

Aus dem Departement für Veterinärmedizin, Abteilung für Neurologie,
Universität Bern (Leitung: Prof. Dr. A. Jaggy, DECVN, PhD)

Narkolepsie/Kataplexie bei einem Deutschen Wachtelhund

Doris TIMMANN, Martin HOFSTETTER, Iris KATHMANN und André JAGGY

Zusammenfassung

Narkolepsie/Kataplexie bei einem Deutschen Wachtelhund

In der Abteilung für klinische Neurologie der Universität Bern wurde eine 2-jährige Deutsche Wachtelhündin vorgestellt, die seit dem Welpenalter das klinische Bild von intermittierender Schwäche im Zusammenhang mit dem Einsatz als Jagdhund zeigt. Die klinische und neurologische Untersuchung wies keine pathologischen Befunde auf. Eine Magnetresonanztomographie wurde vom Schädel angefertigt, zeigte jedoch ebenfalls keine pathologischen Veränderungen. Aufgrund des klinischen Bildes wurde bei diesem Hund Narkolepsie/Kataplexie diagnostiziert. Die Behandlung mit trizyklischen Antidepressiva und Methylphenidat konnte das klinische Bild verbessert werden.

Summary

Narcolepsy/Cataplexy in a German Wachtelhund

This case report presents a German Wachtelhund, female, which shows signs of narcolepsy/cataplexy since she was a puppy. Signs progressed when the dog was used as a hunting dog. The clinical and the neurological examination, as well as the magnetic resonance imaging of the skull were normal. The dog was treated with tricyclic antidepressant drugs and amphetamine derivative, which obtained improvement of clinical signs.

Einleitung

Bei dem Krankheitsbild der Narkolepsie handelt es sich um eine neurologische Störung von exzessivem Schlaf, die sowohl in der Humanmedizin als auch in der Tiermedizin beschrieben ist. Beim Menschen zeigt sich das klinische Bild in Form von Tagesschläfrigkeit, nächtlicher Insomnia, Kataplexie, Schlaf-Paralysen und hypnagogischen Halluzinationen, wobei ein auffälliger Übergang vom Wachzustand in einen „rapid-eye-movement(REM)-Schlaf“ beobachtet werden kann. Bei den Haustieren ist das dominierende Symptom die Kataplexie, d. h. ein plötzlicher, bilateraler Muskeltonusverlust ohne Beeinträchtigung des Bewusstseins (TAHERI et al., 2002).

Ausgelöst werden diese Attacken durch Aufregung und starke Emotionen. Sie ist eine sehr seltene Erkrankung beim Hund und beruht auf einer Störung des Neurotransmittersystems, welches für die Schlaf/Wach-Regulation verantwortlich ist. Beim Hund existieren, wie aus der Humanmedizin bekannt, sowohl sporadische als auch familiäre Formen der Narkolep-

sie. Dobermann-Pinscher- und Labrador-Retriever-Kolonien werden seit 1976 in Stanford (USA) zur Erforschung der Narkolepsie genutzt. Eine Mutation des im Gehirn für die Bildung eines Hypocretin-Neuropeptid-Rezeptors zuständigen Gens (Hcrtr 2) ist die Ursache für die familiäre canine Narkolepsie (JOHN et al., 2004). In der Humanmedizin findet man diesen Gendefekt selten, allerdings lässt sich in den Fällen von sporadischer Narkolepsie ein Mangel an Hypocretin-1 im Liquor feststellen (RIPLEY et al., 2001). Entzündung, Trauma oder Infektionen können weitere Ursachen für eine Narkolepsie darstellen (COLEMAN, 1999).

Die meistverwendete Therapie in der Tiermedizin ist die Anwendung von trizyklischen Antidepressiva (z. B. Imipramin). Amphetamin-Derivate werden insbesondere in der Humanmedizin zur Therapie der Tagesschläfrigkeit eingesetzt und sind auch im Falle der Unverträglichkeit mit trizyklischen Antidepressiva beim Hund eingesetzt worden (VAN HEERDEN und ECKERSLEY, 1989).

Falldarstellung

Vorbericht

Ein weiblicher Deutscher Wachtelhund, 2-jährig, nicht kastriert, wurde in der Kleintierklinik der Universität Bern in der Abteilung für klinische Neurologie zur Abklärung der Krankheitsursache vorgestellt. Der Hund war seit dem Welpenalter bei dem Besitzer und zeigte schon als Welpen ein situationsabhängiges (Spiel mit einem Hasenfell, Fütterung) Einsinken in den Vordergliedmaßen. Mit sechs Monaten wurde der Hund von einem Auto angefahren und erlitt eine Fraktur der rechten Vordergliedmaße, die jedoch gut abgeheilt ist. Die Hündin ist seit diesem Ereignis sehr ängstlich. Die Läufigkeit erfolgt bei der Hündin unregelmäßig. Bei der Ausbildung zum Jagdhund wäre der Hund im Rahmen der Wasserarbeit einmalig beinahe ertrunken. Seit dem Beginn des zweiten Lebensjahres traten bei der Hündin Episoden mit vollständigem Einsinken aller Gliedmaßen auf, bei denen die Hündin im Rahmen von emotionalem Stress (Spiel, Futter, Begrüßung) zum Teil einschläft. Die Hündin wird zur Jagd eingesetzt und zeigt beim Stöbern keine Störungen. Bisher wurde sie mit Imipramin (Imipramin, Fa. Neuraxpharm), 2 mg 1 x täglich, und Ritalin® (Methylphenidat, Fa. Novartis Pharma) mit einer Dosierung von 10 mg einmal täglich behandelt, wodurch nur eine fragile Reduktion der Anfallsfrequenz erreicht werden konnte. Eine Problematik von Narkolepsie/Kataplexie von Verwandten des Patienten ist nicht bekannt.

Klinische Befunde

Die Hündin präsentierte sich in der Klinik in einem guten Allgemeinzustand. Herz-Kreislaufsystem und Atemwege waren auskultatorisch unauffällig, die Palpation der Lymphknoten war ohne pathologischen Befund, lediglich das Abdomen der Hündin war bei der Palpation angespannt. Die neurologische Untersuchung musste mit Hilfe eines Maulkorbes durchgeführt werden. Sie ergab eine responsive Mydriase beiderseits. Der Drohreflex war beiderseits vermindert bis abwesend. Leistungsintoleranz oder Schwäche waren bei der Hündin nicht ausgeprägt.

Weiterführende Untersuchungen

Die Parameter der Hämatologie wiesen physiologische Werte auf. Das Differentialblutbild zeigte eine minimale Erhöhung der eosinophilen Granulozyten $1,34 \cdot 10^9/l$ (0,1–1,25) und basophilen Granulozyten $0,06 \cdot 10^9/l$ (0–0,04). Bei den Elektrolyten (Na, K, Ca, Cl, P) war eine geringgradige Hyperkalzämie $2,99 \text{ mmol/l}$ (2,5–2,93) festzustellen. Die Metaboliten (Glukose, Cholesterin, Gesamtprotein, Albumin, Harnstoff, Kreatinin, Gesamtbilirubin) waren in der Norm und die Gallensäuren zwei Stunden postprandial bei einem Wert von 0,4 (1–12).

Die Urinuntersuchung wies einen pH-Wert von 6,2 und ein spezifisches Gewicht von 1,050 auf. Im Sediment waren Kalzium-Oxalate und amorphe Urate in moderater Anzahl vorhanden. Weitere Urinparameter (Nitrit, Protein-Tape, Protein-Kochprobe, Glukose, Ketonkörper, Urobilinogen, Bilirubin, Blutfarbstoff) waren negativ.

Bei der Patientin wurde eine magnetresonanztomographische Untersuchung des Schädels durchgeführt, die eine normale Hirnstudie zeigte. Cerebrospinale Flüssigkeit wurde nicht entnommen und es wurde kein EEG angefertigt. Pharmakologische oder andere induzierte Provokationstests im Sinne eines Food-Elicited-Cataplexy-Tests (FECT), bei dem die benötigte Zeit zur Aufnahme einer definierten Menge Futter bestimmt wird, wurden nicht durchgeführt.

Therapie

Die Medikation wurde auf Tofranil® (Imipramin, Fa. Dolorgiet) – ein trizyklisches Antidepressivum – in einer Dosierung von 15 mg TID und zusätzlich bei Bedarf Ritalin® (Methylphenidat) in einer Dosierung von 10 mg SID umgestellt. Vor zehn Monaten wurde die Medikation vom Besitzer auf Imipramin® als alleinige Medikation umgestellt. Seit 3 Monaten bekommt der Hund keine Medikamente mehr.

Verlauf

Ein Jahr nach Umstellung auf Tofranil® und Ritalin® zeigt die Hündin weiterhin vereinzelt narkoleptische und kataplektische Anfälle beim Spiel und ausgeprägter Freude. Der Hund wird von dem Besitzer weiterhin zur Jagd eingesetzt, wobei eine Beeinträchtigung der Arbeitsfähigkeit vom Besitzer nicht quantifiziert werden kann. Eine Verschlechterung der Symptome ist nicht eingetreten.

Diskussion

Narkolepsie ist eine Diagnose, die hauptsächlich auf dem klinischen Erscheinungsbild und der Untersuchung der cerebrospinalen Flüssigkeit beruht. Das klinische Bild zeigt in dem vorgestellten Fall eine andere Präsentation als bei den differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden verschiedenen Formen der Epilepsie. Epilepsie kann partiell-einfach, partiell-komplex oder generalisiert auftreten und zeichnet sich durch generalisierte bzw. lokal begrenzte Krampfanfälle aus. Als weitere Ursachen, die zu ähnlichen klinischen Erscheinungen führen können, sind Myasthenia gravis sowie kardiovaskuläre Störungen (Synkopen oder ZNS-Infarkte) zu berücksichtigen, die jedoch bei dieser Patientin nach den Ergebnissen der klinischen Untersuchung und den weiterführenden Untersuchun-

gen ausgeschlossen werden konnten. Eine weitere Grundursache könnte in einer Unterfunktion der Schilddrüse bestehen. Die Bestimmung der Schilddrüsenfunktion sollte im Sinne einer vollständigen metabolischen und endokrinen Abklärung durchgeführt werden.

Therapeutisch kommt Gammahydroxybuttersäure (GHB) in der Humanmedizin zum Einsatz (BERNASCONI et al., 1999), weist allerdings zum Teil erhebliche Nebenwirkungen auf (TARABAR und NELSON, 2004). Weitere Therapeutika in der Humanmedizin sind Amphetamine, Methylphenidat, Modafinil und trizyklische Antidepressiva. Das bei diesem Patienten eingesetzte Methylphenidat wirkt über eine Hemmung der Aufnahme des Noradrenalins und führt so zu einer indirekten, zentralen Stimulation. Trizyklische Antidepressiva wirken anticholinerg gegen die kataplektischen Attacken über eine Blockade der Aminpumpen, wodurch der Serotonin- und Noradrenalinspiegel angehoben wird. Ritalin® wurde von dem Besitzer bei dieser Patientin nur sporadisch eingesetzt, wodurch der therapeutische Erfolg in diesem Fall nicht definitiv zu beschreiben ist. Hypertonie und epileptische Anfälle stellen die Hauptnebenwirkungen dieser beiden Medikamente dar. Die Medikamente wurden von der Hündin gut toleriert, und unerwünschte Nebenwirkungen sind von dem Besitzer in diesem Fall nicht festgestellt worden. Da mit dem bisherigen Einsatz von trizyklischen Antidepressiva und Imipran in diesem Fall keine deutliche Verbesserung der Klinik erreicht werden konnte, könnten als weitere therapeutische Möglichkeit Amphetamine zum Einsatz kommen, wie es bereits in einem Fall von Narkolepsie/Kataplexie bei einem Langhaardackel beschrieben worden ist (VAN HEERDEN und ECKERSLEY, 1989). Im beschriebenen Fall konnte durch den Einsatz von Dexamphetaminen (Dexedrine®, Fa. Smith Kline & French) in einer Dosierung von 5 mg SID eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptome erreicht werden, allerdings wurde die Therapie des Patienten aufgrund aufgetretener Nebenwirkungen in Form von Verhaltensänderung eingestellt. Da nicht prinzipiell von einer derartigen Unverträglichkeit ausgegangen werden kann, könnte ein Therapieversuch bei der hier vorgestellten Patientin durchgeführt werden.

Zur Verifizierung der **Diagnose Narkolepsie** wird in der Humanmedizin die Bestimmung von Hypocretin im ZNS beschrieben, die eine labordiagnostischen Test zusätzlich zur klinischen Diagnose darstellt (MIGNOT et al., 2002). Hypocretin ist ein Neuropeptid, das im ZNS über monoaminerge Exkretion wirkt und aufweckende Eigenschaften besitzt. Zur Diagnostik von Narkolepsie in der Humanmedizin gehört die Bestimmung des Hypocretins zum Untersuchungsprotokoll, da ein Teil der Kataplexiepatienten einen zu niedrigen Spiegel an diesem Peptid aufweist.

CANIQUANTEL PLUS

NEU! mit Fleischaroma

Das 1. aromatisierte Breitspektrum-Antiparasitikum mit Praziquantel & Fenbendazol.

⊕ Riecht gut,

⊕ Hilft gut,

⊕ Ist gut!



Unwiderstehlich wirksam.

CANIQUANTEL PLUS mit Fleischaroma Tabletten zur Behandlung von Rund- und Bandwurminfektionen. Wirkstoffe: Praziquantel und Fenbendazol. Für Tiere: Hunde und Katzen. **Zusammensetzung:** 1 Tablette enthält: arzneilich wirksame Bestandteile: Praziquantel 50,0 mg, Fenbendazol 500,0 mg, Sonstige Bestandteile: Natriumdozylsulfat, Polyvidon 25, Magnesiumstearat, Fleischaroma. **Anwendungsgebiete:** Zur Behandlung von Mischinfektionen mit Rund- und Bandwürmern bei Hunden und Katzen, hervorgerufen durch: Spulwürmer: *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina*, Hakenwürmer: *Uncinaria stenocephala*, *Ancylostoma caninum*, Festschwärmer: *Trichouris vulpae*, Bandwürmer: *Echinococcus granulosus*, *Echinococcus multilocularis*, *Dipylidium caninum*, *Taenia* spp., *Multiceps multiceps*, *Mesocestoides* spp. Aufgrund des frühestmöglichen Auftretens einer Bandwurminfektion beim neugeborenen Hund nach der dritten Lebenswoche ist die Behandlung mit Praziquantel / Fenbendazol-Tabletten (50/500) nach Diagnose einer Mischinfektion erst nach der 3. Lebenswoche angezeigt. **Gegenanzeigen:** Nicht anwenden bei trächtigen Hündinnen bis Tag 39. Nicht bei trächtigen Katzen anwenden. Nicht bei Tieren anwenden, die zur Gewinnung von Lebensmitteln dienen. **Nebenwirkungen:** Bei der empfohlenen Dosierung sind keine Nebenwirkungen beobachtet worden. Im Zusammenhang mit der Entwurmung kann es bei behandelten Tieren gelegentlich zu Erbrechen oder leichtem Durchfall kommen. Falls Sie eine Nebenwirkung bei Ihrem Tier/Ihren Tieren feststellen, die nicht in der Packungsbeilage aufgeführt ist, teilen Sie diese Ihrem Tierarzt oder Apotheker mit. **Verschreibungspflichtig!**

www.idt-direct.de

Mehr Informationen! Mehr Service! Mehr Tiergesundheit!

Impfstoffwerk Dessau-Tornau GmbH
 Streetzer Weg 15a · D-06862 Rodleben
 Tel. 034901-8850 · www.idt-direct.de



Es wird eine autoimmunbedingte Zerstörung der Hypocretin-produzierenden Neuronen im ZNS vermutet. In der caninen familiären Form der Kataplexie besteht ein Verdacht (SIEGEL et al., 1999) eines genetisch determinierten Rezeptordefektes mit Degeneration der Neuronen (DAUVILLIERS et al., 2003). Durch Applikation von Immunsuppressiva, die in einer Studie mit Dobermann Pinschern und Labrador Retrievern durchgeführt wurde, konnte eine Verbesserung der Symptomatik erreicht werden, was auf eine Beteiligung des Immunsystems am Krankheitsgeschehen bei genetisch determinierten Patienten hinweist (BOEHMER et al., 2004). Eine Substitution des Hypocretins mittels einer Mikroinfusionspumpe bei einem dreijährigen Weimaraner Rüden ist beschrieben, blieb allerdings ohne einen ausreichenden klinischen Effekt (SCHATZBERG et al., 2004). Bei der vorgestellten Patientin handelt es sich um eine sporadisch auftretende Form der Narkolepsie/Kataplexie. In diesem Fall wurde keine Punktion des Liquors durchgeführt. Aus diesem Grund erfolgte auch keine Untersuchung auf den Hypocretin Gehalt im Liquor. Der Hypocretin-Spiegel im Liquor sollte beim Hund zwischen 200–350 pg/ml liegen (SCHATZBERG et al., 2004). Wie aus der Humanmedizin bekannt, besteht ein höherer Spiegel am Morgen und ein niedrigerer Spiegel am Abend, was eine Untersuchung bzw. eine Berücksichtigung der zirkadianen Rhythmik sinnvoll erscheinen lässt. Die Bestimmung dieses Parameters würde therapeutisch keinen Unterschied für die Behandlung dieser Patientin darstellen, jedoch wäre es ein Weg, durch Vergleiche mit der Humanmedizin die Ursachen oder auslösenden Noxen der Narkolepsie/Kataplexie in der Veterinärmedizin näher zu untersuchen. Es wäre möglich, dass eine genetische Form der Kataplexie auch bei anderen als den bisher bekannten Rassen (Dobermann Pinscher, Labrador Retriever) besteht, oder eine Spätform der genetisch

determinierten Form existiert. Ein langfristiges Ziel sollte darin bestehen, Verbesserungen in der Therapie durch neue Behandlungsmethoden bzw. eine entsprechende Zuchtauswahl zu erreichen.

Literatur

BERNASCONI, R., P. MATHIVET, S. BISCHOFF und C. MARESCAUX (1999): Gamma-hydroxybutyric acid: an endogenous neuromodulator with abuse potential? *Trends Pharmacol. Sci.*, **20** (4), 135–41. ▷ **BOEHMER, L. N., M. F. WU, J. JOHN und J. M. SIEGEL (2004):** Pharmacological treatment delays onset of canine narcolepsy and reduces symptom severity. *Experimental Neurology*, **188**, 292–299. ▷ **COLEMAN, E. S. (1999):** Canine Narcolepsy and the role of the nervous System. *Compendium Small Animal/Exotics*, **21** (7), 641–650. ▷ **DAUVILLIERS, Y., M. BILLIARD und J. MONTPLAISIR (2003):** Clinical aspects and pathophysiology of narcolepsy. *Clinical Neurophysiology*, **114**, 2000–2017. ▷ **JOHN, J., et al. (2004):** Developmental changes in CSF hypocretin-1 (orexin-A) levels in normal and genetically narcoleptic Doberman pinschers. *J. Physiol.*, **560** (2), 587–592. ▷ **MIGNOT, E. (2001):** A hundred years of narcolepsy research. *Arch. Ital. Biol.*, **139**(3), 207–220. ▷ **MIGNOT, E., T. SHAHRAD und S. NISHINO (2002):** Sleeping with the hypothalamus: emerging therapeutic targets for sleep disorders. *Nature neuroscience supplement*, **5**, 1071–1075. ▷ **NISHINO, S. (2003):** The Hypocretin/Orexin System in Health and Disease. *Biological psychiatry*, **54**, 87–95. ▷ **RIPLEY, B., N. FUJIKI, M. OKURA, E. MIGNOT und S. NISHINO (2001):** Hypocretin levels in sporadic and familial cases of canine narcolepsy. *Neurobiol. Dis.*, **8** (3), 525–534. ▷ **SCHATZBERG, S. J., et al. (2004):** The Effect of Hypocretinreplacement Therapy in a 3-Year old Weimaraner with Narcolepsy. *J. of Vet. Internal Med.*, **18**, 586–588. ▷ **SIEGEL, J. M., et al. (1999):** Neuronal Degeneration in Canine Narcolepsy. *The Journal of Neuroscience*. **19** (1), 248–257. ▷ **TAHERI, S., J. M. ZEITZER und E. MIGNOT (2002):** The role of Hypocretins (Orexins) in Sleep Regulation and Narcolepsy. *Annu. Rev. Neurosci.*, **25**, 283–313. ▷ **TARABAR, A. F., und L. S. NELSON (2004):** The gamma-hydroxybutyrate withdrawal syndrome. *Toxicological Reviews*, **23** (1), 45–49. ▷ **VAN HEERDEN, J., und G. N.ECKERSLEY (1989):** Narcolepsy in a long-haired dachshund. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, **60**, 151–153. ▷ **WU, M. F., et al. (2002):** Hypocretin release in normal and narcoleptic dogs after food and sleep deprivation, eating and movements. *Am. J. Regul. Integ. Comp. Physiol.*, **283**, 1079–1086.

Anschrift der Verfasser:

Universität Bern, Département für Veterinärmedizin, Abteilung für Neurologie, Dr. med. vet. Doris Timmann, Bremgartenstrasse 109 a, 3001 Bern, SCHWEIZ. Doris.timmann@kkh.unibe.ch

Buchbesprechung

Jürgen WEIß, Wilhelm PABST, Karl Ernst STRACK, Susanne GRANZ (2005):

Tierproduktion

13. überarbeitete Auflage, Parey Verlag, Stuttgart, 199 Abbildungen, 199 Tabellen, 579 Seiten, 49,95 Euro, ISBN 3-8304-4140-1

Das praxisorientierte Buch unterstützt vornehmlich den Unterricht in der Ausbildung von praktischen Landwirten, Fachhochschulstudenten der Landwirtschaft und Studienanfänger in den Agrarwissenschaften und Tiermedizin. In fünf Kapiteln werden Grundlagen von Aufbau und Funktion des Organismus, der Vererbung, Tierernährung und Futtermittelkunde dargestellt. Darauf folgen die tierartbezogenen Kapitel über die landwirtschaftliche Veredelungswirtschaft mit Rindern, Schweinen, Geflügel und Schafen. Der Schwerpunkt des Buches liegt auf der Erläuterung der verschiedenen Produktionsverfahren

und wie diese durch die optimale Zusammenstellung von Futterrationen erreicht werden können. Haltungs-Management-, Zucht-/Tiergesundheitsfragen werden ebenfalls prägnant angesprochen. Hier werden die aktuell in der Praxis diskutierten Krankheiten sowie deren Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten aufgegriffen. Bewusst wird auf eine Überfrachtung mit zu vielen verschiedenen Krankheiten verzichtet. Das Buch eignet sich für den Tiermedezinstudenten, um ein Grundverständnis für die landwirtschaftliche Produktion zu erlangen. Somit ist das Buch ein hervorragende Begleitlektüre für das 14-tägige landwirtschaftliche Praktikum. Zugleich eignet es sich als praxisbezogene Ergänzung für die Futtermittelkunde und Tierernährungslehre der landwirtschaftlichen Nutztiere. Für Nutztierpraktiker sowie für in der Gemischtpraxis tätige Tierärzte/innen ist das Buch aufgrund seines Praxisbezuges, seiner Themenbreite und Aktualität uneingeschränkt zu empfehlen. DISTL, Hannover