

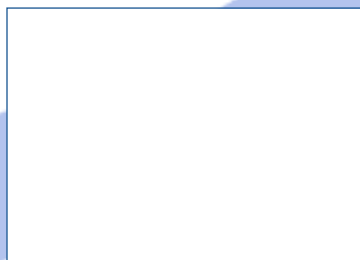
Gesellschaft zur Förderung Kynologischer Forschung



Abschlussbericht

Rätselhafte Nackenschmerzen

aus der gkf-Info 35 | Juni 2012



Abschlussbericht

Rätselhafte Nackenschmerzen



Die SRMA war früher auch unter dem Namen Beagle Pain Syndrome bekannt. Mittlerweile weiß man aber, dass nicht nur Beagle von dieser Krankheit betroffen sind.

Foto: Eva-Maria Krämer | www.infohund.de

Die Ursachen der steril-eitrigen Meningitis-Arteriitis, einer Erkrankung, die vor allem bei jungen Hunden plötzlich starke Nackenschmerzen hervorruft, sind noch unbekannt. Forscher um Andrea Tipold von der Tierärztlichen Hochschule Hannover bemühen sich, Licht ins Dunkel zu bringen. Denn die Kenntnis der Ursachen könnte die Diagnostik eventuell vereinfachen und die Therapie dieser Krankheit verbessern. Die GKF unterstützte die Arbeiten von Arianna Maiolini aus Tipolds Team, die sich zwei grundsätzlichen Fragen zur SRMA widmete.

Die **steril-eitrige Meningitis-Arteriitis (SRMA)** ist eine entzündliche Erkrankung der weichen Hirnhäute und den darin enthaltenen Blutgefäßen, die zumindest in der akuten Form gut auf die Behandlung mit Steroiden, chemischen Verwandten des Kortisons, anspricht.

Hunde aller Rassen können an einer SRMA erkranken. Sie tritt jedoch gehäuft beim Beagle, Boxer, Berner Sennenhund, Weimaraner und Nova Scotia Duck tolling Retriever auf. Typischerweise kommt es zu den ersten Krankheitsschüben im Alter von sechs bis

18 Monaten. Es sind aber auch Fälle bekannt geworden, bei denen Hunde bereits im Alter von vier Monaten erkrankten, so wie Hunde, bei denen die Krankheit erst im Alter von sieben Jahren auftrat.

Die Ursache der Erkrankung ist noch unbekannt. Man nimmt jedoch an, dass autoimmune Prozesse hinter der Erkrankung stecken und fehlgeleitete körpereigene Abwehrmechanismen die Krankheit verursachen.

Man unterscheidet zwei Formen der SRMA, eine klassische akute und eine protrahierte, das heißt eine allmählich fortschreitende Erkrankung. Für die Besitzer tritt die akute SRMA meist völlig unerwartet aus heiterem Himmel auf. Plötzlich mag sich ihr junger Hund nicht mehr rühren, hält den Kopf tief und hat Schmerzen, wenn man ihn am Hals berührt. Der Hund kann zusätzlich meist Fieber haben.

Zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose SRMA führt der Tierarzt verschiedene Untersuchungen wie Röntgenuntersuchung der Halswirbelsäule, Blutuntersuchungen und die Analyse der Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit (im Folgenden Liquor genannt) durch.

Behandelt wird die SRMA derzeit mit Glukokortikosteroiden, Verwandten des Kortisons, die stark entzündungshemmende Eigenschaften haben und darüber hinaus das körpereigene Abwehrsystem unterdrücken. Bei rechtzeitiger konsequenter und ausreichend langer Behandlung (mindestens sechs Monate) bestehen bei der akuten Form der Erkrankung gute Heilungschancen. Allerdings kann die Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden auch unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge haben. Von der Suche nach den Ursachen der Erkrankung

erhofft man sich daher auch Hinweise auf eventuell schonendere Therapieoptionen. Die protrahierte Form entsteht als Rückfall oder bei unzureichender Behandlung der akuten SRMA. Bei der protrahierten SRMA kann es durch Vernarbung der Gehirnhäute zu einer Behinderung des Liquorflusses oder zu einem Verschluss von Blutgefäßen kommen, die wiederum einen Flüssigkeitsstau und schwere Durchblutungsstörungen im Rückenmark zur Folge haben können. Das empfindliche Nervengewebe kann so geschädigt werden, dass es zu Lähmungen und Bewegungsstörungen (Ataxien) kommt. Auch die protrahierte Form wird mit Glukokortikoiden behandelt, ergänzend werden hier aber auch noch andere Medikamente eingesetzt, die das Immunsystem unterdrücken.

Eindeutige Diagnose möglich?

Die Diagnose der SRMA wird auf der Grundlage der klinischen Symptome und weiterführenden Untersuchungen (Laboruntersuchungen von Blut und Liquor, Röntgen) gestellt. Allerdings ist der diagnostische Wert einiger Änderungen in Blut und Liquor noch umstritten. Tatsächlich würde es die Diagnose erheblich vereinfachen, wenn man einen Wert in Blut und Liquor fände, der eine Erkrankung an SRMA eindeutig beweist.

Maiolini untersuchte in diesem Zusammenhang, ob ein Anstieg von Immunglobulin A (IgA) auf eine Erkrankung mit SRMA hinweist – beziehungsweise, ob dieser Laborwert eventuell bereits eindeutig eine SRMA nachweisen könnte.

Unter der Bezeichnung IgA fasst man eine bestimmte Familie von sogenannten Anti-

körpern zusammen. Dabei handelt es sich um besondere Eiweiße, die von Immunzellen gebildet werden und in der Lage sind, Krankheitserreger zu erkennen und letztlich auszuschalten. Bei Autoimmunerkrankungen können Antikörper aber auch sehr unrühmliche Rollen spielen. Sie können zum Beispiel körpereigene Zellen angreifen oder mit anderen Stoffen große und unlösliche Moleküle (Komplexe) bilden, die Entzündungen hervorrufen.

In vorangegangenen Studien konnte zwar ein Anstieg von IgA in Liquor und Blut gemessen werden, die Ergebnisse dieser Studien waren jedoch uneinheitlich und sogar widersprüchlich – eventuell eine Folge einer verhältnismäßig geringen Anzahl an Proben. Maiolini untersuchte daher insgesamt 525 gepaarte Proben (Blut und Liquor), von denen die Mehrzahl (311) von SRMA erkrankten Hunden stammte. Die restlichen 214 Proben stammten von Hunden, die unter anderen Krankheiten des Nervensystems, wie Tumorerkrankungen, Epilepsie, Bandscheibenvorfälle aber auch andere Entzündungen des Nervensystems, litten.

Beim Vergleich der IgA-Werte aller dieser Proben stellte Maiolini fest, dass es bei einer SRMA zu einem deutlichen Anstieg der IgA Werte im Liquor kommt. Allerdings trifft dies auch auf andere entzündliche Krankheiten des Nervensystems zu, sodass ein Anstieg von IgA zwar auf eine SRMA hinweisen kann, aber andere Erkrankungen nicht ausschließt. Daher wird die Messung von IgA auch in der Zukunft empfohlen, muss aber in unklaren Fällen mit anderen diagnostischen Maßnahmen kombiniert werden.

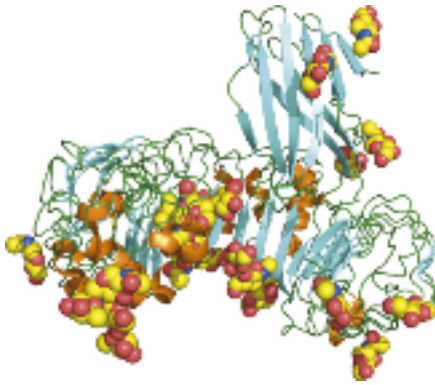
Abwehr auf Abwegen

Die zweite Frage, mit der sich Maiolini beschäftigte, lautete: Sind besondere Moleküle des Abwehrsystems, die Toll-like Receptors (TLRs), an der Entstehung der SRMA beteiligt? TLRs sind verschiedene Moleküle in den Zellen des angeborenen Abwehrsystems. Sie kommen dort in der Außenhülle der Zelle und in den Membranen verschiedener Zellorganellen vor.

Im Gegensatz zum Immunsystem, das auch als erworbenes Abwehrsystem bezeichnet wird, reagiert das angeborene Abwehrsystem direkt auf eindringende Krankheitserreger oder Fremdstoffe. Die TLRs spielen dabei eine entscheidende Rolle, weil sie die Eindringlinge in den Körper anhand spezieller Molekülstrukturen, sogenannte PAMPs, die nur bei Bakterien, Viren oder anderen Fremdorganismen vorkommen, er-

Einfach toll!

Wer zum ersten Mal die Bezeichnung Toll-like receptor liest und seine Englisch-Kenntnisse zusammenkramt, denkt bei «tol» an Grenze, Zoll oder Maut. Doch wie passt das zu einem Molekül, das Krankheitserreger und Schadstoffe erkennt? Die Antwort ist: gar nicht! Denn das «toll» im Toll-like receptor ist durch und durch deutsch. Tatsächlich stammt der Namensanteil «tol» von der Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard, die begeistert „Toll!“ rief, als sie Mitte der 1990er Jahre das erste Molekül aus dieser speziellen Familie bei der gemeinen Fruchtfliege entdeckte.



Eine Computergenerierte Ansicht von TLR 4
 Wikimedia Commons / Yookji

kennen können. Darüber hinaus sind TLRs auch in der Lage beschädigte körpereigene Zellen anhand bestimmter Strukturen, sogenannte DAMPs, zu erkennen. Um die TLRs zu unterscheiden, nummeriert man sie: Derzeit sind beim Menschen rund zehn TLRs benannt.

Leider kann es durch Störfaktoren, wie zum Beispiel Infektionen, dazukommen, dass die TLRs auch harmlose körpereigene Moleküle als schädlich kennzeichnen. Daraufhin richtet sich der Abwehrapparat des Organismus gegen eigene Zellen und Gewebe und schädigt sich so selbst.

Auch bei der SRMA nimmt man an, dass eventuell TLRs an der Entstehung der Entzündung der Hirnhäute und der darin enthaltenen Blutgefäße beteiligt sein könnten. Falls das der Fall sein sollte, könnte man versuchen die SRMA mit Medikamenten zu behandeln, die zielgerichtet die beteiligten TLRs blockieren. Auf diese Weise könnte man eventuell auf die Gabe von Glukokortikoiden verzichten oder zumindest die Dosis dieser Stoffe reduzieren und so Nebenwirkungen verringern.

Da sich die Forschung hier ganz am Anfang befindet, ging es Maiolini zunächst darum herauszufinden, ob TLRs bei SRMA über-

Tabelle: **Einteilung der Hunde für die Untersuchung der TLRs**

Gruppe	Erkrankung / Gesundheitszustand	Anzahl Hunde
SRMA A	eindeutige SRMA und deutliche klinische Symptome zum Zeitpunkt der Probenahme.	14
SRMA Th	SRMA unter Therapie, ohne Symptome bei Probenahme.	23
BM	bakterielle Meningitis (Hirnhautentzündung).	3
MUE	entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems (ZNS) unbekannter Ursache. (Meningoencephalitis of unknown etiology)	6
Neopl.	Tumorerkrankung des ZNS (Neoplasie)	6
Mix	Andere nicht entzündliche ZNS Erkrankungen	9
Pyo	Eitrige (pyogene) bakterielle Infektionen	13
Healthy	Gesunde Hunde	6

haupt vermehrt auftreten. Sie untersuchte hierzu den Gehalt bestimmter weißer Blutkörperchen (Abwehrzellen) an den TLRs 2, 4, 5 sowie 3 und 9 bei insgesamt 80 Hunden mit SRMA und anderen Erkrankungen aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Tierärztlichen Hochschule Hannover.

Beim Vergleich der verschiedenen Proben stellte Maiolini fest, dass bei Hunden mit aktiver SRMA TLR 4 und TLR 9 in bestimmten Zellen des Abwehrsystems in deutlich größerer Menge vorhanden waren.

TLR 4 erkennt verschiedene Molekülstrukturen, die typischerweise bei Bakterien vorkommen aber auch körpereigene Moleküle, die unter anderem bei Entzündungen oder einer Temperaturerhöhung im Organismus auftreten (Hitzeschockproteine). In Studien konnte gezeigt werden, dass TLR 4 neutrophile Granulozyten, Abwehrzellen, die vor allem bei bakteriellen Infektionen auftreten, aktiviert und bei der Entstehung von Gefäßentzündungen, wie sie auch bei der SRMA vorkommen, beteiligt ist. Daher liegt der Verdacht nahe, dass TLR 4 auch bei der Entstehung der SRMA eine Rolle spielt. Dieser Verdacht wurde weiterhin dadurch erhärtet, dass der Gehalt an TLR 4 in bestimmten Zellen unter einer erfolgreichen Therapie der SRMA deutlich abnahm.

Auch TLR 9 ist auf die Erkennung von Bakterien spezialisiert. Darüber hinaus ist TLR 9 an der Bildung krankmachender Autoantikörper beteiligt. Die Erhöhung dieser Re-

zeptoren bei Hunden mit SRMA stützt die Vermutung, dass die SRMA eine Autoimmunerkrankung ist, die aber durch eine Infektion ausgelöst wurde.

TLRs sind also wahrscheinlich an der Entstehung einer SRMA beteiligt. Grundsätzlich sind die TLRs jedoch äußerst nützliche Strukturen, die den Organismus vor Krankheitserregern schützen können. Daher schließen Maiolini und Tipold ihren Bericht mit den Worten: „Die große Herausforderung wird sein, die entzündungsfördernde Funktion der TLRs zu hemmen, ohne dabei die regulatorischen Funktionen zu beeinflussen.“

(Barbara Welsch)

Originalabschlussarbeit: Untersuchungen zur Ätiologie und Pathogenese der steril-eitrigen Meningitis-Arteriitis bei Hunden

Kontakt

Prof. Dr. Andrea Tipold
Klinik für Kleintiere,
Fachbereich Neurologie
Stiftung Tierärztliche Hochschule
Hannover
Bünteweg 9
30559 Hannover
e-mail : Andrea.Tipold@tiho-hannover.de