Kopfschiefhaltung – Encephalitozoonose? Welche Diagnostikmöglichkeiten gibt es?

Jacqueline Csokai

© Claudia Ouschan

Immer wieder werden Kaninchen mit einer Kopfschiefhaltung unterschiedlichen Schweregrades in der Praxis vorgestellt. Die steigende Beliebtheit des Kaninchens als Haustier bei Erwachsenen führt unter anderem zu einer erhöhten Bereitschaft von Kaninchenbesitzern, auch finanziell in die Gesundheit und das Wohlergehen ihres Lieblings zu investieren. Für die Therapie und vor allem die Prognose einer Torticollis ist die Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung von ausschlaggebender Bedeutung. Welche Möglichkeiten heute zur Diagnose einer Encephalitozoonose zur Verfügung stehen, beschreibt der nachfolgende Beitrag.

Einleitung

Encephalitozoon cuniculi (E. cuniculi) ist ein obligat intrazellulär lebender, sporenbildender Einzeller, der zu den Microsporidien gehört [24]. Infektionen treten vor allem bei Kaninchen auf, wobei das Zentralnervensystem, die Nieren sowie das Auge Prädilektionsstellen für Läsionen darstellen. Am häufigsten sind neurologische Symptome (z. B. Kopfschiefhaltung, Ataxie, Rotation um die eigene Körperachse, Nystagmus). Apathie und Anorexie sind Anzeichen einer chronischen Niereninsuffizienz. Bei einer phakoklastischen Uveitis werden die Kaninchen meistens mit einer „weißen Masse im

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Klinische Symptome der Encephalitozoonose beim Kaninchen

- Neurologische Symptome
  - Kopfschiefhaltung
  - Ataxie
  - Rotation um die Körperachse
  - Nystagmus
- Ophthalmologische Symptome
  - Phakoklastische Uveitis (typisch: weiße Masse im Auge)
- chronische Niereninsuffizienz
  - Apathie
  - Anorexie

Auge“ in der Praxis vorgestellt, die durch Ruptur der Linsenkapsel entsteht [17,20]. Bei neurologischen Symptomen sollten mögliche Differenzialdiagnosen wie z. B. Neoplasie, bakterielle oder virale Enzephalitis, Traumata oder Otitis media/interna in Betracht gezogen werden [12,20]. Nichtsdestotrotz ist die Encephalitozoonose mit 91% die häufigste Ursache der Kopfschiefhaltung [14]. Bei chronischer Niereninsuffizienz stellt die Nephrolithiasis die wichtigste differenzialdiagnostisch zu berücksichtigende Ursache dar [13].

Prävalenz

Studien zeigen eine hohe Infektionsrate bei Kaninchen. Die **Seroprävalenz** liegt in Deutschland **zwischen 43,5% und 54,5%** [8, 9, 15]. In Bayern wurden Antikörper gegen *E. cuniculi* bei 17,9% der klinisch gesunden und bei 47,9% der kranken Kaninchen (mit und ohne Encephalitozoonose-Verdacht) nachgewiesen. Bei erkrankten Tieren mit Encephalitozoonose-Verdacht zeigten 59,8% einen positiven Antikörpertiter [15].

Eigene Untersuchungen von Proben in der Routinediagnostik aus ganz Deutschland zeigten eine ähnliche Prävalenz von 63,6% (n = 780). Informationen über den Gesundheitszustand lagen nicht vor, jedoch lässt der Untersuchungswunsch der Tierärzte auf Antikörper einen Encephalitozoonose-Verdacht vermuten.

Diagnostik am lebenden Tier

Serologie

Die Serologie (**Abb. 1**) ist eine gute Methode zum Ausschluss einer Encephalitozoonose. Abhängig von der Infektionsdosis können IgG-Antikörper 2–3 Wochen nach der Infektion im Blut nachgewiesen werden [2,36] und bleiben über Jahre hoch [30]. Symptome treten meistens erst bei chronisch infizierten Tieren auf [3,30].

Ein **negativer Antikörpertiter** schließt eine Erkrankung aufgrund der guten Korrelation zwischen serologischen und histologischen Ergebnisse zu einer hohen Wahrscheinlichkeit aus [1,3,29,33]. Nur in seltenen Fällen ist die serologische Untersuchung negativ [3,15]. Als mögliche Ursachen werden Infektionen bei Jungtieren (< 8–10 Wochen), ein frühes Stadium der Infektion (< 3 Wochen) und starke Immunsuppressionen erwähnt bzw. vermutet [7,14,16].

Ein **positiver Antikörpertiter** zeigt, dass eine Infektion stattgefunden hat, gibt jedoch keine Aussage über eine akute oder latente Infektion. Auch die Titerhöhe eignet sich nicht für die Beurteilung, ob der Erreger die Ursache der vorherrschenden Symptome ist oder nicht [3]. Das gleichzeitige Vorhandensein einer anderen, ähnliche Symptome verursachenden Erkrankung ist ebenfalls möglich [3].

Differenzialdiagnosen der Encephalitozoonose beim Kaninchen mit neurologischen Symptomen

- Otitis media
- Otitis interna
- Traumata (z. B. Schädel-Hirn-Trauma)
- bakterielle (Meningo-)Enzephalitis
- virale Enzephalitis
- Neoplasie

PCR

Als Untersuchungsmaterialien für die PCR sind bei lebenden Kaninchen Harn, Kot, Liquor cerebrospinalis und Augenlinsenmaterial prinzipiell für die Untersuchung zugänglich.

DNA-Nachweis aus Linsenmaterial bzw. Liquor cerebrospinalis

Die PCR eignet sich sehr gut für den DNA-Nachweis aus der Linse nach erfolgter Enukleation oder Phakoemulsifikation [3]. Liquor cerebrospinalis dagegen hat keine diagnostische Bedeutung, da die untersuchten Proben meistens negativ sind [3,17].

Nachweis von Sporen-DNA im Harn

Der Nachweis von Sporen-DNA im Harn mittels PCR ist möglich. Die Ausscheidung erfolgt bei Kaninchen ca. 3–5 Wochen nach der Infektion intermittierend über einen Zeitraum von 1–3 Monaten [2,30]. Zeitpunkt und Dauer der Ausscheidung sind jedoch abhängig von der aufgenommenen

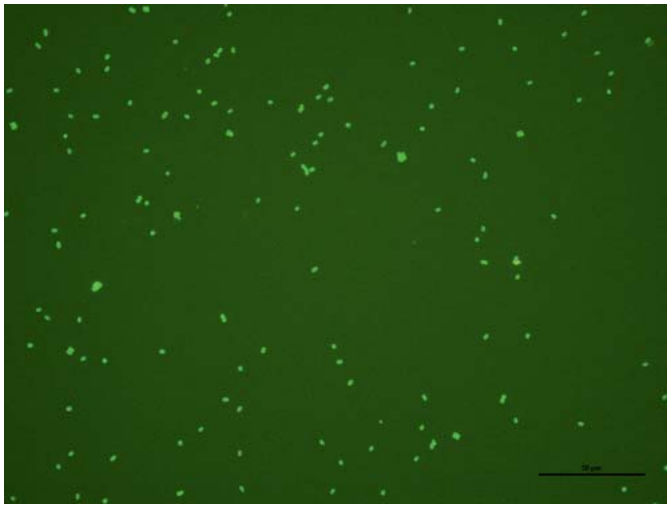

Abb. 1 Indirekter Immunfluoreszenstest, *E. cuniculi*-positives Serum. © Laboklin

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Infektionsdosis [18]. Informationen über die Sporenausscheidung bei natürlich infizierten Kaninchen mit und ohne Symptome über einen längeren Zeitraum sind jedoch nicht vorhanden. Bei einmaligen Untersuchungen konnten bei 39,5% der Kaninchen mit neurologischer Encephalitozoonose Sporen im Harn nachgewiesen werden [17], aber auch klinisch gesunde Tiere können Sporen ausscheiden [3, 19]. Bei eigenen Untersuchungen konnte der Erreger mittels PCR in 22,2% der Proben (n = 100) nachgewiesen werden. Angaben zur Seroprävalenz dieser Tiere lagen nicht vor. Da Kaninchen wahrscheinlich nur sehr geringe Mengen Sporen sporadisch ausscheiden [17], schließt ein negativer Harnbefund eine Infektion nicht aus, aber auch ein positives Ergebnis ist kein Beweis für die Ursache der Symptome.

Nachweis von Sporen-DNA im Kot

Die Bedeutung der Sporenausscheidung im Kot scheint gering zu sein. Vereinzelt wurde Erreger-DNA mittels PCR festgestellt. Bei Untersuchungen von 14 seropositiven Tieren mit neurologischen Symptomen konnte DNA in 3 Kotproben nachgewiesen werden [33]. In einer in Japan durchgeführten Studie wurden 6 von 421 Kotproben gesunder Kaninchen positiv getestet. Antikörperbestimmungen wurden nicht durchgeführt [19]. Eigene Untersuchungen in der Routinediagnostik von 23 Kotproben führten zu keinem positiven Ergebnis. Informationen zur Seroprävalenz lagen nicht vor. Cox et al. (1979) konnten bei experimentell infizierten Kaninchen histologisch kein Wachstum des Erregers im Darmepithel feststellen [2]. Vereinzelt konnte bei anderen Tierarten *E. cuniculi* im Kot nachgewiesen werden [21, 28]. Eine reine Passage der Sporen sollte in Betracht gezogen werden, sofern kein zusätzlicher Nachweis des Erregers in Organen erfolgt.

Auch bei Menschen, die intestinale Microsporidien wie *Enterocytozoon bieneusi* über die Faeces ausscheiden, scheint die Ausscheidung mit *E. cuniculi* eine untergeordnete Rolle zu spielen. Bei einer über einen Zeitraum von 10 Jahren in Portugal durchgeführten Studie wurden 1989 Kot-, 69 Urin- und 200 Lungenproben von HIV-positiven und -negativen Patienten untersucht. Bei 12% dieser Patienten konnten Microsporidien im Kot nachgewiesen werden, *E. cuniculi* war jedoch nur bei einer Lungenprobe detektierbar [22]. Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie in Russland mit 3 *E. cuniculi*-positiven Kotproben bei 159 HIV-infizierten Patienten [31]. Im Gegensatz zu diesen Studien mit *E. bieneusi* bzw. *E. intestinalis* als die am häufigsten in menschlichen Faeces vorkommenden Microsporidien, konnte *E. cuniculi* in 120 Kotproben bei 382 klinisch gesunden Menschen in Tschechien nachgewiesen werden. Eine mögliche Erklärung wurde nicht abgegeben, jedoch wurde eine Passage ohne Infektion aufgrund der hohen Untersuchungsanzahl ausgeschlossen [29].

Weitere Untersuchungsmöglichkeiten

Untersuchungen von Liquor cerebrospinalis bei Kaninchen mit neurologischen Symptomen zeigten eine lympho-monozytäre-Pleiozytose mit erhöhtem Proteingehalt. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass mögliche Differenzialdiagnosen ein ähnliches Bild aufweisen [17]. Bei Vorhandensein einer chronisch interstitiellen Nephritis stellt der Kreatininwert im Blut einen wichtigen Parameter für die Prognose dar [20].

Für die Ausschlussdiagnostik stehen neben der Labordiagnostik weitere Untersuchungsmöglichkeiten, etwa bildgebende Verfahren wie Röntgen bzw. CT der Bulla tympanica und/oder der Wirbelsäule, sowie Sonografie und/oder Röntgen von Harnblase und Nieren zur Diagnose bzw. zum Ausschluss einer Nephrolithiasis zur Verfügung. Der Nachweis einer Neutrophilie oder eine erhöhte CK geben weitere Hinweise auf mögliche Differenzialdiagnosen.

Untersuchungen auf *E. cuniculi* mittels Elektronenmikroskop, Kultivierung in der Zellkultur oder Sporennachweis in Körperflüssigkeiten mittels Spezialfärbung haben in der Routinediagnostik bei Kaninchen keine Bedeutung.

Abb. 2 Kopfschiefhaltung bei einem Kaninchen mit *E. cuniculi*-Infektion. Das verklebte Fell am Kinn ist ein Hinweis auf durch die Inkoordination der Bewegungen verursachte Probleme bei der Futteraufnahme. © J. Csokai

Infektionen beim Menschen

Zu den Microsporidien gehören über 100 Gattungen mit mehr als 1200 Spezies, die wirbellose Tiere wie auch Wirbeltiere infizieren [24]. Erst seit dem Vorkommen von AIDS wird Mikrosporidiose vermehrt bei Menschen diagnostiziert. Zumindest 14 Microsporidien-Spezies führen bei Menschen zu Infektionen [6]. *E. bieneusi* und *E. intestinalis* sind die häufigsten Erreger und werden vor allem bei HIV-infizierten Patienten, aber auch bei immunkompetenten Menschen mit akutem selbstlimitierenden Durchfall nachgewiesen [24].

Encephalitozoon-Spezies können lichtmikroskopisch nicht voneinander unterschieden werden, und *E. cuniculi* sowie *E. hellem* können auch elektronenmikroskopisch nicht differenziert werden. Die eindeutige Zuordnung einer Erkrankung zu *E. cuniculi* ist daher erst seit den 1990er-Jahren mit dem Einsatz von molekularbiologischen Methoden möglich, auch wenn der erste Fall einer Infektion beim Menschen bereits 1959 beschrieben wurde [5, 25, 37].

Seit 1994 wurden weltweit 17 *E. cuniculi* Krankheitsfälle bei AIDS-Patienten, 6 Fälle bei Patienten mit Organtransplantationen und ein Fall mit einer idiopathischen CD4+

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Encephalitozoonose beim Menschen

Mikrosporidiose wird erst seit dem Auftreten von AIDS vermehrt beim Menschen diagnostiziert. Weltweit wurden beim Menschen bislang nicht mehr als 30 Fälle (17 × AIDS, 6 × Organtransplantation, 1 × Lymphozytopenie + 6 × AIDS mit *E. cuniculi* + *E. hellem*) einer Infektion mit *E. cuniculi* beschrieben.

Potentiell gefährdet sind:

- HIV-positive Patienten
- Menschen, die eine immunsuppressive Therapie oder eine Chemotherapie erhalten, z. B. bei
  - Organtransplantation
  - Chemotherapie bei Krebs
  - Autoimmunerkrankungen

Als präventive Maßnahmen für Risikopatienten werden die üblichen Hygienemaßnahmen und die *Vermeidung von Kontakten mit infektionsverdächtigen* Tieren empfohlen.

T-Lymphozytopenie beschrieben. Der Nachweis erfolgte mit molekularbiologischen Methoden aus Organen oder Körperflüssigkeiten. Fälle mit alleinigem Nachweis in Faeces sind hier nicht inkludiert. Zusätzlich konnten bei 6 AIDS-Patienten mittels Immunhistochemie *E. cuniculi* und *E. hellem* nachgewiesen werden. Aufgrund der allgemeinen Beschreibung als Microsporidien-Infektion ist jedoch aus dieser Untersuchung nicht klar ersichtlich, ob alle Patienten mit *E. cuniculi* infiziert waren oder möglicherweise teilweise nur mit *E. hellem* [32]. Seit der Einführung der antiviralen Therapie bei AIDS ist die Erkrankung Mikrosporidiose drastisch gesunken [30].

Bei immunkompetenten Menschen wurde bis jetzt nur ein Fall mit einer eindeutigen *E. cuniculi* Infektion beschrieben. Bei einem Laborunfall mit einer sehr großen Menge Sporen im Kulturüberstand kam es zu einer Infektion beider Augen mit schwerer Konjunktivitis und Keratitis [34]. Es ist anzunehmen, dass die Infektionsmenge unter „natürlichen" Infektionsbedingungen um einiges geringer ist.

Bei einem anderen, an Diabetes mellitus leidenden Patienten mit augenscheinlich normalen immunologischen Parametern wurde vermutet, dass eine Therapie mit Dexamethason das Eindringen von Bakterien in den Subduralraum begünstigte, wobei der Subduralraum bereits mit langsam wachsenden *E. cuniculi*-Sporen kolonisiert war. Es kam zur Bildung eines Gehirnabszesses, in dem Sporen von *E. cuniculi* und *Streptococcus intermedius* nachweisbar waren. *E. cuniculi*-DNA konnte auch in Faeces und Urin festgestellt werden [7].

Auch wenn bei Menschen dieselben *E. cuniculi*-Genotypen wie bei Tieren vorliegen, so konnte bis auf einen Fall nie eine eindeutige Übertragung nachgewiesen werden. Bei drei Kindern mit Kontakt zu Hundewelpen mit Encephalitozoonose bildete eines der Kinder Antikörper, zeigte aber keine Symptome [26].

Serologische Studien lassen die Vermutung aufkommen, dass der menschliche Kontakt mit Microsporidien weit verbreitet ist, ohne jedoch eine klinische Relevanz zu besitzen [24]. Bei Personen mit erhöhtem Risiko, an einer lebensbedrohlichen Mikrosporidiose zu erkranken, wie z. B. bei AIDS oder Organtransplantationen, werden in der Literatur als Prävention die üblichen Hygienevorschriften empfohlen. Da Microsporidien auch im Wasser nachgewiesen wurden [6, 11], sollte das Trinkwasser abgekocht werden und der Kontakt mit infektionsverdächtigen Tieren vermieden werden [6]. Microsporidien-Sporen sind sehr resistent und können lange in der Umwelt überleben. Ein direkter Kontakt ist daher nicht notwendig. Infektionen durch kontaminiertes Wasser, Lebensmittel oder andere Quellen sollten bedacht werden [4]. Für Mikrosporidien besteht keine Meldepflicht nach dem Infektionsschutzgesetz [27].

Fazit

Die Encephalitozoonose ist eine beim Kaninchen häufig gesehene Erkrankung, die im Wesentlichen durch neurologische Symptome wie insbesondere Kopfschiefhaltung, aber auch durch offensichtliche Augensymptome (weiße Masse im Auge als Folge einer phakoklastischen Uveitis) charakterisiert ist. Für die Diagnose stehen verschiedene labordiagnostische Methoden, etwa die serologische Untersuchung auf Antikörper mittels Immunfluoreszenztest, und der Nachweis von Erreger-DNA mittels PCR in Harn und Linse zur Verfügung. Die Diagnose ist im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose. Für den Ausschluss möglicher Differenzialdiagnosen wie Otitis media/interna, Traumata, Infektionen oder Neoplasien stehen neben der Labordiagnostik vorrangig auch bildgebende Verfahren zur Verfügung. Patientenbesitzer, von denen bekannt ist, dass sie oder Personen in ihrem Umfeld zu einer der genannten Risikogruppen gehören, sollten vorsorglich auf entsprechende präventive Vorsichtsmaßnahmen im Umgang mit einem möglicherweise mit *E. cuniculi* infizierten Kaninchen hingewiesen werden.

Literatur

Literatur ist in der Online-Version unter www.thieme-connect.de/products einsehbar.

Online

http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1396194

Verfasserin

Dr. Jacqueline Csokai
Laboklin GmbH
Steubenstraße 4
97688 Bad Kissingen
csokai@laboklin.de

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.