terminal A beta 42 and not A beta 40: evidence from cats and dogs. *Neurobiol Aging* 1996;17:653-659.
9. Gunn-Moore DA, McVee J, Bradshaw, JM, et al. β -Amyloid and hyper-phosphorylated tau deposition in cat brains. *J Feline Med Surg* 2006;8:234-242.
10. US marketing research summary. Omnibus study on aging pets. Topeka (KS): Hill's Pet Nutrition, Inc; 2000.
11. Salvin HE, McGreevy PD, Sachdev PS, et al. Under-diagnosis of canine cognitive dysfunction: A cross-sectional survey of older companion dogs. *Vet J* 2010;184(3):277-281.
12. Moffat KS, Landsberg GM. An investigation of the prevalence of clinical signs of cognitive dysfunction syndrome (CDS) in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003;39:512.
13. Landsberg GM, Denenberg S, Araujo JA. Cognitive dysfunction in cats: A syndrome we used to dismiss as "old age". *J Feline Med Surg* 2010, 12(11):837-848.
14. Gunn-Moore DA. Cognitive dysfunction in cats: clinical assessment and management. *Top Companion Anim Med* 2011;26(1):17-24.
15. Clarke DE. The crystalline components of dental calculus in the domestic cat. *J Vet Dent* 1999;16:165-168.
16. Clarke SP, Bennett D. Feline osteoarthritis: A prospective study of 28 cases. *J Small Anim Pract* 2006;47(8):439-445.
17. Landsberg G. Therapeutic options for cognitive decline in senior pets. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:407-413.
18. Gunn-Moore DA, Moffat K, Christie LA, et al. Cognitive dysfunction and the neurobiology of aging in cats. *J Small Anim Pract* 2007;48:546-553.
19. Houpt K, Levine E, Landsberg G, et al. Antioxidant fortified food improves owner perceived behavior in the aging cat. In *Proceedings, ESFM Feline Conference 2007*; Prague, Czech Republic.
20. Messorier SP. Cognitive disorder (senility). In: *The natural health bible for dogs and cats*. Roseville: Prima Publishing, 2001:56-57.
21. Trevizan L, de Mello-Kessler A, Bigley KE, et al. Effects of dietary medium-chain triglycerides on plasma lipids and lipoprotein distribution and food aversion in cats. *Am J Vet Res* 2010;71(4):435-440.
22. Araujo JA, Faubert ML, Brooks ML, et al. NOVIFIT[®] (NoviSAm[®]) tablets improve executive function in aged dogs and cats: implications for treatment of cognitive dysfunction syndrome. *Int J Appl Res Vet Med* 2012,10(1):90.

Nervenschäden und Schmerzen

■ **Mark Epstein, DVM, Dipl. ABVP, CVPP**

TotalBond Veterinary Hospitals, Gastonia, North Carolina, USA

Schmerz infolge einer direkten Schädigung des peripheren oder zentralen Nervensystems unterscheidet sich von sämtlichen anderen schmerzhaften Prozessen. Nervenschädigungen können eine ganze Bandbreite verschiedener Ursachen haben (**Tabelle 1**) und führen zu einer schnell ablaufenden und spezifischen Kaskade von Ereignissen, die einzigartige zelluläre, molekulare und mikroanatomische Veränderungen induzieren. Kurz gefasst: Eine direkte Nervenschädigung verursacht eine ektopische Signaltransduktion („Signaling“) sowohl von der Lokalisation der Verletzung (Neurom) als auch vom Dorsalwurzelganglion. Die Folgen sind eine veränderte Konnektivität im Dorsalwurzelganglion und im Dorsalhorn des Rückenmarks (über das Aussprossen afferenter Bahnen und postganglionärer sympathischer Bahnen), eine veränderte spinale Exzitabilität infolge eines Verlustes der inhibitorischen Kontrolle und eine Aktivierung nicht-neuronaler Zellen (immunmodulierende Zellen, Gliazellen). Veränderungen der neuronalen Genexpression können dafür sorgen, dass dieser Zustand persistiert. Als Folge dieser Veränderungen können betroffene Patienten sogenannte „maladaptive Schmerzen“ empfinden, die zahlreiche verschiedene Facetten haben können, wie zum Beispiel protrahierter Schmerz, Hyperalgesie (übermäßige Antwort auf noxische Stimuli), Allodynie (Schmerz wird durch einen nicht-noxischen Stimulus hervorgerufen), Spontanschmerz, Dysästhesien (Schmerz in Verbindung mit anderen Empfindungen wie Kribbeln oder Juckreiz), Schmerz an einem von der ursprünglichen Lokalisation der Schädigung entfernten Ort und Schmerz mit sympathischen Symptomen (komplexes regionales Schmerzsyndrom).

■ **Behandlung von Schmerz im Zusammenhang mit Nervenschädigungen**

Bei der Betrachtung neurogener, neuropathischer Schmerzen bei Hunden und Katzen ist zu berücksichtigen, dass es außer einigen anekdotischen Berichten keine validen Daten gibt, auf die man konkrete Vorschläge über Behandlungsstrategien stützen könnte. Der behandelnde Tierarzt sollte sich darüber im Klaren sein, dass übliche analgetische Maßnahmen, wie sie routinemäßig bei häufig vorkommenden entzündlichen Prozessen eingesetzt werden, gegen Schmerzen infolge einer direkten Nervenschädigung unter Umständen nicht wirksam sind (ungeachtet der Tatsache, dass chronische Entzündungen einige der oben beschriebenen maladaptiven Charakteristika entwickeln können). Da eine klassische Entzündung bei einem Schmerzgeschehen infolge einer Nervenverletzung nicht im Vordergrund steht, sind NSAIDs bei diesen Patienten wahrscheinlich nicht besonders wirksam, zumindest nicht als Monotherapie. Unter Berücksichtigung der Grundlagen der Neuropathophysiologie und der Neuropharmakologie kommt man aber auf bestimmte für eine Behandlung geeignete Arzneimitteltypen und Arzneimittelklassen sowie eine pharmakologische Strategie, die auf eine Verstärkung inhibitorischer Neurotransmitter (Serotonin, Norepinephrin [= Noradrenalin], Gammaaminobuttersäure), eine Blockade und Down-Regulation von

Tabelle 1. Klassifikation von Nervenschädigungen nach Ätiologie.

Art der Nervenschädigung	Beispiele
Trauma	Stumpf, chirurgisch (Transsektion/Amputation)
Kompression	Erkrankung der Zwischenwirbelscheiben, Neoplasie, Konstriktion, Striktur
Chemisch	Neurotoxine, Chemotherapeutika, z. B. Vincaalkaloide (Vincristin), platinbasierte Chemotherapeutika (Cisplatin, Carboplatin)
Strahlung	
Metabolisch	Diabetes mellitus
Infektiös	Herpesvirus (Gürtelrose beim Menschen)
Immunvermittelt	Polyradiculoneuritis (ähnlich dem Guillain-Barré-Syndrom beim Menschen)

Ionenkanälen, eine Dämpfung der glialen Aktivität und sogar auf neurotoxische Maßnahmen setzt (**Tabelle 2**). In der Humanmedizin gibt es zwar sehr viel umfangreichere therapeutische Erfahrungen, dennoch sollten wir berücksichtigen, dass eine Behandlung, die bei einem Patienten anschlägt, bei anderen Patienten nicht unbedingt reproduzierbare Effekte haben muss. Die enorme Variabilität der Neuropathophysiologie und der individuellen Expression von Nervenschäden und deren Folgen macht es uns nahezu unmöglich, die für einen bestimmten Patienten wirksame Strategie vorherzusagen. Spezifische therapeutische Empfehlungen für betroffene Tiere sind deshalb nur sehr eingeschränkt möglich. Dies gilt nicht nur für die Auswahl, die Dosierung und die Anwendungshäufigkeit von Arzneimitteln, sondern auch für deren Applikationsroute. Entsprechende Dosierungsempfehlungen sind aber dennoch in zahlreichen Arzneimitteltabellen zu finden. Die Behandlung von Schmerzen infolge von Nervenschäden ist nach wie vor ein sehr aktiver Forschungsbereich in der Humanmedizin. Einige neuartige Methoden (z. B. Neurotoxine und Arzneimittel mit antiglialer Wirkung) und Strategien sind bereits in der klinischen Anwendung oder noch in der Phase der Entwicklung. Neuartige Targets (z. B. die intrathekale Applikation von Verbindungen zur direkten Beeinflussung der Signalprozessierung im Dorsalhorn des Rückenmarks) zur Linderung maladaptiver Schmerzen durch Nervenschädigungen sind ebenfalls Gegenstand aktueller Forschungsanstrengungen. Ihre Anwendung bei Tieren beschränkt sich gegenwärtig zwar noch auf experimentelle Modelle, in der Zukunft sind jedoch auch klinische Anwendungen zu erwarten.



Tabelle 2. Arzneimittel zur Behandlung neurogener und neuropathischer Schmerzen.

Arzneimittelklasse	Primärer Schmerz modifizierender Mechanismus	Beispiele	Kommentare
Antikonvulsiva	Downregulation spannungsabhängiger Calciumkanäle	Gabapentin, Pregabalin	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr beliebt in der Humanmedizin aufgrund des günstigen Nebenwirkungsprofils.
Trizyklische Antidepressiva (TCA)	Verstärkung inhibitorischer Neurotransmitter wie Serotonin und Norepinephrin	Amitriptylin	<ul style="list-style-type: none"> • Wirksamstes Arzneimittel bei Post-Herpes-Neuropathie bei Menschen, Nebenwirkungen können aber problematisch sein.
Serotonin Norepinephrin-Reuptake-Hemmer (SNRIs)	Verstärkung inhibitorischer Neurotransmitter wie Serotonin und Norepinephrin	Duloxetin, Venlafaxin	<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetin hat bei Hunden ungünstige PK nach oraler Gabe. • Venlafaxin hat ~50%-ige orale Bioverfügbarkeit. • Selektive Serotonin-Reuptake Hemmer (SSRIs) (z. B. Fluoxetin) zeigen keine vielversprechenden Schmerz modifizierenden Wirkungen.
Tramadol	Verstärkung inhibitorischer Neurotransmitter wie Serotonin und Norepinephrin; bei der Katze wird auch ein opioider Metabolit gebildet	Tapentadol (die Muttersubstanz) hat sowohl opioide als auch serotonerge und noradrenerge Wirkung, beim Hund aber eine sehr niedrige Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe	<ul style="list-style-type: none"> • Einzigartiges Arzneimittel, das bei Hunden anders als beim Menschen keinen opioiden Metaboliten zu bilden scheint. • Schmerz modifizierende Effekte bei Hunden und Katzen postoperativ bei parenteraler Gabe. • Ungünstige orale PK bei Hunden (verringerte Plasmaspiegel nach sequenzieller oraler Gabe). • Orale PK bei Katzen günstiger.
Opioide	Verschließen präsynaptische Calciumkanäle im Dorsalhorn und sorgen so für eine Abnahme der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter. Öffnen postsynaptische Kaliumkanäle und sorgen so für eine Hyperpolarisierung von Second-Order-Neuronen	<p>Reine μ-Agonisten: Morphin, Hydromorphin, Methadon (IV/SC/IM), Fentanyl (IV/SC/IM; transdermale Lösung oder Pflaster), Codein und Hydrocodon (PO)</p> <p>Kappa-Agonisten: Butorphanol, Nalbuphin</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Oral wirksam bei Menschen mit Schmerzen im Zusammenhang mit Nervenschädigungen. • Bei Langzeitanwendung Gefahr der Toleranz (Dosissteigerung erforderlich), der Abhängigkeit und unerwünschter Nebenwirkungen wie Obstipation und Harnverhalten. • Orale Opioide haben bei Hunden einen robusten First-Pass-Effekt. Daten über ihre Schmerz modifizierende Wirkung gibt es nicht, Studien schlagen aber eine Rolle von Codein und Hydrocodon bei dieser Spezies vor. • Berichte beim Menschen beschreiben eine sequenzielle parenterale Gabe von Nalbuphin bei chronischem maladaptem Schmerz mit geringeren Nebenwirkungen.
NMDA-Rezeptor-Antagonisten	Verringern den postsynaptischen Natrium- und Calciuminflux	Ketamin (IV Infusion oder topische Salbe), Amantadin	<ul style="list-style-type: none"> • Ketamin wird bei Menschen mit komplexem regionalem Schmerzsyndrom eingesetzt.
Na-Kanalblocker	Neuronale Zellmembran und Dorsalwurzelganglion stabilisierende Eigenschaften	<p>Lokalanästhetika (z. B. Lidocain, Bupivacain, Mepivacain)</p> <p>Mexitilin (PO)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lokoregionale und/oder perineurale Gabe vor Nerventranssektionen als präventive Maßnahme zur Begrenzung der pathophysiologischen Folgen der Nervenschädigung. • Lidocain (IV-Infusion oder topisches Pflaster) wird klinisch in aktiven neurogenen/ neuropathischen Situationen eingesetzt.
NSAIDs	Senken die Synthese proinflammatorischer Prostaglandine und haben unabhängige zentrale analgetische Effekte	Carprofen, Deracoxib, Firocoxib, Meloxicam, Robenacoxib, Mavacoxib	<ul style="list-style-type: none"> • Besonders vorteilhaft bei Bandscheibenruptur, bei der die Bildung von Prostanoiden eine pathophysiologische Rolle spielt.
Cannabinoide	Können auf ähnliche Weise wirken wie Opioide; weitere wahrscheinliche Mechanismen: serotonerg, immunmodulierend und zentrale Effekte	Cannabidiol, Dronabinol	<ul style="list-style-type: none"> • Aufgrund des Missbrauchspotenzials dieser Arzneimittelklasse kann sich der Bezug schwierig gestalten.

Abkürzungen: PK = Pharmakokinetik; IV = intravenös; PO = *per os*, IM = intramuskulär



SAVE THE DATE

24th 4th-6th September 2014
ECVIM-CA CONGRESS
MAINZ | GERMANY



PLATINUM SPONSOR
5-year commitment to the
ECVIM-CA congress

WWW.ECVIMCONGRESS.ORG

CONGRESS OF THE EUROPEAN COLLEGE OF VETERINARY INTERNAL MEDICINE - COMPANION ANIMALS