

DVG Düsseldorf Sept. 2008

Enzephalitozoonose



Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoon *cuniculi* beim Kaninchen – aktuelle Daten

Dr. Jutta Hein
DVG-Kongress Düsseldorf 27.09.2008



Ludwig-Maximilians-Universität München

Medizinische
Kleintierklinik

Inhalt

Enzephalitozoonose Altbekanntes und Neues

Update zu

- Pathogenese
- Klinik
- Diagnose und
- Therapie

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose Pathogenese

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose

Erreger:

- ◆ *Enzephalitozoon cuniculi*
(früher: *Nosema cuniculi*)
Reich: Protozoa, O: Microsporida
- ◆ Entdeckung 1922 (Wright & Craighead, 1922)
- ◆ 3 Genotypen
- ◆ obligat intrazellulär
- ◆ infektiöses Stadium: Spore

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose

Verbreitung:

- ◆ weltweit

Wirtsspektrum:

- ◆ bes. empfänglich:
Kaninchen, Mäuse, Ratten und Rhesusaffen

aber auch

- ◆ Vögel, Fische, Arthropoden
- ◆ v. a. Säugetiere **inkl. Mensch**

→ Zoonose

→ Aufklärung!!!

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose

Infektion:

- ◆ oral (Futter, Fellpflege)
- ◆ oronasal (Staub)
- ◆ Insekten (Haut, Futter)
- ◆ venerisch (Deckakt, rektal)
- ◆ diaplazentar
- ◆ parenteral

Enzephalitozoonose

Sporenausscheidung:

- ◆ ab 4. Wo. p. i. (Cox et al., 1979)
- ◆ v. a. Urin
aber auch
 - Kot
 - Eier
 - (Bullen-)Sperma
- ◆ in Außenwelt - 2 Jahre (Kucerová & Koudela, 1998)
- ◆ alle Desinfektionsmittel wirksam

Enzephalitozoonose

Pathogenese:

- ◆ Sporenhalt über Polfilament in Zelle
- ◆ Vermehrung in Vakuolen
- ◆ Platzen der Zelle
- ◆ hämatogene Ausbreitung
- ◆ immunmedierte Entzündungsreaktionen mit überschießender zellulärer Immunreaktion (Waller et al., 1978; Bjerkas, 1987)

Enzephalitozoonose

- direkte Zellschädigung (Platzen der Zellen)
- indirekte Zellschädigung (immunmedierte Entzündungsreaktionen)

Enzephalitozoonose

Folge:

- multifokale, nichteitrige, granulomatöse Entzündung
- disseminierte, narbige Einziehungen
- Pseudozysten

Enzephalitozoonose

betroffen:

- v. a.
 - ◆ ZNS (Meningoenzephalitis)
 - ◆ Niere (interstitielle Nephritis)
 - ◆ Auge (Katarakt, Uveitis)
- aber auch
 - ◆ andere Organe (Herz, Leber, Milz, Lunge, Uterus, etc.)

Enzephalitozoonose

Klinik

Klinik

- ◆ 2 Verlaufsformen:
 - klinisch inapparent/chronisch
 - akut
- ◆ Auslöser klinischer Symptome:
 - Immunsuppression (Wilson, 1979)
- ◆ Symptome abhängig von:
 - Lokalisation und Menge
 - unterschiedliche Pathogenität? (Kunstyr et al, 1983)

klinisch inapparent/chronisch Form

- ◆ vermutlich > 70 % der AK-positiven Tiere
- ◆ immunkompetente Tiere ohne Symptome
- ◆ evtl. Granulome v. a. in Nieren und Gehirn

akute Form

- ◆ neurologische Symptome
 - 98 % (85/87 AK-pos. krank) (Hartcourt-Brown, 2003)
 - 75 % (143/191 AK-pos. krank) (Künzel et al., 2008)
 - 81 % (213/263 AK-pos. krank) (Flock & Hein)
- ◆ Niereninsuffizienz
 - 3 % (3/87 AK-pos. krank) (Hartcourt-Brown, 2003)
 - 4 % (7/191 AK-pos.) (Künzel et al., 2008)
 - 5 % (13/263 AK-pos. krank) (Flock & Hein)
- ◆ Augenveränderungen
 - 2 % (2/87 AK-pos. krank) (Hartcourt-Brown, 2003)
 - 15 % (28/191 AK-pos.) (Künzel et al., 2008)
 - 5 % (13/262 AK-pos. krank) (Flock & Hein)

Studie Flock

- ◆ retrospektive Auswertung (1995 – 2007)
- ◆ ges. 740 Kaninchen
 - 332 Patienten mit Enzephalitozoonose (AK pos. u/o Patho/PCR pos.)
 - 179 gesunde, AK-neg. Kaninchen
 - 97 kranken (verdächtige), AK-neg. Kaninchen
- ◆ Auswertung in Bezug auf klinische Symptome und Diagnostik

E.-cun.-verdächtige, Ak-pos. Tiere (n = 226) (Studie Flock)

Klinisches Zeichen	Anzahl (geschätzt)
Lechtz.	140
Halt.- u. Stellr.	135
Kopfschütteln	100
Nyktagnus	60
Azidämie	50
Rollen	30
Augenausfluss	25
Umtallen	25
Seitenlage	25
Konjunktivitis	20
Kreislaufen	15
Tetraparesse/Paraplegie	15
Paraparesse/Paraplegie	15
PD/PU	15

neurologische Symptome

- ◆ zentrales Vestibularsyndrom
 - bis zu 81 (91) %
 - früh. 8 Wo. p. i.

Medizinische
Kleintierklinik

neurologische Symptome

- ◆ Kreisbewegungen
- ◆ Rollen

Medizinische
Kleintierklinik

neurologische Symptome

- ◆ vestibuläre Ataxie (-100 %)
- ◆ Paresen (-13 %)
Para- und Tetraparese

Medizinische
Kleintierklinik

neurologische Symptome

- ◆ Nystagmus (45-70 %)

- ◆ Opisthotonus, Kopfnervenausfälle,
Muskelzuckungen

Medizinische
Kleintierklinik

andere Symptome

- ◆ je nach Organbeteiligung
- ◆ einzeln oder kombiniert

- ◆ **interstitielle Nephritis**
- ◆ Katarakt, Netzhautveränderungen,
Uveitis (phakoklastisch bei 14 %, Ewringmann, 1998)

- weitere:**
- ◆ Myokarditis, Hepatitis,
Splinitis, Pneumonie
(Cox, 1979)
- ◆ Aborte

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose

Diagnose

Medizinische
Kleintierklinik

Enzephalitozoonose

Nachweismethoden:

- ◆ **Blut**
 - Aussage eher prognostisch
 - Leukozytose mit Lymphozytose (- 13 %)
 - Azotämie (- 24 %)
 - Anämie der chron. Krankheiten (Jass, 2004)

Enzephalitozoonose

Nachweismethoden:

- ◆ **Ak (Serum)**
 - nur beweisend für Infektion
 - - 45 (90) % pos. (Gannon, 1980, Neuwirth, 1988)
 - früh. ab 10. Tag p. i.
 - maternale Ak - 8. Wo.
 - 96 % (47/49) bewiesenen AK pos. (Studie Jass)

Enzephalitozoonose

◆ **Ak (Serum) (Diss. Flock)**

	ges.	Ak-neg.	Ak-pos.
gesund	218	179 82,1 %	39 17,9 %
krank, andere Krankheiten	217	185 85,3 %	32 14,7 %
krank, <i>E.-cun.-verd.</i>	305	79 25,9 %	226 74,1 %
ges.	740	443 59,9 %	297 40,1 %

Enzephalitozoonose

Nachweismethoden:

- ◆ **Sporen-NW im Urin:**
 - pos. beweisend für Ausscheidung
 - Trichromfärbung
 - 10,5 % (4/38 Ak-pos.) pos., erst ab 31. d p. i. (Jass, 2004)
 - PCR
 - 39,5 % (15/38 Ak-pos.) pos. (Jass, 2004)
 - 57,1 % (24/42 Ak-pos.) pos. (Diss. Flock)
- Einleiten sinnvoll, wenn Ak pos.

Enzephalitozoonose

Nachweismethoden:

- ◆ **Liquor:** (Jass, 2004)
 - Ag-PCR (10,5 % (2/19) pos.)
 - Zellzahl (lympho-monozytäre Pleozytose, krank: 5 – 78 Zellen/µl (gesund: 0 – 4)
 - TP (0,31 – 1,54 g/l (gesund: 0,13 – 0,31 g/l)
- ◆ **histopathologische Untersuchung** (Läsionen im ZNS erst ab 8. Wo. pi)

Diagnosen verdächtige Ak-neg. Tiere (Diss. Flock)

◆ 79 Ak-neg., *E.-cun.-verdächtige* Tiere

Anzahl Tiere

Diagnose	Anzahl Tiere
Trauma	11
Otitis	10
andere Entzündung	6
Tokoplasmosis	4
WS-Fraktur	2
Muskeldysgenese	1
Meningorachnitis	1
Sonnenstich	1

Ausschlussdiagnostik

- ◆ **Klinik**
 - UMN (periphere Problematik)
 - Ohrinfektion
- ◆ **Röntgen**
 - Otitis, Tumor
 - Trauma, Fraktur

© Chr. TK, LMU München

Ausschlussdiagnostik

- ◆ Blut
- Differentialblutbild
 - Diff.: Otitis, Pasteurellen, andere Infektionen

Besonderheiten:

- pseudoeosinophile Granulozyten
- lymphozytäres Blutbild
- „Pseudolinksverschiebung“

Ausschlussdiagnostik

- ◆ Blut
- Enzyme:
 - CK → Trauma
 - GLDH, ALT → Leberfunktion
- Substrate:
 - Urea, Crea → Prognose
 - Glc → Hypoglycämie
- Elektrolyte → metabol. Störungen
- AK (Toxoplasmose)
- (Toxinnachweis)

Enzephalitozoonose

Therapie

Literatur

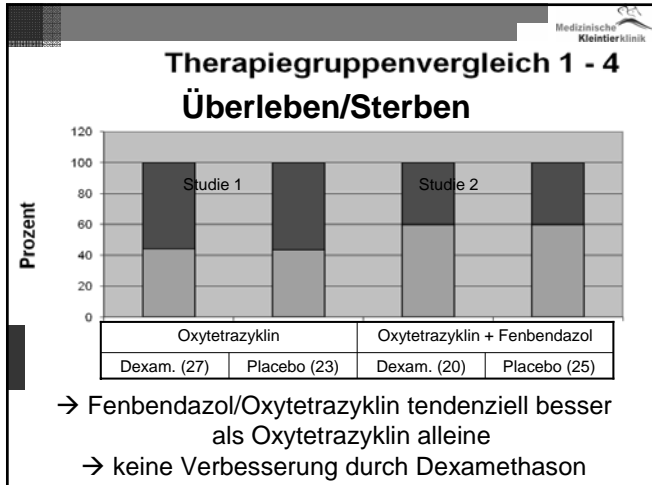
Wer?	Was?	Fazit
Beauvais et al., 1994 (in vitro)	in vitro Model verschiedene Wirkstoffe	sehr gute Wirksamkeit von Oxytetracyclin und Albendazol
Suter et al., 2001 (4 Tiere!)	experim. Infektion Fenbendazol prophylaktische und therapeutische Wirkung	sehr gute Wirksamkeit von Fenbendazol ; Anregung zur Therapiestudie
Künzel et al., 2007 (191)	Ausschluss-Diagnostik; Therapie (neurologische Symptome): Fenbendazol, Oxytetracyclin, Kortison	keine Aussage über den Therapieerfolg

Fragestellung

- ◆ Gibt es eine wirksame Therapie?
- ◆ Dexamethason? (J/N)
- ◆ Antibiose? (J/N)
- ◆ Ist Fenbendazol wirksam?

Therapiestudie Sieg (retro- und prospektiv)

Gruppe	Oxytetracyclin (20 mg/kg 10 d sc)	Fenbendazol (20 mg/kg 21 d po)	Dexamethason (0,2 mg/kg 10 d sc)	Zahl
1a	x	-	X	27
1b	x	-	-	23
2a	x	x	X	25
2b	x	x	-	20
3a	x	X	-	25
3b	x	-	-	25



Glukokortikoide

pro:

- ◆ Entzündungshemmung bei granulomatösen Veränderungen (?)

kontra:

- Immunsuppression
 - ↑ Infektionsanfälligkeit
 - ↑ Erregervermehrung
- Hyperglykämie
- Wundheilungsstörungen, Ulkusbildung
- Schädelhirntrauma: kein nachweisbarer positiver Effekt (↑ Mortalität, keine ↓ des ICD)

Enzephalitozoonose

Therapievorschlag:

- ◆ Oxytetracyclin (20 mg/kg/d sc, 10 d)
+ Fenbendazol (20 mg/kg po, 3 Wo)
- ◆ Infusionen + Vit. B (0,5 ml/kg sc i. D.)
- ◆ AS (tetrazyklinhalt.)
- ◆ (Zwangsfütterung)
- ◆ Anfällen: Diazepam (0,1 mg/kg sc)

Begleittiere:
→ 10 d Fenbendazol!

Enzephalitozoonose

Verlauf:

- ◆ *E. cun.*-Kaninchen ohne Azotämie fressen!
- ◆ z. T. Erstverschlechterung
- ◆ Besserung : 2 – 3 d
(bei erhaltener Nierenfunktion)
- ◆ Kopfschiefhaltung: Tage - lebenslang

Schädelhirntrauma:

- ◆ Besserung meist in 24 - 48 h

Enzephalitozoonose

Prognose:

- ◆ unabhängig vom klinischen Bild
- ◆ abhängig von Nierenfunktion
- ◆ keine vollständige Erregerelimination!!!

◆ **wichtig:** Zoonose
Aufklärung v. a. bei immunsupprimierten Menschen

Zusammenfassung

bei neurologischen Störungen u./o. Azotämie

- ◆ gezielte Anamnese
- ◆ Ausschlussdiagnostik anhand
 - Klinik
 - neurologischer Untersuchung
 - Blutuntersuchung (Ausschluss + Prognose)
 - ggf. Röntgen
- ◆ Aufklärung
- ◆ Therapie
 - Begleittiere nicht vergessen!

DVG Düsseldorf Sept. 2008

Enzephalitozoonose

Medizinische
Kleintierklinik

Prognose
gut!
Noch
Fragen?

Dr. Jutta Hein
Medizinische Kleintierklinik LMU München
Mail: j.hein@lmu.de, www.medizinische-kleintierklinik.de

Medizinische
Kleintierklinik

in-vitro-Studien

Substanz (µg/ml)	Hemmung in vitro	Literatur
Chloroquinphosphat (12,5)	69	Waller, 1979
Oxytetracyclin (5,0)	58	
Spiramycin (50,0)	49	
Sulfadoxin-Trimethoprim (24,0)	47	
Albendazol (0,005)	> 90	Beauvais et al., 1994
Faunmagillin (0,001)	> 90	
Sparfloxacin (30,0)	> 90	
Oxibendazol	90	Franssen et al., 1995
Thiabendazol (5,0)	89	
Albendazol (5,0)	78	