

Aus dem Institut für Tierpathologie
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Dr. habil. W. Schmahl)

**DEGENERATIVE PERIPHERE NEUROPATHIEN
BEI HUND UND KATZE**

Eine Literaturstudie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
ROBERT MICHAEL HAUSNER
aus
Frankfurt am Main

München 2008

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Braun
Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Schmahl
Korreferentin: Priv.-Doz. Dr. Fischer

Tag der Promotion:
18.Juli 2008

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	8
II. Literaturübersicht	9
1. Anatomie des peripheren Nervensystems	9
2. Pathophysiologie peripherer Nerven	11
2.1. Die klinischen Erkrankungen peripherer Nerven	13
2.1.1. Schädigung einzelner Nerven/Mononeuropathie	13
2.1.2. Schädigungen der Kopfnerven	13
2.1.3. Polyneuropathien	13
2.2. Übersicht aller peripheren Neuropathien bei Hund und Katze ¹⁶⁸	15
2.2.1. Abiotrophien (Postnatale Entwicklungsstörungen)	15
2.2.2. Hereditäre Neuropathien	15
2.2.3. Metabolische und endokrine Neuropathien	17
2.2.4. Toxische (erworbene) Neuropathien bei Hund und Katze	17
2.2.5. Toxische Neuropathien anderer Tierarten und des Menschen (fakultativ auch bei Hund und Katze) durch:	18
2.2.6. Mechanisch-traumatische Neuropathien	18
2.2.7. Entzündliche Neuropathien	18
2.2.8. Infektiöse Neuropathien	19
2.2.9. Vaskuläre Neuropathien	19
2.2.10. Speicherkrankheiten	19
2.2.11. Neoplastische Neuropathien	20
2.2.12. Dysontogenetische Neuropathien	20
2.2.13. Neuropathien des Nervus vagus	20
2.2.14. Idiopathische Neuropathien	20
2.3. Übersicht über die Degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze modifiziert nach C. Dewey und J. Coates	21
2.3.1. Motoneuron Erkrankungen	21
2.3.2. Zentral-peripher-distale Axonopathien	21
2.3.3. Idiopathische Sensorische Neuropathien	21
2.3.4. Erbte sensorische Neuropathien	21
2.3.5. Erbte motorische und sensorische (gemischte) Neuropathien	22
2.3.6. Degenerative Neuropathien der Schwann'schen Zellen und des Myelins ..	22
2.3.7. Larynxparalyse des Hundes und der Katze	22
2.3.8. Degenerative periphere Speicherkrankheiten	22
2.3.9. Megaösophagus bei Hund und Katze	22
2.3.10. Idiopathische Gesichtslähmung	22
2.3.11. Degenerative Erkrankungen des autonomen Nervensystems	22
3. Untersuchungsmethoden bei peripheren Neuropathien	23

3.1. Die klinische Untersuchung bei neuromuskulären Erkrankungen	23
3.3.11. Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden	23
3.2.1. Elektromyographie	24
3.2.1.1 Physiologische elektrische Spontanaktivität	26
1) Insertionsaktivität:	26
2) Endplattenrauschen:	26
3) Endplattenpotentiale:	27
4) Potentiale motorischer Einheiten (MUAP's):	27
3.2.1.2 Pathologische elektrische Spontanaktivität	27
1) Fibrillationspotentiale (FIP's):	27
2) Positive scharfe Wellen (PSW):	28
3) Pseudomyotone Potentiale (PMP):	29
4) Myotone Potentiale (MP):	30
5) Faszikulationen:	30
3.2.2. Einzelfaser-EMG	31
3.2.3. Elektroneurographie (NLG)	31
3.2.4. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG)	31
3.2.5. Sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit (sNLG)	33
4. Krankheitsbilder	34
4.1. Motoneuron-Erkrankungen beim Tier	34
4.1.1. Spinale Muskelatrophie (SMA) beim Tier	34
4.1.2. Progressive Neuronopathie der Cairn Terrier	35
4.1.3. Spinale Muskelatrophie des Brittany Spaniels	36
4.1.4. Fokale spinale Muskelatrophie des deutschen Schäferhundes	39
4.1.5. Erbliche progressive spinale Muskelatrophie des englischen Pointers	40
4.1.6. Die spinale Muskelatrophie der Rottweiler	41
4.1.7. Spinale Muskelatrophie bei der Katze	41
4.1.8. Neuronale Abiotrophie des Schwedischen Lapphundes	43
4.1.9. Motoneuron-Erkrankung des Griffon Briquet Vendéen Hundes	44
4.1.10. Motoneuron-Erkrankung beim Saluki	44
4.1.11. Stockard's Paralyse	44
4.2. Motoneuron-Erkrankungen des Menschen	45
4.2.1. Terminologie	45
4.2.2. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)	46
4.2.3. Spinale Muskelatrophie des Menschen	49
4.3. Zentral-peripher-distale Axonopathien	54
4.3.1. Canine Riesenaxon-Neuropathie des Deutschen Schäferhundes (CRN)⁹⁶ ..	54
4.3.2. Riesenaxon-Neuropathie des Menschen	56
4.3.3. Zentral-peripher-distale Axonopathie der Birman Katze	58

4.3.4.	Progressive Axonopathie des Boxers	59
4.4.	Sensorische Neuropathien.....	60
4.4.1.	Idiopathische Automutilation (Akrale Leckdermatitis, Neurodermatitis, Leck- Granulom) des Hundes und der Katze	60
4.4.2.	Erebt sensorische Neuropathien.....	61
4.4.2.1	Sensorische Neuropathie des Langhaardackels	62
4.4.2.2	Akrale Mutilation beim Pointer	64
4.5.	Erebt motorische und sensorische (gemischte) Neuropathien.....	65
4.5.1.	Die distale sensorimotorische Polyneuropathie des Rottweilers ^{96,163}	65
4.5.2.	Die erbliche Polyneuropathie des Alaskan Malamut.....	66
4.5.3.	„Dancing Doberman Disease“ (DDD)	67
4.6.	Erbliche sensorische Neuropathien des Menschen.....	69
4.6.1.	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathien (HSAN)	69
4.6.1.1	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ I	70
4.6.1.2	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ II.....	71
4.6.1.3	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ III	72
4.6.1.4	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IV	73
4.6.1.5	Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ V	74
4.6.2.	Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN)	74
4.6.2.1	Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 1 (CMT 1, HMSN-I)	75
4.6.2.2	Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 2 (CMT 2, HMSN-II).....	77
4.6.2.3	Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 3 (CMT 3, HMSN-III)	78
4.6.2.4	Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 4 (CMT 4, HMSN-IV)	79
4.6.2.5	Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 5 (CMT 5, HMSN-V)	79
4.6.2.6	Therapie der CMT	79
4.7.	Degenerative Neuropathien der Schwann'schen Zellen und des Myelins.....	80
4.7.1.	Kongenitale hypomyelinisierende Polyneuropathie der Golden Retriever ..	80
4.7.2.	Kongenitale hypomyelinisierende Neuropathie des Menschen (CHN) ⁸³	81
4.7.3.	Canine Hypertrophe Neuropathie des Tibetischen Mastiffs.....	84
4.7.4.	Hypertrophe Neuropathie der Katze.....	86
4.8.	Larynxparalyse des Hundes und der Katze	87
4.8.1.	Larynxparalyse des Bouvier des Flandres Hundes.....	92
4.8.2.	Larynxparalyse-Polyneuropathiekomplex der Dalmatiner und Rottw.	93
4.8.3.	Die Larynxparalyse der Katze	94
4.9.	Humane Larynxparalyse	97
4.10.	Degenerative periphere Speicherkrankheiten.....	102
4.10.1.	Globoidzellige Leukodystrophie (Krabbe's Disease)	102
4.10.2.	Globoidzellige Leukodystrophie (Krabbe's Disease) des Menschen	105
4.10.3.	Glykogenose Typ IV (Andersen Disease, amylopectinosis)	109

INHALTSVERZEICHNIS

4.10.4.	Glykogenose Typ IV des Menschen	111
4.10.5.	Sphingomyelinose (Niemann-Pick Krankheit Typ A).....	115
4.10.6.	Sphingomyelinose (Niemann-Pick Krankheit Typ A) des Menschen....	118
4.10.7.	Fucosidose des englischen Springerspaniels.....	123
4.10.8.	Fucosidose des Menschen.....	127
4.11.	Megaösophagus bei Hund und Katze.....	129
4.12.	Idiopathische Gesichtslähmung.....	132
4.12.1.	Bell-Parese (unilaterale Gesichtslähmung, Bell's palsy) des Menschen	134
4.13.	Degenerative Erkrankungen des autonomen Nervensystems.....	136
4.13.1.	Dysautonomie des Hundes und der Katze.....	136
III.	Diskussion.....	140
IV.	Zusammenfassung	141
	Summary	142
	Danksagung.....	143
	Lebenslauf	144
	Glossar	145
	Literaturverzeichnis.....	147

I. Einleitung

Die vorliegende Arbeit hat sich zum Ziel gesetzt, eine Übersicht über das große Gebiet der degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze zu geben.

Die Arbeit geht insbesondere auf die Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie der jeweiligen Erkrankungen ein.

Ein besonderes Anliegen ist es, die verbreitetsten Krankheitsbilder bei Hund und Katze den Krankheitsbildern der peripheren Neuropathien in der Humanmedizin gegenüber zu stellen, um so Gemeinsamkeiten zwischen der Veterinärmedizinischen Neurologie und der Humanmedizinischen Neurologie aufzuzeigen.

Die Arbeit gliedert sich in IV Abschnitte. Im ersten Abschnitt wird auf die Anatomie der peripheren Nerven sowie des peripheren Nervensystems, dessen Physiologie, Pathophysiologie, auf die diagnostischen Möglichkeiten sowie auf Therapien eingegangen. Außerdem wird eine Übersicht über die verschiedenen Krankheitsbilder gegeben.

Abschnitt II beschäftigt sich mit einzelnen, ausgesuchten Beispielen degenerativer Neuropathien bei Hund, Katze und Mensch im Speziellen.

Im Abschnitt III folgt die Diskussion.

Abschnitt IV beinhaltet die Zusammenfassung und Wertung der Literaturstellen.

Es folgen die Danksagung, der Lebenslauf, das Glossar und das Literaturverzeichnis.

II. Literaturübersicht

1. Anatomie des peripheren Nervensystems

Das periphere Nervensystem (PNS) stellt die Verbindung zwischen Hirnstamm oder Rückenmark und der Muskulatur, den Drüsen, sowie den Rezeptoren dar¹⁶⁸.

Das periphere Nervensystem beinhaltet die Kopfnerven III bis VII, alle Spinalnerven mit ihren Wurzeln, die peripheren Nerven sowie die peripheren Anteile des autonomen Nervensystems¹⁹¹.

Die Kopfnerven I und II gehören als direkte Ausstülpungen des Gehirns zum zentralen Nervensystem.

Das periphere Nervensystem besteht aus motorischen, sensorischen, sympathischen und parasympathischen Fasern. Eine mikroskopische Unterscheidung zwischen peripherem und zentralem Nervensystem kann anhand der myelinproduzierenden Zellen vorgenommen werden. Im peripheren Nervensystem sind dies die Schwannschen Zellen und im zentralen Nervensystem die Oligodendrozyten.⁸⁰

Periphere Nerven bestehen aus Nervenfasern und ihren Hüllen. Unter einer Nervenfaser ist das Axon mit seiner Umscheidung, die von Schwannschen Zellen gebildet wird, der zugehörigen Basalmembran und den umgebenden Retikulozyten zu verstehen³²⁹.

Es gibt marklose und markhaltige Nervenfasern. Die marklosen Nervenfasern des autonomenvegetativen Systems, deren Schwann'sche Zellen nur äußerst geringe Mengen an Myelin bilden und daher als „marklos“ bezeichnet werden, leiten die elektrischen Potentiale am langsamsten, markhaltige Nervenfasern leiten sie in Abhängigkeit von der Dicke der Myelinscheide und des Axons schneller⁴⁹³.

Es werden **3 Bindegewebelemente** unterschieden:

Das **Endoneurium** besteht aus längsgerichteten kollagenen Fasern und Fibrozyten innerhalb des Nervenfaserbündels. Die Kollagenfasern umgeben einzelne Nervenfasern sowie die Blutgefäße.

LITERATURÜBERSICHT

Das **Perineurium** besteht aus einer dicken Schicht zirkulär angeordneten Bindegewebes, welches einzelne Faserbündel umschließt, weiterhin ist es von Blutgefäßen durchzogen und wirkt als Diffusionsbarriere.

Das **Epineurium** umgibt sämtliche Nervenfaserbündel und hält sie in einem Nerven zusammen. Das Epineurium enthält Fibrozyten, kollagene Fasern und sehr geringe Anteile von Fettgewebe. Ferner sind Blutgefäße aus einem anastomosierenden Netzwerk innerhalb des Bindegewebes vorhanden⁸⁰.

Die ventralen motorischen Wurzeln der Spinalnerven entspringen aus motorischen Nervenzellen, die in den Ventralhörnern der grauen Substanz des Rückenmarks enthalten sind und sind also efferente Axone der Motoneuronen. Die Dorsalhörner enthalten sensorische Nervenzellen, welche afferente Reize über die dorsalen Wurzeln und die Spinalganglien empfangen. Die schmetterlingsförmige graue Substanz des Rückenmarks, zusammen mit sensorischen und motorischen Wurzeln und Nerven, Rezeptororganen und der Muskulatur bildet den Reflexbogen. Die graue Substanz des Rückenmarks ist umgeben von der weißen Substanz. Diese besteht aus absteigenden motorischen Bahnen, welche mit den unteren motorischen Nervenzellen in der grauen Substanz des Rückenmarks in Kontakt stehen und aufsteigenden Bahnen. Diese leiten Informationen aus der Peripherie zu den Dorsalhörnern und dort zu weiteren, höher gelegenen Zentren⁵⁶⁷.

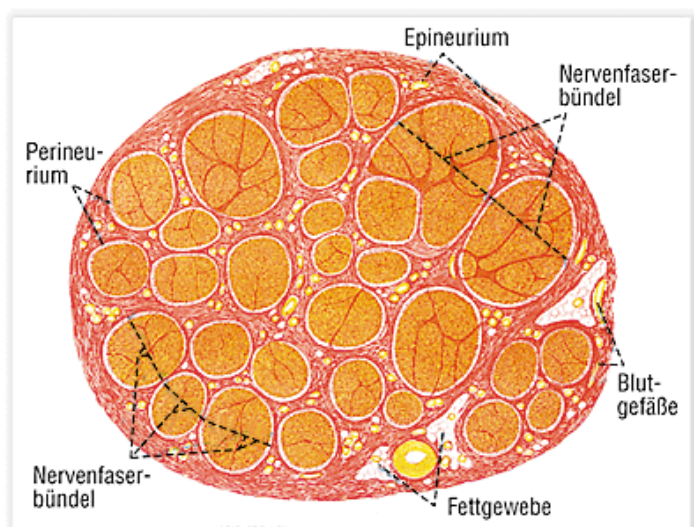


Abb. 1: Schematische Darstellung eines peripheren Nerven mit seinen Hüllen und Blutgefäßen

Quelle: Roche Lexikon Medizin, 5. Aufl.

2. Pathophysiologie peripherer Nerven

Das periphere Nervensystem reagiert mit einer beschränkten Anzahl von pathologischen Reaktionsmechanismen auf Schädigungen, wobei die Form und Intensität der resultierenden Reaktion nicht spezifisch für die jeweilige Grundursache sind¹⁶⁸.

Bei Haussäugetieren ist eine der Hauptursachen für das Auftreten einer peripheren Neuropathie ein Trauma⁵³², z.B durch Kompression oder Kontusion mit nachfolgender Ischämie, oder der Durchtrennung von Faszikeln³⁸⁴. Nervenverletzungen sind bei den Haussäugetieren die häufigste Ursache sowohl für Muskelatrophien als auch für Degenerationen der Muskulatur. Eine mechanische Nervenverletzung kann eine temporäre oder permanente motorische oder sensorische Problematik auslösen⁵³².

Seddon identifizierte 3 verschiedene Typen von Nervenläsionen mechanischen Ursprungs⁴⁹². Die **Neuropraxie**, die **Axotmesie** und die **Neurotmesie**. Bei den meisten Läsionen mechanischen Ursprungs wird eine Mischung aus allen 3 Typen vermutet⁵³².

Neuropraxie, das Resultat leichter Verletzungen, ruft einen lokalisierten Block in der Nervenleitung hervor, der jedoch keine morphologischen Veränderungen der Nervenfasern bewirkt. Auch tritt keine Waller'sche Degeneration (Myelinzerfall) ein²⁶⁹. Eine unvollständige Schädigung von Axonen kann die Erregungsleitung verlangsamen oder aber auch pathologisch steigern. Ist nur die Markscheide verändert, wird die Erregungsleitung verlangsamt oder auch blockiert⁵⁸⁹.

Die Prognose bei der Neuropraxie ist gut, da das Axon in seiner Funktion erhalten bleibt. Die funktionelle Wiederherstellung des Nerven erfolgt in Tagen bis Wochen⁵³², je nach Grad der Ödembildung¹⁶⁸.

Der Terminus Axotmesis wird dann benutzt, wenn das Trauma Axone unterbricht, aber das verbindende Gewebe der Nerven erhalten bleibt. Die Läsion oder Durchtrennung eines peripheren Nervs führt zu einer Degeneration von myelinisierten sowie unmyelinisierten Axonen distal der Läsion. Dieser Prozess wird Waller'sche Degeneration genannt. Sie beginnt in den myelinisierten Fasern mit leichter Retraktion von Myelin an den Ranvierschen Schnürringen, und im weiteren Verlauf kommt es zur Degeneration des distalen Axonanteils mit „Kollaps“ und „Desintegration“ sowie einem kompletten Abbau des Myelins durch phagozytierende Zellen^{88 532}.

LITERATURÜBERSICHT

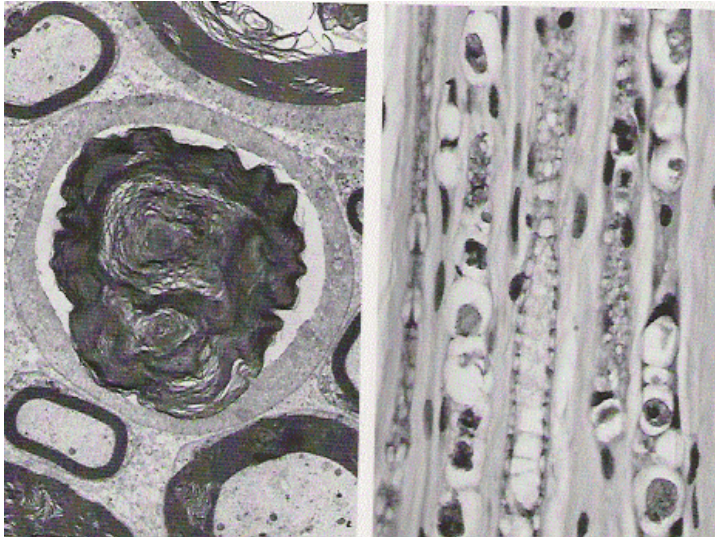


Abb. 2: Waller'sche Degeneration eines peripheren Nervs⁵³²

Quelle: Veterinary Neuropathology, Mosby – St. Lois, 1995

Es kommt zwar im weiteren Verlauf zu einer Waller'schen Degeneration, aber die subsegmentale Axonregeneration kann zu einer substantiellen Wiederherstellung der Funktionalität des Nervs führen. Dieses kann aufgrund der nicht zerstörten Unterbrechung von endoneuralen Elementen sowie vermutlich aufgrund der intakten Basallamina der Schwann'schen Zellen geschehen⁵³². Das geschädigte oder degenerierte Axon regeneriert entlang der Leitschiene des Neurolemms. Es tritt dann auch eine Wiederbemarkung ein. Voraussetzung für die Regeneration ist, dass die gesamte Schwann'sche Zelle samt ihrer Basallamina erhalten geblieben und der Defekt nicht größer als 2 cm ist. Der axonale Regenerationsprozess wird ungefähr eine Woche nach dem Trauma in Gang gesetzt, und das neu sprossende Axon wächst täglich etwa 1-2 mm¹⁶⁸.

Der Begriff Neurotmesis beschreibt die traumatische Schädigung peripherer Nerven, bei denen es infolge der Verletzung des Nervengewebes zur Waller'schen Degeneration kommt⁵³². Er beschreibt den schwersten Grad einer peripheren Nervenläsion¹⁶⁸. Neben einer Schädigung des Axons (Axonotmesis) werden hier auch die Myelinscheide sowie das Perineurium und Epineurium traumatisiert. Eine folgende Wiederherstellung der Funktionalität der Nerven bleibt eine Ausnahme⁵³². Sobald die Basalmembran der Nervenfasern zerstört wird, ist eine Regeneration nicht möglich, weil einerseits die Nervenfasern ihre Leitschiene vermissen und weil andererseits reaktive Bindegewebszubildungen den Fasern stenoseartig den Weg versperren¹⁶⁸.

Viele Formen von direkter traumatischer Verletzung eines Nervs führen zur Degeneration des Axons, wohingegen die eigentliche Kompression eines Nervs meist zu einer lokalen Demyelinisierung mit Überleitungsblockierung führt. Sequentielle Studien haben gezeigt,

LITERATURÜBERSICHT

dass regressive Veränderungen zuerst im Axoplasma festzustellen sind, bevor entsprechende Prozesse in der Myelinscheide identifiziert werden können^{392 472}. Dieses führt dann im weiteren Verlauf zu einer sekundären Demyelinisierung mit progressiver Muskelatrophie¹⁶⁸.

2.1. Die klinischen Erkrankungen peripherer Nerven

Die klinischen Erkrankungen peripherer Nerven werden in 2 Gruppen eingeteilt:

- Läsionen einzelner Nerven, Monoparese, Monoplegie, Parese einzelner Kopfnerven
- Polyneuropathien, diese können entweder die Kopfnerven oder die Spinalnerven betreffen oder auch beide Lokalisationen.

2.1.1. Schädigung einzelner Nerven/Mononeuropathie

Periphere Neuropathien betreffen in den meisten Fällen einzelne Nerven (Mononeuropathie). Läsionen peripherer Nerven einer Gliedmaße führen zu Bewegungsstörungen bzw. Lähmungen. Wenn die Lähmung unvollständig ausgebildet ist, dann spricht man von einer Parese, wie z.B. Parese des Nervus tibialis, Parese des Nervus fibularis oder die Parese einzelner Gesichtsnerven; ist die Lähmung vollständig ausgebildet, so spricht man von einer Plegie⁵⁴. Bei der Untersuchung der Gliedmaße ist ein schlaffer Muskeltonus auffällig.

Es treten Hyporeflexie bzw. Areflexie auf. Bei Läsionen, die älter als eine Woche sind und offenbar nicht zur Regeneration fähig sind, kommt es zur Muskelatrophie.

2.1.2. Schädigungen der Kopfnerven

Die Kopfnerven III–XII werden zu den peripheren Nerven gezählt. Die Kerngebiete dieser Nerven befinden sich im Mittelhirn, in der Pons oder der Medulla oblongata. Ausfälle dieser Nerven können in der Regel durch Krankheitsprozesse im Hirnstamm oder auch distal davon verursacht sein. Alle Kopfnerven können entweder direkt traumatisiert werden oder sekundär infolge Schädigung des umliegenden Gewebes (Traumata, Infektionen oder Tumore)⁵⁶⁷.

2.1.3. Polyneuropathien

Polyneuropathien sind in den meisten Fällen bilateral symmetrische Neuropathien⁵⁴. Viele dieser Erkrankungen erfassen die distalen Anteile der langen, myelinisierten Nervenfasern mit

LITERATURÜBERSICHT

einem großen Durchmesser¹⁴⁶. Polyneuropathien können sowohl motorische als auch sensorische und autonome Axone betreffen^{145,532}.

Motorische und sensorische Nervenfaserteile können unterschiedlich stark geschädigt sein. Eine Affektion von motorischen Fasern manifestiert sich üblicherweise in Muskeltremor, Schwäche und Muskelatrophie.

Die Störungen von sensorischen Nervenfasern führen zu Ataxie, propriozeptiven Defiziten, Anästhesie und/oder Fehlfunktion wie Parästhesie oder Hyperästhesie. Der Panniculusreflex und die Spinalreflexe können bei sensorischen und bei motorischen Polyneuropathien entweder herabgesetzt sein oder auch fehlen.

Beispiele für allgemeine Schädigungen, die mit motorischen peripheren Neuropathien einhergehen sind die Degeneration von Neuronen im Ventralhorn der grauen Substanz des Rückenmarks sowie die segmentale Demyelinisierung von Axonen oder die Degeneration von distalen Anteilen des Axonendes. Läsionen peripherer Nerven einer Gliedmaße führen zu Bewegungsstörungen bzw. Lähmungen.

Die Schädigungen können sowohl im Bereich der sensorischen Rezeptoren der Haut gefunden werden, als auch in denen der Muskulatur und der Sehnen, in den neuronalen Zellkörpern der Ganglien der Dorsalwurzel und den distalen Anteilen der Nervenendigungen bei den sensorischen Neuropathien⁹⁴.

Eine milde Form der neuronalen Dysfunktion kann schwierig zu verifizieren sein, wohingegen eine ausgeprägte Funktionsstörung zu Megaösophagus, Konstipation, reduzierter Salivation und Lakrimation, zur Dysurie, zur Mydriasis und zum Enophthalmus führen kann. Es gibt verschiedene Ursachen für das Auftreten einer Polyneuropathie:

Schädigungen durch toxische oder autoimmune Faktoren können ebenso eine Rolle spielen, wie eine Reihe erblicher Erkrankungen, welche zumeist bei Jungtieren auftreten und zu axonalen Läsionen, Myelinscheidenläsionen und Mischbildern führen⁵⁶⁷.

Die Symptomatik kann mit Ausfällen in der Nachhand beginnen. Häufig sind alle Extremitäten betroffen¹⁹³.

Die Diagnose einer Polyneuropathie sowie deren Lokalisation innerhalb des Nervs werden mithilfe eines Elektromyogramms (EMG) bestätigt. Um den Typ der Polyneuropathie zu bestimmen, ist eine histologische Untersuchung der Nervenbiopsie essentiell^{64 145 114 532}.

Wenn die Diagnose Polyneuropathie gestellt wurde, ist es eine Herausforderung die Ursache herauszufinden. Wenn bei Polyneuropathien der zugrunde liegende Grund nicht gefunden

LITERATURÜBERSICHT

wird, dann werden die Termini „akute“ oder „chronische idiopathische Polyneuropathie“ verwendet. Obwohl autoimmune Störungen oft vermutet werden, kann die idiopathische Polyneuropathie eine Vielzahl zugrunde liegender Ursachen haben, die unter dem Begriff „idiopathisch“ vereinigt werden⁹⁴.

2.2. Übersicht aller peripheren Neuropathien bei Hund und Katze modifiziert nach A.Jaggy¹⁶⁸

2.2.1. Abiotrophien (Postnatale Entwicklungsstörungen)

a) Spinaler und bulbärer Motoneuronen

- Britischer Spaniel
- Rottweiler
- Englischer Pointer

b) Multisystemische

- Neuronale Abiotrophie Schwedischer Lapp Hund
- Progressive Neuronopathie Cairn Terrier
- Collie

c) Zerebraler und spinaler Bahnen

- Foxterrier
- Jack-Russel-Terrier
- Deutscher Schäferhund

2.2.2. Hereditäre Neuropathien

a) Neuroaxonale Dystrophien bei

- Jack-Russel-Terrier
- Boxer
- Pappillon
- Chihuahua

LITERATURÜBERSICHT

- Rottweiler
- Deutscher Schäferhund
- Collie Sheep Dog
- Katze

b) Sensomotorische Neuropathien

- Dänische Dogge
- Vererbte und idiopathische Polyneuropathie des Alaskan Malamut
- Dancing Dobermann disease
- Familiäre Neuropathie des deutschen Schäferhundes
- Leonberger Polyneuropathie
- Distal sensomotorische Neuropathie der Rottweiler
- Zentral-distale Neuropathien bei Katzen (Birma Katze)
- Larynxparalyse-Polyneuropathiekomplex beim Dalmatiner, Rottweiler und Pyrenäenhund

c) Sensorische Neuropathien

- Vorsteherhund
- Englischer Pointer
- Kurzhaar-Pointer
- Jack-Russel-Terrier
- Langhaardackel
- Golden Retriever
- Rough-coated Collie
- Dobermann
- Sibirischer Husky
- Scotch Terrier

d) Myelinassoziierte hereditärer (Poly) Neuropathien

- Hypertrophische Neuropathie beim Tibetischen Mastiff und der Katze
- Hypotrophe Neuropathie (Hypomyelinform) beim Golden Retriever und bei der Siamkatze und British Kurzhaar (Alpha 2-Defizit)

2.2.3. Metabolische und endokrine Neuropathien

- Diabetische Neuropathie
- Hypoglykämische Polyneuropathie des Hundes
- Morbus Cushing
- Hypothyreose
- Hyperadrenocorticoid Neuropathie
- Hyperchylomicronemie (Ktz)
- Hyperoxalurie Neuropathie (Ktz)
- Hypothyroide Neuropathie des Hundes
- Hyperkalzämie
- Hypokalzämie

2.2.4. Toxische (erworbene) Neuropathien bei Hund und Katze

a) Medikamente

- Vincristin bei Hund und Katze
- Nitrofurantion beim Hund
- Pyridoxin beim Hund
- Salinomycin bei der Katze
- Cisplatin beim Hund

b) Schwermetalle

- Quecksilber bei Hund und Katze
- Blei bei Hund und Katze
- Thallium bei Hund und Katze

c) andere chemische Verbindungen

- Tri-ortho-cresyl-Phosphat (Ktz)
- Trimethylphosphat (Hd)
- Chlorpyriphos (Ktz)
- Hexacarbon (Ktz)
- Hexachlorphen (Hd/Ktz)

2.2.5. Toxische Neuropathien anderer Tierarten und des Menschen (fakultativ auch bei Hund und Katze) durch:

- a) Medikamente**
 - Vinblastin
 - Doxorubicin
 - Diphenylhydantion

- b) Schwermetalle**
 - Gold

- c) Andere chemische Verbindungen**
 - n-Hexan
 - Carbondisulfid
 - Carbontetrachlorid
 - Trichlorethylen
 - Lindan

2.2.6. Mechanisch-traumatische Neuropathien

- Ruptur des Plexus brachialis
- Hemifaciale Spastik
- Isolierte Nervenverletzungen
- Frakturen der Wirbelsäule mit cauda equina-Kompression

2.2.7. Entzündliche Neuropathien

- allergische (Greyhound)
- postvakzinale
- sensorische Ganglioradikulitis (Sibirischer Husky)
- Cauda equina-Neuritis (Golden Retriever)
- Trigemini Neuritis (CIDP)

LITERATURÜBERSICHT

- Neuritis des Nervus Opticus
- Akute und chronische Polyradikuloneuritis (Hd/Ktz)
- Chronisch entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie
- Labyrinthitis

2.2.8. Infektiöse Neuropathien

- Neospora caninum-Infektion des Hundes
- Toxoplasmose
- Botulismus
- Zeckenparalyse
- Protozoen Polyradikuloneuritis

2.2.9. Vaskuläre Neuropathien

- Ischämische Neuromyopathie durch Aortenthrombosen der Katze

2.2.10. Speicherkrankheiten

- Hyperchylomikronemie der Hauskatze, Himalaja Katze, Perser Katze, Siamesen
- Hyperoxalurie der Hauskatze
- Fucosidose beim englischen Springerspaniel
- Globoidzellige Leukodystrophie bei Terrier, Pomernier, Basset, Beagle, Pudel, Bluetick-Hund und der Hauskatze
- Niemann-Pick Krankheit beim Miniaturpudel, Boxer, Hauskatze, Siamesen, Balinesen
- Glykogenspeicherkrankheit Typ IV der norwegischen Waldkatze

2.2.11. Neoplastische Neuropathien

- Paraneoplastische Neuropathien (Hd/Ktz)
- Maligne Nerven-Scheiden Tumoren (Hd/Ktz)
- Mononukleäre Zellneoplasien (Myelomonocytose, Neoplasie, Lymphosarkom)
- Insulinom
- Nervenwurzeltumore

2.2.12. Dysontogenetische Neuropathien

- Hypoplasie des Nervus Opticus
- Sacrococcygeale Agenesie
- Kongenitale Stenose im Cauda-equina Bereich

2.2.13. Neuropathien des Nervus vagus

- Dysautonomie (Ktz)
- Megaösophagus

2.2.14. Idiopathische Neuropathien

- Denervierende distale Polyneuropathie (Hd)
- Idiopathische Gesichtslähmung
- Idiopathisches Vestibularsyndrom
- Larynxparalyse (späte Form)
- Neuropathien mit Automutilation
- Dysautonomie

2.3. Übersicht über die Degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze
modifiziert nach C. Dewey und J. Coates

2.3.1. Motoneuron Erkrankungen

- a) Progressive Neuronopathie der Cairn Terrier
- b) Spinale Muskelatrophie des Brittany Spaniels
- c) Fokale Spinale Muskelatrophie des Deutschen Schäferhundes
- d) erbliche progressive Spinale Muskelatrophie des Englischen Pointers
- e) Die Spinale Muskelatrophie der Rottweiler
- f) Spinale Muskelatrophie bei der Katze
- g) Neuronale Abiotrophie des Schwedischen Lapp Hundes
- h) Motoneuron-Erkrankung des Griffon Briquet Vendéen Hundes
- i) Motoneuron-Erkrankung beim Saluki
- j) Stockard's Paralyse

2.3.2. Zentral-peripher-distale Axonopathien

- a) Canine Riesenaxon Neuronopathie des Deutschen Schäferhundes
- b) Zentral-peripher-distale Axonopathie der Birman Katze
- c) Progressive Axonopathie des Boxers

2.3.3. Idiopathische Sensorische Neuropathien

- a) Idiopathische Automutilation (Leckdermatitis) des Hundes und der Katze

2.3.4. Ererbte sensorische Neuropathien

- a) Sensorische Neuropathie des Langhaardackels
- b) Akrale Mutilation beim Pointer

2.3.5. Ererbte motorische und sensorische (gemischte) Neuropathien

- a) Die distale sensomotorische Polyneuropathie des Rottweilers
- b) Die erbliche Polyneuropathie des Alaskan Malamut
- c) Dancing Doberman Disease

2.3.6. Degenerative Neuropathien der Schwann'schen Zellen und des Myelins

- a) Kongenitale hypomyelinisierende Polyneuropathie der Golden Retriever
- b) Canine Hypertrophe Neuropathie des Tibetischen Mastiffs
- c) Hypertrophe Neuropathie der Katze

2.3.7. Larynxparalyse des Hundes und der Katze

- a) Larynxparalyse des Bouvier des Flandres Hundes
- b) Larynxparalyse Polyneuropathiekomplex der Dalmatiner und Rottweiler
- c) Larynxparalyse der Katze

2.3.8. Degenerative periphere Speicherkrankheiten

- a) Globoidzellige Leukodystrophie
- b) Glykogenose Typ IV (Andersen disease)
- c) Sphingomyelinose (Niemann-Pick-Krankheit)
- d) Fucosidose des Englischen Springerspaniels

2.3.9. Megaösophagus bei Hund und Katze

2.3.10. Idiopathische Gesichtslähmung

2.3.11. Degenerative Erkrankungen des autonomen Nervensystems

- a) Dysautonomie des Hundes und der Katze

3. Untersuchungsmethoden bei peripheren Neuropathien

3.1. Die klinische Untersuchung bei neuromuskulären Erkrankungen

Die neurologische Untersuchung dient zur Feststellung von Ausfallserscheinungen und zu Zuordnung der Lokalisation einer Läsion.²⁷²

Die Ziele der neurologischen Untersuchung sind:

1. Unterscheiden von neurologischen und nicht neurologischen Störungen
2. Lokalisation und Eingrenzen des vermutlichen Ausmaßes der Läsion im ZNS oder PNS
3. Erstellen der Differentialdiagnosen und der Prognose

Die neurologische Untersuchung ist ein wesentlicher Bestandteil der allgemeinen klinischen Untersuchung. Nachdem die Lokalisation mithilfe der Untersuchung eingegrenzt worden ist, können in deren Folge weiterführende Untersuchungsmethoden eingesetzt werden, um mögliche Verdachtsdiagnosen zu bestätigen oder auszuschließen.²⁷²

Die Untersuchung sollte systematisch erfolgen. Dabei werden ZNS und PNS von zentral nach peripher untersucht. Den einzelnen Schritten gemeinsam ist das Beobachten (Aufschluss über Bewusstsein, Verhalten, Haltung und Gang), das Palpieren (Muskeltonus, Muskelmasse Schmerzen) und Provozieren von Reaktionen (Kopfnerven, Haltungs- und Stellreaktionen und Oberflächen- und Tiefensensibilität) und außerdem die Prüfung von Reflexen (Kopfnerven und spinale Nerven)⁵⁶⁷. Zur Abklärung einer peripheren Neuropathie sollte mit der neurologischen Untersuchung und Spezifizierung der Lokalisation eine gründliche allgemeine und labordiagnostische Untersuchung einhergehen, um weitere Befunde wie z.B. Neoplasien, Infektionen oder metabolische Erkrankungen (z.B. Hypothyreose, Hypoglykämie) auszuschließen.

3.3.11. Elektrophysiologische Untersuchungsmethoden

Die elektrophysiologische Untersuchung ist der Eckstein der Diagnostik bei Tieren mit einer Erkrankung des peripheren Nervensystems¹¹⁵.

Die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden sind für die Erkennung neurogener und myogener Erkrankungen, sowie für die Differenzierung zwischen Neuropathien, Myopathien

LITERATURÜBERSICHT

und Störungen der neuromuskulären Überleitung von großer Bedeutung. Außerdem spielen sie hinsichtlich der Prognosestellung und der Regenerationskontrolle eine entscheidende Rolle⁹⁵.

In der Veterinärmedizin haben die elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden erst in den sechziger Jahren Einzug gehalten. Um eine Verfälschung von Untersuchungsergebnissen zu vermeiden und außerdem um Angst und Schmerzen bei den Tierpatienten zu vermeiden, werden diese anästhesiert. Bei der Untersuchung der Patienten ist darauf zu achten, sie nicht auskühlen, da dieses zu einer Verfälschung von Untersuchungsergebnissen führen kann³⁹⁷. Außerdem müssen Alter, Größe und Rasse des Tieres bei der Interpretation von Befunden berücksichtigt werden⁵⁷.

Obwohl die elektrophysiologische Untersuchung einen unschätzbaren Wert in der Information über den Sitz, die Schwere und die Art der Erkrankung bietet, kann auf andere Untersuchungen, wie z.B. eine gründliche neurologische Untersuchung, Blut- und Liquoruntersuchung sowie Nerven- bzw. Muskelbiopsien nicht verzichtet werden.

3.2.1. Elektromyographie

Die Elektromyographie (EMG) ist die Ableitung und Untersuchung der spontanen oder der willkürlichen elektrischen Aktivität von Muskeln²⁹⁹.

Bei der Elektromyographie wird das elektrische Potential eines Muskels extrazellulär mit standardisierten Nadelelektroden abgeleitet.

Die Muskelaktivität wird visuell, graphisch und audiometrisch durch ein Oszilloskop und einen akustischen Verstärker dargestellt. Die über die Elektroden aufgenommenen Potentiale werden durch den Elektromyographen bis zum Millionenfachen verstärkt.

Das Oszilloskop gibt die elektromyographischen Signale visuell wieder. Auf der Abszisse wird die Amplitude in Volt angegeben und auf der Ordinate die Zeit in Millisekunden (ms). Lautsprecher sind äußerst wichtig, aufgrund der unterschiedlichen Geräusche, die typisch für spezifische Signale sind⁵²⁴.

Definitionsgemäß bezeichnet man einen nach oben gerichteten Abgang am Bildschirm als negative Auslenkung⁹⁸.

In der Veterinärmedizin wird die Einstichaktivität, Spontanaktivität des ruhenden Muskels und Muskelaktivität bei Reflexstimulation, Willkürbewegung und elektrischer Reizung beurteilt²⁸⁶.

LITERATURÜBERSICHT

Per definitionem ist ein EMG die Aufzeichnung und Untersuchung von elektrischen insertions- und spontanaktiven sowie willkürlichen Aktivitäten des Muskels²⁹⁹.

Beim Menschen wird ein EMG routinemäßig am wachen Patienten durchgeführt. Aufgrund der Schwierigkeit in der Compliance beim Kleintier wird ein EMG nicht routinemäßig im wachen Zustand durchgeführt. Die Tiere werden meist unter Allgemeinanästhesie untersucht, wo Insertionsaktivität und spontane Muskelaktivität primär ausgewertet werden. Die Untersuchung sollte in einem speziell zur EMG Untersuchung dienenden Raum stattfinden, da Störgeräusche anderer in den Räumen befindlicher Geräte die Ergebnisse beeinflussen können. Das Tier sollte dazu auf einer Gummiunterlage gelagert werden und in einer warmen Umgebung untersucht werden, um Artefakten bei der Untersuchung vorzubeugen.⁵¹

Vier Haupttypen von EMG Aufnahmeelektroden stehen zu Verfügung. Die zwei an weitesten verbreiteten in der Veterinärmedizin sind die **konzentrische** und die **monopolare Nadelelektrode**.⁴⁹

Die konzentrische (coaxiale) Nadelelektrode misst die Potentialdifferenz zwischen einem Nichrom-, Silber-, oder Platindraht und dem Edelstahlschaft, der sie umhüllt.

Monopolare Nadelelektroden sind mit Ausnahme der Spitze mit Edelstahl isoliert⁴⁹.

Obwohl Oberflächenelektroden beim Menschen eingesetzt werden, sind diese in der Veterinärmedizin ungeeignet, da aufgrund des Fells der Tiere eine gute Ankopplung mit der Haut nicht möglich ist. Die bipolaren konzentrischen Nadelelektroden stellen den 4. Elektrodentyp dar, werden jedoch in der Veterinärmedizin selten eingesetzt.

Unabhängig vom Elektrodentyp steigt die Sensitivität der Untersuchungsergebnisse erheblich mit der Anzahl an Untersuchungsdurchgängen an einzelnen Muskeln und durch die Erhöhung der Anzahl von untersuchten Muskeln¹¹⁵.

Ein normaler Muskel im Ruhezustand verhält sich generell elektrisch ruhig und weist keine Spannungsänderungen auf. Ist dies dennoch der Fall, so spricht man von Spontanaktivität

3.2.1.1 Physiologische elektrische Spontanaktivität

Es existieren vier verschiedene Formen elektrischer Aktivität, die auch am gesunden Muskel beobachtet werden können^{115,298}

1) Insertionsaktivität:

Durch den Einstich der Nadel bzw. durch Bewegung der Nadelspitze werden Membranen bzw. Muskelfasern verletzt und es folgt eine kurze Episode elektrischer Entladung als Folge der mechanischen Irritation des Muskels durch die Nadel³⁰⁷. Abhängig von der Geschwindigkeit und Dauer der Nadelführung wird ein spontaner Ausbruch von elektrischer Aktivität erzeugt. Dieser endet mit der Platzierung der Nadel. Die Dauer des Insertionspotentials beträgt zwischen 5 und 300 ms und erscheint mit einer Amplitude von 100µV. Das Geräusch der Insertionsaktivität beim gesunden Tier ist durch ein kurzes Krachen gekennzeichnet, welches als typisch angesehen werden kann. Die akustische Kontrolle während der Untersuchung ist äußerst wichtig. Erst nach Auswertung der graphischen Aufzeichnungen sowie der akustischen Signale können diese Indizien zur Diagnosestellung und Differenzierung (z.B. Differenzierung myogene- und neurogene Ursache), sowie zur Lokalisation der Läsion beitragen²⁴⁵. Außerdem gibt die Spontanaktivität Auskunft über eine evtl. stattfindende Regeneration. Bei pathologischen Zuständen kann die Insertionsaktivität verkürzt/vermindert (z.B. bei Fibrose), verlängert/verstärkt (z.B. bei Entzündung) werden oder bei ischämischen Muskelläsionen ganz fehlen⁵²⁴.

Diagnostisch wichtig ist es, zwischen physiologischer und pathologischer Spontanaktivität zu unterscheiden^{115,270}.

2) Endplattenrauschen:

Befindet sich die Nadel über der Region der motorischen Endplatte des Muskels, so können negative Potentiale mit niedriger Amplitude (Miniaturendplattenpotentiale) abgeleitet werden, die durch ständige Freisetzung kleiner Mengen an Acetylcholin entstehen²⁹⁹.

Die Amplitude beträgt ca. 3 bis 60 µV, die Frequenz 600 bis 100 Hz bei einer Dauer von 1 bis 1,5 ms. Sie hat einen negativen Abgang und zeigt mono- oder biphasische Schwankungen der Grundlinie. Bei dem charakteristisch übertragenden Geräusch handelt es sich um ein lautes Zischen bzw. Rauschen.

LITERATURÜBERSICHT

Das Endplattenrauschen entspricht der Summation von Miniaturendplattenpotentialen und sollte nicht mit pathologischen Fibrillationspotentialen verwechselt werden⁵²⁴.

3) Endplattenpotentiale:

Sind synchrone Entladungen einer größeren Zahl von Miniaturendplattenpotentialen. Sie sind von höherer Amplitude als diese, aber ebenfalls negativ. Eine zufällige, kontinuierliche Freisetzung von Acetylcholinquanten führt zu Depolarisationen der postsynaptischen Membran

4) Potentiale motorischer Einheiten (MUAP's):

Zählt Cuddon¹¹⁵ ebenfalls zur physiologischen elektrischen Spontanaktivität. Allerdings geht er hier von einer milden willkürlichen Muskelkontraktion aus, die am narkotisierten Tier grundsätzlich nicht auftreten sollte^{116,398}.

3.2.1.2 Pathologische elektrische Spontanaktivität

Wenn Zellkern oder Axon des Motoneurons geschädigt sind, so werden im EMG der Gliedmaßen-, der paravertebralen und der Kopfmuskulatur Denervationspotentiale (bekannt als positive scharfe Wellen (PSW) und Fibrillationspotentiale (FIP's) gefunden.

Sind die Axone nicht betroffen und erstreckt sich die Schädigung nur auf das Myelin und die Schwannschen Zellen der Peripherie, so sind im EMG möglicherweise keine Denervationspotentiale zu sehen.⁹⁴

Man unterscheidet zwischen 5 verschiedenen Formen der pathologischen elektrischen Spontanaktivität.

1) Fibrillationspotentiale (FIP's):

Sie treten infolge einer Destabilisierung der Sarkolemm-Membran hypersensitiver Muskelfasern auf. Dieses führt zu spontanen Entladungen der Fasern⁵²⁴ und diese

LITERATURÜBERSICHT

Spontanaktivität ist typisch für neurogene Läsionen wie z.B. Denervation, Motorneuronenerkrankungen, Wurzelläsionen und Polyneuropathien.

FIP's werden aber auch, jedoch seltener, bei Myopathien wie z.B. Muskeldystrophien, Stoffwechselstörungen des Muskels und bei Myositiden beobachtet³⁰⁵. In den Mm. Interossii sind FIP's jedoch regelmäßig auch bei gesunden Tieren anzutreffen⁵²⁴.

Eine signifikante Reduktion von FIP's ist ein Hinweis auf eine erfolgreiche Reinnervation durch motorische Nerven, obwohl dieses Phänomen auch bei einer Fibrose vorkommen kann²⁷⁰

FIP's werden etwa 5-7 Tage nach einer Schädigung peripherer Nerven im EMG beobachtet. Es handelt sich um bi- oder triphasische Wellen mit einer initial positiven oder negativen Ableitung, je nach Ableitungsnähe zur motorischen Endplatten.

Die Amplitude liegt im Schnitt bei 100-300 μ V, bei einer Dauer von 1-5 ms und einem Rhythmus von 13 Hz. Fibrillationspotentiale haben charakteristische Geräusche, die ähnlich dem Knacken von Eiern, oder dem Regentropfengeprassel auf einem Wellblech klingen⁵²⁴.

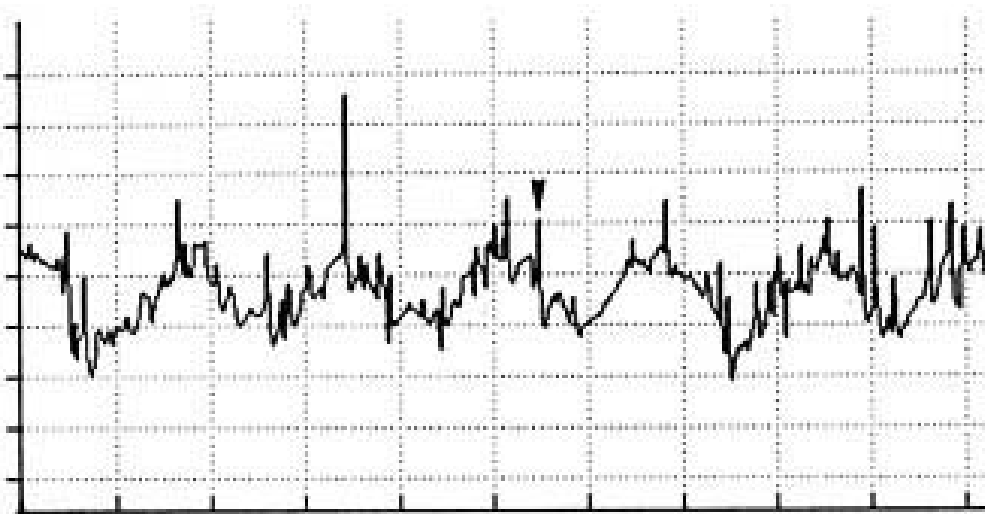


Abb. 3: Fibrillationspotentiale (FIP's) als Folge eines Verlustes an Nervenfasern im Nervus radialis. Quelle: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localisation, Diagnosis and Treatment, Vite C.H. (Ed.), International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2003, A3232.0203

2) Positive scharfe Wellen (PSW):

Diese treten frühestens 10 bis 20 Tagen nach einer Läsion auf. Es handelt sich um Spontanpotentiale, mit Amplituden von 50 μ V bis 4 μ V eine regelmäßige Frequenz, sowie ein dunkles Geräusch.

LITERATURÜBERSICHT

Sie sind meist monophasisch und gelten wie die FIP's als Denervationspotentiale. In einer vorhandenen Reinnervationsphase nimmt die Spontanaktivität ab. Dieses lässt sich schon beobachten, wenn noch keine Willküraktivität nachgewiesen werden kann^{115,524}

PSW's werden an Punkten abgeleitet, an denen die Erregungsüberleitung blockiert ist, sie sind aber allein auftretend nicht diagnostisch wertvoll, da sie auch in Begleitung von bestimmten Myopathien (z.B. Polymyositis) vorkommen können.

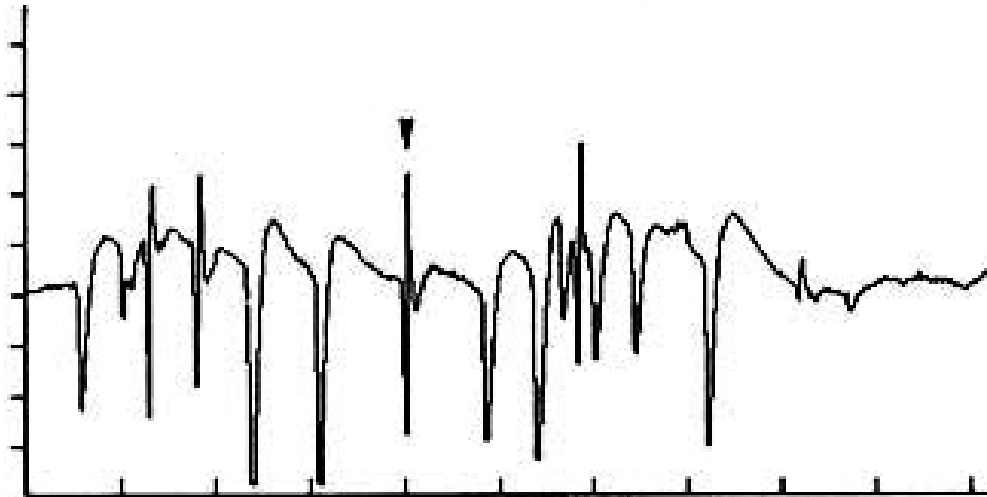


Abb. 4: PSW's gemischt mit FIP's

Quelle: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localisation, Diagnosis and Treatment, Vite C.H. (Ed.), International Veterinary Information Service, Ithaca NY (www.ivis.org), 2003, A3232.0203

3) Pseudomyotone Potentiale (PMP):

Sie treten meist bei Muskeldystrophien, Myositiden und metabolischen Myopathien (z.B. Cushing) auf. Sie werden seltener bei rein neurogenen Schädigungen beobachtet.

Es handelt sich um polyphasische Entladungen mit sich wiederholender Wellenform und einem typischen „Maschinengewehrgeräusch“. PMP haben eine Frequenz von 5 Hz-100 Hz. Ihre Amplituden liegen im Bereich von 50 μ V bis 1 μ V.

Bei den PMP's handelt es sich um spontane Entladungen, die von annähernd synchronisierten Muskelfasern abgefeuert werden⁵²⁴.

PMP's sind durch ein plötzliches Auftreten gekennzeichnet, das mit einer konstanten Feuerungsrate einhergeht. Diese bleibt meist nur kurze Zeit bestehen und endet abrupt.

4) Myotone Potentiale (MP):

Es handelt sich um unabhängige, repetitive Entladungen einzelner, verletzter Muskelfasern, die durch Entladungssalven mit charakteristischem „Sturzkampfbombergeräusch“ geprägt sind. Dieses Geräusch kommt durch die typische Zu- und Abnahme der Amplitude zustande. Die Frequenz liegt zwischen 20 Hz und 80 Hz. MP treten meist bei Myotonien (z.B. Myotonia congenita) auf.

Als Ursache für das Auftreten von MP's wird eine verminderte Chloridpermeabilität der Muskelmembran mit darauf folgender Depolarisation und Streuung der Aktionspotentiale diskutiert²⁷⁰.

5) Faszikulationen:

Sie treten auf, wenn die Nervenwurzel aufgrund einer Entzündung oder einer mechanischen Reizung geschädigt ist.

Oberflächliche Faszikulationen sind mit dem Auge sichtbar, wohingegen tiefe Faszikulationen, die weit häufiger auftreten, nur elektromyographisch erfassbar sind.

Der Entstehungsort von Faszikulationen ist bisher nicht endgültig geklärt. Die Ableitungen der Faszikulationen werden durch spontane, unwillkürliche Kontraktionen von Muskelfasern einer motorischen Einheit verursacht. Sie können in ihrer Art und Form sehr unterschiedlich sein und sind durch ein scharfes Knistern, welches nicht im Zusammenhang mit einer Anstrengung steht, gekennzeichnet⁵²⁴.

Beim Mensch werden EMG Ableitungen während einer willkürlichen Bewegung des Patienten bei unterschiedlichen Kontraktionsgraden aufgezeichnet³⁰⁷.

Dieses ist aufgrund der unumgänglichen Sedation des Tieres während der Untersuchung nicht durchführbar. Um Muskelkontraktionen am anästhesierten Tier zu provozieren können auch in der Anästhesie Reflexe ausgelöst werden. Außerdem besteht die Möglichkeit eine Ableitung von Potentialen im EMG darzustellen, während sich das Tier in der Aufwachphase befindet oder nach einer elektrischen Stimulation⁴⁹.

3.2.2. Einzelfaser-EMG

Bei der Einzelfaser-EMG-Aufzeichnung handelt es sich um eine derzeit in der Veterinärmedizin noch nicht häufig angewendete Methode. Hier wird mithilfe von speziellen Nadelelektroden die elektrische Aktivität einzelner Muskelfasern dargestellt. Nach einer Stimulation am Axon wird die Latenzzeit gemessen, die normalerweise eine geringe Variationsbreite aufweist. Diese wird auch als „Jitter“ bezeichnet. Mithilfe der Auswertung der Variationsbreite kann eine Abweichung von der physiologischen neuromuskulären Übertragung diagnostiziert werden. Eine weitere Variationsbreite ist ein Hinweis auf eine neuromuskuläre Übertragungsstörung. In der Humanmedizin ist ein Einzelfaser-EMG eine oft gewählte, sensitive Untersuchungsmethode zur Diagnostik von Myasthenia gravis^{8,115,194}.

3.2.3. Elektroneurographie (NLG)

Die Elektroneurographie beinhaltet dieselben Prinzipien der Signalverstärkung und der Anzeige der Ableitungen wie im EMG. Sie umfasst die Bestimmung der motorischen und sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit (NLG). Damit wird der Funktionszustand peripherer Nerven gemessen. In einzelnen Fällen können auch Kopfnerven beurteilt werden⁵²⁴. Die Information über den Funktionszustand der peripheren Nerven ist bei der Abklärung von traumatischen Nervenläsionen und bei Polyneuropathien unterschiedlicher Ätiologie wertvoll. Bei demyelinisierenden Prozessen ist die NLG stark vermindert, bei neuroaxonaler Degeneration normal bis leicht vermindert und bei myogenen Läsionen normal⁸⁷.

3.2.4. Motorische Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG)

Bei der Bestimmung der motorischen Nervenleitung handelt es sich um die in der Veterinärmedizin am häufigsten durchgeführte Untersuchung⁵²⁴.

Die Beurteilung umfasst die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit, der Amplitude, Dauer und Fläche des provozierten Muskelpotentials.

Das Muskelpotential setzt sich aus vielen motorischen Einheitspotentialen zusammen, die sich innerhalb der registrierenden Elektrode befinden. Das Prinzip ist, dass ein peripherer Nerv an 2 Stellen (proximal und distal) mit Rechteckimpulsen supramaximal gereizt wird und das

LITERATURÜBERSICHT

evozierte Potential von einem zugehörigen Muskel elektromyographisch abgeleitet und aufgezeichnet wird.

Das provozierte Muskelpotential setzt sich zusammen aus vielen motorischen Einheitspotentialen, die sich innerhalb der registrierenden Elektrode befinden. Man kann eine Unterteilung in M- und F-Wellen tätigen.

Bei der M-Welle handelt es sich um eine Summation von motorischen Einheitspotentialen, die durch orthodrome Reizleitung entstehen.

Die F-Wellen oder die späten Wellen des EMG's spiegeln die Aktivität in den Ventralwurzeln wieder. Sie sind die Antwort auf die antidrome Aktivierung des motorischen Neurons.

Die F-Welle ist bei Nervenwurzelerkrankungen (Polyradikuloneuritis) herabgesetzt, oder fehlt ganz.

Wenn nun der Nerv an zwei Seiten gleichzeitig stimuliert wird und die Distanz zwischen den zwei Seiten durch die Zeit geteilt wird, so kann man die motorische Nervenleitungsgeschwindigkeit (mNLG), in m/s ermitteln.

Das Verfahren beruht auf der Formel: **Geschwindigkeit = Weg : Zeit**

Daraus folgt:

$$\frac{\text{Distanz zwischen proximalem und distalem Reizpunkt (mm)}}{\text{Differenz der proximalen und distalen Latenzzeiten (ms)}} = \text{NLG (m/s)}$$

Die NLG sollte an einem gesunden Nerven nicht unter 50m/s liegen⁵²⁴.

Die mNLG ist verlangsamt bei segmentaler Demyelinisierung, axonaler Konstriktion und der Anwesenheit von Narbengewebe²⁹⁸. Sie ist ebenfalls herabgesetzt wenn die Erkrankung die Zellkerne der Neurone oder die Axone großen Durchmessers und schnell leitende Neurone betrifft.

LITERATURÜBERSICHT

Die selektive Reduktion der Nervenleitungsgeschwindigkeit entweder in den proximalen oder in den distalen Segmenten hilft die Läsion einer oder auch beiden Regionen zuzuordnen. Eine reduzierte Amplitude der Muskelantwort durch Elektrostimulation des Nerven, wird bei Störungen beobachtet, die eine Reduktion der Axonanzahl zur Folge haben, sowie bei Regeneration von Axonen und ausgedehnter segmentaler Demyelinisierung, bei Überleitungsblockade an den Neuromuskulären Endplatten oder bei einer ausgeprägten Muskelerkrankung.

3.2.5 Sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit (sNLG)

Die sensible Nervenleitgeschwindigkeit wird mithilfe eines Averagers zur elektronischen Mittelwertbestimmung von 16 - 64 Reizen ermittelt, da die Amplituden der sensiblen Potentiale sehr niedrig sind. Die sensible NLG (sNLG) errechnet sich direkt aus der Distanz der Reiz- und Ableitungspunkte und der Latenzzeit. Man verwendet die orthodrome und antidrome NLG-Bestimmung.

Die orthodrome sNLG wird durch distale Reizung über Ringelektroden an Fingern oder Zehen und proximale Ableitung vom Nervenstamm mittels Oberflächenelektroden an Hand- bzw. Fußgelenk gemessen.

Die antidrome sNLG wird entgegen der normalen Richtung durch proximale Reizung des Nervenstamms und distale Ableitung über Ringelektroden bestimmt.

Die sensiblen Potentiale können amplitudenreduziert sein oder fehlen³⁵⁰, während alle anderen Untersuchungen normale Ergebnisse zeigen⁹⁴.

4. Krankheitsbilder

4.1. Motoneuron-Erkrankungen beim Tier

Der Terminus Motoneuron-Erkrankung wird in der Veterinärmedizin dazu verwendet, um degenerative Erkrankungen des Alpha-, oder unteren motorischen Neurons zu beschreiben⁴⁰⁹.

Untere motorische Neurone haben ihren Zellkern im Ventralhorn der grauen Substanz des Rückenmarks oder in Kerngebieten des Stammhirns. Ihre Axone erstrecken sich von der Ventralwurzel zum peripheren Nerv und von dort aus über eine cholinerge (nicotinerge) neuromuskuläre Verbindung zum Zielmuskel.

Krankheiten welche die Motoneurone betreffen sind selten, aber in ihrem klinischen Verlauf sehr stark ausgeprägt und mit infauster Prognose. Es kommt zu einer Degeneration von neuronalen Zellkörpern. Die unteren motorischen Neurone sind weitaus häufiger betroffen als die oberen motorischen Neurone⁵⁴³. Zusätzlich kommt es zu einer Degeneration der zugehörigen Axone.

4.1.1. Spinale Muskelatrophie (SMA) beim Tier

Die Spinale Muskelatrophie (SMA) repräsentiert ein Spektrum uneinheitlicher Erkrankungen¹³⁸.

Spinale Muskelatrophien werden durch eine prämaturre Degeneration der Motoneurone im Ventralhorn des Rückenmarks und im Hirnstamm verursacht. Meist sind bei diesem Krankheitsbild Hunde betroffen, aber auch bei neugeborenen Kälbern aus Zuchtlinien des Braunviehs wurde dies beschrieben^{141,310,361,557}.

Es wurden multiple Formen der spinalen Muskelatrophie, mit unterschiedlicher klinischer Symptomatik und Ausprägung, bei einer Vielzahl von Hunderassen beschrieben. Die meisten dieser Störungen scheinen analog zur infantilen spinalen Muskelatrophie des Menschen zu sein. Äquivalente Krankheiten wie die im Erwachsenenalter des Menschen auftretende amyotrophische Lateralsklerose (ALS) sowie die Equine Motoneuron Krankheit des Pferdes sind nur selten bei Hund und Katze beschrieben worden¹³⁸.

LITERATURÜBERSICHT

Die adulte Form der spinalen Muskelatrophie wurde am Fallbeispiel dreier Katzen beschrieben⁵⁰⁶.

Die Pathogenese der SMA ist noch weitgehend unbekannt, aber es wird vermutet, dass es sich um eine Abiotrophie oder einen prämaternen Zelltod handelt. In den meisten Fällen handelt es sich um einen autosomal dominanten Erbgang. Betroffene Rassen sind: Brittany Spaniel, Englischer Pointer, Deutscher Schäferhund, Rottweiler, Schwedischer Lappland Hund, Deutsche Dogge, Cairn Terrier, Griffon Briquet Vendeén Hund, Saluki¹³⁸.

Bei der Katze wurde die SMA bei einer Gruppe von Maine Coons beschrieben²⁴¹.

Eine vorsichtige Diagnosestellung der spinalen Muskelatrophie basiert auf Signalement, Vorbericht und der klinischen Untersuchung. Außerdem kann sie anhand von elektrodiagnostischen Testverfahren sowie an Nerven- bzw. Muskelbiopaten gestellt werden.

Eine definitive Diagnose kann nur anhand von histopathologischen Untersuchungen des Hirnstamms, sowie des Rückenmarks gestellt werden.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine effektive Therapie für diese Gruppe von Erkrankungen. Die Prognose für die Mehrzahl der Patienten ist schlecht. Es gibt aber Untersuchungen, dass 4-Aminopyridin, ein Wirkstoff der sowohl die axonale Leitfähigkeit verbessern kann, als auch die Freisetzung von Acetylcholin an der neuromuskulären Endplatte erhöht, einen viel versprechenden Therapieansatz darstellt⁴³⁰.

4.1.2. Progressive Neuronopathie der Cairn Terrier

Diese auch als multisystemische chromatolytische neuronale Degeneration oder progressive Neuronopathie bekannte Erkrankung ist sowohl beim weiblichen als auch beim männlichen Cairn Terrier in Großbritannien, Australien sowie in Nordamerika beschrieben worden^{119,123,416}.

Die klinischen Symptome beginnen mit Schwäche in der Hinterhand. Diese ersten Symptome treten meist im Alter von ca. 4 Monaten auf. Die Krankheit ist progressiv fortschreitend. Es kommt im weiteren Krankheitsverlauf meist innerhalb der nächsten 2 Monate zu Ausfallserscheinungen wie Tetraparese, patellarer Hyporeflexie, generalisierter Hypermetrie und Kopftremor. Ein Hund entwickelte im Krankheitsverlauf kataplektische Anfälle, die auf eine Behandlung mit Imipramin ansprachen^{123,138}.

LITERATURÜBERSICHT

Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben einen Stillstand oder eine Reduktion in den Potentialen der Zervikalmuskulatur während eines Anfalles und eine Verschiebung der Amplituden im Elektroenzephalogramm (EEG) hin zu einer schnelleren aber niedrigeren Amplitudenaktivität¹¹⁸.

Histologisch auffällig ist eine Chromatolyse der Neuronen im Rückenmark¹⁶⁹. Es kommt zu einer zentralen und peripheren Chromatolyse in den Dorsal- und Ventralhörnern des Rückenmarks und des Hirnstamms¹⁶³. Chromatolytische Veränderungen wurden auch in den Ganglien des Kleinhirns, des autonomen Nervensystems sowie der myenterischen Ganglien beobachtet. Myelomalazie wurde symmetrisch in den Funiculi der weißen Substanz des Thorakolumbarmarks sowie in einem Fall in der Umgebung des Dorsalhorns beobachtet¹²³. In anderen Fällen kam es nur zu einer milden Wallerschen Degeneration in peripheren Nerven und in den Bahnen der weißen Substanz des Rückenmarks. Andere Fälle zeigten nur eine geringgradige Waller'sche Degeneration in den peripheren Nerven und in den Rückenmarksbahnen.

Die Pathogenese der Erkrankung ist weitgehend unbekannt. Es werden genetische sowie toxische Ursachen diskutiert¹⁶³.

4.1.3. Spinale Muskelatrophie des Brittany Spaniels

Die angeborene Form der spinalen Muskelatrophie¹⁰⁵ folgt beim Brittany Spaniel einem autosomal dominanten Erbgang^{103,104,335,466}.

Man unterscheidet eine akute-, eine intermediäre und eine chronische Verlaufsform¹⁶⁹.

Bei homozygoten Tieren verläuft die akute Form der Erkrankung des unteren motorischen Neurons (UMN) beschleunigt, wohingegen die heterozygoten Tiere entweder einen intermediären oder einen chronischen Verlauf der Krankheit zeigen⁴⁶⁶.

Bei der **akuten Form** entwickeln die erkrankten Welpen im Alter von vier bis sechs Wochen die ersten Krankheitssymptome. Im Fortschreiten der Erkrankung kommt es hierbei zu hochgradiger Muskelatrophie, Kopftremor, Tetraparese und schließlich im Verlauf von zwei bis vier Monaten zur Tetraplegie⁵³². Schreitet die Erkrankung weiter fort, kommt es zu einer Lähmung der Atemmuskulatur und der Muskulatur im Larynxbereich. Dieses führt zu

LITERATURÜBERSICHT

Dyspnoe, einer uneffektiven Thermoregulation sowie zu Schwierigkeiten bei der Nahrungsaufnahme und des Abschluckens der Nahrung.

Der klinische Verlauf der akuten Form der erblichen spinalen Muskelatrophie ist der spinalen Muskelatrophie (SMA Typ I) bei Kleinkindern sehr ähnlich, die auch als Werdnig-Hoffmann Krankheit bezeichnet wird⁵³².

Im Falle der intermediären und der chronischen Verlaufsform bricht die Erkrankung später aus und die Progression, die mit Muskelschwäche und Kümern einhergeht, nimmt einen langsameren Verlauf. Die proximale Muskulatur ist früher betroffen als die distal an den Extremitäten^{102,335}. Die Funktion der extraokulären Muskulatur und der Sphinktermuskulatur bleibt erhalten, obwohl die Zungenmuskulatur, die Kaumuskulatur und die Gesichtsmuskeln betroffen sind.

Die **intermediäre Form** der hereditären Muskelatrophie ist die am häufigsten vorkommende. Die Symptome treten im Alter von vier bis zwölf Monaten auf. Meist wird am Anfang der Erkrankung nur eine allgemeine Schwäche beobachtet.

Im weiteren Verlauf kommt es zu einer progressiven Muskelatrophie in den proximalen Anteilen der Hintergliedmaßen sowie der Paraspinalmuskulatur und der Interkostalmuskulatur. Die Muskelatrophie breitet sich dann rasch auf andere Muskelgruppen wie die proximale Muskulatur des Beckenbereichs und die Vordergliedmaßen aus^{335 409}. Die Hunde zeigen Anzeichen einer Nachhandschwäche, aber der Mangel an offensichtlichen neurologischen Defiziten im frühen Stadium macht eine korrekte Diagnosestellung schwierig. Eine weitere Progression der Erkrankung bezieht die distale Muskulatur der Gliedmaßen ein und führt somit zur Tetraparese. Versterben Patienten in diesem Stadium, ist dies üblicherweise die Folge von Schluckproblemen und Schwierigkeiten bei der Atmung³³⁵.

Schließlich kommt es im Alter von zwei bis drei Jahren dann zu einer ausgeprägten Tetraplegie. Die meisten Tiere werden im Alter von 6 bis sieben Jahren euthanasiert, die Überlebenszeit variiert jedoch von einem bis 13 Jahren.

Dieses Krankheitsbild ist der humanen juvenilen Form der spinalen Muskelatrophie sehr ähnlich, die als Kugelberg-Welander Syndrom bezeichnet wird^{102 335}.

LITERATURÜBERSICHT

Die **chronische Form** der spinalen Muskelatrophie des Brittany Spaniels ist die am seltensten vorkommende. Sie beginnt mit einer milden allgemeinen Schwäche, die erst bei adulten Tieren auftritt und nur langsam fortschreitet. In Anlehnung an die klinischen Untersuchungen treten die elektrophysiologischen Indizien für eine Denervation (Fibrillation, positive scharfe Wellen) zuerst in der proximalen Muskulatur auf³³⁵.

Histologisch kommt es bei allen drei Formen zu einer neuronalen Chromatolyse mit unterschiedlicher Ausprägung sowie zu einer Schwellung von Axonen der vorderen Körperregion, welche fehlerhaft geformte Neurofilamente enthalten. Solche Neurofilamente werden auch in den Zellkernen und den proximalen Dendriten von einigen Motoneuronen gefunden. Nerven, welche die proximalen Muskelgruppen innervieren, sind am häufigsten betroffen. Ebenfalls verändert sind die Motoneurone im Hirnstamm und des Rückenmarks. Bei der intermediären Verlaufsform sind neuronale Chromatolyse und Axonschwellung weniger ausgeprägt. Stattdessen kommt es zu einem Verlust von Motoneuronen als dominierende pathologische Veränderung¹⁶³.

Bei der elektrophysiologischen Auswertung betroffener Tiere sind die Nervenleitgeschwindigkeiten normal, aber denervierte Muskeln können auf dem EMG identifiziert werden.

Biopsien bestätigen die aufgrund von Denervation vorliegende Muskelatrophie. Diese ist am Anfang auf langsame Typ I Fasern beschränkt. Sorgfältige Untersuchungen der erkrankten Tiere haben gezeigt, dass das Versagen der motorischen Einheit das Resultat einer Störung in der synaptischen Übertragung an der neuromuskulären Endplatte ist, hervorgerufen durch einen reduzierten Endplattenstrom^{20,452}.

Die histopathologischen Veränderungen sind auf die motorischen Neurone des Rückenmarks, sowie des Hirnstammes beschränkt^{102,104}. In den betroffenen Neuronen kommt es zu Chromatolyse und zu Akkumulation abnorm ausgerichteter Neurofilamente in den Zellkörpern und in den proximalen Axonabschnitten. Diese Akkumulationen sind groß genug, um sie als sog. Sphäroide lichtmikroskopisch wahrzunehmen.

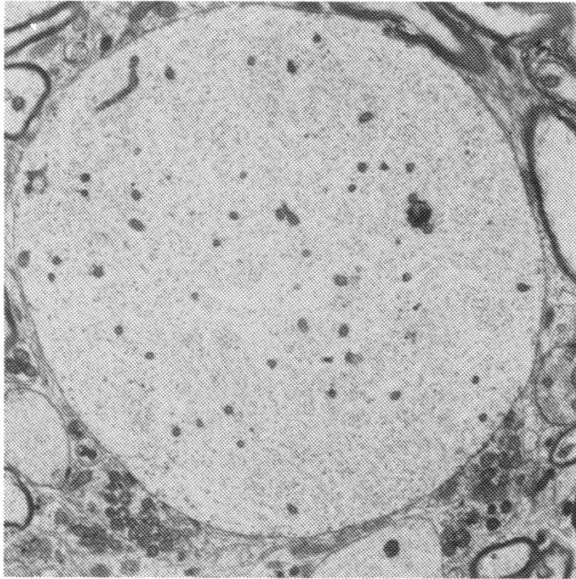


Abb. 5: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Axons mit einem stark ausgedehnten Internodium und mit Ansammlungen von fehlorientierten Neurofilamenten. Die Myelinscheide über dem ausgedehnten Internodium fehlt (X6300).

Quelle: Can J Vet Res 1990; 54: 77-82

Diese Abnormalitäten werden für den mangelnden langsamen axonalen Transport verantwortlich gemacht. Es kommt distal der sphäroiden Auftreibungen zu einer Reduktion der axonalen Diameter⁴⁰⁹.

Die zugrunde liegende Ursache der angeborenen spinalen Muskelatrophie ist bereits untersucht worden, bleibt jedoch schwer fassbar: Die Möglichkeit, dass der Pathomechanismus in einem Zusammenhang zu einer Mutation im SMN-Gen⁴³ sowie des SOD-1-Gens²⁰³ steht, wurde im Gegensatz zum Mensch ausgeschlossen.

Obwohl es einige Indikatoren für das Vorliegen eines oxidativen Stresses gibt (Veränderungen in den intrazellulären Konzentrationen an Vitamin E, der Zunahme von CU-Ionen), sind diese möglicherweise nur sekundär veränderte Parameter und nicht die Ursache der Erkrankung²⁰².

4.1.4. Fokale spinale Muskelatrophie des deutschen Schäferhundes

Ein asymmetrischer Verlust von Motoneuronen des spinalen Ventralhorns im Spinalmark ist bei zwei Deutschen Schäferhunden beschrieben worden¹²⁵.

Eine Schwäche in der Vorderhand wurde im Alter von zwölf bis vierzehn Tagen beobachtet. Als Folge kam es zu einer Muskelatrophie der Ober- und Unterarmmuskulatur, mit daraus

LITERATURÜBERSICHT

resultierender Valgusdeformation und Flexion der Karpalgelenke. Die Parese war im weiteren Verlauf fortschreitend, so dass es bei einem der Hunde zu einer Unfähigkeit, sich selbständig zu erheben, kam. Dieser Hund wurde aufgrund der Schwere der Symptomatik euthanasiert. Der andere Hund wurde erfolgreich mittels Tenotomie und Schienung des Karpus behandelt.

Bei der histologischen Untersuchung von Präparaten des euthanasierten Tieres zeigte sich eine asymmetrische Degeneration von somatischen Motoneuronen mit peripherer Chromatolyse. Diese Veränderungen beschränkten sich auf das Zervikalmark mit Waller'scher Degeneration peripherer Nerven in den Vordergliedmaßen und mit sekundärer Muskelatrophie.

Die Ätiologie der Erkrankung ist unbekannt. Eine genetische Ursache wird diskutiert, da dieses Krankheitsbild eine große Ähnlichkeit zu der fokalen spinalen Muskelatrophie des Menschen aufweist.

4.1.5. Erbliche progressive spinale Muskelatrophie des englischen Pointers

Eine progressive Neuropathie ist bei Englischen Pointern in Japan beschrieben worden^{261,262,268}.

Klinische Symptome von allgemeiner Schwäche begannen mit vier bis fünf Monaten und schritten in drei bis vier Monaten bis zur Tetraplegie und völligen Areflexie fort. Dysphonie und Faszikulationen waren allgemeine Merkmale der Erkrankung. Elektrophysiologisch entwickelten sich spontane Aktivitäten in den epaxialen Muskeln sowie in den proximalen und distalen Gliedmaßenmuskeln. Die Leitungsgeschwindigkeit der motorischen Nerven war herabgesetzt, wohingegen die Nervenleitung von sensorischen Nerven kaum verändert war²⁶².

Histologisch passten die Veränderungen in der Skelettmuskulatur zu der chronischen Denervierung. Periphere Nerven zeigten eine Waller'sche Degeneration. Die Zellen des Ventralhorns waren in ihrer Gesamtzahl normal, jedoch enthielten sie eine Anreicherung von lipidähnlichen Granula welche ultrastrukturell multilamelläre Strukturen beinhalteten. Diese waren sowohl konzentrisch, als auch parallel angeordnet. Diese membranösen Körperchen waren auf Zellen im Ventralhorn des Rückenmarkes sowie auf das hypoglossäre und auf das akzessorische Kerngebiet im Hirnstamm beschränkt.

LITERATURÜBERSICHT

Erbanalysen zeigten, dass diese Erkrankung über mehrere Generationen weitergetragen werden kann. Ein autosomal rezessiver Erbgang wird vermutet¹⁶³

Es ist möglich, dass es sich bei dieser Erkrankung um eine Variante einer Speicherkrankheit, nämlich der Hexosaminidase-A Defizienz handelt⁵³².

4.1.6. Die spinale Muskelatrophie der Rottweiler

Bei dieser Erkrankung handelt es sich um eine Erkrankung des unteren motorischen Neurons, sowohl bei männlichen, als auch bei weiblichen Tieren. Dazu sind Fallbeschreibungen aus den Vereinigten Staaten^{504,505} und aus Skandinavien⁴³⁸ bekannt.

Die klinischen Anzeichen beginnen im Alter von vier bis acht Wochen mit Regurgitieren sowie generalisierter Schwäche. Die spinalen Reflexe sind herabgesetzt und es entwickelt sich eine generalisierte Muskelatrophie und eine Steife der Hintergliedmaßen. Die Symptome schreiten extrem schnell fort und es kommt nach einigen Wochen zu Tetraplegie. Röntgenologisch wurde ein Megaösophagus diagnostiziert.

Die histologischen Veränderungen bestanden aus einer deutlichen Schwellung der Zellkerne sowie einer zentralen Chromatolyse vornehmlich in den großen Motoneuronen des gesamten Rückenmarkes. Chromatolytische Neurone wurden auch in den Kerngebieten der kranialen Kopfnerven festgestellt⁵⁰⁴.

Elektronenmikroskopisch zeigten sich außer den geschwollenen Zellkernen eine Zunahme der Neurofilamente und überdimensionale Golgi-Komplexe. In den peripheren Axonen konnten Stadien einer Waller'schen Degeneration beobachtet werden.

Eine genetische Ursache wird diskutiert¹⁶³.

4.1.7. Spinale Muskelatrophie bei der Katze

Eine juvenile Form der spinalen Muskelatrophie wurde an einer großen Gruppe von Hauskatzen beobachtet. Hierbei handelt es sich um einen autosomal rezessiven Erbgang²⁴¹
Betroffene Tiere zeigen Tremor sowie eine Schwäche und Atrophie der proximalen

LITERATURÜBERSICHT

Muskulatur. Diese Schwäche der Tiere ist im Alter von sieben bis acht Monaten offensichtlich, wobei weibliche Tiere weniger stark betroffen waren als männliche Tiere.

Die Resultate der EMG Auswertung sowie die mikroskopische Untersuchung von Muskel- und Nervenbiopsien stimmen mit dem klinischen Bild der Denervation überein.

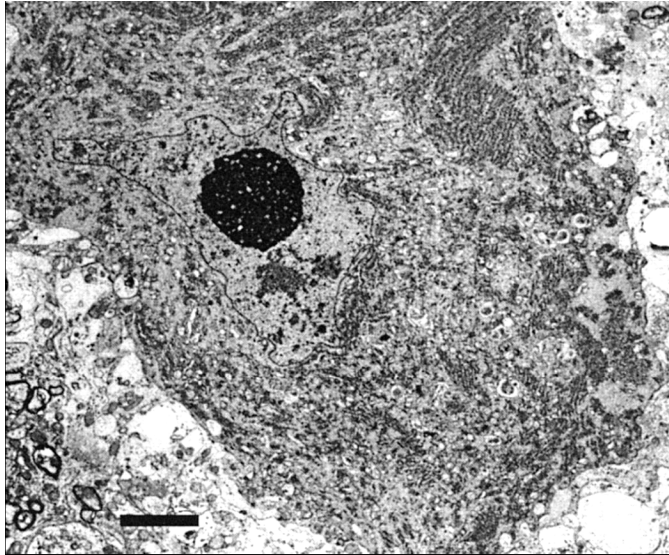


Abb. 6: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Perikaryons von einem Neuron des Ventralhorns einer 15 Wochen alten Katze, die klinische Anzeichen einer SMA entwickelte. Die histopathologischen Befunde zeigen eine unregelmäßige Kontur der Kernmembran, dilatierte Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum und eine hochgradig fragmentierte Nissl-Schollen.²⁴¹

Quelle: He, Q. *et al.* Inherited motor neuron disease in domestic cats: a model of spinal muscular atrophy. *Pediatr. Res* 57, 324-330 (2005).

Histopathologisch kam es bei den erkrankten Katzen zu einem dramatischen Verlust von Motoneuronen der Ventralhörner, zu einer Ausdünnung von Nervenwurzeln in allen Ebenen sowie zu einer Astrozytose in den betroffenen Bereichen, während die Dorsalhörner von der Astrozytose nicht betroffen waren.

Eine molekularpathologische Untersuchung schloss das SMN-Gen als Ursache für die Erkrankung aus. Es wurde eine Zucht aus der betroffenen Katzenpopulation aufgebaut, um diese spontane, erbliche Motoneuron Erkrankung weiterhin zu untersuchen.

Es gibt eine weitere Fallbeschreibung einer solchen Motoneuron Erkrankung bei einer jungen Katze⁵⁶⁶. Diese Katze wurde im Alter von zehn Wochen mit allgemeiner Schwäche vorgestellt, welche innerhalb weniger Wochen zur Tetraplegie fortschritt. Die Spinalreflexe fehlten und es kam zu einer massiven Atrophie der Gliedmaßenmuskulatur.

LITERATURÜBERSICHT

Bei der histopathologischen Untersuchung wurde eine Degeneration der spinalen Motoneurone festgestellt, die mit einer Akkumulation von Neurofilamenten einherging.

Es steht nicht fest, ob es sich bei diesem Einzeltier um eine erbliche oder um eine erworbene Form der SMA handelt.

4.1.8. Neuronale Abiotrophie des Schwedischen Lapphundes

Bei der neuronalen Abiotrophie handelt es sich um einen autosomal rezessiven Erbgang, der beim schwedischen Lapphund beschrieben wurde.^{470,471}

Die ersten klinischen Symptome traten im Alter von vier bis sechs Wochen auf, mit einer Schwäche entweder der Vorder- oder der Nachhand. Innerhalb von sieben bis vierzehn Tagen nach dem Auftreten der ersten Symptome zeigten die Tiere eine Tetraplegie mit herabgesetzten oder vollständig fehlenden Spinalreflexen. Die rapide fortschreitende Muskelatrophie war am deutlichsten im Bereich der distalen Gliedmaßenmuskulatur ausgeprägt.

Elektrophysiologisch wurden spontane Aktivitäten in der Muskulatur der Hintergliedmaßen nachgewiesen. Die Leitungsgeschwindigkeit der motorischen Nerven war herabgesetzt und die Antwort der erregten Muskeln war deutlich herabgesetzt.

Histologisch kam es zu einer neuronalen Degeneration mit Chromatolyse der Motoneuronen des Ventralhorns im gesamten Rückenmark sowie in den Spinalganglien. Purkinje'sche Neurone im Kleinhirn waren ebenfalls betroffen. Degenerierte Axone wurden im gesamten Hirnstamm gefunden, insbesondere in den Kerngebieten des Nervus trigeminus¹⁶³.

Es handelt sich um eine multisystemische neuronale Abiotropie^{409,510}. Die Krankheit wurde anfangs für eine der SMA Typ I beim Menschen analoge Erkrankung gehalten⁴⁷¹.

4.1.9. Motoneuron-Erkrankung des Griffon Briquet Vendéen Hundes

Zwei Wurfgeschwister einwickelten im Alter von sechs Wochen eine Paraparese. Initial waren die Extensoren der Hintergliedmaßen involviert, aber beim Fortschreiten der Erkrankung während der nächsten fünf Wochen kam es auch zur Tetraparese mit Kontraktur der Flexoren an den Vordergliedmaßen³⁴⁶.

Histopathologische Untersuchungen zeigten einen ausgeprägten Verlust von Motoneuronen im Ventralhorn des Rückenmarkes mit Waller'scher Degeneration der motorischen Spinalwurzeln und einer ausgeprägten Muskelatrophie. Einige Neurone hatten aufgrund der Akkumulation von Neurofilamenten geschwollene Perikaryen. Auch die Dorsalwurzeln von einigen Rückenmarkssegmenten beinhalteten einige degenerierte Axone. Demzufolge waren die pathologischen Veränderungen nicht komplett auf die unteren Motoneurone beschränkt⁴⁰⁹.

4.1.10. Motoneuron-Erkrankung beim Saluki

Ein neun Wochen alter weiblicher Saluki wurde mit einer progressiven Tetraparese und winkliger Deformation der Hintergliedmaßen vorgestellt²⁹³. Ein männliches Wurfgeschwister mit ähnlichen Symptomen wurde nicht untersucht. Bei der klinischen Untersuchung war das Tier extrem schwach. Es zeigte eine deutliche Muskelatrophie, eine intermittierende Ventroflexion des Nackens sowie einen feinen Kopftremor. Die Spinalreflexe und die bewusste Propriozeption waren normal.

Im EMG waren spontane Potenziale in den Axial- sowie den Gliedmaßenmuskeln zu sehen. Die Nervenleitungsgeschwindigkeiten waren normal. Jedoch zeigte sich die M-Amplitude in ihrer Ausprägung reduziert. Eine postmortale Untersuchung bestätigte das Vorhandensein einer diffusen Degeneration von Motoneuronen⁴⁰⁹.

4.1.11. Stockard's Paralyse

Bei der Stockard's Paralyse handelt es sich um die erste Motoneuron-Erkrankung, die beim Hund beschrieben wurde. Sie wurde nach ihrem Entdecker C.R. Stockard benannt, der sie 1936 bei Nachkommen einer Kreuzung aus Deutscher Dogge, Bernhardiner und Bluthund

LITERATURÜBERSICHT

beschrieb⁵³⁰. Die betroffenen Tiere entwickelten eine Paraparese innerhalb von 2 bis 3 Monaten. Die klinischen Symptome traten abrupt auf, verstärkten sich über eine kurze Periode und stagnierten dann. Die distale Gliedmaßenmuskulatur war vornehmlich betroffen⁴⁰⁹. Priapismus war weiteres klinisches Zeichen bei diesen Tieren.

Die pathologischen Veränderungen beinhalteten einen Verlust von Motoneuronen und präganglionären sympathischen Neuronen und eine reaktive Astrogliose. Es wurde eine Erbllichkeit mit der Beteiligung mindestens dreier dominanter Gene vermutet.

Die Erkrankung wurde seit dem Fallbericht von Stockard nicht mehr beobachtet.

4.2. Motoneuron-Erkrankungen des Menschen

4.2.1. Terminologie

Motoneuron-Erkrankungen sind meist früh auftretende Veränderungen der unteren motorischen Neurone und teilweise auch von Neuronen des Hirnstammes.

Die verschiedenen Formen der Spinalen Muskelatrophie und die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) gehören in den Komplex der Motoneuron-Erkrankungen.

In der Humanmedizin sind diese von großer Bedeutung. Sie stellen eine heterogene Gruppe von Erkrankungen mit fortschreitenden Lähmungen aufgrund einer Degeneration motorischer Neurone im Rückenmark dar.

Trotz der Variabilität der Erkrankungen und einer Vielzahl von Nomenklaturen kann man sie in zwei Hauptkategorien einteilen⁴³⁹.

Bei der ersten Kategorie handelt es sich um Motoneuropathien, die erst im Erwachsenenalter auftreten. Bei dieser Gruppe von Erkrankungen handelt es sich um Erkrankungen des oberen motorischen Neurons sowie des unteren motorischen Neurons. Hierzu gehört die am häufigsten auftretende Form der amyotrophischen Lateralsklerose (ALS).

Bei der zweiten Kategorie handelt es sich um die wiederum in 5 Untergruppen unterteilbaren Formen der Spinalen Muskelatrophie (SMA). Hier entfallen 80-90 % der Fälle auf die autosomal rezessiv vererbte proximale SMA des Kindes- und des Jugendalters.

4.2.2. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Die Amyotrophe Lateralsklerose, auch myotrophische Lateralsklerose oder „maladie de Charcot“ genannt, ist die häufigste degenerative Erkrankung des motorischen Reflexbogens bei Erwachsenen⁶⁷. Sie wurde erstmals 1869 von Charcot beschrieben. In den USA ist die ALS als "Lou Gehring's Disease" bekannt, benannt nach einem prominenten ALS-Patienten, den Baseballspieler Lou Gehring. Es handelt sich um eine meist rasch verlaufende unheilbare Erkrankung. Ihre Inzidenz beträgt 1,5-2 pro 100000 Einwohner und Jahr, mit leicht steigender Tendenz⁶⁷. In annähernd 80 % der Fälle tritt die Erkrankung zwischen dem 40.-70. Lebensjahr auf. Mit zunehmendem Alter nimmt die Inzidenz zu. Die untere beschriebene Altersgrenze für die Erstmanifestation ist 20 Jahre²¹⁶. Männer sind im Verhältnis 1,5 bis 2-mal häufiger betroffen als Frauen²⁷⁵. Etwa 95 % der Krankheitsfälle in Europa treten sporadisch auf und 5 % der Fälle folgen einem autosomal dominanten Erbgang⁵⁴⁰.

Bei der ALS degenerieren in erster Linie die Motoneurone. Dieses Absterben von Neuronen führt zu dem kombinierten Auftreten von peripheren schlaffen und zentralen spastischen Lähmungen²¹⁸. Die ALS wird anhand der Erstsymptomatik in zwei Formen unterteilt.

Beginnen die Beschwerden in der Sprech-, Schluck-, Gesichts- oder Atemmuskulatur, spricht man von der **bulbären Form** der ALS. Sind anfänglich die Muskeln der Gliedmaßen betroffen, wird das als **extremitätenbetonte Verlaufsform** der ALS bezeichnet.

Nur sehr selten kommt es im Krankheitsverlauf, zusätzlich zu den motorischen Ausfällen, zu einem dementiellen Abbau bei den Patienten²¹⁸.

Im Frühstadium werden Muskelschwäche, Gewichtsverlust, Muskelkrämpfe, Parästhesien und unwillkürliche Faszikulationen der Muskulatur beobachtet. Die initial meist fokalen Atrophien können, mit Ausnahme der äußeren Augenmuskeln und der Sphinkteren von Blase und Mastdarm, alle quergestreiften Muskeln betreffen. Durch die abnehmende Innervation kommt es zu einem sichtbaren neurogenen, verlaufsabhängigen Schwinden der quergestreiften Muskulatur in den Extremitäten, dem Rumpf, dem Nacken sowie der Gesichts-, Sprech-, Kau-, Schluck- und Atemmuskulatur. Die Ausbreitungsrichtung dieser Symptome erfolgt meist von distal nach proximal.

LITERATURÜBERSICHT

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung kommt es zu einer Ausbreitung der Paresen auf alle Muskelgruppen mit rascher, remissionsloser Progredienz bis zur Tetraplegie. Durch die Affektion des Zervikal- und Brustmarks entsteht neben der Unfähigkeit den Kopf zu halten, eine zunehmende Schwäche der Zwerchfell- und Atemmuskulatur. Da die höheren Hirnleistungen und die sensorischen Systeme nur sehr selten betroffen sind²¹⁸, kann es bei einer ALS im Extremfall, beim Betroffenen sein aller Willkürmuskeln des Patienten, zu einer Art Locked-in-Syndrom führen²⁴⁰. Der Patient ist in diesem Stadium nicht mehr in der Lage, sich bei erhaltenem Bewusstsein und intellektueller Leistungsfähigkeit sprachlich oder durch Bewegungen spontan verständlich zu machen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt 3,3 Jahre bei der extremitätenbetonten Variante und bei Patienten mit einer anfänglich bulbären Symptomatik oder einer Mitbeteiligung der Atemmuskulatur 2-2,5 Jahre²⁷⁸. Ca. 20 % der Erkrankten überleben 5 Jahre und etwa 10 % zehn Jahre und länger^{381 278}.

Die Todesursache ist in den meisten Fällen die zunehmende Schwäche der Atemmuskulatur, die in eine totale Zwerchfellparese mündet, sowie eine bulbärparalytische Symptomatik einschließlich von aspirationspneumonischen Folgen⁵⁹⁸.

Faszikulationen werden als ein Leitsymptom bei ALS gewertet und liegen bei 65-73 % der Patienten vor²¹⁸. Auch bei gesunden Personen gibt es Faszikulationen, sie treten bei ALS-Patienten jedoch disseminiert und an verschiedenen Muskelabschnitten auf, während benigne Faszikulationen gleiche Faszikel bevorzugen und die Patienten keine zusätzlichen EMG-Veränderungen aufweisen. Kennzeichnend für die elektromyographischen Befunde bei ALS ist das Nebeneinander von Denervierung und Regeneration in mehreren, unterschiedlich innervierten Muskeln. Es findet sich meist eine pathologische Spontanaktivität in Form von positiven Wellen und Fibrillationen, pseudomyotonen Salven bzw. komplexen repetitiven Entladungen und Faszikulationen¹³⁶. Die Potentiale motorischer Einheiten zeigen meist eine verlängerte Dauer, hohe Amplituden und häufig polyphasische Konfigurationen. Die EMG Befunde bei der ALS sind oft unspezifisch und abhängig vom Stadium der Erkrankung.

LITERATURÜBERSICHT

Die Elektroneurographie ist bei der ALS eine wichtige Untersuchungsmethode um andere Erkrankungen mit ähnlicher Klinik von ihr abzugrenzen. Die mNLG liegen bei der ALS im Normbereich, meist in der Nähe der unteren Normgrenze. Die sensiblen NLG's können gelegentlich verlangsamt sein¹³⁶.

Die Ätiologie der ALS ist bis heute weitgehend unbekannt. Es handelt sich um eine multifaktorielle Erkrankung, die sich aus den Faktoren Genetik, Alter und Umwelt zusammensetzt⁶⁷. Es wird eine ganze Reihe von Ursachen für die ALS diskutiert. Diese sind u.a. eine Autoimmunproblematik^{7,491}, eine exzitatorisch über Glutamat vermittelte Pathogenese²⁴⁴, ein via oxidativem Stress ausgelöster Mechanismus²⁵, eine Infektion mit Bornaviren⁴⁴² und eine genetisch familiärer Hintergrund^{69,443}. 90-95 % der ALS Fälle treten sporadisch auf und nur 5-10% sind familiär und genetisch bedingt.

Bei 20 % der Patienten mit erblicher ALS liegt eine Mutation auf dem Gen vor, welches die CU-Zn Superoxiddismutase (SOD-1) kodiert^{443,460,510}. Dieses Enzym katalysiert die Umwandlung von freien Sauerstoffradikalen zu Wasserstoffperoxyd und Sauerstoff. Dadurch bewirkt es einen Schutzmechanismus gegen den potentiellen Schaden freier Radikale. Ist die Kodierung für SOD-1 durch den Gendefekt aufgehoben, kommt es zu einer Schädigung der Neurone und zu deren Untergang.

Es gibt eine Vielzahl an Studien zur Behandlung der ALS. Über 50 Substanzen wurden bisher in kontrollierten Studien untersucht³⁷⁴, leider ohne therapeutischen Erfolg. Die Anwendung von Riluzol hat in einer plazebokontrollierten Studie die Lebenserwartung der Patienten nur um ca. 3 Monate verlängert^{32,319,359,458}. Bei Riluzol handelt es sich um einen Glutamatantagonisten mit komplexem Wirkmechanismus¹⁴². Es ist das bisher einzige zugelassene Medikament zur Behandlung der ALS.

Aufgrund des Fehlens einer effektiven Medikation zur Behandlung und Heilung der ALS beschränkt sich die Behandlung zu Zeit leider auf eine palliative, lindernde Therapie⁴⁷, hierzu gehört insbesondere die Physiotherapie sowie eine adäquate Schmerztherapie⁴⁹⁷.

4.2.3. Spinale Muskelatrophie des Menschen

In diese Gruppe gehören die Formen der infantilen und juvenilen spinomuskulären Atrophie (SMA), auch bekannt als spinale Muskelatrophie. Die spinale Muskelatrophie ist auf eine Vorderhornzelldegeneration zurückzuführen.

Neben hereditären Verlaufsformen des Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalters (Typ Werdnig-Hoffmann, intermediärer Typ, Typ Kugelberg-Welander, adulter Typ) gibt es sporadische Formen, die sich im Erwachsenenalter mit atrophischen Paresen der Hände (Typ Duchenne-Aran), des Schultergürtels (Typ Vulpian-Bernhardt=skapulohumeraler Typ) oder der Unterschenkel (Peronealtyp) manifestieren³⁴⁹.

Man unterscheidet insgesamt 5 Typen der SMA, wobei die Typen I-III und der Typ V aufgrund ihrer Häufigkeit eine hohe Bedeutung besitzen:

SMA Typ I (synonym: schwere infantile SMA, Typ Werdnig-Hoffmann). Beginn im frühen Säuglingsalter. Bei dieser Form wird die freie Sitzfähigkeit nicht erreicht. Die Beteiligung der Interkostalmuskeln führt zum Bild der paradoxen Atmung mit inspiratorischer Einziehung des Brustkorbs und Ausbildung eines Glockenthorax. Im weiteren Krankheitsverlauf kommt es zu respiratorischen Problemen und Ernährungsschwierigkeiten. Die Prognose korreliert mit dem Erkrankungsbeginn und ist als einheitlich schlecht einzustufen, wenn der Beginn in den ersten drei Lebensmonaten festgelegt werden kann^{110,615}. Als Maximalform finden sich genetisch gesicherte Fälle mit primärer Ateminsuffizienz und neonataler Asphyxie. Patienten versterben häufig schon im 1.Lebensjahr.

Bei der **SMA Typ II** (synonym: intermediäre SMA, chronic childhood SMA) handelt es sich um eine Intermediärform. Der Krankheitsausbruch unterscheidet sich oft nicht von dem der SMA I. Ca. 30-40 % der Patienten erkranken ebenfalls vor dem 6. Lebensmonat. Durch unterschiedlich lange Stillstandphasen beträgt die Lebensdauer der Patienten oftmals mehrere Jahrzehnte. Die Patienten erreichen eine Sitzfähigkeit, jedoch keine Gehfähigkeit. Eine häufige Komplikation im Krankheitsverlauf stellt die Ausbildung einer Kyphoskoliose dar, deren adäquate Behandlung einen wesentlichen Einfluss auf die respiratorische Kapazität und somit auf die Lebensqualität der Patienten hat.

Bei der **SMA Typ III** (synonym: juvenile SMA) handelt es sich um das Kugelberg-Welander Syndrom. Klinische Symptome treten erst mit Vollendung des ersten Lebensjahres auf. Es

LITERATURÜBERSICHT

handelt sich hierbei um einen eher „milden“ Typ der SMA. Die Krankheit manifestiert sich oftmals erst im Zeitraum zwischen dem 1. und dem 30. Lebensjahr. Eine freie Gehfähigkeit der Patienten wird erreicht. Eine Einschränkung der Lebenserwartung der Patienten besteht kaum. Der Verlauf der Erkrankung ist gekennzeichnet von langen Stillstandsphasen.

Es gibt noch einen **SMA Typ IV** (adulte SMA), der jedoch zahlenmäßig nur eine geringe Bedeutung hat. Fälle des Typ IV treten erst nach dem 30. Lebensjahr auf. Die Gehfähigkeit bleibt meist sehr lange erhalten und die Lebenserwartung der Patienten ist nicht reduziert⁵⁸³. Die charakteristischen neuropathologischen Veränderungen aller Typen der SMA zum Zeitpunkt der Diagnose sind eine verminderte Anzahl von spinalen unteren motorischen Neuronen sowie eine durch Denervation bedingte Muskelatrophie der Skelettmuskulatur^{110,495,604}.

Die Diagnostik der SMA basiert auf dem typischen klinischen Bild, elektrophysiologischen Zeichen der akuten oder chronischen Denervierung und muskelbiptischen Befunden. In chronischen Fällen kommt es zu einer gruppierten Atrophie von Typ-I- und Typ II-Fasern.

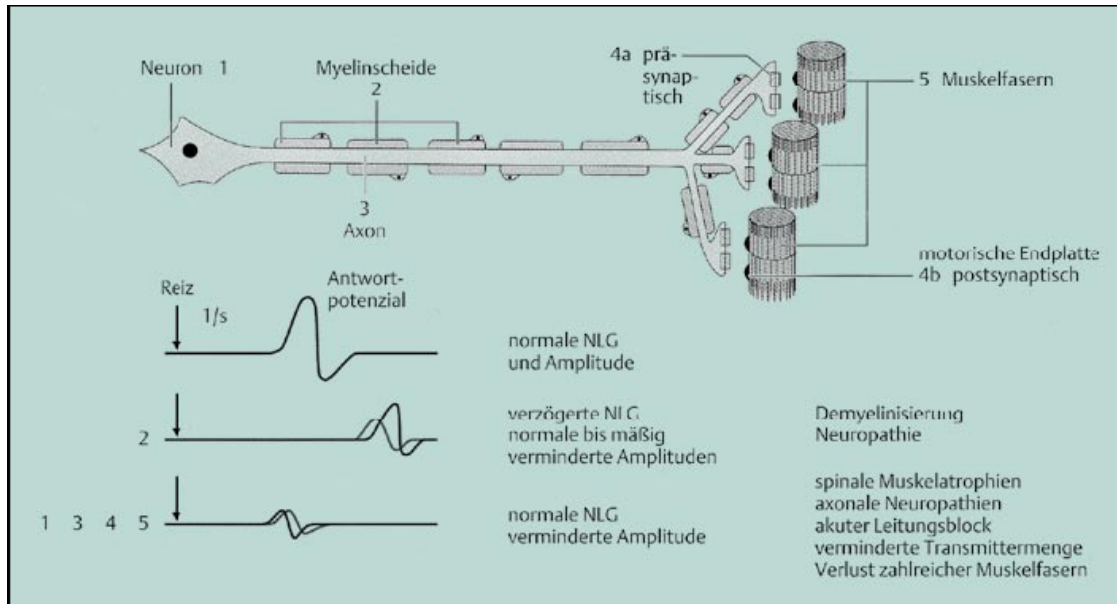


Abb. 7: Die Bestimmung der mNLG⁴⁷⁸

Quelle: Schara, U. & Mortier, W. [Neuromuscular diseases (NME). I. Spinal muscular atrophy, peripheral nerve diseases, congenital myasthenia gravis]. *Nervenarzt* 75, 1231-1245 (2004).

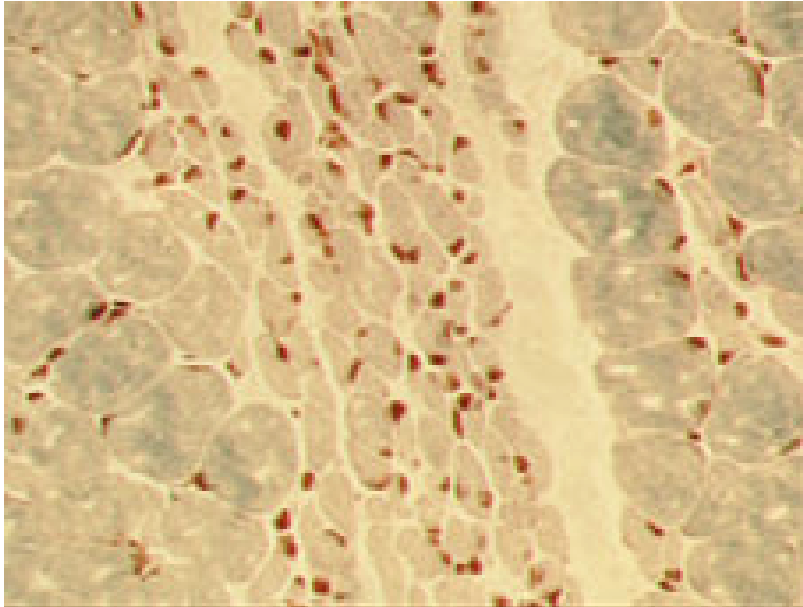


Abb. 8: Muskelbiopsie bei chronischer SMA, Trichom Färbung, Neurogenes Muster mit Gruppen atropher und hypertropher Fasern.

Quelle: Management of Neuromuscular Diseases, Deutsche Ges. für Muskelkranke e.V. ,Letter Nr. 31

Die SMA (Typ I bis III) wird autosomal rezessiv vererbt und die betroffene Gensequenz konnte der Region des Chromosoms 5q12-q13 zugeordnet werden^{417,543}. Dieses sog. „survival motor neuron gene“ (SMN-Gen) wurde 1995 identifiziert³²⁷. Auf diesem Gen kommt es bei Erkrankten zu Mutationen. Es wird als SMN (1 und 2) bezeichnet und kodiert ein Protein, welches als „survival of motor neuron“ (SMN) Protein bezeichnet wird⁴⁰⁸. Die Pathogenese der Form IV ist derzeit noch weitestgehend unbekannt. Alle Formen der SMA treten mit einer Häufigkeit beim Menschen von 1:6000 auf.

Eine Heilung der SMA ist bis heute nicht möglich. Einen großen Stellenwert in der Therapie der SMA nimmt die symptomatische, rehabilitative Therapie ein. Eine medikamentöse Therapie der SMA hat sich bis jetzt leider als wenig wirksam erwiesen. Gegenwärtig steht mangels wissenschaftlicher Belege für die Wirksamkeit kein adäquates Medikament zur Behandlung der SMA zur Verfügung.

Es werden jedoch einige Behandlungsprinzipien diskutiert. Kreatinmonohydrat kann bei Patienten mit noch gut erhaltener Muskelfunktion zu einer Kraftsteigerung um 5–15 % führen⁵⁸³. Gabapentin, eine Substanz, die zur ALS Therapie mit mäßigem Erfolg eingesetzt wird, zeigte in Studien bei Kindern mit SMA keine Wirksamkeit³⁷¹. Eine weitere Studie zeigte zwar eine sehr variable Kraftzunahme, aber keinen funktionellen Gewinn³⁶⁴. Clenbuterol und Albuterol zeigten eine geringe Wirksamkeit durch eine muskuläre Hypertrophie³⁰⁰. Durch tägliche mehrstündige Infusionsbehandlungen mit Thyrotropin konnte

LITERATURÜBERSICHT

in einer Pilotstudie der Zustand behandelter Kinder im Vergleich zum Placebo gebessert werden⁵⁵⁹.

Im Mausmodell der SMA konnte die Bildung von SMN-Protein durch die Behandlung mit Natriumbutyrat gesteigert werden, entsprechend milder fielen die klinischen Symptome aus⁸⁴. Ähnliche Ergebnisse konnten mit Valproinsäure in menschlichen Zellsystemen reproduziert werden^{65,533}.

Bei der **SMA Typ V** handelt es sich um eine im Erwachsenenalter auftretende, autosomal rezessiv vererbte spinale Muskelatrophie, die auch als Kennedy Disease oder Spinobulbäre Muskelatrophie (SBMA) bekannt ist. Sie wurde erstmals 1968 von dem Neuropathologen W.R. Kennedy²⁹¹ beschrieben.

Die SBMA ist mit einer Inzidenz von 1 zu 50.000 die häufigste spinale Muskelatrophie im Erwachsenenalter³¹⁸. Die Erkrankung manifestiert sich mit breiter Streuung zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr^{65,84}.

Klinische Symptome sind eine langsam zunehmende proximal betonte Muskelschwäche und -atrophie, bulbäre Symptome in Form von Dysarthrie und Dysphagie, ubiquitäre Faszikulationen sowie häufig ein posturaler Tremor. Im Anfangsstadium der Erkrankung ist eine Abgrenzung zu anderen neuromuskulären Erkrankungen, insbesondere der ALS, oft nicht möglich. Häufig gibt erst eine genetische Untersuchung Aufschluss.

1991 wurde eine Expansion eines Trinukleotid-Polymorphismus im Gen des Androgenrezeptors entdeckt, welcher eine „loss-of-function-Mutation“ darstellt und aufgrund dessen es zu einer Androgen-Insensitivität kommt³¹⁸. Aufgrund der Insensitivität kommt es bei ca. 50 % der Patienten zu einer Gynäkomastie sowie zur Infertilität. Neben den im Vordergrund stehenden pathologischen Befunden am motorischen Nervensystem kann die Erkrankung auch elektrophysiologisch nachweisbare Auffälligkeiten der sensiblen Nervenleitung aufgrund einer Mitbeteiligung der Spinalganglien beinhalten. Manifeste Bulbärsymptome in Form von Dysphagie und Dysarthrie mit begleitender Zungenatrophie treten üblicherweise erst 10 bis 20 Jahre nach Beginn der Erkrankung auf. Die Gehfähigkeit bleibt in der Regel bis über das 60. Lebensjahr erhalten^{229,315}. Elektromyographisch finden sich bei 100 % der Patienten Zeichen akuter Denervierung mit pathologischer Spontanaktivität und chronisch neurogenen Umbauvorgängen^{171,315}.

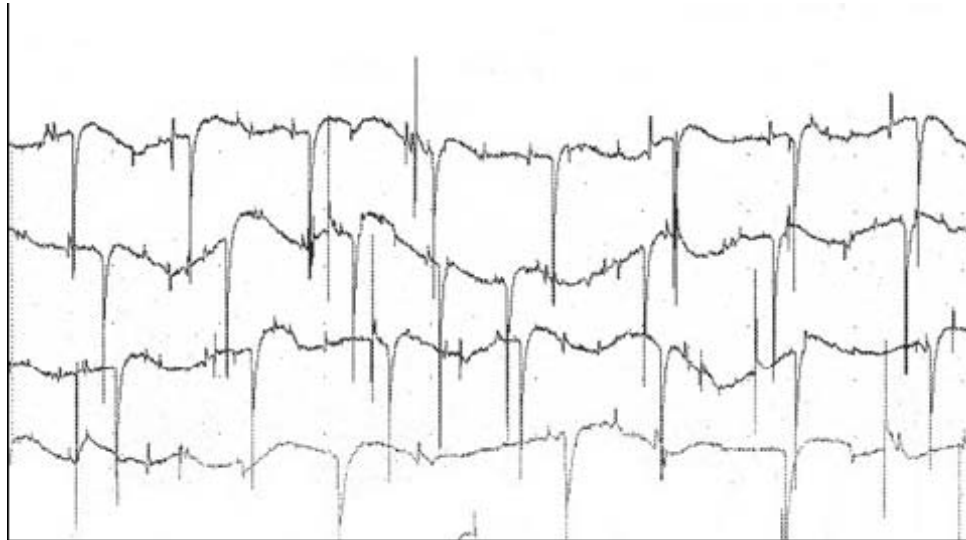


Abb. 9: Pathologische Spontanaktivität (positive scharfe Wellen, Fibrillationspotentiale) im EMG eines Patienten mit Kennedy-Syndrom.

Quelle: Management of Neuromuscular Diseases, Letter 27, Petri, S., Bufler, J., Aventis

In der Zellkultur konnten direkte trophische Effekte von Androgenen auf die Motoneurone, sowie ein hemmender Einfluss auf die Apoptoseinduktion durch den mutierten Androgenrezeptor nachgewiesen werden^{66,129,167,199}. Einzelfallberichte sowie eine klinische Studie³⁶³ beschreiben eine Zunahme der Muskelkraft unter Androgengabe bei einem Teil der behandelten Patienten^{129,199}. Zum jetzigen Zeitpunkt lässt sich aber aufgrund der geringen Datenmenge keine generelle Aussage zur Indikation und Gabe von Androgenen als Therapie der SBMA treffen.

Im Gegensatz dazu kamen Greenland et al., basierend auf den Ergebnissen von Tierversuchen und Experimenten an Zellkulturen, zu der Hypothese, dass ein erhöhter Androgenspiegel die Degeneration von Motoneuronen auslösen kann und dass niedrigere Androgenlevel protektiv wirken²⁰⁵. Dieser Effekt kann laut Greenland et al. die molekulare Grundlage dafür sein, dass die SBMA bei heterozygoten und homozygoten Trägerinnen der Erkrankung nicht oder nur in einem subklinischen Verlauf auftritt. Basierend auf ihren Untersuchungen kommen Greenland et al. zu dem Ergebnis, dass eine mögliche Behandlung der SBMA in der operativen Kastration erkrankter Männer oder in der Gabe von GnRH-Antagonisten bestehen kann.

Eine kausale Therapie der Erkrankung existiert jedoch heute noch nicht. Eine Hoffnung für die Zukunft liegt in der gentherapeutischen Behandlung der SBMA. Derzeit ist die physiotherapeutische Behandlung das Mittel der Wahl, um den Behinderungsgrad der Patienten möglichst lange gering zu halten.

4.3. Zentral-peripher-distale Axonopathien

Zentral-peripher-distale Axonopathien sind durch das Auftreten von axonaler Degeneration in Leitungsbahnen des ZNS und des PNS⁹⁶ gekennzeichnet.

4.3.1. Canine Riesenaxon-Neuropathie des Deutschen Schäferhundes (CRN)⁹⁶

Diese Erkrankung des Deutschen Schäferhundes wurde erstmalig 1977 beschrieben¹⁴⁹. Die Erkrankung trat nach dem Paaren zweier nah verwandter Elterntiere auf. Die Pathogenese ist bislang unbekannt, es wird jedoch ein Defekt im axonalen Transportsystem vermutet¹⁴⁸. Klinische Symptome wurden bei Hunden im Alter zwischen 14 und 16 Monaten beobachtet. Die Tiere zeigten eine plantigrade Haltung der Hintergliedmaßen sowie eine progressive Paraparese und Ataxie. Propriozeptive Defizite in der Hinterhand waren ausgeprägt. Die Beckengliedmaßen waren auffallend hypotonisch und es entwickelte sich eine Muskelatrophie unterhalb des Kniegelenks. Die spinalen Reflexe fehlten. Die sensorische Wahrnehmung war in den Hintergliedmaßen im Vergleich zu den Vordergliedmaßen herabgesetzt. Später auftretende Symptome beinhalteten Megaösophagus, fäkale Inkontinenz und laryngeale Dysfunktion. Die Gangstörungen schritten innerhalb des Alters von 20 bis 24 Monaten bis zur Tetraparese fort. Ein physisches Merkmal bei manchen Hunden war ein lockiges Haarkleid, welches ebenfalls bei der Riesenaxon Neuropathie bei Kindern beobachtet wird¹⁴⁸.

Die betroffenen Tiere wurden üblicherweise im Alter von 20 bis 24 Monaten euthanasiert.

Elektrophysiologische Verlaufsuntersuchungen wurden in einer Studie von Duncan und Griffith in monatlichen Abständen bei einem Wurf mit 11 erkrankten und gesunden Tieren durchgeführt¹⁵¹.

Im EMG waren spontane Aktivitäten der Muskeln distal des Kniegelenks und des Ellenbogengelenks deutlich. Induzierte Aktionspotenziale von motorischen Einheiten des Nervus ischiadicus und des Nervus tibialis zeigten ein progressives Abnehmen der Amplitude und Streuung.

Die Nervenleitgeschwindigkeit (mNLG) war leicht herabgesetzt. Die Schädigungen bei dieser degenerativen Krankheit sind sowohl im peripheren Nervensystem (PNS) als auch im zentralen Nervensystem (ZNS) lokalisiert¹⁴⁸:

LITERATURÜBERSICHT

Bei der lichtmikroskopischen Untersuchung stellten sich die betroffenen Nerven als große myelinisierte und unmyelinisierte Axone mit Zunahme der Kaliberstärke dar. Außerdem traten demyelinisierte Axone auf^{149,150}. Diese Veränderungen waren in den intramuskulären Ästen der Nerven besonders ausgeprägt, hauptsächlich im Nervus tibialis zwischen Hacke und Tarsus, jedoch nicht im proximalen Anteil des Nervus ischiadicus. Reizleitungsuntersuchungen an Nervenfasern zeigten, dass Riesenaxonschwellungen paranodal und asymmetrisch ausgeprägt waren. Eine komplette axonale Degeneration war trotz der ausgeprägten Demyelinisierung selten.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten im Axoplasma der betroffenen Fasern dicht gepackte Neurofilamente mit wenig Organellen¹⁵⁰. Eine entsprechende Akkumulation von Mikrofilamenten war auch in den Schwann'schen Zellen anzutreffen. Weiterhin sind bei der Caninen Riesenzelldegeneration pathologische Veränderungen ebenfalls im ZNS sowie auch im Rückenmark, vor allem in den distalen Regionen der langen sensorischen und motorischen Bahnen, beschrieben^{206,208}. Weiterhin war eine Akkumulation von Organellen in den ZNS-Axonon stärker ausgeprägt als im PNS. Diese bestanden aus degenerierten Mitochondrien, membranösen Körpern sowie Glykogenkörperchen⁵⁴⁴.

Die Canine Riesenaxon Neuropathie ähnelt daher der entsprechenden Neuropathie des Menschen, die durch die Exposition mit 2,5-Hexanedion auslösbar ist.

Die CRN unterscheidet sich jedoch in der Morphometrie der Neurofilamente gegenüber der RAN. Es wird angenommen, dass dem Krankheitsbild des Hundes ein anderer Mechanismus als Ursache für die Akkumulation von Neurofilamenten zugrundeliegt³⁰¹.

Die Pathogenese der CRN ist unbekannt. Es wird ein Defekt im langsamen axonalen Transport mit Auswirkung auf eine große Bandbreite an Intermediärfilamenten⁵⁵ oder eine veränderte Neurofilamentanordnung vermutet^{148,301}.

Die Riesenzell Neuropathie tritt insbesondere nach der Paarung blutsverwandter Paare, die phänotypisch unauffällig sind, auf. Die Untersuchungen von Duncan und Griffith aus dem Jahr 1981 kamen zur Schlussfolgerung, dass es sich bei der Riesenaxon Neuropathie um einen autosomal rezessiven Erbgang handelt¹⁵¹.

Aufgrund der raschen Progression der Erkrankung, in dessen Folge es auch zu einem Megaösophagus kommt, der häufig zu einer Aspirationspneumonie führt, ist die Prognose als schlecht anzusehen⁹⁶.

4.3.2. Riesenaxon-Neuropathie des Menschen

Erstmals 1972 von Berg et al.³³ und Asbury et al.⁹ bei einem 6-jährigen Mädchen mit auffällig gekräuseltem Haar beschrieben^{9,33}.

Die Riesenaxonneuropathie (RAN) hat ihren Namen infolge der starken Anschwellung der distalen Axonen verbunden mit der Akkumulation von Neurofilamenten bekommen.

Es handelt sich um eine seltene autosomal-rezessiv vererbte Krankheit³⁴⁸, die in der Regel vor dem 3. Lebensjahr, selten zwischen dem 3. und 7. Lebensjahr beginnt. Der verantwortliche Gendefekt konnte dem Chromosom 16q24.1 zugeordnet werden^{29,173}.

Die Symptome weisen auf eine sensomotorische Neuropathie hin. Die Kinder lernen verspätet gehen und entwickeln eine distal betonte Muskelschwäche mit muskulärer Hypotonie und Hyporeflexie, während Faszikulationen meist fehlen. Häufig treten Störungen der Tiefensensibilität auf. Als Zeichen einer Multisystemerkrankung treten Krampfanfälle, zerebelläre Symptome, Hirnnervenausfälle, Pyramidenbahnzeichen und Störungen des autonomen Nervensystems auf. Im Spätstadium entwickeln die Patienten nicht selten eine mentale Retardierung⁶¹⁰.

Die Patienten sind gewöhnlich schon vor dem 20. Lebensjahr an den Rollstuhl gefesselt und sterben zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr⁴¹⁴.

Eine adäquate lebensverlängernde Therapie existiert zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Nicht alle Patienten mit RAN haben lockiges oder gewundenes Haar, dennoch handelt es sich hierbei um ein sehr häufiges Merkmal bei Erkrankten aufgrund einer Keratinstörung^{555,608}.

Der RAN liegt eine generalisierte Störung des Intermediärfilament Metabolismus zugrunde, die in peripheren Nerven zur Filamentakkumulation und zur Bildung der diagnostisch wegweisenden Riesenaxone führt. Bei Patienten mit RAN sind die 3 Komponenten der Neurofilamente (NF68, NF160, NF200) in ihrer Quantität verändert. Die 68-kD-Neurofilamenteinheit ist vermehrt vorhanden, während die anderen Neurofilamenteinheiten teilweise geringer vorhanden sind. Die 68-kD-Einheit bildet hochpolymere Filamente^{265,526}.

Die Pathogenese der RAN ist unbekannt. Eine Störung des langsamen axonalen Transports wird vermutet⁶¹⁰.

Axonschwellungen finden sich auch im Rückenmark, Hirnstamm und den Stammganglien⁴²³. Eine Neurofilamentakkumulation findet sich auch im autonomen Nervensystem, vor allem im

LITERATURÜBERSICHT

Plexus myentericus¹⁹⁰. Die Intermediärfilamentanreicherung wird nicht nur in Ganglienzellen und deren Axonen gesehen, sondern betrifft auch Schwann'sche Zellen, endoneurale Endothelzellen, endoneurale und perineurale Fibrozyten, Hautfibroblasten, Melanozyten, Mastzellen und Konjunktivalzellen^{181,215,312,610}.

Der wichtigste Biopsieort für die Diagnostik der RAN ist der Nervus suralis. Hier finden sich bevorzugt die typischen Riesenaxone mit Neurofilamentakkumulation^{343,454,544}

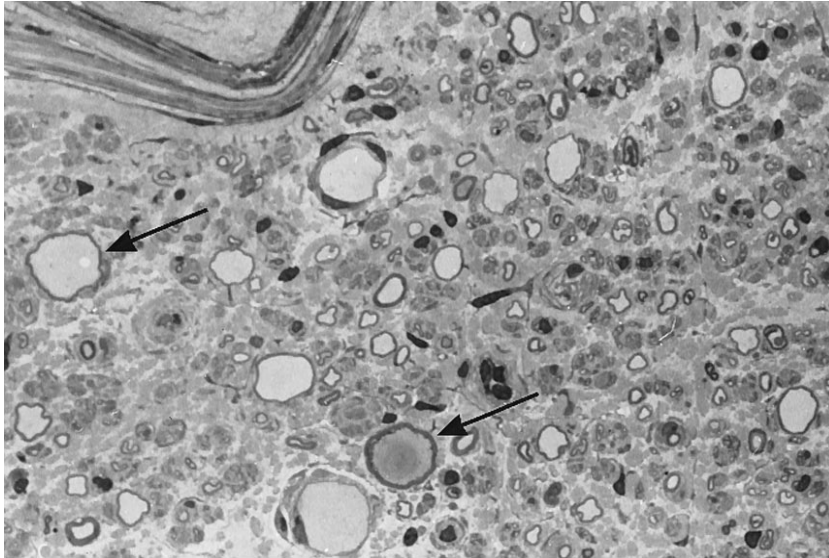


Abb. 10: Deutliche Reduktion markhaltiger Fasern im N.suralis. Es sind einige Riesenaxone (Pfeile) mit sehr dünner Markscheide erkennbar⁶¹⁰ (Semidünnschnitt, Toluidinblau, 200fache Vergrößerung)

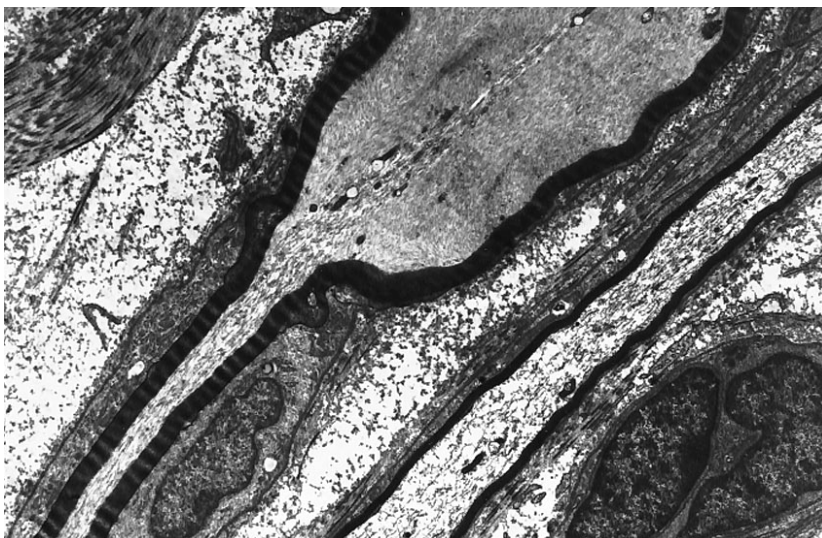


Abb. 11: Segmentale Neurofilamentanhäufung in einem längsgetroffenen Axon des N.suralis⁶¹⁰. (Ultradünnschnitt, 3700fache Vergrößerung)

Quelle Abb. 10 + 11: Yuan, Y., Bergmann, M., Gurfelmeier, G. & Kuchelmeister, K. [Giant axonal neuropathy. A case report]. *Pathologie* 17, 213-218 (1996).

LITERATURÜBERSICHT

Die geschwollenen Axone treten jedoch auch bei einigen unterschiedlichen differentialdiagnostisch zu berücksichtigenden Erkrankungen auf, so auch bei toxischen und experimentell induzierten Neuropathien:

Diese werden verursacht durch Acrylamid⁵²¹, n-Hexan⁴⁷⁹, n-Butyl-Keton⁵²², Carbon-Disulfit⁴⁹⁶ und Beta-Iminodipropionat⁹². Diese Stoffe greifen größtenteils in den langsamen Neurofilamenttransport ein. Geschwollene Axone können auch bei einem Mangel an Vitamin B12 auftreten⁴⁸¹.

4.3.3. Zentral-peripher-distale Axonopathie der Birman Katze

Bei der von Moreau et al.³⁷⁹ beschriebenen Erkrankung handelt es sich um eine degenerative Neuropathie, in deren Verlauf die weiße Substanz des ZNS und das periphere Myelin degenerieren.

Der Beginn der Erkrankung liegt zwischen der 8. und 10. Lebenswoche.

Betroffen sind nur weibliche Tiere.

Der Krankheitsverlauf ist langsam progressiv. Die Katzen zeigten eine plantigrade Stellung und Adduktion der Fersen. Der Gang war geprägt von leichter Hypermetrie mit progressiver Ataxie und Parese in den Hintergliedmaßen.

Ein EMG der Hintergliedmaßen zeigte Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen. Die mNLGs waren innerhalb der Normbereiche.

Die Schädigungen betreffen sowohl das ZNS, als auch das PNS³⁷⁹. Die zentralen Schädigungen führen zu einem diffusen Verlust von myelinisierten Fasern in der weißen Substanz des Kleinhirns sowie des Fasciculus gracilis des Zervikalmarks und pyramidalen Bahnen im gesamten Rückenmark. Periphere Nerven zeigen einen Verlust von myelinisierten und unmyelinisierten Fasern. Die Nervenwurzeln sind unverändert.

Ultrastrukturell ist im ZNS und PNS eine Nervenfaserverdegeneration vorherrschend, mit ausgeprägten Veränderungen in den distalen Abschnitten. Ovoide Myelinansammlungen und axonale Nekrosen werden häufig beobachtet.

Betroffene Katzen aus zwei verschiedenen Würfen von phänotypisch normalen Eltern lassen auf ein erbliches Geschehen schließen³⁷⁹. Alle der drei dort untersuchten Katzen waren weiblich, was auf einen geschlechtsspezifischen Erbgang hindeutet.

4.3.4. Progressive Axonopathie des Boxers

Die Erkrankung tritt meistens im Alter von 2 Monaten erstmals auf^{207,210}.

Der klinische Verlauf steigert sich über 12 bis 18 Monate bis zu einer Plateauphase.

Es manifestiert sich initial eine Ataxie der Hintergliedmaßen. Diese schreitet fort und im weiteren Verlauf sind auch die Vordergliedmaßen betroffen. Die Propriozeption ist herabgesetzt. Die myostatischen Reflexe sind herabgesetzt, wohingegen die flexorischen Abwehrreflexe erhalten sind. Obwohl der Muskeltonus reduziert ist, ist eine Muskelatrophie nur minimal ausgeprägt.

Spontane Aktivitäten im EMG werden nicht beobachtet.

Untersuchungen der Nervenleitung zeigen verlangsamte mNLG's sowie auch sNLG's. Die Amplitude der Erregungspotentiale ist reduziert und ihre Dauer verlängert. Die Latenz der F-Wellen ist verlängert. Diese Befunde spiegeln eine Reduktion von Faserdiametern und eine Demyelinisierung wieder. Schädigungen sind im PNS und im ZNS präsent.

Es handelt sich um eine Axonopathie mit sekundärer Demyelinisierung¹³⁸.

Lichtmikroskopische Untersuchungen von peripheren Nerven zeigen eine verminderte Anzahl myelinisierter Fasern²⁰⁷. Gemischte Nerven und Hautnerven waren mit proximalen und distalen Anteilen betroffen, wobei die Veränderungen distal ausgeprägter waren. Geringgradige Veränderungen waren in den dorsalen und ventralen Nervenwurzeln vorhanden. Nervenfaserverpräparationen zeigen zugrundegehende Nervenfasern, axonale Degenerationen, Demyelinisierungen sowie Remyelinisierungen²¹⁰.

Im Rückenmark zeigt sich eine deutliche Vakuolisierung der ventralen und lateralen Bahnen²⁰⁷. Axonale Sphäroide werden auch in der grauen Substanz und im Hirnstamm gefunden^{207,210}.

Das Vorhandensein von Axonalen Schwellungen (Sphäroiden) führt zu der Bezeichnung „Progressive Axonopathie“.

Elektronenmikroskopisch zeigen geschwollene Axone (Sphäroide) eine Mischung aus Neurofilamenten, vesikulotubulären Profilen und eine erhöhte Anzahl an Mitochondrien²¹⁰.

Immunzytochemisch lässt sich ein erhöhter Gehalt an Aktin nachweisen. Auch in den Perikaria der Motorneurone des Rückenmarks und des Hirnstammes wurden Neurofilamente gefunden²⁰⁹.

LITERATURÜBERSICHT

Ein Defekt im langsamen axonalen Transport mit daraus resultierender Akkumulation und membranösen Organellen (Bestandteile der Sphäroide) wird als maßgeblich für die Entstehung der morphologischen Veränderungen vermutet¹³⁸.

Ein autosomal rezessiver Erbgang wird aufgrund von Stammbaum- und Zuchtuntersuchungen vermutet²¹⁰.

Es gibt keine Behandlung der Erkrankung. Einige Tiere stabilisieren sich im Alter von 12 bis 18 Monaten und die klinischen Symptome bleiben relativ stabil für Monate oder sogar Jahre. Die meisten Tiere werden jedoch aufgrund ihrer Bewegungsunfähigkeit euthanasiert¹³⁸.

4.4. Sensorische Neuropathien

4.4.1. Idiopathische Automutilation (Akrale Leckdermatitis, Neurodermatitis, Leck-Granulom) des Hundes und der Katze

Die idiopathische Automutilation auch bekannt als Akrale Leckdermatitis kommt sowohl beim Hund als auch bei der Katze vor. Betroffen sind vor allem nervöse, hochgezüchtete Rassen wie Siamkatzen, Burmakatzen, Himalayakatzen, Abessinierkatzen, Dobermann-Pinscher, Deutsche Schäferhunde, Deutsche Doggen und Irish Setter, Labradore und Golden Retriever^{447,449}. Bei Hunden manifestiert sich die Erkrankung in einem fortwährenden Lecken, Beißen oder Kratzen einer oder mehrerer Körperregionen, vornehmlich in der Nähe des Karpus und des Sprunggelenks. Dies führt in vielen Fällen zu offenen Wunden, die sich durch das ständige Lecken und Beißen schnell sekundär infizieren.

Katzen zeigen einen krankhaften Putztrieb mit Dauerlecken vornehmlich der Rückenregion des Bauches und der Innenseiten der Hinterbeine. Die Folge ist ein meist massiver Haarausfall in der betroffenen Körperregion und, je nach Ausprägung der Erkrankung, offene Hautstellen.

Die Diagnosestellung basiert auf dem Vorbericht, der Rasse, dem klinischen Bild der Erkrankung und dem Ausschluss anderer dermatologischer Erkrankungen wie z.B. Parasitosen, hormonellen Erkrankungen und Allergien.

LITERATURÜBERSICHT

Elektrodiagnostische Untersuchungen bei 10 Hunden mit Leckdermatitis von van Nees⁵⁶³ zeigten Hinweise auf eine milde axonale Polyneuropathie.

Histopathologisch zeigen die Läsionen meist das typische Bild einer ulzerierenden Entzündung mit unregelmäßiger Epidermishyperplasie.

Die Therapie der idiopathischen Automutilation besteht aus einer symptomatischen Therapie (Wundbehandlung, Behandlung von Sekundärinfektionen) sowie einer begleitenden medikamentösen Dauertherapie. Hier zeigte die Therapie mit dem trizyklischen Antidepressivum Clomipramin in der Dosierung von 1-3 mg/kg per os täglich bei Hunden gute Behandlungserfolge²⁴⁹. In einer Doppelblindstudie von Mertens et al³⁶⁷ aus dem Jahr 2006 über 56 Tage an 24 Katzen zeigte die Behandlung mit Clomipramin jedoch keine signifikante therapeutische Wirkung.

4.4.2. Ererbte sensorische Neuropathien

Die klinischen Merkmale der sensorischen Neuropathien beinhalten einen fokalen oder generalisierten Verlust von Nozizeption und Propriozeption, wohingegen Muskeltonus und Muskelstärke normal ausgeprägt sind. Klinische Zeichen von Automutilation variieren in Lokalisation und Ausprägungsgrad. Oft sind die Bereiche der distalen Gliedmaßen oder auch Partien des Kopfes betroffen.

Die pathohistologischen Veränderungen lassen auf einen Mangel von myelinisierten Axonen in peripheren und zentralen Leitungsbahnen schließen.

Individuelle Fallbeschreibungen liegen von verschiedensten Rassen vor: Jack Russel Terrier¹⁸⁴, Golden Retriever⁵²⁸, Rough-Coated Collie⁷⁹, Border Collie⁵⁹⁴, Dobermannpinscher, Sibirischer Husky, Whippet, Scottish Terrier⁶⁰⁵. Eine vererbte Grundlage ist dokumentiert worden^{124,152}. Diese Störungen haben Charakteristika, die denen der erblichen sensorischen Neuropathien des Menschen ähneln⁹⁶.

4.4.2.1 Sensorische Neuropathie des Langhaardackels

Die betroffenen Tiere zeigen einen generalisierten Verlust an Schmerzempfindung, neigen zur Automutilation und sind häufig inkontinent. Klinische Anzeichen treten im Alter von 8 bis 10 Wochen auf. Die Propriozeption in den Hintergliedmaßen ist nicht vorhanden und in den Vordergliedmaßen herabgesetzt. Der Muskeltonus sowie Muskelstärke sind normal ausgeprägt. Die spinalen Reflexe sind üblicherweise herabgesetzt oder fehlen ganz. Eine Automutilation des Penis wurde beobachtet.

Im EMG zeigten sich keine spontanen Aktivitäten. Die mNLG Untersuchungen zeigen keine Abweichung von der Norm. Ein sensorisches Nervenaktionspotenzial kann nicht ausgelöst werden⁹⁶. Das Schädigungsmuster entspricht dem Typ einer distalen zentral-peripheren Axonopathie¹⁵².

Lichtmikroskopische Befunde der peripheren Nerven zeigen eine massive Querschnittsverkleinerung der großen Nervenfasern, insbesondere in den distalen Abschnitten. Untersuchungen von Nervenfasern-Zupfpräparaten zeigen eine paranodale Demyelinisierung und Remyelinisierung.

Elektronenmikroskopische Befunde beschreiben axonale Degenerationen mit Akkumulation von Organellen. Außerdem findet man eine Anhäufung von degenerierten Schwann'schen Zellen innerhalb des Endoneuriums. Die Veränderungen im ZNS waren weniger ausgeprägt als im PNS und vorherrschend im Fasciculus gracilis (GOLL). Die Ausbreitung der Krankheit hat einen frühen Verlust von myelinisierten Fasern und einen späteren Verlust von unmyelinisierten Fasern zufolge⁹⁶. In letzteren werden mikroskopisch tubuläre bis vesikuläre Einschlüsse gefunden.

Eine genetische Grundlage konnte bisher noch nicht definitiv nachgewiesen werden, jedoch wird ein autosomal vererbtes Muster vermutet. Zum jetzigen Zeitpunkt wird davon ausgegangen, dass die Erkrankung rasseabhängig ist¹⁵².

LITERATURÜBERSICHT

Die Diagnosestellung basiert auf Signalement, Klinik, EMG-Untersuchungen und pathohistologischen Untersuchungen (Nervenbiopsie).

Die Sensorische Neuropathie des Langhaardackels ist eine progressive Erkrankung, die Prognose für die erkrankten Tiere bei ausgeprägter Automutilation als schlecht anzusehen, jedoch wird auch von Tieren berichtet, die weniger ausgeprägte Symptome zeigen^{55,147}.

Es sind keine Therapien bekannt.

Die Erkrankung weist Ähnlichkeiten mit der humanen erblichen sensorischen und autonomen Neuropathie Typ II auf.

Eine sensorische Neuropathie mit ähnlichen klinischen (Verlust von Propriozeption und generalisierter Verlust von Oberflächenschmerz, außer an den Lippen und in den Nasenlöchern, wo die Schmerzwahrnehmung herabgesetzt, aber vorhanden war sowie Auftreten einer Harninkontinenz) und pathologischen Symptomen wurde bei einem 2 Monate alten Border Collie-Welpen beschrieben⁵⁹⁴. Sensorische Nervenaktionspotentiale waren nicht vorhanden.

Eine weitere Erkrankung, die der des Langhaardackels ähnelt, wurde bei einem 6 Jahre alten Jack Russel-Terrier-Rüden beschrieben. Der Hund zeigte eine abnormale Stellung der Hintergliedmaßen und eine wiederholte Mutilation der rechten Hintergliedmaße¹⁸⁴. In der Ruhe stand der Hund mit einem Hinterlauf in Extension, mit dem anderen in Flexion.

Die neurologische Untersuchung zeigte propriozeptive Defizite in beiden Hintergliedmaßen und in einer Vordergliedmaße. Die Haltungs- und Stellreaktionen waren an den Hintergliedmaßen herabgesetzt. Der Hund zeigte unkontrolliertes Harnträufeln nach der Miktion. Die Schmerzwahrnehmung war in den distalen Gliedmaßenabschnitten bis zum Kniegelenk herabgesetzt. Die Patellarreflexe waren beidseitig normal ausgeprägt und es gab keine Anzeichen von Parese oder Muskelatrophie. In dieser Fallbeschreibung wurden keine elektrophysiologischen Untersuchungen durchgeführt.

Die histologische Untersuchung von Biopsien des lateralen Asts vom Nervus peroneus superficialis zeigten das Fehlen von myelinisierten Fasern, bei Erhalt der unmyelinisierten Fasern, und eine Vermehrung des endoneuralen und epineuralen Bindegewebes⁵⁵.

4.4.2.2 Akrale Mutilation beim Pointer

Eine sensorische Neuropathie ist beim Englischen Pointer in Nordamerika¹²⁴ und beim Kurzhaar-Pointer in der Tschechei^{122,469} beschrieben worden. Die Welpen beginnen im Alter zwischen 3 und 5 Monaten an ihren Pfoten zu lecken und zu kauen. Die Veränderungen an den Akren schließen geschwollene, gerötete Pfoten, Ulzerationen, Lazerationen, Nagelschwund, Subluxationen sowie Autoamputationen ein¹²⁴. Meist ist der Schmerzwahrnehmungsverlust an den distalen Gliedmaßenanteilen ausgeprägter. Die akrale Anästhesie variiert in ihrer proximalen Ausprägung von Tier zu Tier. Die Automutilation schreitet rapide fort, wenn die Tiere nicht daran gehindert werden⁹⁶. Die Propriozeption, die motorischen Fähigkeiten sowie die spinalen Reflexe bleiben intakt.

Die Resultate von EMG und Nervenleitungsuntersuchungen liegen innerhalb der Normbereiche.

Die pathologischen Veränderungen betreffen hauptsächlich die nozizeptiven Neuronen und die kleinen myelinisierten sowie unmyelinisierten Fasern. Degenerative Veränderungen kommen hauptsächlich in den dorsolateralen Faszikeln (Lissauer'sche Bahn) des Rückenmarks vor. Diese Bahn erhält sensorische Afferenzen für Schmerz und Temperatur.

Lichtmikroskopische Veränderungen beinhalten eine Verminderung der Anzahl neuronaler Zellkörper in den Spinalganglien bei gleichzeitiger disproportionaler Zunahme von kleinen Neuronen, Anzeichen von Degeneration dorsaler Spinalwurzeln und einen reduzierten Nervenfasergehalt in den dorsolateralen Faszikeln.

Elektronenmikroskopisch zeigt sich eine ausgeprägte Reduktion der Anzahl unmyelinisierter Axone gegenüber einer geringeren Reduktion von myelinisierten Axonen. Der Verlust an primär sensorischen Neuronen geht einher mit der Reduktion von Substanz-P ähnlicher Immunreaktionsfähigkeit im dorsolateralen Faszikulus¹²⁰.

Es gibt keine Therapie der Erkrankung.

Die Prognose ist aufgrund der hohen Gefahr einer sekundären Osteomyelitis als schlecht anzusehen¹³⁸

Es wird vermutet, dass es sich bei dieser Erkrankung des deutschen Kurzhaar Pointers um ein autosomal rezessives Vererbungsmuster handelt^{431 96,532}.

Diese sensorische Neuropathie weist klinische und pathologische Ähnlichkeiten mit Typ I bis V der hereditären sensorischen und autonomen Neuropathie auf, die beim Menschen beschrieben wurden⁵⁰⁹

4.5. Ererbte motorische und sensorische (gemischte) Neuropathien

Die ererbten motorischen und sensorischen Neuropathien sind periphere Neuropathien, welche motorische, sensorische und autonome Nerven in unterschiedlicher Ausprägung betreffen⁹⁶.

4.5.1. Die distale sensorimotorische Polyneuropathie des Rottweilers^{96,163}

Diese progressiv-degenerative Polyneuropathie wurde bei Rottweiler-Hunden beiden Geschlechts im Alter von 1,5 Jahren bis 4 Jahren beschrieben⁶³.

Klinische Zeichen sind eine Paraparese, die bis zur Tetraparese fortschreitet, Hyporeflexie und ausgeprägte Muskelatrophie der distalen Appendikularmuskulatur. Die Krankheit zeigt typischerweise eine langsame Progression (manchmal über 1 Jahr)¹³⁸.

Betroffene Tiere zeigen einen plantigraden Stand und einen schwankenden, unsicheren Gang⁹⁶.

Im EMG zeigen betroffene Tiere positive scharfe Wellen und Fibrillationspotentiale in den Muskeln distal des Ellbogens und des Kniegelenks. Spontane Aktivitäten waren nur minimal ausgeprägt in der proximalen Appendikular- und Paraspinalmuskulatur.

Die mNLG sowie die sNLG waren bei einigen Tieren reduziert. Die histopathologischen Veränderungen lassen auf eine distale sensorimotorische „dying-back-Neuropathie“ schließen, bei der die am weitesten distal gelegenen Axonabschnitte zunächst betroffen sind und die Degeneration zentralwärts fortschreitet⁶³.

Die Veränderungen in der Muskulatur waren gekennzeichnet von einer Abweichung der Faserbreite sowie Faseratrophie und Hypertrophie. Atrophische Fasern waren meist vom Typ II. Die Veränderungen in den peripheren Nervenbiopsien waren in den distalen Anteilen ausgeprägter als in den proximalen Teilen. Die Befunde beinhalteten das Auftreten von axonalen Nekrosen, Verlust von myelinisierten Nervenfasern großen Durchmessers, dünn myelinisierte Nervenscheiden sowie eine Infiltration mit Makrophagen. Nervenfasers-Zupfpräparate zeigen eine axonale Degeneration, die durch ovoide und ballonartige Myelinstrukturen gekennzeichnet waren. Es gab einen Verlust an mittelgroßen und großkalibrigen Fasern in den distalen Nerven.

LITERATURÜBERSICHT

Ultrastrukturelle Untersuchungen zeigten axonale Nekrosen und eine variable Demyelinisierung mit Auftreten von Makrophagen. Hirn und Rückenmark waren bei dem einzigen bisher zur Autopsie zur Verfügung stehenden Hund unverändert.

Die genetische Grundlage der Erkrankung ist derzeit noch unbekannt⁶³, es wird aber vermutet, dass diese Erkrankung zuchtabhängig auftritt.

Hunde mit einem chronisch fortschreitenden Verlauf zeigten eine variable Wirkung auf die Behandlung mit Glukokortikoiden. Eine autoimmune Ursache wird deshalb nicht ausgeschlossen.

Diese Erkrankung weist in ihrer Symptomatik und ihrem Verlauf Ähnlichkeiten mit der humanen motorischen und sensorischen Neuropathie (HMSN) Typ II auf¹³⁸.

4.5.2. Die erbliche Polyneuropathie des Alaskan Malamut

Diese Erkrankung wurde zuerst 1982 in Norwegen beschrieben^{60,376,377}.

Eine Demyelinisierung wird bei den betroffenen Tieren als die herausragende pathologische Läsion angesehen.

Die ersten klinischen Anzeichen können ab einem Alter von 7 Monaten beobachtet werden. Betroffene Hunde waren aus der Nachkommenschaft eines Elternpaares. Die Elterntiere erschienen normal. Sowohl männliche als auch weibliche Tiere waren betroffen.

Die Krankheit ist gekennzeichnet durch eine langsam progressive Paraparese sowie eine Tetraparese. Weitere Symptome sind Husten, Dyspnoe, Regurgitieren und ein Megaösophagus. Eine Paraparese tritt häufiger auf als eine Tetraparese. Es kommt proximal und distal zu einer Muskelatrophie. Eine Hyporeflexie ist häufig in den Hintergliedmaßen feststellbar.

Röntgenologisch kann bei erkrankten Tieren in vielen Fällen ein Megaösophagus nachgewiesen werden. Tiere, die nicht initial sterben, zeigen teilweise eine Verbesserung des Krankheitsverlaufs innerhalb von einigen Wochen, jedoch oft mit bleibenden Schädigungen verschiedener Ausprägung.

Im EMG zeigen sich spontane Aktivitäten, Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen. Betroffen sind die proximale und distale Appendikulärmuskulatur.

LITERATURÜBERSICHT

Die mNLG ist moderat herabgesetzt (28-47 m/s) oder normal (50-60 m/s)⁵⁵.

Bei der Autopsie zeigt sich eine Atrophie der Skelettmuskulatur und der Larynxmuskulatur, außerdem ein Megaösophagus. Die überwiegende Schädigung ist eine Demyelinisierung mit Zerreißen und Fragmentierungen der Myelinscheide. Die Degeneration der Axone zeigt sich durch geschwollene Axone mit einer vermehrten Anzahl an Neurofilamenten.

Therapieversuche mit Kortikosteroiden und Azathioprin waren erfolglos⁵⁵.

Die Prognose ist in den meisten Fällen aufgrund des schnellen progressiven Verlaufes als schlecht anzusehen. Dennoch gab es Fälle, wo betroffene Tiere mit einem langsam progredienten Verlauf ein Lebensalter von 8 Jahren erreichten. Eine Testzucht erhärtete den Verdacht eines autosomal rezessiven Erbgangs³⁷⁶. Es wurden Zuchtrestrictionen verhängt. Seit 1982 wurde die Erkrankung nur bei einer Gruppe von 13 Tieren in Deutschland beschrieben⁵⁵. Das geringe Auftreten von weiteren erkrankten Tieren ist als ein direktes Ergebnis der Zuchtrestrictionen anzusehen.

4.5.3. „Dancing Doberman Disease“ (DDD)

Erstmals von Chrisman beim Dobermann-Pinscher beschrieben⁹³.

Bei der Dancing Doberman Disease (DDD) handelt es sich um eine neuromuskuläre Erkrankung mit langsamer Progression⁵⁵.

Der Ausbruch der Erkrankung erfolgt zwischen dem 6. Lebensmonat und dem 6. Lebensjahr. Die Dauer der Erkrankung variiert zwischen 6 Monaten und 6 Jahren. Die Symptome beginnen mit der Flexion einer Hintergliedmaße während des Stehens. Eine Flexion der alternierenden Hintergliedmaße tritt gewöhnlich innerhalb von 3 bis 6 Monaten nach Krankheitsbeginn auf. Die Hunde sind nicht mehr in der Lage, still zu stehen. Sie verlagern ihr Gewicht von einem Hinterbein auf das andere, was Ähnlichkeit mit Tanzschritten aufweist und zur Namensgebung der Erkrankung führte. Die Tiere bevorzugen eine Sitzlage anstatt zu stehen. Die Symptome verschlimmern sich meist über mehrere Jahre hinweg. Es kommt zu einer manifesten Schwäche beider Hintergliedmaßen, zu propriozeptiven Defiziten an den Hintergliedmaßen, und einer schrittweisen Atrophie der Muskulatur der Hintergliedmaßen, besonders der distalen Gliedmaßenmuskulatur, speziell der *Mm. gastrocnemii*⁹⁶. Der Patellarreflex und der Reflex des Musculus tibialis cranialis sind jedoch normal ausgeprägt oder leicht hyperreflektorisch⁵⁵.

LITERATURÜBERSICHT

Bei einigen Tieren führt dies zur Paraparese und im weiteren Verlauf sogar zur Tetraparese. Die Tiere zeigen bei Palpation der betroffenen Gliedmaßen sowie des Rückgrats keine Schmerzhaftigkeit.

Im EMG zeigen die Patienten positive scharfe Wellen, bizarre hochfrequente Entladungen und Fibrillationspotentiale, am deutlichsten in den Mm. gastrocnemii. Weniger ausgeprägte Veränderungen wurden in anderen Muskeln der distalen Gliedmaßen beobachtet. Spontanaktivitäten nehmen mit fortschreitenden Symptomen und Dauer der Erkrankung zu. Die mNLG und die sNLG sind im Normbereich.

Auch bei der histopathologischen Untersuchung der Muskulatur sind die Veränderungen in den Mm. gastrocnemii ebenfalls am ausgeprägtesten und beinhalten sowohl eine multifokale Atrophie als auch eine Hypertrophie verschiedener Muskulaturbereiche, Muskelfasernekrose und -fibrose, mittig liegende Zellkerne in den Muskelzellen und eine pathologische ungerichtete Anordnung von Muskelfasern.

Das zentrale Merkmal ist die bei allen Tieren vorkommende Demyelinisierung und eine kompensatorische Remyelinisierung. Gelegentlich kann eine axonale Nekrose in gemischten, sensorischen und sympathischen Nerven befundet werden⁹³.

Die neuropathologische Involvierung von gemischten, sensorischen und autonomen Nerven lassen vermuten, dass Gemeinsamkeiten mit der seltenen erblichen sensorischen und autonomen Neuropathie (HSAN) des Menschen bestehen⁵⁰⁹. Die Krankheitssymptome variieren je nachdem, welche Population an Neuronen betroffen ist. Bei manchen Typen von HSAN sind die Patienten von abnormen Missempfindungen wie dem Gefühl von brennenden Fußsohlen oder anderen Dysästhesien betroffen.

Ähnliche Beschwerden, zusammen mit einer Belastung der Pfoten, könnten für das andauernde Trippeln der Hintergliedmaßen von Hunden mit DDD verantwortlich sein. Das Auftreten von abnormaler thermographischer Wahrnehmung könnte mit einer Imbalanz der Aktivität der die Arterien innervierenden sympathischen vasokonstriktorischen Nerven der Arterieninnervierung und denen der Veneninnervierung zusammenhängen. Dies könnte zu einer Muskelnekrose oder Atrophie führen⁴⁴.

LITERATURÜBERSICHT

Zum jetzigen Zeitpunkt existiert keine Therapie der DDD. Therapeutische Behandlungsversuche mit Primidon und Diazepam zeigten keinen Erfolg⁵⁵. Die Langzeitprognose für ein schmerzfreies Leben der Hunde ist gut⁹³. Es gibt jedoch keine Berichte über eine spontane klinische Besserung oder das Verschwinden von Symptomen bei betroffenen Tieren⁵⁵.

Die Ahnentafeln von 19 Hunden wurden bis zu einem amerikanischen Deckrüden in den 1940'er Jahren zurückverfolgt. Basierend auf der Analyse von Pedigrees ist es sehr wahrscheinlich, dass die DDD eine erbliche Erkrankung ist, höchstwahrscheinlich mit einem autosomal rezessiven Erbgang⁹⁶.

4.6. Erbliche sensorische Neuropathien des Menschen

4.6.1. Hereditäre sensorische und autonome Neuropathien (HSAN)

Darunter versteht man neuronale Atrophien und Degenerationen, die vorwiegend periphere, sensorische und autonome Neuronen betreffen¹⁵⁵. Dyck et al. klassifizierten diese Zustände als die erblichen sensorischen und autonomen Neuropathien (HSAN's) und beschrieben damit eine klinisch heterogene Gruppe erblicher Neuropathien²⁵⁵.

Einzelfälle und Familien mit HSAN wurden erstmals 1852 von Nelaton³⁹³ in der frühen französischen Literatur beschrieben. Nelaton beschrieb einen Patienten und zwei betroffene Brüder mit „affection sulière des os du pied“, wobei er detailliert die Progression der Erkrankung darstellte, mit Blasenbildung der Haut sowie Ulzeration und Osteolyse an den Füßen, die einer Amputation bedurften.

Heute umfassen HSAN's eine wachsende Anzahl von Beschwerden, die die Entwicklung und/oder das Überleben von sensorischen oder autonomen Neuronen betreffen¹⁰.

Die HSAN's werden in fünf Typen klassifiziert.

4.6.1.1 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ I (HSAN I)

Die **HSAN I** tritt im Verlauf des 2. oder 3. Lebensjahrzehntes auf⁵⁷⁹. Bei den Patienten zeigt sich eine periphere distale Empfindungslosigkeit verbunden, mit erhöhter Schmerz- und Wärmeempfindlichkeit. Betroffene Patienten berichten häufig von stechenden Schmerzen in den Gliedmaßen¹¹. Rezidivierende Ulzerationen an den Füßen, manchmal verkompliziert durch Osteomyelitiden, die bis zur Amputation führen können, sind häufig. Viele Patienten entwickeln eine in ihrer Ausprägung variable Atrophie und Schwäche der distalen Gliedmaßenmuskulatur. Autonome Symptome bestehen im Auftreten einer gestörten Schweißabsonderung.

Die HSAN I ist eine autosomal dominant vererbte Neuropathie. Der Locus der HSAN I wurde dem Chromosom 9q22.1-q22.3 in Untersuchungen an 4 großen australischen Familien zugeordnet und konnte danach anhand von Untersuchungen anderer familiärer Stammbäume bestätigt werden^{27,41,395,396}. 2001 wurden heterozygote Mutationen auf dem Locus SPTLC1 identifiziert, welches die "long chain base subunit 1" (LCB1) der Serin-Palmitoyltransferase (SPT) kodiert^{28,131}. Dieses Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Biosynthese von Sphingolipiden²²⁵. Sphingolipide übertragen wichtige strukturelle Bestandteile an Membranen, unterteilen diese in Mikrodomänen und organisieren Proteine, die an der Signaltransduktion innerhalb der Zelle und den Übertragungswegen der Zellmembran beteiligt sind³⁶⁵. Außerdem sind Sphingolipid-Metaboliten wie Ceramid regulatorische Moleküle für eine Anzahl von zellulären Prozessen. Durch die Mutation auf dem Chromosom 9q22.1-q22.3 und die daraus folgende fehlerhafte Bildung von Sphingolipiden kommt es zu einer Deregulation der Apoptose von sensorischen Neuronen⁵⁷⁹.

In Tierexperimenten konnte eine Apoptose sowohl durch einen Anstieg von Sphingolipiden, als auch durch eine Verminderung von Sphingolipiden ausgelöst werden, was demonstriert, wie wichtig das Bestehen von gleichmäßigen Levels dieser Zellmembrankomponenten ist³⁸⁹. Untersuchungen an Zellen haben gezeigt, dass die Hitzeschock-Antwort der Zellen von den Ceramiden (bei normaler Ceramidkonzentration) positiv beeinflusst wird²⁷³.

4.6.1.2 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ II (HSAN II)

Die **HSAN II** ist eine schwere Erkrankung des Kindesalters¹⁰

Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Bis 1973 wurden 20 familiäre Fälle und 13 isolierte Fälle mit HSAN II beschrieben³⁸⁶. Axelrod et al. beschrieben 5 Fälle von HSAN II¹⁷. Obwohl es sich um eine seltene Erkrankung handelt, sind die in der Literatur beschriebenen klinischen Krankheitsbilder uneinheitlich²⁵⁵. So tritt die Erkrankung meist in der frühen Kindheit, aber in anderen Fällen auch in den ersten beiden Lebensjahrzehnten auf. Sie ist gekennzeichnet durch eine progressive Degeneration peripherer Nerven einhergehend mit einer sensorischen Reduktion in den Gliedmaßen^{320,386,412}. Es wurde jedoch 1992 von Ferriere et al. auch eine nichtprogressive erbliche Form beschrieben, die im Säuglingsalter auftritt und von neonataler Hypotonie sowie einer den ganzen Körper betreffenden sensorischen Beeinträchtigung gekennzeichnet ist und die Vermutung nahe legt, dass es zwei verschiedene klinische Subtypen der HASN II gibt³²⁰. Bei einer betroffenen Familie aus Neufundland, deren Familiengründer bereits im frühen 19. Jahrhundert aus Dorset in England nach Neufundland immigrierten, wurden folgende Symptome beobachtet⁴⁴⁶:

Beginnend in der frühen Kindheit, entwickelten die Patienten eine Taubheit an Händen und Füßen, verstärkt durch Kälte, zusammen mit einer reduzierten Schmerzempfindung. Es kam zu einem Verlust von Sensitivität, Schmerzempfinden und Temperaturwahrnehmung, wobei der Verlust der Sensitivität am ausgeprägtesten war^{320,446}. Dieses Symptom war am ausgeprägtesten distal und erstreckte sich von den Ellbogen bis zu den Fingerspitzen und von kurz proximal der Knie bis distal an die Zehen. Die Progression der Erkrankung variierte innerhalb der Familie. In manchen Fällen kam es zu einer sekundären Muskelatrophie an den Gliedmaßen, herabgesetzten Sehnenreflexen, Ulzerationen und Infektionen, die Amputationen der Finger sowie eine Amputation distaler Gliedmaßenanteile notwendig machten.

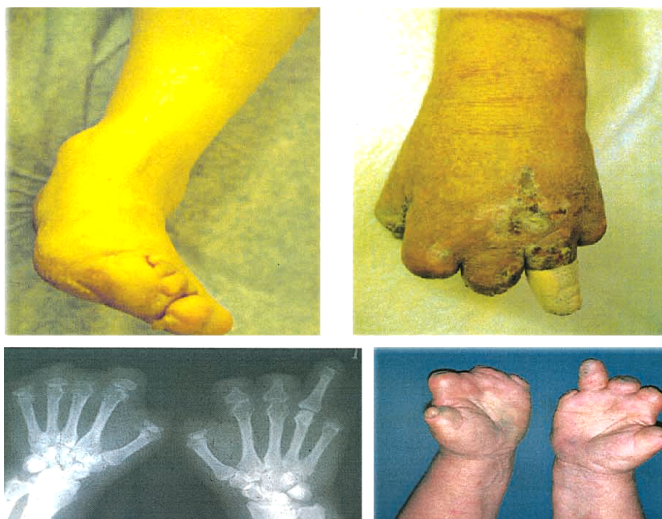


Abb. 12: Folgen der HSAN

LITERATURÜBERSICHT

Quelle Abb. 12: Lafreniere, R. G. *et al.* Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. *Am J Hum. Genet.* 74, 1064-1073 (2004).

Die Patienten entwickelten keine weitere offenkundige autonome Störung. Die Schweiß- und Tränenproduktion lag in normalen Bereichen. Die geistige Entwicklung war normal. Nervenbiopsien zeigten einen ausgeprägten Verlust von myelinisierten Axonen, einen weniger stark ausgeprägten Verlust von unmyelinisierten Fasern im Nervus suralis sowie ein Fehlen von kutanen sensorischen Rezeptoren und Nervenfasern in der Haut. Nervenleitungsuntersuchungen und EMG Untersuchungen zeigen die Abwesenheit von Aktionspotentialen sensorischer Nerven²⁵⁵

Die HSAN II ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung. 2004 wurde von Lafrenière et al.³²⁰ das Gen HSN2 auf Chromosom 12q13.33 für HSAN II bei 5 Familien aus Neufundland identifiziert. Es wird vermutet, dass HSN2 eine Rolle in der Entwicklung und Erhaltung sensorischer Neurone sowie der Unterstützung Schwann'scher Zellen spielt³²⁰.

4.6.1.3 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ III (HSAN III)

Die **HSAN III** ist auch unter dem Namen Familiäre Dysautonomie¹³ und dem Riley-Day Syndrom²⁵⁵ bekannt. Die Krankheit hat eine gestörte Entwicklung und z.T. einen Untergang der sensorischen und parasympathischen Neuronen zur Folge⁴⁵⁷. Diese Form ist charakterisiert durch vielfältige Symptome wie eine herabgesetzte Schmerzwahrnehmung, eine gestörte Temperaturwahrnehmung, kardiovaskuläre Schwäche, wiederholte Pneumonien, gastrointestinale Funktionsstörungen mit Erbrechen und leichten motorischen Defiziten^{14,15}. Patienten zeigen ein charakteristisches Fehlen der Papillae fungiformes auf der Zunge.

Die Erkrankung beginnt bereits während der Entwicklung im Mutterleib, denn die pathologischen Befunde sind bereits bei Neugeborenen vorhanden. Das gesamte autonome Nervensystem ist betroffen, was zu einer Fehlfunktion anderer Organsysteme führt.

Die Patienten werden bereits mit weniger Neuronen in der Dorsalwurzel und den sympathischen Ganglien geboren als Gesunde. Außerdem kommt es zu einem langsamen progressiven Untergang dieser Neuronen³⁶⁸.

Die HSAN III wird autosomal rezessiv vererbt. Haplotypische Untersuchungen an verschiedenen polymorphen Loci haben die Lokalisation von HSAN III auf Chromosom 9q31

LITERATURÜBERSICHT

gezeigt. Diese Erkrankung betrifft fast exklusiv die Mitglieder der Ashkenasisch-Jüdischen Bevölkerung¹⁶; erst 2003 wurde von Leyne et al. der erste nichtjüdische Fall von HASN III beschrieben³³².

4.6.1.4 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ IV (HSAN IV)

Die HSAN IV (Klassifizierung nach Dyck et al.) wird auch als „insensitivity to pain with anhidrosis“ bezeichnet⁵³⁸. Es handelt sich um eine erbliche, familiär auftretende Erkrankung. Patienten, die an der HSAN IV erkranken leiden unter einer gestörten Schmerzwahrnehmung und mangelnder Schweißproduktion. Am häufigsten betroffen sind Familien japanischer Abstammung, aber es wurden auch Fälle in Familien aus Italien, Ecuador und Taiwan sowie dem Nahen Osten beschrieben^{201,264}.

Die erste detaillierte Beschreibung der HSAN IV geschah 1963 durch Swanson⁵³⁸. Er berichtete von zwei Brüdern mit angeborener Unempfindlichkeit gegenüber Schmerz, Anhydrose und leichter mentaler Retardierung. Im Säuglingsalter hatten beide Patienten hohes Fieber das nicht in Zusammenhang mit einer Infektion stand, jedoch von der Umgebungstemperatur beeinflusst wurde. Die Kinder verletzten sich, ohne Schmerz zu zeigen. So bissen sie sich z.B. die Zungenspitze ab, verbrannten sich die Hände oder brachen sich die Fußknöchel ohne Schmerzen. Eine Untersuchung der Schmerzempfindung zeigte eine geringgradige Schmerzempfindung im peripheren, viszeralen und Zentralnervensystem. Das motorische System zeigte keine Abweichungen von der Norm. Schweißdrüsen waren in der untersuchten Haut vorhanden, jedoch wurde ein erheblicher Mangel der Schweißproduktion festgestellt²⁵⁵.

Die Autopsie eines Patienten im Alter von 12 Jahren zeigte ein Fehlen der Lissauer'schen Bahnen und eine Reduzierung der Anzahl von Ganglien der Dorsalwurzel⁵³⁹.

Die Histologie der peripheren Nerven wurde erst in einer späteren Untersuchung von Goebel et al. untersucht¹⁹⁷. Er fand eine normale Dichte von großen myelinisierten Nervenfasern, jedoch eine Reduktion von Nervenfasern kleineren Ausmaßes. Unmyelinisierte Axone waren nahezu nicht vorhanden. Nolano et al. berichteten über ein Fehlen kleiner sensorischer Neurone in den Spinalganglien und ein Fehlen der Innervation ekkriner Drüsen in den Schweißdrüsen. Außerdem über eine reduzierte Innervation der Haut⁴⁰¹.

Ca. 20 % der Patienten sterben im Verlauf von Fieberschüben, da sie infolge des Mangels an Schweißproduktion nicht in der Lage sind, eine Thermoregulation durchzuführen. Septikämien sind häufig. Histaminfreisetzungstests bei den Erkrankten zeigen keine „Axon

LITERATURÜBERSICHT

flare responses“ und eine Gabe von Pilocarpin löst keine Tränen und Schweißproduktion aus⁴⁰¹.

Mitglieder israelisch-beduinischer Araber haben durch eine Mutation im TRKA Gen eine hohe Prävalenz für die HSAN IV⁵⁰². Untersuchungen von Indo et al. aus dem Jahr 2001 zeigten, dass das TKRA Gen eine entscheidende Rolle in der Entwicklung und Funktion nozizeptiver und sympathischer sensorischer Neurone spielt²⁶³.

4.6.1.5 Hereditäre sensorische und autonome Neuropathie Typ V (HSAN V)

Die HSAN V ist eine dem Phänotyp nach ähnliche Erkrankung wie die HSAN IV. Sie wurde von Dyck der Gruppe V zugeordnet¹⁶¹. Sie wird auch als „Congenital Indifference to Pain“ bezeichnet³⁶. Eine Fallbeschreibung von Low et al. zeigte einen angeborenen Verlust von Schmerzwahrnehmung, eingeschränkte Schweißsekretion, erhaltene Muskelkraft und herabgesetzte Sehnenreflexe. Der Verlust an Schmerzempfinden war distal besonders ausgeprägt, so wie auch das Ausfallsmuster der sudomotorischen Fehlfunktion.

Biopsien des Nervus suralis zeigten einen selektiven Verlust von kleinen myelinisierten Fasern. Zwei ähnliche isolierte Fälle wurden von Dyck et al.¹⁶² beschrieben. Landrieu et al.³²⁵ beschrieben eine Mutter und ihre Tochter, die auch eine gestörte Schmerzwahrnehmung zeigten, jedoch keinen Verlust der Sensorik.

4.6.2. Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathien (HMSN)/Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT)

Die CMT ist eine Erkrankung, die nach ihren Erstbeschreibern Charcot und Marie⁸⁵ und Tooth⁵⁵³ benannt wurde, die die Erkrankung als Peroneale Muskelatrophie bezeichneten. Die in der Literatur beschriebene Prävalenz von CMT liegt bei 4,7 pro 100.000⁴¹⁸ bis 36 pro 100.000¹⁵⁶ Einwohnern. Diese Form der Neuropathie wird abhängig von den klinischen, elektrophysiologischen und pathologischen Befunden in demyelinisierende (CMT 1) und axonale (CMT 2) Formen unterteilt³⁶.

Dyck et al. benannten diese Erkrankungen als Hereditäre motorische sensorische Neuropathien und unterscheiden 5 verschiedene Typen^{156,158}.

4.6.2.1 Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 1 (CMT 1, HMSN-I)

Diese autosomal dominant vererbte Erkrankung beginnt üblicherweise in der Pubertät oder jungem Erwachsenenalter^{71,130,228}. Die CMT 1 wird anhand ihrer genetischen Ursache in 4 Untergruppen (CMT 1A-1D) unterteilt. Die Krankheit ist charakterisiert durch progressive Schwäche in den distalen Muskeln der Gliedmaßen. Anfangs sind vornehmlich die Muskeln betroffen, die durch den Nervus peroneus innerviert werden, deshalb wird die Erkrankung auch als „Peroneus-Muskel-Atrophie“ (PMA) bezeichnet. Im weiteren Verlauf sind auch Hände, Unterarme und Arme betroffen. Patienten haben häufig hohe Fußgewölbe (Hohlfüße), Hammerzehen und eine distale Atrophie der Beinmuskulatur. Im Verlauf der Erkrankung entwickeln die Patienten häufig eine proximale Muskelschwäche³⁶.

Die neurologische Untersuchung zeigt üblicherweise eine Areflexie, wohingegen sensorische Abweichungen wie Propriozeption und Schwingungswahrnehmung nur schwach ausgeprägt oder unverändert sind.

Die Schmerz- und Temperaturempfindung bleibt bis zur späten Erkrankungsphase erhalten. Bei einigen Patienten kommt es zu einer Nervenhypertrophie. Die Überprüfung der Gehirnnerven ergibt üblicherweise keine Abweichungen von der Norm, obgleich es in manchen Fällen zu einer eingeschränkten Hörfähigkeit kommen kann. Bei einer Untergruppe, die ca. 30 % der CMT 1A ausmacht, haben die Patienten zusätzlich zu den Symptomen der CMT 1 noch einen posturalen Tremor^{283,611}. Diese Untergruppe wird als „Roussy-Lévy-Syndrom“ bezeichnet.

Elektrophysiologische Untersuchungen zeigen bei allen Patienten mit CMT 1A-D Anzeichen einer Demyelinisierung. Die meisten Patienten haben um ca. 25 % herabgesetzte Nervenleitgeschwindigkeiten in allen Nervensegmenten^{71 611}. Aktionspotentiale sensorischer Nerven zeigen eine niedrige Amplitude oder fehlen völlig.

Histopathologische Untersuchungen demonstrieren eine reduzierte Anzahl von myelinisierten Axonen mit vielen dünn myelinisierten Fasern und einer Schwannzellproliferation. Außerdem zeigt sich ein ausgeprägtes Zwiebelschalenbildungsmuster sowie eine paranodale und segmentale Demyelinisierung³⁶².

Die Progression der Krankheit ist sehr langsam, dennoch führt sie in ihrem Verlauf bei vielen Patienten zu einem Verlust der Gehfähigkeit.

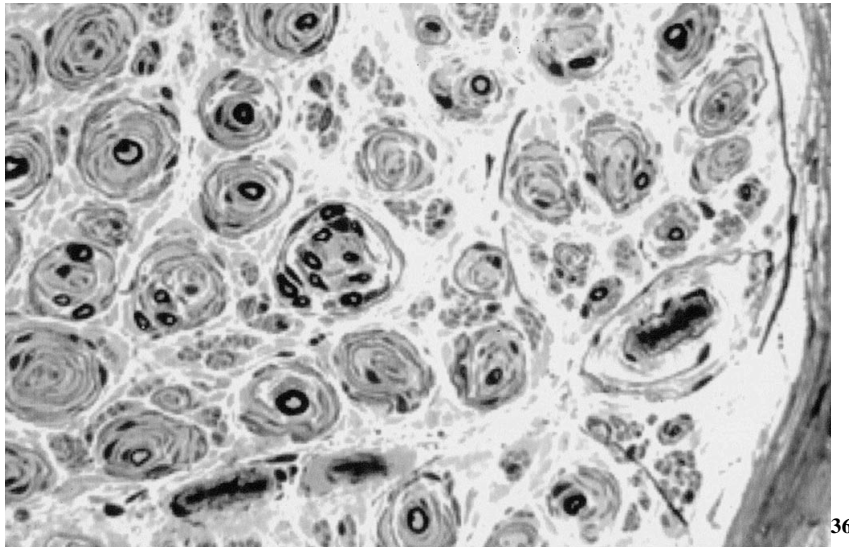


Abb. 13: Biopsie des Nervus suralis eines Patienten mit CMT 1A. Zu beachten sind die vielen Zwiebschalenformationen mit den Schwann'schen Zellen und ihr Verlauf um die myelinisierten Nervenfasern.

Quelle: Bertorini, T., Narayanaswami, P. & Rashed, H. Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurologist*. 10, 327-337 (2004).

CMT 1A wird durch eine Duplikation des Chromosoms 17p11.2-12. ausgelöst^{444,565}. Das Genprodukt ist das periphere Myelin Protein 22 oder PMP22⁵⁶¹.

Ca. 20 % aller Fälle von CMT 1A treten sporadisch auf und repräsentieren *de novo* Mutationen³⁶.

Charcot-Marie-Tooth Neuropathie **Typ 1B** wird durch eine heterozygote Punktmutation auf Chromosom 1 ausgelöst. Der daraus resultierende Proteindefekt ist das humane Myelin Protein null (P0 oder MPZ)²³⁸. Diese Mutation hat zwei phänotypische Varianten. Eine Mutation von Arh98 His führt zu ungleichmäßig komprimierten Myelinlamellen, wohingegen eine Asp 109 Asn Mutation mit dickwandigem Myelin einhergeht³²¹.

Patienten mit CMT 1B haben meist einen ausgeprägteren klinischen Verlauf und schwerwiegendere pathohistologische Veränderungen als Patienten mit CMT 1A³⁶.

Die **CMT 1C** wird als eine Gruppe von Erkrankungen mit unbekanntem genetischen Veränderungen betrachtet. Kürzlich beschrieben Street et al. eine weitere Gruppe von Patienten mit CMT 1C mit einer Mutation auf Chromosom 16q13⁵³¹. Diese Form der CMT wird X-chromosomal dominant vererbt.

Bei Patienten der Gruppe **CMT 1D** liegt eine missense-Mutation auf Chromosom 10q21-22 vor²⁸¹. Bei einigen Patienten kann die 10q21-22 Mutation zu einer schweren, in der Kindheit

LITERATURÜBERSICHT

auftretenden Neuropathie führen, die auch bekannt ist als Déjérine-Sottas-Krankheit. Der defekte Genlocus 10q21-22 exprimiert normalerweise das „early growth response protein“ (EGR2). Dieses Protein ist ein Transkriptionsfaktor, der eine DNA verknüpft die an der Regulierung der Zellproliferation und Gen-Expression beteiligt ist^{281,586}.

Eine medikamentelle Therapie und Heilung gibt es für eine der 4 Gruppen der CMT I bisher nicht.

4.6.2.2 Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 2 (CMT 2, HMSN-II)

Es handelt sich um eine vornehmlich axonale Neuropathie, sie ist seltener als die CMT 1. Es gibt 6 Untergruppen (CMT 2A-2E und CMT 2X). Der Ausbruch der Erkrankung ist gewöhnlich später als bei CMT 1, wobei die Störungen teilweise ausgeprägter sind als bei CMT 1, jedoch die proximalen Reflexe bis zu einem weit fortgeschrittenen Zeitpunkt der Erkrankung erhalten bleiben^{130,362}. Eine distale Schwäche mit variablem sensorischem Verlust wird ebenso beobachtet wie bei der CMT 1.

Die CMT 2 ist nicht nur gekennzeichnet von motorischen und sensorischen Störungen mit Beteiligung der Gliedmaßen, sondern auch Zwerchfell, Stimmbänder und Interkostalmuskeln sind mit variabler Ausprägung betroffen¹⁶⁰. Ein ausgeprägter Phänotyp mit respiratorischer Dysfunktion kann in vielen Fällen bereits im frühen Kindesalter beobachtet werden, wohingegen es beim Erwachsenen meist zu einer Schwäche der Larynxmuskulatur, einhergehend mit Heiserkeit und Atemproblemen, kommt.

EMG-Untersuchungen zeigen niedrigamplitudige sensorische und motorische Antworten als Anzeichen für eine Denervierung. Die Nervenleitungsgeschwindigkeiten sind jedoch meist normal bis leicht herabgesetzt^{157,158}.

Pathohistologische Untersuchungen von Fällen mit CMT 2 demonstrieren einen Verlust myelinisierter Fasern, eine axonale Atrophie und eine Verringerung der Myelinstärke in Relation zu den Axonkalibern. Es sind sowohl axonale Atrophien als auch Remyelinisierungen sowie eine Zwiebschalenformation zu beobachten³⁶²

Die Krankheit wurde korrelierend zu ihrem genetischen Defekt, in 4 Untergruppen eingeteilt: Der genetische Defekt bei **CMT 2A** oder HMSN-IIA liegt auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p33-36) in einem Locus, welches das Protein 1B exprimiert, das zur Familie der Kinesine gehört²⁴⁶.

LITERATURÜBERSICHT

Bei **CMT 2B** oder HMSN-IIB liegt der Gendefekt auf dem langen Arm des Chromosoms 3q13-22³¹⁶. Ein weiterer Locus für CMT 2B ist für das Chromosom 19q13.3 beschrieben worden³²⁶.

Bei Gruppe **CMT 2C** liegt eine Mutation auf Chromosom 1q21⁴⁸ vor.

Eine weitere Gruppe von Patienten mit CMT 2 hat einen genetischen Defekt auf Chromosom 7p14²⁶⁶ und wird als **CMT 2D** klassifiziert.

Einige Patienten haben einen Defekt auf Chromosom 8p21 im Gen für leichtkettige Neurofilamente und diese werden in Gruppe **CMT 2E** klassifiziert³⁶⁶.

Schlussendlich wird ein genetischer Defekt auf dem Chromosom Xq24-26 beschrieben und als **CMT 2X** klassifiziert⁴⁴⁰.

4.6.2.3 Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 3 (CMT 3, HMSN-III, Déjérine-Sottas-Krankheit)

CMT Typ 3 oder HMSN Typ III (HMSN-III) entspricht der Erkrankung, die von Déjérine und Sottas 1893 beschrieben wurde¹³⁴. Sie wird in 6 Untergruppen (CMT 3A-F) unterteilt.

Die Krankheit beginnt bereits im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit^{159 220}.

Patienten mit CMT 3 zeigen eine ausgeprägte Schwäche der Gliedmaßen mit sensorischer Ataxie aufgrund eines Verlusts von großen myelinisierten Nervenfasern. Eine Nervenhypertrophie ist klinisch evident und einige Patienten zeigen eine Skoliose sowie Hohlfüße³⁶.

Die motorischen Leitungsgeschwindigkeiten sind stark herabgesetzt und liegen bei ca. 12 m/s. Histopathologische Untersuchungen zeigen eine Reduktion von myelinisierten Axonen mit dünn myelinisierten Fasern und ausgeprägter Zwiebschalenformation³⁶².

Die Klassifikation von dieser demyelinisierenden Neuropathie mit autosomal dominantem Erbgang als CMT 3 wird anhand der klinischen Symptomatik durchgeführt. In den meisten Fällen ist der genetische Defekt derselbe wie bei CMT 1, und tatsächlich können innerhalb einer Familie sowohl Patienten mit einem milderem Phänotyp (CMT 1) oder aber auch mit einem schwereren Phänotyp (CMT 3) gefunden werden.

LITERATURÜBERSICHT

Obwohl der genetische Defekt autosomal dominant vererbt wird, gibt es auch viele spontane Mutationen mit der gleichen Symptomatik.

Die CMT 3 wird aufgrund verschiedener Mutationen auf unterschiedlichen Chromosomen in CMT 3A, B, C, D, E und F eingeteilt^{45,239,459}.

4.6.2.4 Charcot-Marie-Tooth Neuropathie Typ 4 (CMT 4, HMSN-IV)

Diese Neuropathieform wurde erstmalig bei Patienten aus Tunesien beschrieben. Die Krankheit ist gekennzeichnet durch einen frühen Ausbruch mit Muskelschwäche und Muskelatrophie an den distalen Gliedmaßenanteilen und im weiteren Krankheitsverlauf auch an den proximalen Anteilen. Die Patienten haben eine verlangsamte Nervenleitungsgeschwindigkeit von 20 bis 30 m/s³⁶. Die Erkrankung wird autosomal rezessiv vererbt und wird aufgrund der genetischen Defekte auf unterschiedlichen Chromosomen in 6 verschiedene Untergruppen A bis F eingeteilt^{30,135,284,328}.

4.6.2.5 Hereditäre motorisch-sensorische Neuropathie und spastische Paraparese (CMT 5, HMSN-V)

Die CMT 5 ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung, die von einer spastischen Paraparese gekennzeichnet ist. Die Patienten haben hohe Fußgewölbe und Hammerzehen. Es handelt sich um eine überwiegend axonal-motorisch-sensorische Neuropathie. Die Erkrankung hat eine relativ gute Prognose, die vorherrschende Muskelschwäche und Spastiken in den Gliedmaßen können zu einer lebenslangen Behinderung führen¹⁵⁸.

4.6.2.6 Therapie der CMT

Es handelt sich bei allen Formen der CMT um konservative Therapien. Einige Patienten profitieren von einer Fußknöchel-Orthese. Patienten mit einer Schwäche in den Händen werden mit Gelenkschienen versorgt. Häufig werden eine physikalische und eine Ergotherapie eingesetzt. Patienten mit Paraparese können mit antispastischen Medikamenten, z.B. Baclofen, behandelt werden. Patienten mit Tremor werden mit tremolytischen Medikamenten wie Primidon und Propranolol behandelt³⁶.

4.7. Degenerative Neuropathien der Schwann'schen Zellen und des Myelins

4.7.1. Kongenitale hypomyelinisierende Polyneuropathie der Golden Retriever

Die meisten beschriebenen Fälle von Caniner Hypomyelinisierung betreffen primär das ZNS.

Eine schwere Hypomyelinisierung, die nur das periphere Nervensystem betrifft wurde bei zwei Golden Retriever Wurfgeschwistern beschrieben^{58,354}.

Eine Ataxie der Nachhand wurde im Alter von 5,5 und 6,5 Wochen bei einem weiblichen und einem männlichen Tier der Wurfgeschwister beobachtet. Beide Tiere zeigten eine Hockstellung, eine leichte Muskelatrophie der Hintergliedmaßen und Schwäche. Eine Zirkumduktion war während der langsamen Bewegung in den Hintergliedmaßen ausgeprägt. Während des schnellen Laufens zeigten beide Tiere ein hasenartiges Hüpfen.

Die spinalen Reflexe waren bei beiden Tieren an den Hintergliedmaßen herabgesetzt oder fehlten ganz. Bei dem männlichen Geschwistertier waren die Reflexe an den Vordergliedmaßen ebenfalls herabgesetzt⁹⁶.

Die Nervenleitungsgeschwindigkeiten waren im Nervus ischiadicus, Nervus tibialis und Nervus ulnaris stark herabgesetzt⁵⁵

EMG Untersuchungen zeigten bis auf wenige Denervationspotentiale in wenigen Muskelgruppen keine Auffälligkeiten. Muskelveränderungen waren nur minimal ausgeprägt und gekennzeichnet durch eine Variation der Fasergröße mit atrophischen und hypertrophischen Muskelfasern. Es wurden Nervenbiopsien in Serie von betroffenen Welpen im Alter von 5 bis 7 Monaten untersucht⁵⁸.

Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen der Biopate zeigten einen Mangel an myelinisierten Axonen und reduzierte Myelinscheiden, jedoch keine komplette Demyelinisierung. Die axonale Dichte war stark reduziert. Die Präparate enthielten eine erhöhte Konzentration an Neurofilamenten in myelinisierten Axonen, außerdem eine Vermehrung des perineuralen Kollagens. Im Gegensatz zu Kontrollgruppen gesunder Tiere wurde bei erkrankten Tieren ein Missverhältnis der Anzahl der Myelinlamellen (ML) im Verhältnis zum axonalen Kreisumfang (AKU) beobachtet. Die Verteilung variierte bei erkrankten Tieren zwischen 5 bis 55 Lamellen (Durchschnitt 28 Lamellen) pro Axon im Gegensatz zu 20 bis 140 Lamellen (Durchschnitt 66 Lamellen) pro Axon bei gesunden Tieren. Morphometrische Ergebnisse zeigten, dass Fasern jedes Kalibers hypomyelinisiert waren.

LITERATURÜBERSICHT

Ein Defekt der Schwann'schen Zellen oder ein Defekt in der Axon-Schwannzell-Signalübertragung wird als Grund für die Hypomyelinisierung vermutet.

Die Erkrankung scheint bis zu einem gewissen Grad reversibel zu sein. Wiederholte Nervenbiopsien bei beiden Tieren im Alter von ca. 2 Jahren zeigten einen Anstieg der Myelinisierung, obwohl diese immer noch geringer war als bei gesunden Tieren. Auch die Nervenleitungsgeschwindigkeiten verbesserten sich, waren aber immer noch nur halb so schnell wie bei gesunden Hunden.

Diese Erkrankung weist Ähnlichkeiten mit der seltenen angeborenen Hypomyelinisierenden Neuropathie (congenital hypomyelination / CHN) bei Kindern auf⁵⁶².

Die CHN ist Teil einer heterogenen Gruppe von hereditären demyelinisierenden bzw. dysmyelinisierenden peripheren Neuropathien. Sie schließen die erblichen Neuropathien ein: „Neuropathy with liability to pressure palsies“ (HNPP), die Charcot-Marie-Tooth Krankheit (CMT) und das Déjérine-Sottas-Syndrom. Ihnen allen liegt eine Störung in der Myelinisierung zugrundet⁵⁸⁵.

4.7.2. Kongenitale hypomyelinisierende Neuropathie des Menschen (CHN)⁸³

Die kongenitale hypomyelinisierende Neuropathie (CHN) tritt in zwei Formen als neonatale und als infantile Form auf. Es handelt sich um eine seltene erbliche Erkrankung, von der bisher nur wenige Fälle in der Literatur beschrieben sind^{83,86,224,226,292,347,426,554}. Die infantile Verlaufsform tritt häufiger auf als die neonatale Form.

Letztere führt meist zu einem frühen Tod innerhalb der ersten Wochen⁴²⁶.

Die infantile Verlaufsform der CHN ist in ihrer Ausprägung benigner und die Patienten erreichen oftmals eine Gehfähigkeit mit Unterstützung, jedoch versterben sie häufig bereits im Kindesalter^{223,223,426}.

Bei der klinischen Untersuchung zeigen die Patienten eine ausgeprägte Schwäche der Muskulatur und eine Areflexie an den Gliedmaßen. Die Patienten leiden zudem häufig unter einer angeborenen Arthrogryposis multiplex congenita^{86,426}. Ein signifikantes klinisches Symptom der CHN ist die ausgeprägte Ataxie der Patienten. Bei der elektrophysiologischen Untersuchung ist eine ausgeprägte Reduktion der Nervenleitungsgeschwindigkeiten an

LITERATURÜBERSICHT

multiplen Nerven der Gliedmaßen von bis zu <10 m/s auffällig, die eine reduzierte Reizleitung in den propriozeptiven und spinozerebellaren Bahnen zur Folge hat^{83,584 426}.

Bei der CHN handelt es sich um Neuropathie mit einer primären Hypomyelinisierung peripherer Nerven als Folge eines Schwannzelldefekts²⁹².

Histopathologische Untersuchungen betroffener Nerven von Patienten beider Verlaufsformen zeigen sowohl eine komplette Amyelinisierung ohne Zwiebelschalenformation als auch eine Demyelinisierung mit atypischer Zwiebelschalenkonformation von Axonen und ungewöhnlich dünne Myelinscheiden. Bei dieser speziellen Form der Zwiebelschalenkonformation (Basallamina-Zwiebelschalenformation) degenerieren die zirkulär angeordneten Schwann'schen Zellen, jedoch bleibt ihre Basallamina erhalten⁴⁸⁵. Beide Patientengruppen mit CHN haben intakte Axone und keine Anzeichen von einer fortschreitenden, progressiven Schädigung des Myelins.

Die CHN weist große Ähnlichkeiten mit dem Déjérine-Sottas-Syndrom auf, von dem es differentialdiagnostisch abgegrenzt werden sollte, da es große Kontroversen in der Klassifikation beider Erkrankungen in der Literatur gibt. Im Gegensatz zum DSS handelt es sich bei der CHN um eine Krankheit mit gestörter Anordnung des Myelins, bei dem DSS handelt es sich jedoch um eine demyelinisierende Neuropathie^{226,292,390,410,541}.

Beim DSS zeigt sich in den histopathologischen Befunden ebenfalls eine Hypomyelinisierung, jedoch mit einer ausgeprägten, fortschreitenden Demyelinisierung und einer klassischen Zwiebelschalenformation. Außerdem sind beim DSS im Gegensatz zur CHN die Nerven hypertroph verändert^{19,226,410}. Einige Autoren klassifizieren die CHN dennoch als einen Subtyp des Déjérine-Sottas Syndroms^{83,426}.

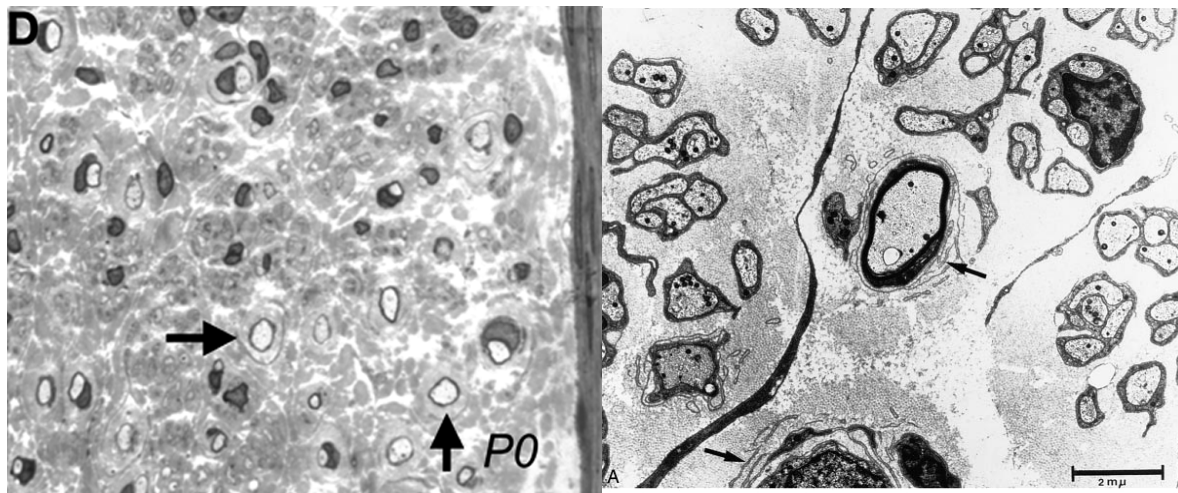


Abb. 14: links: Kongenitale Hypomyelinisierende Neuropathie (CHN) als Folge einer P0 Mutation, mit einer Vielzahl an hypomyelinisierten und demyelinisierten Fasern sowie einer ausgeprägten Reduktion der Anzahl von Nervenfasern, außerdem ein endoneurales Ödem und eine vermehrte Anzahl an Schwann'schen Zellen (dunkle Kerne). Der helle Hof um die dünn myelinisierten Fasern ist ein Hinweis auf eine vorhandene Basallamina-Zwiebelschalenformation (Pfeile)⁴⁸⁵

Abb. 15: rechts: Elektronenmikroskopie (12740fache Vergr.) des Nervus suralis eines Patienten mit CHN. Es ist eine ausgeprägte Hypomyelinisierung mit abnormaler Zwiebelschalenkonformation zu sehen (Pfeile)⁴²⁶.

Quelle Abb. 14 + 15: *Pediatr. Neurol* 20, 226-232 (1999).

Die CHN ist nicht heilbar. Die Therapieversuche der CHN bestehen in einer unterstützenden Physiotherapie sowie dem Einsatz von beweglichen Beinschienen und Krücken zur Erleichterung der Bewegung der Patienten. 2003 berichteten Chandra et al.⁸³ in einer Veröffentlichung aus Indien über einen Fall bei einem 11 Monate alten Baby in Indien mit CHN. In diesem Fall konnte eine Verbesserung der motorischen Fähigkeiten des Patienten mittels kombinierter Therapie aus Gabe von Steroiden (Prednisolon 1mg/kg/täglich) und Physiotherapie erreicht werden.

Molekulargenetische Untersuchungen zeigen Punktmutationen auf 4 verschiedenen Genen, die für Proteine des peripheren Myelins codieren (MTMR2, EGR2, PMP22 und MPZ)^{46,347,586}. Das MPZ Gen codiert das Protein Null (P0), dessen Anteil im peripheren Myelin am höchsten ist. P0 ist ein transmembranöses Glykoprotein, welches essentiell für die Verdichtung des Myelins ist. Bei der Umhüllung der Myelinscheide durch das Axon bildet der extrazelluläre Anteil des PO-Gens an benachbarten Myelin Membranen Tetramere, die aneinander haften

LITERATURÜBERSICHT

und zu einer Stabilität der Myelinscheide führen⁴⁹⁹. Eine Mutation an einer kritischen Stelle des PO-Gens kann zu einer Instabilität des Myelins und somit zu einer Schädigung der Myelinscheide führen. Die Lokalisation und der Typ der Mutation auf dem PO-Gen bestimmen den klinischen Phänotyp⁵⁸⁵.

Mutationen auf dem MPZ werden bei den verschiedensten hereditären motorischen und sensorischen Neuropathien beobachtet. Bisher sind über 80 verschiedene Mutationen beschrieben worden³⁰⁴.

Über die Langzeitprognose für Patienten mit CHN liegen bis jetzt nur wenige Studien vor. Obwohl viele Patienten aufgrund von Pneumonien bereits im frühen Kindesalter versterben, beschrieben Kennedy et al.²⁹² 1977 den Verlauf der Erkrankung bei einem einzelnen Patienten mit neonataler Hypotonie und stark herabgesetzten Nervenleitungsgeschwindigkeiten bis zu einem Alter von 5 Jahren. Zu diesem Zeitpunkt war der Patient trotz ausgeprägter Ataxie und eingeschränkter Bewegungsfähigkeit nur teilweise geschwächt und zeigte in seiner körperlichen Entwicklung Fortschritte. Wiederholte Messungen der Nervenleitungsgeschwindigkeiten zu diesem Zeitpunkt waren jedoch unverändert stark herabgesetzt. Im Jahr 1999 veröffentlichten Phillips et al.⁴²⁶ eine weitere Langzeitstudie an 2 Patienten. Diese wurden vom Säuglingsalter bis zu einem Alter von 5 und 9 Jahren betreut und untersucht. Beide Patienten erreichten eine selbständige Gehfähigkeit mit Gehhilfen und verbesserten im Verlauf ihre motorischen Fähigkeiten, jedoch verbesserten sich die wiederholt gemessenen motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeiten auch in diesem Fall nicht und blieben stark herabgesetzt.

4.7.3. Canine Hypertrophe Neuropathie des Tibetischen Mastiffs

Die Erkrankung wurde erstmals 1974 von Cummings et al.¹²¹ beim Tibetischen Mastiff beschrieben, weitere Fallbeschreibungen folgten^{100,117,523}. Die ersten klinischen Symptome treten in Form einer schnell fortschreitenden allgemeinen Schwäche, Hyporeflexie, Areflexie und Dysphonie im Alter von 7 bis 10 Wochen auf^{100,117}. Der klinische Verlauf war progredient und die Tiere verloren in weiteren 7 bis 10 Tagen die Fähigkeit, selbständig zu stehen. Auffällig waren ein hasenartiges Hoppeln sowie ein plantigrades Aufsetzen mit den Hintergliedmaßen. Propriozeptive Haltungs- und Stellungsreflexe waren herabgesetzt, eine Hypotonie in der Gliedmaßenmuskulatur ausgeprägt. Der Patellarreflex war beidseitig nicht auslösbar, wohingegen der Flexorreflex und der Drohreflex normal oder nur leicht

LITERATURÜBERSICHT

herabgesetzt waren. Es bestand eine Muskelatrophie im Larynxbereich, was zur Dysphonie führte.

Die Muskelatrophie der Gliedmaßen war in der Lokalisation und Ausprägung unterschiedlich. Die sensorische Wahrnehmung war nicht eingeschränkt. Innerhalb der ersten 4 bis 6 Wochen nach dem Auftreten der Erkrankung erlangten einige Tiere die Kraft selbständig zu stehen wieder, eine generelle Muskelschwäche blieb jedoch bestehen.

Bei einigen Tieren war der Proteingehalt in der Zerebrospinalflüssigkeit (CSF) erhöht.

Die elektrodiagnostische Untersuchung betroffener Tiere lieferte Beweise für eine vorhandene Demyelinisierung und Denervation¹⁰⁰

Im EMG zeigten sich Spontanaktivitäten einschließlich Fibrillationspotentialen, positiven scharfen Wellen und hochfrequenten Entladungen. Serienverlaufuntersuchungen im wöchentlichen Rhythmus zeigten eine Verringerung der Spontanaktivitäten¹⁰⁰

Die motorischen und die sensorischen Nervenleitungsgeschwindigkeiten waren im frühen Krankheitsverlauf deutlich herabgesetzt, jedoch kam es im weiteren Krankheitsverlauf zu einer Progression, einhergehend mit einer weiteren Verringerung der Reizleitungsgeschwindigkeiten und einer Abnahme der Amplitudenhöhe.

Lichtmikroskopische Untersuchungen zeigten eine reduzierte Dichte der myelinisierten Nervenfasern sowie eine Vielzahl an nicht myelinisierten Axonen¹¹⁷. Degenerierte Axone wurden nur selten gefunden. Häufig trat eine vermehrte Anzahl von Schwann'schen Zellen, angeordnet um dünn myelinisierte Axone in Form einer primitiven Zwiebelchalenformation, auf.

Ultrastrukturelle Untersuchungsbefunde zeigten separierte Myelinscheiden an den „intraperiod lines“ und „major dense lines“. Einige Myelinscheiden zeigten Anzeichen von Remyelinisierung. Das Zytoplasma der Schwann'schen Zellen enthielt sowohl degeneriertes Myelin als auch filamentöse Akkumulationen innerhalb zytoplasmatischer Kompartimente oder direkt angrenzend an die Axone. Die Xenotransplantation peripherer Nerven von Hunden mit erblicher caniner hypertropher Neuropathie in Nacktmäuse bestätigten den Verdacht einer Störung des Zytoskeletts dieser Schwannzellen¹⁰¹.

Ein Zuchtprogramm, bei dem klinisch gesunde Tiere gepaart wurden, führte zu einem Auftreten dieser Krankheit in einem Drittel der Welpen ohne Geschlechtsdisposition. Dieses lässt auf einen autosomal rezessiven Erbgang schließen^{117,523}.

Die Prognose ist vorsichtig zu stellen. Einige Tiere erlangten im Krankheitsverlauf die Fähigkeit selbständig zu laufen, litten jedoch weiterhin unter einer ausgeprägten Schwäche.

LITERATURÜBERSICHT

Diese Erkrankung ist aufgrund ihrer extensiven Ausbreitung der Demyelinisierung im PNS einzigartig. Als Folge der sich ständig wiederholenden Demyelinisierung und Remyelinisierungsschübe kommt es zu der ausgeprägten Hypertrophie der Nerven.

Die erbliche Canine Hypertrophie weist Ähnlichkeiten mit der erblichen sensorischen und motorischen Neuropathie (HSMN) Typ 1, auch bekannt als Charcot-Marie-Tooth-Krankheit (CMT) Typ 1 und mit der HSMN Typ III (Déjérine-Sottas-Syndrom) auf⁵⁰⁹.

4.7.4. Hypertrophe Neuropathie der Katze

In der Literatur sind zwei Fälle einer hypertrophen Polyneuropathie bei zwei nicht miteinander verwandten einjährigen Katzen beschrieben worden¹²⁷.

Es handelte sich um eine progressive Erkrankung, die zum Tod der Tiere führte. Die klinischen Symptome waren geprägt von herabgesetzten Sehnenreflexen, gestörten propriozeptiven Haltungs- und Stellungsreflexen, leichten sensorischen Wahrnehmungsstörungen und einem ausgeprägten Intentionstremor, der durch eine gezielte Stimulation noch verstärkt wurde. Außerdem zeigten beide Tiere eine Mangelfunktion der Darm- und Harnblasensphinkteren.

Bei einer der beiden Katzen wurde auch ein erhöhter Gesamtproteingehalt in der Zerebrospinalflüssigkeit festgestellt.

Aufgrund der schnellen Progression des klinischen Verlaufs wurden beide Katzen euthanasiert.

Eine Vielzahl von peripheren Nerven (sowohl motorische als auch sensorische und autonome) erschienen bereits bei der makroskopischen Untersuchung massiv verdickt. Bei der pathologischen Untersuchung waren vergrößerte Foramina intervertebralia auffällig.

Die histopathologischen Untersuchungen zeigten dünn myelinisierte Nervenfasern der peripheren und autonomen Nerven, Demyelinisierungen, eine ausgeprägte Zwiebelschalenformation der Schwann'schen Zellen und endoneuriale Fibrose.

Eine axonale Degeneration lag nicht vor.

Die Erkrankung weist große Ähnlichkeiten mit der HSMN, Typ I des Menschen auf⁵⁵.

4.8. Larynxparalyse des Hundes und der Katze

Die Innervation von 3 der 4 intrinsischen Larynxmuskeln entstammt speziellen viszeralen efferenten Axonen der Nervi laryngei recurrentes. Der vierte Muskel (Musculus cricothyroideus) wird von dem motorischen Zweig des cranialen Larynxnervs innerviert^{55,405}. Der N. laryngeus recurrens ist beiderseits ein Zweig des Nervus vagus, der seinerseits aus dem Nucleus ambiguus des Hirnstamms entstammt¹³². Deshalb kann eine Läsion in jeder dieser oben genannten Lokalisationen zu einer laryngealen Störung führen.

Eine Larynxparalyse (LP) resultiert klassischerweise aus einer unilateralen oder häufiger aus einer bilateralen Denervierung der abduktorischen Muskulatur (dorsale Mm. cricoarytenoides), welche zu einer gestörten Abduktion der Stimmlippe(n), Glottisobstruktion und daraus resultierender Dyspnoe führt^{406,578}.

Die Erkenntnis, dass die Larynxparalyse beim Kleintier von klinischer Bedeutung für die tierärztliche Praxis ist, wurde erstmals 1964 von Cook mitgeteilt⁹⁹. Eine weitere umfangreiche Fallbeschreibung bei einem Hund mit Stimmbandlähmung geschah durch O'Brien 1973⁴⁰⁵.

Bei der Larynxparalyse handelt es sich um eine motorische Neuropathie des Nervus recurrens. Sie tritt in zwei Hauptformen auf:

Bei der ersten Form handelt es sich um eine erbliche Erkrankung nicht ausgewachsener Tiere (jünger als 12 Monate). Diese erbliche Form der Larynxparalyse ist am besten beschrieben bei der belgischen Bouvier-des-Flandres Hunderasse^{574,575}. Beim Sibirischen Husky und dessen Kreuzzuchten wird eine Erblichkeit lediglich vermutet⁴⁰⁶.

Bei der zweiten Form handelt es sich um eine erworbene Erkrankung. Sie wird auch als idiopathische Larynxparalyse beschrieben¹³⁸. Sie tritt weit häufiger auf als die hereditäre Form⁷³. Hier sind mittelalte bis ältere Hunde und Katzen betroffen. Sowohl die hereditäre als auch die idiopathische Form der Larynxparalyse kommen jedoch häufiger beim Hund als bei der Katze vor. Betroffene Hunderassen sind: Labrador Retriever, Afghane, Irish Setter, Pudel und Bernhardiner aber auch Mischlinge und mittlere bis kleine Hunderassen^{189,405}.

Bei der Katze konnte keine Rassedisposition beobachtet werden¹⁴⁰, aber ein medianer Zeitpunkt von 11 Jahren für das erste Auftreten einer idiopathischen Larynxparalyse konnte belegt werden¹³⁸.

LITERATURÜBERSICHT

Eine spontane Larynxparalyse ist bei anderen Junghunden beschrieben worden. Hierzu gehören die Rassen Bull Terrier, Leonberger und weißfarbiger Deutscher Schäferhund^{52,61,61,456}.

Die Larynxparalyse ist außerdem ein häufig beobachtetes Symptom innerhalb eines Polyneuropathiegeschehens und tritt auch im Zusammenhang mit anderen neurologischen Erkrankungen auf^{31,61,166,306,507}.

Bei Katzen aufgrund einer infiltrativen Neoplasie im Nervus Vagus⁴⁷⁷, weiterhin infolge einer Bleivergiftung bei einer Katze³⁴¹, bei Rottweiler Welpen³¹, einhergehend mit einer spongiformen Degeneration des ZNS¹⁶⁶, als Folge eines die Speiseröhre perforierenden Tumors bei einem Hund⁴⁶⁸, als Folge eines peritrachealen Abszesses durch einen die Speiseröhre perforierenden Fremdkörpers bei einem 8 Monate alten Cocker Spaniel⁴⁶⁸, außerdem als Folge einer Hypothyreose des Hundes^{61,189,236,271,340}, einer Phosphatvergiftung, eines Hypoadrenokortikoidmangels⁷³, infolge einer Infektion mit Trypanosomen bei einem 12 Jahre alten Labrador Retriever²³, als eines von vielen Symptomen bei einer Tollwutinfektion⁵⁵, bei Hunden mit einer Coonhound Paralyse (idiopathische Polyradiculoneuritis), infolge einer chronisch inflammatorischen demyelinisierenden Polyneuropathie, bei Deutschen Schäferhunden mit Riesenaxon Neuropathie, bei einigen Hunden mit sensorischer Ganglioradiculitis.

Die klinischen Symptome korrelieren mit der Ausprägung der Lähmung. Betroffene Hunde, die als Haustiere gehalten werden, sind in der Lage, die Lähmung bis zu einem gewissen Grad mittels Reduzierung ihrer Aktivität zu kompensieren. Bei Arbeits- oder Rennhunden kann eine Paralyse aber zu massiven Atemproblemen führen⁴⁴⁸. Meist werden die betroffenen Hunde erst bei einem Tierarzt vorgestellt, wenn die Symptome schon weit fortgeschritten sind. Die Patienten zeigen dann ein Atemnotsyndrom, welches durch inspiratorischen laryngealen Stridor, Stimmverlust, progressive Bewegungsintoleranz, inspiratorischer Dyspnoe, Husten und Zyanose der Schleimhäute bei Aufregung oder Anstrengung gekennzeichnet ist⁴⁰⁵.

Die häufigste Untersuchungsmethode bei Hund und Katze zur Diagnosestellung einer Larynxparalyse ist die Laryngoskopie⁷³. Die Laryngoskopie wird stets am sedierten Tier durchgeführt. Bei einem gesunden Tier abduzieren die Stimmlippen und Arytenoidknorpel symmetrisch während der Inspiration und entspannen sich gleichmäßig während der Expiration, wobei die Stimmlippen dann einen schmalen symmetrischen glottalen Spalt

LITERATURÜBERSICHT

bilden. Bei Tieren mit Larynxparalyse zeigen die Arytenoidknorpel und die Stimmlippen eine reduzierte oder keine aktive Abduktion in der Inspiration²³³. Eine asymmetrische Abduktion der Stimmlippen wird beim Hund aufgrund einer partiellen Denervation einer Stimmlippe beobachtet, wobei hier die linke Seite weitaus häufiger betroffen ist als die rechte. Auch eine manuelle Stimulation durch Berührung der Stimmlippen kann zu asymmetrischen Bewegungen der Stimmlippen führen⁷⁴.

Hunde mit Larynxparalyse und Bewegungsunmut haben häufig eine reduzierte arterielle Blut-Sauerstoff-Spannung (PaO₂)^{75,337}. Postoperativ steigt der PaO₂ gewöhnlich und eine Messung dieses Parameters ist ein Teil einer postoperativen Evaluierung der chirurgischen Behandlung der Larynxparalyse.

Atemfluss-Volumen-Kurven (AVK) sind graphische Expressionen des Luftflusses, aufgezeichnet gegen das Volumen während der Inspiration bei normaler Atmung. Sie können zur Bestimmung der Funktionalität der Atemwege eingesetzt werden. Bei einer Behinderung des inspiratorischen Luftflusses, wie er bei der Larynxparalyse auftritt, zeigt die AVK eine Reduktion der inspiratorischen Flussrate^{5,74}.

Die Elektromyographie der intrinsischen Larynxmuskeln kann, helfen die Diagnose einer neurogenen Larynxparalyse mittels der Detektion von Denervationspotentialen während der Insertion bipolarer Elektroden in den betroffenen Muskeln zu bestätigen^{234,577,578}.

Die Histopathologie von Biopsien der intrinsischen Larynxmuskeln zum Zeitpunkt der Operation soll eine neurogene Atrophie der Muskulatur bestätigen^{405,448}.

In histopathologischen Untersuchungen zeigt sich eine denervationsbedingte Atrophie der Muskulatur des Musculus cricoarytenoides dorsalis. Außerdem kommt es zu einem Verlust von Axonen, die die intrinsische Larynxmuskulatur versorgen. Die Neuropathologie dieser Erkrankung hat als Hauptbefund eine Demyelinisierung des N. laryngeus recurrens.

Histochemische Untersuchungen können ebenfalls eine neurogene Atrophie in den betroffenen Larynxmuskeln beweisen⁶².

Die Nervenleitung des Nervus recurrens wurde bereits 1988 von Steiss und Marshall bei einer Gruppe von gesunden Tieren untersucht⁵²⁷. Obwohl es bisher keine Veröffentlichungen von Nervenleitungsuntersuchungen zur Diagnostik der idiopathischen Larynxparalyse gibt, könnte diese Untersuchungsmethode dazu verwendet werden, um eine Neuropathie von einer primären Myopathie in Fällen einer laryngealen Dysfunktion zu unterscheiden⁷³.

LITERATURÜBERSICHT

Eine röntgenologische Untersuchung des Larynx ist üblicherweise zur Diagnostik der Larynxparalyse wenig hilfreich. Eine radiologische Untersuchung des Brustraums kann aber sehr hilfreich sein, um eine gleichzeitig ablaufende Erkrankung der unteren Atemwege zu verifizieren⁷⁴.

Die Pathogenese ist sowohl für die hereditäre als auch für die idiopathische Form beim Tier noch unbekannt¹³⁸.

Patienten, die mit akuter respiratorischer Atemnot vorgestellt werden benötigen eine Notfallbehandlung, um die Dyspnoe und die daraus resultierende Hypoxie zu beheben. Das Tier sollte beruhigt und nötigenfalls sediert werden. Außerdem sollte dem Tier per Atemmaske oder Käfig Sauerstoff zugeführt werden. Sekundäre Veränderungen wie Larynxödem oder Lungenödem können mittels schnellwirkender Kortikoide und Diuretika behandelt werden. Wenn die medikamentöse Therapie keinen Erfolg bringt, müssen die Atemwege mittels Not-Tracheotomie freigelegt werden⁷³.

Die verschiedenen chirurgischen Techniken zur Behandlung der Larynxparalyse haben alle das Ziel, den Luftfluss zu erleichtern, der durch die verengte Rima glottidis und die instabilen Arytenoidknorpel eingeschränkt ist.

Die chirurgischen Verfahren können in **vier Typen** kategorisiert werden:

Dies sind die partielle Laryngektomie, die Arytenoid-Lateralisierung, schließlich die sogenannte "castellated laryngofissure" mit der Resektion der Stimmlippen und Reinnervationstechniken.

Die partielle Laryngektomie besteht aus der entweder unilateralen oder bilateralen Ektomie der Stimmlippen mit und ohne einer unilateralen Arytenoidektomie^{235,405}. Die frühen Berichte über Erfolge bei dieser Operationstechnik konnten jedoch bei späteren Untersuchungen nicht bestätigt werden^{189,234,463}. Letztere berichteten von einer hohen postoperativen Mortalitätsrate und schlechten Langzeitergebnissen, bedingt durch nachfolgende Atemwegserkrankungen insbesondere durch Aspirationspneumonien. Aus diesen Gründen wird zum heutigen Zeitpunkt eine partielle Laryngektomie nicht mehr empfohlen⁷³.

LITERATURÜBERSICHT

Die Arytenoid-Lateralisierung wird von den meisten Autoren als die chirurgische Methode der Wahl beschrieben^{75,322,323,595}. Das Ergebnis ist eine Abduktion des gelähmten Arytenoid Knorpels. Dadurch wird die Rima glottidis geweitet und dies beugt so einem dynamischen Kollaps vor. Die variablen Lateralisierungstechniken beinhalten das Einpassen einer Prothese zwischen die caudale Grenze des Cricoid-, oder Thyroidknorpels und den Muskelfortsatz des Arytenoids, entweder unilateral oder bilateral⁴⁶².

Das dritte bei Hund⁷³ und Katze⁷⁶ angewandte chirurgische Verfahren ist die sog. „castellated laryngofissure“. Hier wird eine stufige Inzision in den ventralen Anteil des Thyroidknorpel durchgeführt, danach die Anteile der Inzision so vernäht, dass die Glottis geweitet wird. Außerdem werden die Stimmlippen reseziert. Diese OP Methode beruht auf den Richtlinien der Tracheoplastie des Menschen und wurde bei Hund und Katze mit Erfolg angewendet^{76,200}.

Das vierte Verfahren, die Nerven Anastomose bzw. neuromuskuläre Stiellappenplastik, ist ein Verfahren, das versuchsweise eingesetzt wurde, um die dorsalen Cricoarytenoidmuskeln zu reinnervieren. Es ist jedoch nur bei kürzlich denervierten Patienten (z.B. durch Trauma) erfolgsversprechend. Ein großes Problem dieser Operationen ist, dass bei der Larynxparalyse die Symptome nur langsam fortschreiten. Die Diagnose wird meist erst zu einem Zeitpunkt gestellt, wenn das Tier schon nicht mehr kompensierbare klinische Symptome zeigt. Zu diesem Zeitpunkt ist meist schon eine denervationsbedingte Atrophie der Kehlkopfmuskulatur eingetreten, mit dem Resultat einer interstitiellen Fibrose und nicht reversiblen Veränderungen an den neuromuskulären Endplatten.

Eine Studie von Morledge et al.³⁸⁰ zeigte, dass eine Reinnervierung der dorsalen Cricoarytenoid Muskulatur 9 bis 12 Monate nach der Denervation nur in unbefriedigendem Ausmaß zu erreichen war. Es erscheint deshalb unwahrscheinlich, dass Patienten mit erworbener Larynxparalyse signifikant auf eine Stiellappenplastik oder eine Nerven Anastomose ansprechen. Außerdem dauert es bis zu 6 Monate nach erfolgreicher Reinnervation, bis die Abduktormuskulatur des Larynx ihre Funktionalität zurückgewinnt. Während dieser Zeit muss ein alternativer Luftweg geschaffen werden (z.B. durch Tracheotomie)⁷³.

4.8.1. Larynxparalyse des Bouvier des Flandres Hundes

Die klinischen Symptome der spontanen Larynxparalyse des Bouvier-des-Flandres-Hundes zeigen sich in nachlassender Ausdauer bei Bewegung, weiterhin in einem laryngealen Stridor, Dyspnoe, Zyanose und Kollaps⁵⁷⁸.

Die laryngealen Spasmen sind in ihrem Ausmaß lebensbedrohlich.

Erstes Auftreten der klinischen Symptome ist im Alter von 4 bis 6 Monaten.

Die Diagnose der laryngealen abduktorischen Fehlfunktion wird laryngoskopisch, unter leichter Allgemeinanästhesie des Patienten, durchgeführt. Die Tiere zeigen eine Unfähigkeit, eine oder beide Stimmlippen während der Inspiration zu abduzieren.

Die Abweichungen im EMG des intrinsischen Larynxmuskels beinhalten Fibrillationspotentiale, positive scharfe Wellen sowie pseudomyotonische Entladungen⁵⁷⁸. EMG Veränderungen in anderen Muskeln wurden nicht beschrieben.

Biopsien des dorsalen Musculus cricoarytenoides zeigten eine Atrophie der Muskelfasern sowie eine Hypertrophie einiger Typ I und Typ II⁹⁶.

Pathologische Befunde im rechten und linken Nervus recurrens beinhalteten eine axonale Fragmentierung, endoneurale Fibrose und eine Proliferation von Schwann'schen Zellen entlang des gesamten Nervs.

Es sind verschiedene chirurgische Methoden wie z.B. die partielle Arytenoidektomie, Arytenoide Lateralisierung oder permanente Tracheostomie beschrieben³⁷⁸.

Abstammungsuntersuchungen und Einkreuzungsstudien weisen auf einen autosomalen dominanten Erbgang^{560,576}.

Die Prognose dieser Form der Larynxparalyse ist auch nach chirurgischer Intervention aufgrund der postoperativen Komplikationen vorsichtig zu stellen³⁴⁰.

4.8.2. Larynxparalyse-Polyneuropathiekomplex der Dalmatiner und Rottweiler

Der Larynxparalyse-Polyneuropathiekomplex (LPPC) wurde beim Dalmatiner^{55,59}, Rottweiler³⁴² und bei einem Geschwisterpaar der Rasse Pyrenäischer Hirtenhund⁴²² beschrieben.

Es handelt sich um eine distale sensomotorische Axonopathie⁹⁶, auch bekannt als „Dying-back-Neuropathie“⁵⁵.

Das Auftreten der ersten klinischen Symptome variierte im Alter zwischen 8 und 12 Wochen bei den Rottweilern und zwischen 2 und 6 Monaten bei den Dalmatinern.

Zusätzlich zu den Symptomen der Larynxparalyse traten auch andere klinische Symptome auf wie spinale Hyporeflexie, Dysmetrie, herabgesetzte Stellungsreflexe, Atrophie der Gliedmaßenmuskulatur, Faszikulationen in der Muskulatur der Hintergliedmaßen, Hyperextension der Hintergliedmaßen sowie eine Paralyse des Nervus facialis und des N. lingualis. Ein Megaösophagus war ein häufig beobachtetes Symptom bei betroffenen Dalmatinern und Pyrenäischen Hirtenhunden, während dies beim Rottweiler bisher nur in einem Fall diagnostiziert wurde. Die Rottweiler zeigten auch bilaterale Linsenkatarrakte.

Bei allen Hunden wurde eine bilaterale, jedoch nicht immer symmetrische Paralyse der Stimmlippen unter leichter Allgemeinanästhesie beobachtet.

Die Nozizeption war stets ungestört.

Im EMG zeigten sich Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen in folgenden Muskelgruppen: Larynx, Ösophagus, Gesicht und Maxillen sowie in den distalen Gliedmaßen.

Die motorischen Nervenleitungsgeschwindigkeiten (mNLG's) betroffener Tiere waren bei den meisten Hunden normal und nur bei wenigen Tieren leicht herabgesetzt⁹⁶. Bei der direkten Reizung einzelner Muskelbündel waren die Muskelaktionspotentiale von niedriger Amplitude, ohne den Hinweis auf eine Dispersion/Zerteilung polyphasischer Wellen, was auf einen axonalen Verlust hindeutet. Histopathologisch wurde eine neurogene Muskelatrophie festgestellt, insbesondere der intrinsischen Larynxmuskulatur sowie der Gliedmaßenmuskulatur. Das histologische Bild wurde von axonalen Nekrosen sowie von dem Verlust mittelkalibriger und großkalibriger myelinisierter Nervenfasern dominiert.

LITERATURÜBERSICHT

Die Untersuchung von Nervenzupfpräparaten zeigte, dass die Intensität der Veränderungen in den distalen Anteilen der Nerven am ausgeprägtesten war (z.B. N. laryngeus recurrens)⁵⁹. Betroffen waren sowohl motorische als auch sensorische und autonome Nerven. Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Nervenpräparaten zeigten einen Verlust myelinisierter Fasern, eine variable Anzahl ovoider Myelinstrukturen, einen erheblichen Anstieg des endoneurialen Kollagens, eine Vielzahl von Büngner Bändern (denervierte Schwann'sche Zellen)⁹⁶.

Die Ahnentafeln von betroffenen Rottweilern weisen keine gemeinsamen Vorfahren auf³⁴². Zuchtdate von betroffenen Dalmatinern zeigten, dass 25 % aller Wurfgeschwister betroffen waren⁵⁹. Um die autosomal rezessive Vererbung zu beweisen, sind jedoch noch weitere Abstammungsuntersuchungen notwendig.

Für Larynxparalyse-Polyneuropathiekomplex gibt es keine Therapie.

Die Prognose ist aufgrund der Kombination von Larynxparalyse und Polyneuropathie als schlecht anzusehen.

4.8.3. Die Larynxparalyse der Katze

Die Larynxparalyse der Katze kann entweder aus einer direkten Schädigung der Motoneuronen resultieren, welche die intrinsischen Muskeln des Larynx versorgen oder die neuromuskulären Verbindungen betreffen oder von einer Schädigung der intrinsischen Muskeln des Larynx selbst stammen¹⁴⁰.

Die Motoneurone befinden sich im Nukleus ambiguus und im Nukleus retrofacialis des Hirnstammes. Sie versorgen die intrinsische Larynxmuskulatur über den Nervus recurrens laryngeus.

Dieses klinische Bild wurde nur sporadisch bei der Katze beschrieben. Die Ätiopathogenese ist oft unklar, obwohl sowohl angeborene als auch erworbene Formen bekannt sind^{76,227,476,596}. Es wurden weder eine Rassedisposition noch eine Geschlechtsdisposition festgestellt.

LITERATURÜBERSICHT

Die erworbenen Formen der Larynxparalyse gehen meist mit einer Schädigung des Nervus recurrens laryngeus einher. Hier ist eine linksseitige Schädigung häufiger als eine rechtsseitige⁴⁷⁶. Das häufigere Betroffen sein der linksseitigen Anteile des Nervs wird auf seinen Aufbau mit größerem Verlauf und weniger Nervenfasern, verglichen mit den rechtsseitigen Anteilen, zurückgeführt²²⁷.

Weitere Gründe für die erworbene Larynxparalyse der Katze sind eine neoplastische Infiltration des N. laryngeus recurrens^{39,476}, eine generalisierte neuromuskuläre Erkrankung^{476,596}, eine Bleivergiftung³⁴¹ oder chirurgische Eingriffe in dieser Region^{39,344,476,590} und Traumata⁴⁷⁶. Die Larynxparalyse ist bei Katzen mit einer generalisierten neuromuskulären Erkrankung ein häufiges Symptom.

Eine genaue neurologische Untersuchung sollte bei allen Katzen durchgeführt werden, um eventuelle Anzeichen für eine generalisierte Erkrankung festzustellen. Hierzu sollten auch weiterführende Untersuchungsmethoden wie EMG, Nervenleitungsuntersuchungen, Muskel- und Nervenbiopsien und Messung des Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörpertiters gehören.

Die häufigsten klinischen Anzeichen sind Tachypnoe oder Dyspnoe, eine Dysphagie, Gewichtsverlust, Stimmveränderung, Husten und Lethargie. Im Gegensatz zu ähnlichen Erkrankungen beim Hund scheint Fieber eine seltene Komplikation zu sein⁴⁷⁶.

Die meisten Katzen wurden mit einer beidseitigen Larynxparalyse vorgestellt. Bei einseitigem Befund war die linke Larynxseite weitaus häufiger betroffen^{227,476,596}.

Die Schwere der klinischen Symptome kann bei unilateralen und bilateralen Fällen sehr unterschiedlich sein. Katzen mit unilateraler Paralyse zeigten in der Regel mildere Symptome⁴⁷⁶. Eine sekundäre Obstruktion der Atemwege aufgrund einer fehlerhaften Abduktion des Arytenoid-Knorpels kann als Folge einer Erhöhung der Atemfrequenz bei Anstrengung und bei Aufregung verstärkt werden. Folgen können dann ein Larynxödem und eine Laryngitis sein.

Eine Laryngoskopie unter leichter Allgemeinanästhesie erbringt die Diagnose, die vom Larynxspasmus abgegrenzt werden sollte. Bei einer Paralyse sind die Arytenoid Knorpel und die Stimmlippen in einer Paramedianstellung fixiert.

Der Befund kann anhand eines EMG bestätigt werden²²⁷.

LITERATURÜBERSICHT

Eine abnorme Spontanaktivität ist dann in betroffenen Larynxmuskeln anzutreffen, wenn die zugrunde liegende Ursache eine Denervation (länger als 1-2 Wochen) oder eine Myopathie ist.

Histopathologisch kann die Denervation anhand einer Muskel- / Nervenbiopsie dargestellt werden.

Eine radiologische Untersuchung ist nur von beschränkter Aussagekraft. Sie sollte dennoch routinemäßig im Verlauf einer Diagnostik durchgeführt werden, um andere Gründe für eine Dyspnoe auszuschließen⁴⁷⁶.

Eine palliative medizinische Therapie, welche ein Verbringen erkrankter Katzen in eine rein häusliche Umgebung sowie ein Vermeiden von Stress und eine Restriktion von Bewegung beinhaltet, kann bei Katzen mit milden klinischen Symptomen nützlich sein⁴⁷⁶. Kortikosteroide und Bronchodilatoren zur Behandlung des Larynxödems und zur besseren Ventilation werden oft auch nach operativen Eingriffen eingesetzt¹⁴⁰.

Katzen mit schweren klinischen Symptomen sind mit einer ganzen Reihe von Operationsmethoden behandelt worden wie der unilateralen oder bilateralen Arytenoidkürzung, der Ventrikulocordektomie, der partiellen Laryngektomie, der Lateralisierung der Stimmbänder oder Muskel-Nerv-Transpositionen^{76,227,476}.

Die Ergebnisse nach operativer Behandlung sind generell gut mit dokumentierten Überlebenszeiten von 4-60 Monaten. Postoperative Komplikationen sind ein Zusammenbruch von chirurgischen Instandsetzungen, Horner-Syndrom, Larynxstenose, Stimmverlust und Aspirationspneumonie¹⁴⁰.

4.9. Humane Larynxparalyse

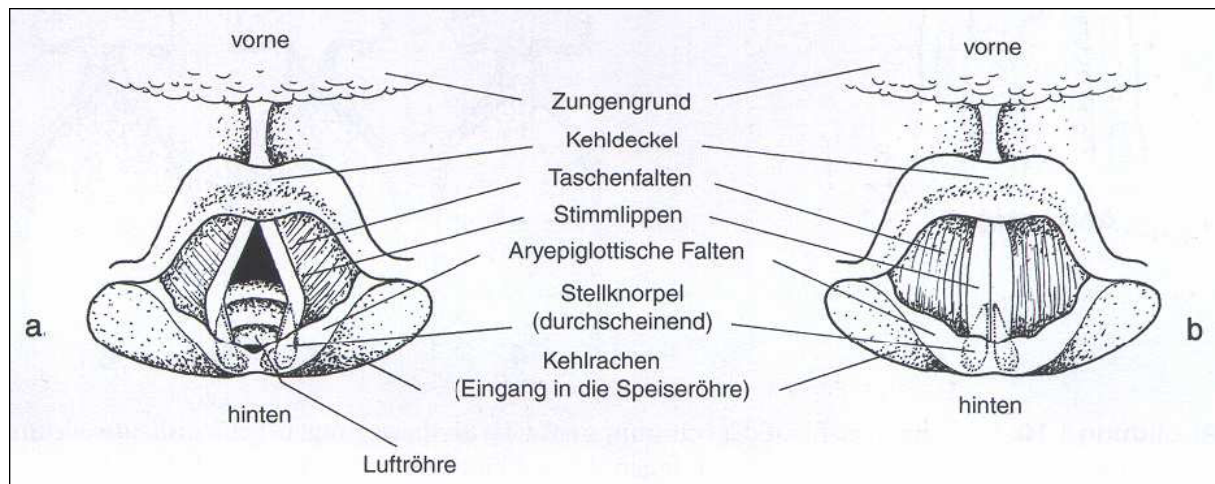


Abb. 16: Schematische Darstellung des menschlichen Larynx in Adduktions- und Abduktionsstellung

Es gibt eine ganze Reihe von Gründen für eine Larynxparalyse des Menschen mit daraus folgenden Stimmlippenlähmungen.

Eine Übersicht über die Ursachen zeigt die folgende Tabelle modifiziert nach Wirth 1987,DÄV,Köln:

1. Allergisch	Serumphylaxe, z.B. bei Tetanus (Tetanusantitoxin)
2.Allergisch-Tox.	Nach Tonsillektomie oder Zahnextraktion
3. Neoplastisch	Bronchialkarzinom, Ösophaguskarzinom, Mediastinalmetastasen, Struma maligna, Struma substernalis, Schwannom, Garcin-Syndrom
4. Metabolisch	Diabetische Neuropathie, neurotoxischer Effekt von Vinblastin und Vincristin
5. Chirurgisch	Überdehnung durch Lagerung oder Druckschädigung, Nervenzerrung, Nervendurchtrennung, Karotis-Endarterektomie, Ösophagusoperationen
6. Erblich	Doppelseitig kongenital oder später auftretend (Sipple-Syndrom)
7. Neurologisch	Bulbärparalyse, Pseudobulbärparalyse, multiple Sklerose (MS), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Syringobulbie, Hirntumoren
8.Herz-Kreislauf	Dilatation des linken Vorhofes bei Mitralstenose (Ortner-Syndrom), Pulmonalstenose, Aneurysma der Aorta, Erweiterung oder Verlagerung der Pulmonalarterie bei Mitralstenose, Perikarditis, primäre pulmonale

LITERATURÜBERSICHT

	Hypertonie, offener Ductus Botalli, Vorhofseptumdefekt, Pulsionsdivertikel
9. Infektiös-Toxisch	Rheumatisch, Grippe, Herpes Zoster, Mononukleose, Diphtherie, Lungentuberkulose, Streptomycin, Chinin, Blei, Arsen, Poliomyelitis
10. scharfes oder stumpfes Halstrauma	Unfall, Strangulation, Überdehnung beim Turnen oder Chiropraktik, Mediastinoskopie, Punktion der Vena jugularis

Der weitaus häufigste Grund für eine Larynxparalyse des Menschen ist eine Lähmung des Nervus laryngeus inferior (recurrens)⁵¹⁴.

Man unterscheidet eine einseitige und beidseitige Lähmung des Nervus recurrens.

Die unilaterale Parese führt zu einem unvollständigen Glottisschluss und damit zu einer empfindlichen Einbuße der Stimmleistungsfähigkeit.

Das hervorstechende Symptom ist die heisere und verhauchte Stimme des Patienten. Die unvollständige Adduktion der Stimmlippen verursacht einen ständigen glottischen Restspalt, der zu raschem und irregulärem Luftverlust führt und die koordinierte Schwingung der Stimmlippen unmöglich macht.

Die Kommunikationsfähigkeit betroffener Patienten ist oft massiv eingeschränkt und, falls keine ausreichende Erholung der Nervenfunktion eintritt, kann eine chirurgische Stimmrehabilitation vonnöten sein.

Bei der simultanen Lähmung beider Nervi recurrens liegt in erster Linie ein ausgeprägter inspiratorischer Stridor vor. Die Atmung kann dabei so eingeschränkt sein, dass eine notfallmäßige Intubation oder Tracheotomie notwendig wird. Die Stimmfunktion ist allerdings in den mittleren Sprechstimmlagen meist nicht gestört⁵¹⁴.

Häufig ist eine chirurgische Intervention aufgrund der Atemwegsstenosierung vonnöten, bei der versucht wird, die glottischen Atemwege zu weiten. Durch seinen langen Verlauf von der Schädelbasis zum Mediastinum und zurück zum Kehlkopf ist der Nervus recurrens für alle Formen von Traumata prädisponiert.

Man unterscheidet eine idiopathische, eine erbliche und eine iatrogene Form.

LITERATURÜBERSICHT

Die erbliche Form mit einem autosomal dominanten Erbgang³⁴⁵ ist durch eine Paralyse der Abduktormuskeln des Kehlkopfs gekennzeichnet.

Die Mehrzahl aller Läsionen ist jedoch iatrogen verursacht²⁸⁸. Dies geschieht häufig bei operativen Eingriffen im Verlauf des Nerven sowie bei Eingriffen an der Schilddrüse, Operationen an der Halswirbelsäule über einen anterioren Zugang, gefäßchirurgische Eingriffe am Aortenbogen oder an der Arteria carotis sowie bei Eingriffen am Ösophagus.

Ein besonders großes Risiko für die Verletzung des N. recurrens besteht bei den Schilddrüsenoperationen. Hierbei kommt es häufig zu Nervenverletzungen, wobei dieses Risiko signifikant bei Rezidivoperationen erhöht ist^{247,282,550}.

Durch ein gezieltes neurophysiologisches Monitoring des N. recurrens intra operationem und ein sorgfältiges operatives Vorgehen kann das Verletzungsrisiko minimiert werden³⁹⁴.

Eine beidseitige Stimmlippenlähmung liegt auch häufig bei einem ausgedehnten Mediastinaltumor, einem inoperablen Bronchialkarzinom oder infiltrativ wachsendem Adeno-/Plattenepithelkarzinom des Ösophagus vor.

Gelegentlich wird eine so genannte „vocal cord dysfunction“ (VCD) beobachtet. Hierbei imitiert die normal innervierte und ansonsten funktionsfähige Glottis eine beidseitige Recurrensparese. Es kommt zu heftigen Atemnotattacken. Interessanterweise ist die VCD häufig mit einem echten Asthma bronchiale vergesellschaftet²⁹⁰.

Die laryngoskopische Untersuchung wird im Gegensatz zum Tier am wachen, nicht sedierten Patienten durchgeführt und ist ein wertvolles Hilfsmittel zur Diagnosefindung. Beim Mensch gehört auch die respiratorische Funktionsdiagnostik zum Untersuchungsgang.

Die sog. Fluss-Volumen-Kurve ist der einfachste und zugleich aussagekräftigste Funktionstest zur Diagnose einer Atemwegsobstruktion. Stenosen der Glottis verändern die Fluss-Volumen-Kurve durch die daraus resultierende Erhöhung des Strömungswiderstands und die damit einhergehenden Turbulenzen und in geringerem Maße auch über den Effekt der Querschnittsabnahme^{587,588}. Differentialdiagnostisch muss die Lähmung des N. recurrens von der Ankylose im Cricoarytaenoidgelenk abgegrenzt werden^{420,421}. Diese entwickelt sich am häufigsten als Folge vorangegangener Intubationen.

Zu dieser Unterscheidung eignet sich die Elektromyographie der Kehlkopfmuskulatur⁵⁵².

LITERATURÜBERSICHT

Die Elektromyographie der inneren Kehlkopfmuskeln kann transoral und transkutan erfolgen⁴³⁷. Weitere eingesetzte Untersuchungsmethoden zur Abklärung der Ätiologie der Parese sind nuklearmedizinische und laborchemische Untersuchungen, außerdem insbesondere bildgebende Verfahren⁵¹⁴.

Hinsichtlich der Therapie der unilateralen und bilateralen Rekurrenslähmung werden verschiedene Ziele verfolgt. Da die einseitige Parese zu einer glottischen Schließinsuffizienz führt, die mit erheblichen Stimmveränderungen einhergeht, zielt hier die Therapie auf eine Verengung der Glottis.

Bei der beidseitigen Parese ist eine Erweiterung der Glottis indiziert, da es hier aufgrund der Lähmung zu einer Stenosierung des Atemweges kommt⁵¹⁴.

Bei der unilateralen Parese kann in vielen Fällen auf einen operativen Eingriff verzichtet werden. Es kommt zwar in vielen Fällen nicht zu einer Ausheilung und somit zu einer völligen Wiederherstellung der stimmlichen Qualität, jedoch kann auch eine deutlich eingeschränkte Funktion der inneren Kehlkopfmuskulatur gut kompensiert werden, bisweilen mit nur minimalen Folgen für die Stimmleistungsfähigkeit.

Bei Patienten mit einer lediglich schwachen Adduktion oder Abduktion der Stimmlippen kann die Phonation unbeeinträchtigt sein¹¹³. Hierzu kann beim Menschen auch eine gezielte Logopädische Therapie beitragen. Sittel et al. kamen zu dem Ergebnis, dass damit 75-90 % der betroffenen Patienten eine befriedigende Wiederherstellung der Stimmleistungsfähigkeit wiedererlangten, obwohl nur in 10-40 % eine komplette Wiederherstellung der Stimmlippenbeweglichkeit beobachtet wurde⁵¹⁴.

In den Fällen, wo eine operative Intervention unerlässlich erscheint, wird chirurgisch versucht, zur Stimmverbesserung die gelähmte Stimmlippe in eine mediane Position zu bringen und somit der frei beweglichen Gegenseite ein festes Widerlager für einen kompletten Glottisschluss zu bieten. Dieses erreicht man z.B. mit einer Thyreoplastik. Hier wird unter örtlicher Betäubung ein Fenster im Schildknorpel geschaffen, durch das ein Implantat in den paraglottischen Raum eingesetzt wird¹⁸⁵.

LITERATURÜBERSICHT

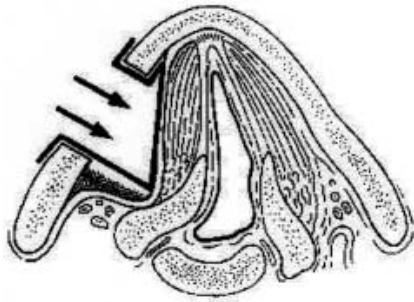


Abb. 17: Schematische Darstellung einer Thyreoplastik⁵¹⁴

Quelle: *Pneumologie* 55, 568-578 (2001).

Eine weitere Methode ist die sog. Augmentation. Hier wird auf mikrolaryngoskopischem Weg bovines Kollagen⁴⁵⁰ oder autologes Fett⁵⁰³ in die gelähmte Stimmlippe injiziert. Die Volumenvermehrung bewirkt eine Verringerung des glottischen Restspalts.



Abb. 18: Schematische Darstellung des Effekts einer Stimmlippenaugmentation. Quelle: *Pneumologie* 55, 568-578 (2001).

Die beidseitige Recurrensparese stellt eine klare Indikation für eine chirurgische Behandlung mit dem Ziel, die Atembehinderung der Patienten zu mindern⁴²¹. Die Herausforderung des operativen Eingriffs besteht darin, einen möglichst guten Kompromiss zwischen Respiration und Phonation zu finden.

Das älteste und einfachste OP Verfahren ist die Tracheotomie. Dieses Verfahren wird jedoch von den meisten Patienten abgelehnt und somit meist nur in Notfällen zur Erhaltung der Atemfähigkeit eingesetzt⁵¹⁴.

Das am häufigsten eingesetzte operative Verfahren ist die Lateralisierung. Dieses Verfahren wurde erstmals von King 1939 beschrieben.

Mittlerweile existiert eine Vielzahl von Modifikationen der OP Methode. Alle Methoden der Lateralisierung zielen darauf hin, die glottischen Strukturen des Kehlkopfs (Stellknorpel und

LITERATURÜBERSICHT

ligamentäre Glottis) mit Fixierung am Schildknorpel oder dessen Umgebung nach lateral zu verlagern, sodass eine erneute Verengung der Glottis möglichst ausgeschlossen ist⁵¹⁴.

Die bisherigen Operationszugänge erfolgten von außen über die Haut. Es gibt mittlerweile aber auch mikrolaryngoskopische Fixationsmethoden^{279,465}, die minimalinvasiv sind.

Weitere Operationsverfahren sind die verschiedenen endolaryngealen Resektionsverfahren wie die kombinierte Arytenoidektomie konventionell³⁰² oder aber auch, mit CO₂ Laser kombiniert⁴¹¹, die Chordektomie¹⁶⁴ und die posteriore Chordektomie¹³⁷.

Der Versuch einer chirurgischen Reinnervation führte im Versuch bisher nur zu unbefriedigenden Ergebnissen, obwohl teilweise Reinnervationspotentiale messbar waren und eine teilweise Tonisierung der endolaryngealen Muskulatur erreicht wurde aber keine Wiederherstellung der Funktion⁵⁵⁸.

4.10. Degenerative periphere Speicherkrankheiten

4.10.1. Globoidzellige Leukodystrophie (Krabbe's Disease)

Die Globoidzellige Leukodystrophie auch bekannt als Krabbe's Disease und Galactocerebrosideose, ist eine erbliche, selten auftretende, lysosomale Speicherkrankheit. Sie resultiert aus einem Mangel des Enzyms Galaktocerebrosidease. Das Fehlen dieses Enzyms führt zur Anhäufung jener Substanzen, die beim Stoffwechsel des Myelins anfallen, insbesondere Galaktocerebroside und Psychosin. Psychosin wirkt toxisch auf Oligodendrozyten und Schwann'sche Zellen, welche für den Aufbau und Erhalt des Myelins notwendig sind. Die Folge sind Veränderungen des ZNS und des PNS, welche geprägt sind durch einen Verlust des Myelins im Gehirn, im Rückenmark und in den peripheren Nerven.

Diese Krankheit wurde erstmalig ausführlich beim Mensch beschrieben.

Aus der Veterinärmedizin liegen Fallbeschreibungen von 3 bis 6 Monate alten West Highland White Terriern (WHWT) und Cairn Terriern^{175-180,256,536}, einem 4 Monate alten Beagle²⁷⁶, einem 2 Jahre alten Zwergpudel⁶¹³, einem 4 Monate alten Blue Tick Hund⁵⁰, einem 4 Jahre alten Basset⁵³, 2 Pomeranern im Alter von 5,5 Monaten und 14 Jahren⁵³, mehreren 6 Wochen

LITERATURÜBERSICHT

alten Irish Settern⁵³, kurzhaarigen sowie langhaarigen Hauskatzen^{277,511}, Schafen⁴⁴¹ und Mäusen¹⁴⁴ vor.

Meist tritt die Erkrankung bei Junghunden mit einem Durchschnittsalter von 3 Monaten auf. Die klinischen Symptome sind sehr variabel, häufig ausgezeichnet durch ein sog. „multifocal syndrome“. Es können sowohl eine progressive Paraparese und Paralyse, ein Zerebellarsyndrom oder auch beides kombiniert im Vordergrund stehen^{53,96}.

Anzeichen eines Neuropathischen Syndroms werden selten beobachtet (z.B. beim Irish Setter) und sind gekennzeichnet durch herabgesetzte Spinalreflexe, einen reduzierten Muskeltonus und Muskelatrophie. Störungen des ZNS beinhalten eine retardierte Wahrnehmung und Blindheit.

Die Progression der klinischen Symptome schreitet meist schnell voran und es werden Symptome wie unkontrollierte wiederholte Gliedmaßenbewegungen, Muskelzuckungen, stupide Leck- und Beißbewegungen sowie oft Phasen mit ausgeprägtem Opisthotonus beobachtet.

Im Terminalstadium, welches bei betroffenen Hunden im Durchschnitt von einem Lebensjahr erreicht wird, kommen die Tiere zum Festliegen, einhergehend mit einer Kachexie, Anorexie und Demenz¹⁷⁶.

Die Resultate aus Hämatologie, Blutgasanalysen, ophthalmologischen Untersuchungen sowie Wirbelsäulen- und Schädelröntgen sind meist unauffällig. Der Gesamteiweißgehalt des Liquor cerebrospinalis (CSF) kann leicht erhöht sein. Die Zellzahl im Liquor liegt üblicherweise im Normbereich. Bei einigen Patienten wurden mononukleäre oder multinukleäre PAS-positive Zellen im CSF festgestellt⁴⁶⁴.

Bei der Magnetresonanztomographie (MRT) betroffener Tiere zeigt sich das Bild einer diffusen symmetrischen „white matter disease“^{109,358}.

Bei den elektrophysiologischen Untersuchungen sind herabgesetzte motorische und sensorische Nervenleitungsgeschwindigkeiten und im EMG positive scharfe Wellen sowie Fibrillationspotentiale auffällig³⁵⁸

Die EEG Untersuchungen von Tieren mit GCL sind in vielen Fällen unauffällig.

LITERATURÜBERSICHT

Bei der pathologischen Untersuchung fallen bereits makroskopisch die betroffenen Bezirke der weißen Substanz im Gehirn auf. Sie sind durchzogen von grauweißen Bezirken und in der Palpation weicher als gesunde Bezirke. Hingegen erscheinen die leukodystrophischen peripheren Nerven makroskopisch meist normal oder nur leicht vergrößert, sind jedoch von weißerer Farbe als nicht betroffene Nerven¹⁷⁶. Die Ventrikel betroffener Tiere können bis auf das 2-3 fache vergrößert sein²⁸⁰.

Histopathologisch zeigen die Nerven eine Reduktion des Myelins, außerdem wird ein Verlust von Axonen mittleren bis größeren Durchmessers und eine Anhäufung von Globoidzellen (PAS-positiver Makrophagen) gefunden^{42,511 580}. Globoidzellen sind CD68- und ferritin-positiv⁵¹¹. Das Myelin färbt sich nur schwach an und es herrscht ein Mangel an Oligodendrozyten. In Gebieten mit großen Anhäufungen von Globoidzellen kommt es zu einem Verlust von Axonen. Degenerative Veränderungen in der grauen Substanz des ZNS sind nur minimal ausgeprägt.

Elektronenmikroskopisch ist eine Reduzierung des Querschnitts der Myelinlamellen von groß- und mittelkalibrigen Axonen festzustellen sowie Schwann'sche Zellen mit Myelindebris. Ein häufiger Befund sind Globoidzellen mit membrangebundenen zytoplasmatischen Vakuolen, die tubuläre Einschlüsse, häufig angrenzend an das endoplasmatische Retikulum, beinhalten. Auch im Zytoplasma der Schwann'schen Zellen kommt es zu Vakuolenbildung mit tubulären Einschlüssen. Häufig ist das endoplasmatische Retikulum im elektronenmikroskopischen Bild dilatiert und es zeigt sich eine Degeneration von Mitochondrien⁵⁸⁰.

Die Verdachtsdiagnose GCL kann bereits ante mortem anhand der mikroskopischen Untersuchung einer Nervenbiopsie gestellt werden. Erhält man in der mikroskopischen Untersuchung des Nervenpräparates die typischen pathohistologischen Befunde, so kann die Verdachtsdiagnose durch Messen der GALC-Aktivität in Leukozyten oder kultivierten Fibroblasten bestätigt werden. Erkrankte Tiere haben im Mittel nur 18 % der GALC-Aktivität gesunder Tiere, wohingegen heterozygote Träger eine durchschnittliche Aktivität von 50 % aufweisen⁵³⁵.

Derzeit gibt es keine effektive Therapie für die Globoidzellige Leukodystrophie. An der Universität von Pennsylvania, School of Veterinary Medicine, wird derzeit an

LITERATURÜBERSICHT

Behandlungsstrategien insbesondere mittels der Gentherapie geforscht. Es gibt erfolgsversprechende Ansätze, in denen es gelungen ist eine Transduktion (Genübertragung) von kultivierten Hautfibroblasten eines erkrankten Hundes und dem Knochenmark eines gesunden Hundes mittels eines retroviralen Vektors, der die humane GALC cDNS enthielt, durchzuführen^{445,582,593}.

Die GCL folgt beim West Highland White Terrier und beim Cairn Terrier einem autosomal rezessiven Erbgang⁵³⁵.

Die Prognose für die an GCL erkrankten Hunde ist aufgrund der bisher unbefriedigenden Therapiemöglichkeiten als schlecht anzusehen. Meist werden betroffene Hunde und Katzen bereits im Alter von etwa 1 Jahr aufgrund der schweren Symptomatik euthanasiert⁹⁶.

4.10.2. Globoidzellige Leukodystrophie (Krabbe's Disease) des Menschen

Die klassische Globoidzell Leukodystrophie (Krabbe's disease) ist eine der klassischen genetischen Leukodystrophien des Menschen, die erstmals im Jahre 1916 von Krabbe beschrieben wurde. Es handelt sich um eine typischerweise schon im Säuglingsalter ausbrechende schwere erbliche Erkrankung mit einem schnell progressiven Verlauf, mit charakteristischer Beteiligung der weißen Substanz. Es gibt jedoch auch erst später auftretende langsamere Verlaufsformen.

Der klinische Phänotyp der klassischen infantilen Krabbe's disease ist relativ stereotyp. Charakteristisch ist eine nahezu exklusive Beteiligung der weißen Substanz und ein unerbittlicher, rapid progressiver Verlauf, der zu einem frühen Tod führt⁵³⁴. Hagberg et al unterteilen den stetigen und schnell progressiven klinischen Verlauf in **3 Stadien**²²¹.

Stadium I ist geprägt von einer Hyperirritabilität, Hyperästhesie, episodischem Fieber unklarer Genese und Steifheit der Gliedmaßen. Die betroffenen Kinder, die die ersten Monate nach der Geburt noch klinisch gesund erscheinen, entwickeln eine Hypersensitivität gegenüber auditiven-, taktilen- oder visuellen Stimuli und weinen häufig ohne erkennbaren Grund. Eine Entwicklungsverzögerung oder Regression der psychomotorischen Entwicklung, Erbrechen einhergehend mit Schwierigkeiten beim Füttern und Muskelkrämpfe können

LITERATURÜBERSICHT

während des Stadiums I auftreten. Der Gesamtproteingehalt im Liquor cerebrospinalis ist zu diesem Zeitpunkt schon deutlich erhöht.

In **Stadium II** entwickeln die Patienten eine rapide und schwere Verschlechterung der mentalen und motorischen Fähigkeiten. Es kommt zu einem ausgeprägten Hypertonus in der Muskulatur der Gliedmaßen und des Nackens. Dadurch entstehen Fehlhaltungen wie überstreckte und gleichzeitig verdrehte Arme und Beine sowie ein nach caudal in den Nacken überstreckter Hals. Häufig treten in diesem Stadium kurze Phasen tonisch-klonischer Muskelkrämpfe auf. Klassischerweise kommt es zu einem Sehverlust, einhergehend mit verzögerten Pupillarreflexen.

Stadium III ist das sog. „burnout“ Stadium. Es wird innerhalb weniger Wochen bis Monate nach Krankheitsbeginn erreicht. Der Säugling ist zu diesem Zeitpunkt dezerebriert und blind und hat keinen Kontakt mit seiner Umwelt. Die Patienten überleben dieses Stadium meist nicht länger als zwei bis drei Jahre.

Die spät ausbrechenden Formen der Globidzelligen Leukodystrophie wird in zwei Gruppen unterteilt: eine spätinfantile Gruppe des frühen Kindesalters und eine juvenile Gruppe des späten Kindesalters.

In der spätinfantilen Gruppe treten die ersten klinischen Symptome meist im Alter von 6 Monaten bis 3 Jahren auf. Initialsymptome sind Irritabilität, psychomotorische Regression, Steifheit, Ataxie und Sehverlust. Der Verlauf ist progressiv und führt innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach Ausbruch zum Tod.

In der juvenilen Gruppe treten die ersten Symptome im Alter von 3 bis 8 Jahren auf. Die Patienten haben einen Sehverlust einhergehend mit Hemiparese, Ataxie und psychomotorischer Regression. Einige erwachsene Patienten entwickeln langsam-progressiv-spastische Paraparesen oder einen langsamen, unstetigen, steifen und breitbeinigen Gang⁵³⁴.

Der Proteingehalt im Liquor ist meist normal, in einigen Fällen leicht bis mittelgradig erhöht. Einige Patienten der juvenilen Gruppe erreichen eine normale Lebensspanne.

Die histopathologischen Veränderungen bei der GLD sind auf das Nervensystem beschränkt. Die pathologische Untersuchung des Gehirns und der peripheren Nerven waren vor der

LITERATURÜBERSICHT

Entdeckung des Enzymdefekts das einzige Hilfsmittel, um zu einer definitiven Diagnose zu kommen.

Die Neuropathologie der klassischen infantilen Globoidzelligen Leukodystrophie ist so einzigartig, dass kein Zweifel an der Diagnose nach histologischer Untersuchung von Hirnmaterial besteht. Im Terminalstadium der Erkrankung ist der Verlust von Oligodendrozyten und Myelin nahezu komplett ausgeprägt. Eine extensive fibrilläre Astroglieose ersetzt die untergegangenen Oligodendrozyten. Die Infiltration mit zahlreichen häufig auch multinukleären Makrophagen (Globoidzellen) ist charakteristisch.

Die Globoidzellen sind in den Regionen mit Demyelinisierung reichlich vorhanden und häufig um Blutgefäße herum ausgerichtet. Sie beinhalten „periodic acid-Schiff-positiv“ (PAS-positiv) tubuläre oder filamentöse Einschlüsse polygonalen Querschnitts, die chemisch als Galactosylceramid identifiziert wurden⁶¹².

Die peripheren Nerven sind häufig vergrößert und von derber Konsistenz. Histologisch sind eine segmentale Demyelinisierung und eine ausgeprägte endoneuriale Fibrose zu sehen. Endoneuriale Makrophagen und Schwann'sche Zellen beinhalten tubuläre Einschlüsse, die den Einschlüssen in den Globoidzellen der weißen Substanz gleichen.

Die Ursache aller bisher diagnostizierten Fälle von Krabbe's disease ist ein Mangel an Galactosylceramidase. Hierbei handelt es sich um ein lysosomales Enzym mit einem sauren pH-Optimum. Aufgrund dieser Tatsachen wird die Erkrankung in die ursprünglich von Hers²⁴⁸ definierte Kategorie der angeborenen lysosomalen Krankheiten klassifiziert.

Das wichtigste natürliche Substrat der Galactosylceramidase ist das Galactosylceramid, welches fast ausschließlich in der Myelinscheide vorkommt. Andere natürliche Substrate sind Psychosin (Galactosylsphingosine), Monogalactosyldiglyceride und der Vorläufer von Seminolipid (1-alkyl 2-acyl- 3-galactosyl-glycerol). Der in vivo Abbau dieser Substrate benötigt ein Aktivatorprotein, Saposin A, zusätzlich zu dem Enzym Galactosylceramidase.

Die einzigartige biochemische Charakteristik der Krabbe'schen Erkrankung ist das Fehlen einer abnormalen Akkumulation von Galactosylceramid im Gehirn, entgegen der Erwartung bei einem solchen enzymatischen Defekt^{537,571}.

Dieses paradoxe Phänomen kann durch die exklusive Lokalisation des Galactoceramid in der Myelinscheide und das sehr schnelle und frühe Verschwinden der myelinisierenden Zellen während des Fortschreitens der Erkrankung erklärt werden.

LITERATURÜBERSICHT

Ohne Oligodendrozyten und Schwann'sche Zellen kann keine Akkumulation des Galactoceramid entstehen. Jedoch kommt es zu einer abnorm hohen Akkumulation eines dem Galactoceramid verwandten Metaboliten, dem Psychosin (Galactosphingosine) in der Substantia alba. Diese Anreicherung des toxischen Psychosins besitzt eine Schlüsselfunktion in der Pathogenese der Erkrankung³⁷⁵.

Es ist bekannt, dass Galactosylceramid stark leukotaktisch wirkt und dadurch zu einer massiven Infiltration mit Globoidzellen im Gehirn und in den betroffenen peripheren Nerven führt¹².

Bereits in der aktiven Phase der Myelinisierung der Patienten beginnt auch der Untergang von bereits gebildetem Myelin. Weder im Gehirn noch im Bereich der peripheren Nerven kann jedoch aufgrund des Enzymdefekts das vorhandene Galactosylceramid abgebaut werden. Dieses hat die Infiltration des Gewebes mit Makrophagen zur Folge, die das nicht abbaubare Galactosylceramid phagozytieren und sich dabei zu multinukleären Globoidzellen umgestalten.

Die verheerende frühe Zerstörung der Oligodendrozyten und Schwann'schen Zellen ist nicht auf Basis des angereicherten Galactosylceramids erklärbar, da es bislang keine experimentellen Beweise dafür gibt, dass es sich dabei um ein metabolisches Toxin handelt. Bei Versuchen, in denen Galactosylceramid in das Gehirn implantiert wurde, kam es außer der Globoidzellreaktion zu keinen pathologischen Veränderungen wie z.B. Untergang von Oligodendrozyten.

Auf der anderen Seite ist das dem Galactosylceramid nahe verwandte Substrat Psychosin höchst zytotoxisch⁵⁴² und führt nach Implantation in das Gehirn zu einem schnellen fatalen hämorrhagischen Infarkt³⁷⁵. Dies ist in der klinische Humanmedizin bekannt⁵³⁷, ebenso durch Untersuchungen an Hunden, Mäusen²⁵⁹ und Affen²⁴.

Eine Heilung der Erkrankung ist derzeit nicht möglich, jedoch wird seit der Entdeckung des genetischen Defekts intensiv an „Twitche Mutanten“ (Transgene Mäuse mit Galactosylceramidase Gendefekt) nach Behandlungsmethoden geforscht³⁰³. Die Forschung an den Twitche Mäusen beinhaltet Experimente mit Nerventransplantationen^{474,475}, Knochenmarkstransplantationen^{252,258,609}, Zelltransplantationen²⁵⁷, transgene Behandlung³⁵³, Gentherapie^{89,90,106,445} und Substratreduktion^{40,330}.

LITERATURÜBERSICHT

Aufgrund des schonungslosen, rapiden Verlaufs der Erkrankung bei Patienten mit der klassischen infantilen Form der Erkrankung ist nur eine unterstützende palliative Therapie möglich. Meist wird die Diagnose erst zu einem Zeitpunkt gestellt, wenn es für eine Hämatopoetische Stammzelltransplantation bereits zu spät ist.

Bei Patienten mit der spät auftretenden Form, einem langsam verlaufenden Typ der Erkrankung oder bei der infantilen Form konnten vor dem Ausbrechen neurologischer Symptome mit Knochenmarkstransplantationen in einigen Fällen klinische Besserungen erreicht werden, jedoch keine Heilung³¹⁴

Das humane Galactosylceramidase-Gen, GALC wurde erstmals 1993-1994 geklont^{91,467}. 1995 wurde die gesamte Organisation des Gens entschlüsselt³³⁸. Über 60 verschiedene „missense, nonsense“ Mutationen, Deletionen und Insertionen sind auf dem Galactosylceramidase Gen bereits identifiziert worden⁵⁹²

Die Prognose ist bei dieser Erkrankung als schlecht anzusehen.

4.10.3. Glykogenose Typ IV (Andersen Disease, Amylopectinosis)

Bei den Glykogenspeicherkrankheiten handelt es sich um eine heterogene Gruppe von sehr seltenen erblichen Erkrankungen, deren Charakteristikum ein Defizit im Metabolismus des Glykogens einhergehend mit der Speicherung abnormer Formen und Mengen an Glykogen ist.

Bei Hund und Katze sind 6 verschiedene Typen beschrieben: Typ Ia, Typ II, Typ III, Typ IIIa, Typ IV und Typ VII.

Jedoch gehört nur der Typ IV in die Klasse der degenerativen peripheren Neuropathien.

Typ IV der Glykogenspeicherkrankheiten wird durch einen Defekt des Glykogen-Verzweigungs-Enzyms Alpha-1,4-D-Glucan: Alpha-1,4-D-Glucan-6-Glucosyltransferase verursacht. Es liegen Fallbeschreibungen bei einer Familie von jungen Norwegischen Waldkatzen vor^{186,187}.

LITERATURÜBERSICHT

Die initialen Symptome traten im Alter von 5 Monaten auf. zwei Katzen entwickelten Fieber, einen generalisierten Muskeltremor, Muskelschwäche und einen hasenartigen hoppelnden Gang. Der klinische Verlauf progressierte bei beiden Tieren bis zu einer Tetraplegie im Alter von 8 Monaten⁹⁷. Das Fieber verschwand mit 8 Monaten. Beide Tiere litten zu diesem Zeitpunkt unter einer schweren generalisierten Muskelatrophie mit Kontraktur der caudalen antebrachial- und cranialen Oberschenkelmuskulatur.

Laborchemische Untersuchungen zeigten einen Anstieg der Kreatininkinase (CK) bei beiden Tieren.

Im EMG zeigten sich mittelgradig ausgeprägte Fibrillationspotentiale und komplexe sich wiederholende Entladungen.

Die mNLG's waren normal, jedoch in ihrer Amplitude erniedrigt.

Eine Katze wurden aufgrund der Schwere der Symptome - kardiale Reizleitungsstörungen die durch die Degeneration der Kardiomyozyten hervorgerufen wurden sowie wegen schweren hypoglykämischer Krämpfe - im Alter von 9 Monaten euthanasiert, die andere Katze verstarb im Alter von 13 Monaten an einem plötzlichen Herztod¹⁸⁸.

Mikroskopisch ist die Glykogenspeicherkrankheit Typ IV gekennzeichnet von granulären und globulären intazytoplasmatischen Einschlüssen von Periodic-acid-Schiff (PAS)-positiven, diastase-resistentem Material, das sich mit Hämatoxylin blau, mit Lugol'scher Lösung eosin und lila anfärbt. Gespeichertes Material wird sowohl in den Neuronen des ZNS, einschließlich Neuronen des Dorsal- und Ventralhorns, Spinalganglien der sensorischen und motorischen Kerngebiete im Hirnstamm, in den Purkinjezellen des Kleinhirns, Ganglionzellen der Retina, in den autonomen Ganglien und im Plexus myentericus des Intestinaltrakts gefunden¹⁸⁷. Weitere Orte sind die Hepatozyten, die Skelett- und Herzmuskulatur.

Das PNS und die Muskulatur sind an schwersten betroffen⁹⁷.

Die Akkumulation von abnormem Glykogen geht mit einer ausgeprägten Degeneration des ZNS, PNS, Skelett- und Herzmuskulatur einher.

Die Nervenveränderungen sind gekennzeichnet durch eine schwere axonale Degeneration, das Auftreten von vergrößerten und vakuolenhaltigen Makrophagen, Faserverlust und endoneurialer Fibrose. Es kommt zu einer extensiven Demyelinisierung peripherer Nerven und zu einem Untergang der weißen Substanz des Rückenmarks. In peripheren Ganglien und

LITERATURÜBERSICHT

Neuronen des ZNS, in denen eine extensive Speicherung vorliegt, kommt es zu einem Verlust von neuronalen Zellkörpern und zu einer Astroglieose.

Ultrastrukturell besteht das gespeicherte Material aus uneinheitlichen, nicht membrangebundenen, fein granulierten zytoplasmatischen Einschlüssen¹⁸⁷.

Analysen des Glykogens erkrankter Katzen zeigten weniger Molekülverzweigungen als normal und eine um 10 % niedrigere Aktivität des Verzweigungsenzyms in Leber und Muskel als bei gesunden Tieren. Ein partieller Enzymmangel wurde in der Muskulatur und den Leukozyten von den Elterntieren erkrankter Katzen gemessen.

Typ IV der Glykogenspeicherkrankheit der Norwegischen Waldkatze wird in einem autosomal rezessiven Erbgang vererbt. Lyfe et al.¹⁸⁷ gelang es, eine Kolonie von Norwegischen Waldkatzen zu züchten, die Träger des genetischen Defekts waren und in direkter Blutsverwandtschaft zu den beschriebenen erkrankten Tieren standen.

Für diese Erkrankung steht aufgrund der bekannten Genstruktur ein kommerzieller PCR-Screening-Test zur Verfügung.

Die Prognose für die an der Glykogenose Typ IV erkrankten Tiere ist aufgrund der fehlenden Therapiemöglichkeiten infaust, jedoch erlaubt der vorhandene PCR-Screening-Test gezielte zuchthygienische Maßnahmen zur Eindämmung der Erkrankung.

Diese Erkrankung der Katze gilt neben dem Mausmodell, aufgrund der spezifischen Ähnlichkeiten, als wichtigstes Tiermodell zur Glykogenspeicherkrankheit Typ IV des Menschen.

4.10.4. Glykogenose Typ IV des Menschen

Bei den Glykogenspeicherkrankheiten (GSD) des Menschen handelt es sich um eine Gruppe erblich-metabolischer Erkrankungen des Glykogenstoffwechsels.

Die globale Inzidenz wird mit 1 Fall pro 20.000 bis 43.000 beziffert⁴¹⁵.

LITERATURÜBERSICHT

Es gibt über 12 verschiedene Typen und ihre Klassifizierung basiert auf dem Enzymdefekt mit Bezug zu den betroffenen Geweben.

Die Glykogenose Typ IV (GSD-IV, Andersen disease, Brancher deficiency, Amylopectinosis, Glycogen branching enzyme deficiency) wurde erstmals im Jahr 1956 von Andersen⁶ als „familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen“ und 1966 von Brown⁶⁸ als „deficiency of amylo-1,4 to 1,6-transglucosidase (glykogen branching enzyme)“ beschrieben. Ohne das Glykogen-Verzweigungsenzym entsteht ein abnormales Glykogen, ähnlich einem Amylopektin (Polyglucosan), welches schädigend auf Zellen wirkt und dieses akkumuliert in verschiedenen Geweben einschließlich den Hepatozyten und Myozyten^{383,551}.

Die GSD-IV ist in ihrem klinischen Erscheinungsbild und Gewebsbeteiligung sehr heterogen³¹⁷, aufgrund der Existenz von gewebspezifischen Isoenzymen, die für diese phänotypische Variabilität verantwortlich sind.

Bei der klassischen hepatischen Form erscheint der Patient nach der Geburt noch normal. Jedoch schreitet die Erkrankung rapide fort und führt schon früh zur Leberzirrhose bei den Patienten. Betroffene Kinder leiden unter einer allgemeinen Entwicklungsstörung sowie unter einer ausgeprägten Hepatosplenomegalie. Im Durchschnitt kommt es schon im Alter von 18 Monaten zur Leberzirrhose und im Alter von 3 bis 5 Jahren zum Tod der Patienten aufgrund eines Leberversagens⁶.

Selten tritt auch eine nicht oder nur langsam progressive Form der GSD-IV auf²⁰⁴. Bei der nicht progressiven hepatischen Verlaufsform werden die Patienten mit einer Hepatosplenomegalie und einer leichten Erhöhung der Serumtransaminasen vorgestellt. Gewöhnlich zeigen die Patienten keine weitere Progression der Symptome. Die körperliche Entwicklung und das Wachstum der Patienten sind normal ausgeprägt und meist kommt es zu einer vollständigen Rückkehr der Leberenzyme zu den Normalwerten²⁰⁴.

Bei den Formen, die mit einer Beteiligung multipler Organsysteme einhergehen, wurde der Enzymmangel sowohl in der Leber als auch in der Muskulatur festgestellt⁴⁸⁶. Die Patienten leiden sowohl unter einer peripheren Myopathie mit oder ohne Kardiomyopathie als auch unter einer Neuropathie und einer Leberzirrhose.

LITERATURÜBERSICHT

Das Manifestationsalter ist sehr variabel und rangiert zwischen dem Säuglingsalter bis zum Erwachsenenalter⁴⁹⁸.

Die **neuromuskulären Verlaufsformen** werden anhand der Alterscharakteristik in **vier Gruppen** unterteilt⁷⁰.

Bei der **perinatalen (fetalen) Form**, bei der es zum Hydrops fetalis und Polyhydroamnion kommen kann, leiden die betroffenen Babys unter einer Arthrogyriposis der Gliedmaßen aufgrund einer Akinesie⁴. Leberzirrhosen und Leberversagen werden bei dieser Form nicht beobachtet. Das Auftreten eines Lymphangioma cysticum colli (Zystenhygrom) während der Schwangerschaft kann ein warnendes Symptom für die Erkrankung sein³¹⁷.

Eine pränatale Diagnostik ist mithilfe der Bestimmung der Enzymaktivität oder der Untersuchung einer Probe von Chorionzotten möglich. Der Tod der Patienten innerhalb der neonatalen Periode ist unvermeidbar.

Bei der **congenitalen Form** sind neben den neurologischen Symptomen eine schwere Hypotonie, Hyporeflexie, Kardiomyopathie und eine eingeschränkte Atmung beschrieben^{196,360,614}. Die Leberbeteiligung ist bei dieser Form nicht ausgeprägt. Die Patienten versterben bereits in der frühen Kindheit.

Die **neuromuskuläre Form der Kindheit (Childhood neuromuscular form)** beginnt mit einer Myopathie oder Kardiomyopathie in allen Altersstufen der Kindheit⁴⁵¹. Die ersten auffälligen Symptome bei den Patienten sind Bewegungsunlust, Belastungsdyspnoe und in fortgeschrittenen, schweren Fällen eine kongestive Herzinsuffizienz. Die Beschwerden können in einigen Fällen auch nur auf die Skelettmuskulatur beschränkt sein. In einigen Fällen weichen die Serum-Kreatinkinase-Werte der Patienten nicht von der Norm ab⁴¹⁵.

Bei der **adulten Form der Glykogenose Typ IV** kommt es entweder zu einer isolierten Myopathie oder zu einer Polyglucosankörperchen-Krankheit. Die ersten Symptome können bei adulten Patienten in jedem Alter auftreten und sind denen der Muskeldystrophien sehr ähnlich. So kommt es zu progressiven Schwierigkeiten beim Gehen und zu einer Schwäche in den Gliedmaßen, die ausgeprägter in den Armen als in den Beinen ist. Es sind sowohl untere als auch obere Motoneuronen betroffen. Die Krankheit kann sich mit den Symptomen einer pyramidalen Tetraparese, peripheren Neuropathie, neurogener Blasenatonie, extrapyramidalen

LITERATURÜBERSICHT

Symptomen und Krampfanfällen sowie kognitiven Beeinträchtigungen, in der Demenz endend, präsentieren⁴.

Die Diagnose GSD-IV kann anhand der Bestimmung der Enzymaktivität in den Erythrozyten gestellt werden^{170,508}. Der Enzymdefekt kann üblicherweise in der Leber, den Leukozyten, den Erythrozyten und den Fibroblasten befundet werden³⁸³.

Ultrastrukturelle Untersuchungen des ZNS und der Skelettmuskulatur zeigen amylopektinähnliche Einschlüsse in Neuronen und in Muskelfasern.

Im MRI zeigt sich eine Beteiligung der weißen Substanz³³⁶.

Histologische Untersuchungen der Leber zeigen PAS-positive, diastase resistente Einschlüsse von abnormalen Glykogeneinlagerungen in den Leberzellen.

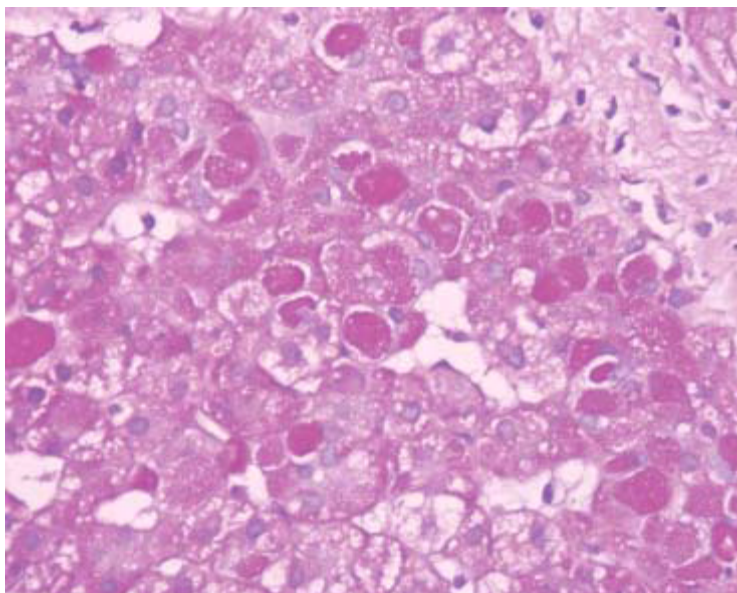


Abb. 19: Glykogenspeicherkrankheit Typ IV. Die Leberbiopsie zeigt eine diffuse Einlagerung von PAS-positivem „Amylopectin like“ Material in den Hepatozyten (PAS Färbung)⁴¹⁵

Quelle: *World J Gastroenterol* 13, 2541-2553 (2007).

Eine schlussendliche Bestätigung der Diagnose wird durch die Kombination aus den drei Untersuchungsparametern Histologie, Enzymmangel und Mutationsanalyse erreicht⁶¹⁴.

Das humane GBE-Gen hat eine Codierungssequenz von 2,106 bp und kodiert das mannigfaltig exprimierte Glykogen-Verzweigungsenzym. Dieses Protein besteht aus 702 Aminosäuren. Im Jahr 1993 wurde das GBE-Gen dem Chromosom 3p12 zugeordnet⁵⁵¹. Das gesamte Genom des GBE wurde 2002 von Moses et al. entschlüsselt³⁸³ und es wurden 13

LITERATURÜBERSICHT

verschiedene Mutationen innerhalb des GBE-Gens identifiziert, die für die GSD-IV verantwortlich sind.

Die GSD-IV wird in einem autosomal rezessiven Erbgang vererbt und repräsentiert lediglich 0,3 % aller Glykogenspeicherkrankheiten³¹⁷.

Der einzige effektive therapeutische Ansatz für Patienten mit progressiver Beteiligung der Leber ist die Lebertransplantation. Eine solche hatte in einigen Fällen auch einen positiven Einfluss auf die von der Erkrankung betroffene Muskulatur. Dieses Phänomen könnte auf dem bekannten systemischen Mikrochimärismus nach einer Allotransplantation und der daraus folgenden Verbesserung panzellulärer Enzymmängel beruhen^{351,494,525}

Die Prognose der GSD-IV ist aufgrund der eingeschränkten therapeutischen Möglichkeiten als schlecht zu stellen.

4.10.5. Sphingomyelinose (Niemann-Pick Krankheit Typ A, Sphingomyelin Lipidose)

Sphingomyelinosen repräsentieren eine heterogene Gruppe von lysosomalen Speicherkrankheiten, die gekennzeichnet sind von einer Beteiligung der Viszera (ausgeprägte Organomegalie) und des Nervensystems.

Sphingomyelin ist eine Komponente von Zellmembranen und ein besonderer Bestandteil der Myelinscheide. Bei der Niemann-Pick Krankheit kommt es durch einen Mangel an Sphingomyelinase (Sphingomyelin Phosphodiesterase), ein Enzym welches die Hydrolyse von Sphingomyelin zu Ceramid und Phosphorylcholin katalysiert, zu einer Akkumulation von Sphingomyelin und Cholesterol in Makrophagen und in den Neuronen⁹⁶.

Zur Klassifikation der Sphingomyelinosen dient ein Schema aus der Humanmedizin, das auf einer Abgrenzung zwischen der Beteiligung des Nervensystems, Organomegalie und dem Maß der Sphingomyelinaseaktivität basiert⁴¹⁷.

In dieser Klassifizierung wird zwischen 5 Subtypen (A-F) unterschieden.

LITERATURÜBERSICHT

Beim Kleintier wurde die Sphingomyelinose beschrieben bei einem 5 Monate alten Zwergpudel⁷², einer 5 Jahre alten Domestic Shorthair Katze⁴²⁵, bei 3 bis 4 Monate alten Siamesen⁵²⁰ und bei 7 Monate alten Balinesen¹⁸.

Bei der Niemann-Pick Krankheit Typ A handelt es sich um einen bei Siamesischen und Balinesischen Katzen beschriebenen Krankheitstyp, der große Ähnlichkeiten mit dem Typ A des Menschen aufweist und deshalb als Typ A klassifiziert wird^{18,219,520,591}.

Cuddon et al.¹¹⁶ beschrieben 1989 eine phänotypische Variante der Niemann-Pick Krankheit Typ A, einhergehend mit einer peripheren Neuropathie bei Siamkatzen.

Das erste Auftreten von klinischen Symptomen bei erkrankten Katzen lag zwischen dem 2. und 5. Lebensmonat. Bereits bei der Adspektion betroffener Tiere war eine Verzögerung im Wachstum erkennbar. Einige Tiere litten unter einer Hepatosplenomegalie oder einer Splenomegalie⁶⁰⁷.

Die klinischen Symptome waren geprägt von einer progressiven Tetraparese, einhergehend mit einem palmaren und plantigraden Auffußen, schweren Defiziten der propriozeptiven Haltungs- und Stellungsreflexe, Hyporeflexie, Hypotonie, Hypermetrie und Stimmveränderungen. Bei einigen Tieren manifestierte sich ein stereotypes Verhalten mit ständigem „Leerkauen“ trotz mangelnden Appetits.

Im weiteren Verlauf kam es in vielen Fällen zu einem immer ausgeprägteren Desinteresse des Tieres an seiner Umgebung. Die klinische Symptomatik schritt üblicherweise progressiv fort. Es kam in vielen Fällen zu massiven Sehstörungen, der Patienten gefolgt von totaler Parese und letztlich zum Tod der Tiere vor Beendigung des 1. Lebensjahres.

Bei der elektrophysiologischen Untersuchung erkrankter Tiere waren sowohl die motorische wie auch die sensible Nervenleitungsgeschwindigkeit deutlich herabgesetzt.

Im EMG erkrankter Katzen zeigten sich nur sporadisch Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen in einigen Muskeln⁹⁶.

Pathologische Untersuchungen zeigten das Bild einer primären demyelinisierenden Polyneuropathie¹¹⁶ mit einer ausgedehnten Myelindegeneration und mit vielen vakuolisierten Makrophagen, von denen die Nervenfasern durchsetzt waren. Eine Remyelinisierung

LITERATURÜBERSICHT

und/oder eine Hypomyelinisierung waren ausgeprägt in den Kopfnerven, den spinalen Wurzeln und in allen peripheren Nerven. Das Endoneurium beinhaltete makrophagenähnliche Zellen, die mit Myelindebris und granulärem Material gefüllt waren. Die Axone erschienen hingegen intakt.

In der ultrastrukturellen Untersuchung zeigten sich Makrophagen und Schwann'sche Zellen, die eine Vielzahl an sekundären Lysosomen mit lamellären Strukturen variabler Form beinhalteten. Das ZNS war weniger schwer betroffen, mit einer variablen vakuolären und granulären Ausdehnung in den Neuronen des Kleinhirns und des Hirnstamms. Die Purkinje Zellen waren die am häufigsten betroffenen Zellen im Kleinhirn. Im Rückenmark wurden nur wenige Bereiche mit geringgradiger Demyelinisierung befundet⁹⁶.

Lysosomale Enzymanalysen verschiedener Gewebe zeigten eine schwere Reduktion der Sphingomyelinase Aktivität bis auf 5 Prozent des Normalwertes¹¹⁶. Es wurde keine signifikante Differenz der Sphingomyelinaseaktivität zwischen heterozygoten Katzen und normalen Katzen festgestellt. Akkumulationen von Sphingomyelin und unverestertem Cholesterol wurden im Gehirn und in der Milz befundet. Die erhöhten Sphingomyelin Gehalte waren in den Organen und dem Gehirn nicht so ausgeprägt wie bei der klassischen Form der felines Niemann-Pick Krankheit¹⁸.

Bis heute wurde die Variante der felines Niemann-Pick Krankheit Typ A, kombiniert mit einer Polyneuropathie, bei zwei verwandten und einer nicht mit den anderen verwandten Siamkatze(n) beschrieben¹¹⁶.

Das Vererbungsmuster ist unbekannt für diese Variante der Niemann-Pick Krankheit, es wird jedoch ein autosomal rezessiver Erbgang vermutet. Alle anderen beschriebenen Fälle von Niemann-Pick Erkrankungen werden in einem autosomal rezessiven Erbgang vererbt.

Eine Therapie der Niemann-Pick Krankheit gibt es für das Tier bisher nicht.

Erfolgte Knochenmarkstransplantationen bei erkrankten Katzen verliefen erfolglos und sind bisher nicht ausgewertet worden.

Betroffene Tiere versterben gewöhnlich im Alter von 8 bis 10 Monaten.

LITERATURÜBERSICHT

Die Niemann-Pick Krankheit Typ IV weist Ähnlichkeiten mit dem Typ IV des Menschen auf¹¹⁶.

4.10.6. Sphingomyelinose Typ A (Niemann-Pick Krankheit Typ A) des Menschen

Erstbeschreiber der NPD ist der deutsche Kinderarzt Albert Niemann. Er beschrieb im Jahr 1914 das bis dahin unbekannte Krankheitsbild bei einem Säugling jüdischer Abstammung³⁹⁹. Dieser litt an einer massiven Hepatosplenomegalie und einer schnell progressiven neurodegenerativen Erkrankung. Die Erkrankung führte im Alter von anderthalb Jahren zum Tod.

Im Jahr 1927 wurde von Ludwig Pick nach gründlicher Studie der Krankenakten und infolge morphologischer Studien festgestellt, dass es sich hierbei um ein eigenständiges Krankheitsbild handelte. Er benannte die Erkrankung Morbus Niemann-Pick (NPD)^{427,428}.

Sphingolipide gehören zur Klasse der Lipide. Sie bestehen aus Sphingosin und einer langkettigen Fettsäure, einem Phosphorsäurerest einer stickstoffhaltigen Base oder einem Oligo- oder Monosaccharid.

Es gibt drei Haupttypen von Sphingolipiden: Ceramide und die daraus abgeleiteten Sphingomyeline und Glykosphingolipide. Sphingolipide sind wichtige Bestandteile der Zellmembran und häufig im Nervengewebe anzutreffen. Sie spielen außerdem eine wichtige Rolle in der Signalübertragung und der Interaktion einzelner Zellen.

Sphingoglykolipide werden in den Lysosomen abgebaut. Dort laufen mehrere enzymkatalysierte Hydrolysereaktionen ab.

Bei der Niemann-Pick Krankheit akkumulieren Lipide, hauptsächlich Sphingomyelin, aufgrund eines Mangels des Enzyms „saure Sphingomyelinase“.

Das Kleinhirn von Typ-A-Patienten ist stärker von der Lipidablagerung betroffen als das Großhirn. Die Akkumulation in Ganglienzellen des ZNS führt zum Zelltod. Eine periphere Neuropathie wird ebenso beschrieben³²⁴.

Aufgrund der Tatsache, dass die Zellen des retikuloendothelialen Systems in der Lage sind, sphingomyelinreiches Membranmaterial zu phagozytieren, gehören die Milz und das Knochenmark zu den am stärksten betroffenen Organen. Die Milz kann bis auf das 10-fache der Norm vergrößert sein^{267,429}.

LITERATURÜBERSICHT

Im Knochenmark führen die zahlreichen Niemann-Pick Zellen zur Verdrängung der normalen Hämatopoese. Die Leber kann um das Eineinhalb- bis Zweifache vergrößert sein¹¹².

Die Inzidenz der Erkrankung beträgt nach den gegenwärtigen Schätzungen ca. 0,5 bis 1 Krankheitsfall pro 100.000 Geburten⁴⁸⁷.

Die Niemann-Pick Krankheit wird in 6 verschiedene Typen (A-F) unterteilt^{111,339,549}.

Typ A wird auch als klassisch juvenile Form bezeichnet. Bei Typ B handelt es sich um die viszerale Form, Typ C entspricht der subakuten oder juvenilen Form, Typ D ist die „Nova Scotian variant“, bei Typ E handelt es sich um die adulte Form der Niemann-Pick Erkrankung, Typ F wurde 1978 von Schneider et al. für eine Variante bei zwei Patienten beschrieben, die unter einer Thermolabilen Sphingomyelinase litten⁴⁸⁰.

Crocker und Farber¹¹² beschrieben bereits im Jahr 1958 detailliert die Niemann-Pick Erkrankung in Klinik und Pathologie bei einer Gruppe von 18 Patienten.

Die ersten klinischen Symptome traten im durchschnittlichen Alter von 6 Monaten auf und der Tod der Patienten trat durchschnittlich im Alter von 3 Jahren auf¹⁸³. Ein früher persistierender Ikterus, ein umfangsvermehrtes Abdomen, ein schlechter Ernährungszustand, sowie eine gestörte körperliche Entwicklung waren die häufigsten initialen Beschwerden, gefolgt von Hepatosplenomegalie, einer retardierten körperlichen und geistigen Entwicklung, schweren neurologischen Störungen und Hypotonie.

1972 fanden Wiedemann⁵⁹⁷ et al. große Speicherzellen im Knochenmark von klinisch gesunden Eltern, die blutsverwandt waren und mehrere an Niemann-Pick A erkrankte Kinder hatten. Die Eltern der erkrankten Kinder waren Cousins ersten Grades. Die Autoren bemerkten, dass über 40 % aller in der Literatur beschriebenen Fälle von Niemann-Pick A bei der jüdischen Bevölkerung beschrieben wurden.

2006 beschrieben McGovern et al.³⁵⁷ die Krankheitsgeschichten von 10 unverwandten Patienten mit Niemann-Pick Typ A. Alle betroffenen Kleinkinder hatten einen normalen neonatalen Verlauf und eine unauffällige Frühentwicklungsphase.

LITERATURÜBERSICHT

Das vorherrschende klinische Symptom bei allen Patienten war eine Hepatosplenomegalie und das mittlere Diagnosealter war 6 Monate. Keiner der 10 Patienten zeigte eine Progression der körperlichen Entwicklung über das Alter von 12 Monaten hinaus.

Kein Patient erreichte eine selbständige Sitz- oder Gehfähigkeit. Die meisten Patienten litten unter einer progressiven Hypotonie mit Verlust der tiefen Sehnenreflexe. Alle Patienten hatten kirschrote Hautflecken im Alter von 12 Monaten. Nichtneurologische Symptome beinhalteten Erbrechen, verzögerte körperliche Entwicklung, Infektionen der Atemwege, gesteigerte Erregbarkeit, und Schlafstörungen. Zwei Patienten litten unter einer Makrocephalie. Bei 3 Patienten waren die Fontanellen bis zu ihrem Tod nicht geschlossen.

Zwischen der Diagnose dem Tod lagen durchschnittlich 21 Monate. McGovern et al.³⁵⁷ folgerten, dass Niemann-Pick Typ A einen homogenen, unerbittlichen, neurodegenerativen klinischen Verlauf bis hin zum Tod innerhalb von drei Jahren nach dem Ausbrechen hat.

Zur Diagnostik der Niemann-Pick Typ A Erkrankung wird der radioisotopische Nachweis der sauren Sphingomyelinase Aktivität in den Leukozyten, Lymphozyten oder kultivierten Fibroblasten genutzt⁵⁶⁸. Die Restaktivität des Enzyms beträgt bei einer erkrankten Person nur zwischen 1 und 10 Prozent der Aktivität eines gesunden, wobei die Höhe der Restaktivität nicht mit dem phänotypischen Schweregrad korreliert.

Die Sphingomyelinase-Aktivität wird auch in der pränatalen Diagnostik eingesetzt. Hier wird die Enzymaktivität in kultivierten Amnionzellen oder Chorionzotten gemessen^{355,419,569,570}. Es handelt sich um eine zuverlässige molekulargenetische Untersuchung fetaler Zellen, die bei Schwangeren eingesetzt wird, die einen bestätigten Fall einer ASM-Mutation in der Familie haben.

Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Knochenmark- oder Leberbiopsie. In den Präparaten betroffener Gewebe und Organen besonders des retikuloendothelien Systems, werden für die Erkrankung typische Schaumzellen oder Niemann-Pick Zellen gefunden. Bei den Schaumzellen handelt es sich um Histiozyten, die mit nicht abgebautem Sphingomyelin, unverestertem Cholesterin, Bis(monoglycero)phosphat und anderen Lipiden gefüllt sind. Das intrazelluläre Material der Histiozyten scheint stellenweise blau. Deshalb werden sie auch seeblaue Histiozyten genannt¹⁹⁸.

LITERATURÜBERSICHT

Biopsien werden jedoch aufgrund des größeren komplikativen Risikos gegenüber dem hoch sensitiven und spezifischen Enzymtest, der schnell und risikoarm erfolgt, immer weniger oft angewendet.

Die ASM (acid sphingomyelinase) wird von einem einzigen Gen (SMPD1) codiert, welches auf der chromosomalen Region 11p15.4 lokalisiert ist¹²⁶. Das Gen ist ca. 6 kb lang und besteht aus sechs Exons, welche die 629 Aminosäuren des ASM-Polypeptids auf voller Länge codieren^{488,489}.

Jüngste Untersuchungen von Simonaro et al.⁵¹³ aus dem Jahr 2006 haben gezeigt, dass die Erkrankung X-chromosomal vererbt wird.

Die NPD Typ A und B wird in einem autosomal rezessiven Erbgang vererbt. Um klinisch zu erkranken, müssen die Individuen folglich zwei mutierte SMPD1 Allele aufweisen.

Bis heute wurden über 100 verschiedene Mutationen innerhalb des SMPD1-Gens beschrieben⁵¹².

Bei jüdischen Patienten wurden drei verschiedene zur NPD A führenden Mutationen auf dem SMPD1-Gen (R496L, L302P und fsP330) identifiziert, bei den nichtjüdischen Patienten sechs (M382I, N383S, G577S, L261X, fsL178, g2610c). Obwohl es sich um eine Krankheit handelt, die bei allen ethnischen Gruppen auftritt, so ist doch eine signifikante Häufung bei Individuen Ashkenazy-jüdischer Abstammung zu beobachten.

Eine Knochenmarkstransplantation wurde bei einigen NPD-Patienten als Therapiemaßnahme durchgeführt. In einem Fall kam es post transplantationem zu einer Reduktion der Größe von Leber und Milz, jedoch waren sekundären Transplantationskomplikationen bei diesem Patienten, wie auch bei allen anderen beschriebenen Fällen von BMT gravierend⁵⁸¹.

Außerdem gibt es Berichte über Leber- und Amnionzelltransplantationen bei NPD-Patienten, jedoch liegen über die Ergebnisse dieser Behandlungen keine aussagekräftigen Untersuchungsergebnisse vor^{82,128,473,517}.

Eine weiterer Behandlungsansatz der Niemann-Pick Krankheit Typ A ist die totale oder partielle Splenektomie³⁸⁸.

LITERATURÜBERSICHT

Derzeit wird an einer Enzymersatz-Therapie geforscht. Diese Therapieform wird von den Wissenschaftlern als in Zukunft möglicher „Goldstandard“ in der Therapie der NPD gesehen. Mit Hilfe dieser Therapie könnte es in Zukunft gelingen, ausreichend hohe Level von ASM in den verschiedenen von einem Mangel betroffenen Organen zu erreichen.

1999 gelang es He et al. rekombinante humane saure Sphingomyelinase in Ovarialzellen von Hamstern zu züchten²⁴². Das rekombinante Enzym (rASM) wurde bereits an ASM „knockout“ Mäusen (ASMKO) getestet³⁷³. Ihnen fehlt das Enzym ASM. Sie werden seit 1995 gezüchtet und als Mausmodell für die Niemann-Pick Krankheit Typ A und B eingesetzt^{253,413}. Mit Hilfe der intravenösen Verabreichung von rASM bei jungen ASMKO-Mäusen konnten Lipidablagerungen in den Organen des RES effektiv verhindert werden. Zusätzlich kam es in diesen Organen auch zu keinem entzündlich-progressiven Verlauf. Der Effekt war dosisabhängig und am ausgeprägtesten in der Leber und der Milz. Trotz der positiven Wirkungen auf die Organe des RES nach ERT gab es keinen positiven Effekt auf die Progression der neurologischen Symptomatik. Letztlich verstarben die behandelten Mäuse im selben Alter wie die unbehandelten⁴⁸⁷.

Die Hoffnung für die Therapieform der Zukunft ist die Gentherapie. Bei dieser Therapie wird das SMPD1-Gen dazu genutzt, um die ASM in den Organen von an NPD erkrankten Individuen zu exprimieren. Das Gen könnte sowohl in vivo als auch ex vivo (per Zelltransplantation) eingeführt werden. Gentherapieversuche sind bereits extensiv an ASMKO-Mäusen durchgeführt worden.

So wurden retrovirale Vektoren, die die volle Länge der SMPD1 cDNA enthielten, dazu genutzt, um ASMKO Knochenmarkszellen zu transduzieren, die danach in partiell bestrahlte ASKMO Wurfgeschwister transplantiert wurden³⁷².

Die Enzymaktivität in den Organen des RES stieg post transplantationem von ca. 30 % auf 80 % der Normalaktivität, was auf ein Zellwachstum in den betroffenen Organen schließen lässt. Die Therapieeffekte ähnelten denen der Knochenmarkstransplantation und auch hier konnte keine Verbesserung des Zustands im Gehirn der Patienten erreicht werden. Jedoch könnte der Vorteil der Therapie gegenüber der Knochenmarkstransplantation darin liegen, dass es sich bei den transduzierten Zellen nicht um körperfremde Zellen handelt, sondern um eigene Knochenmarkszellen.

LITERATURÜBERSICHT

Ein weiterer Therapieansatz besteht in der Einschleusung des SMPD1-Gens in die Leber mittels eines „adeno-associated viral (AAV)“ Vektors²¹. In dieser Studie konnten nach der Transplantation annähernd normale Level von zirkulierendem ASM gemessen werden, was auf einen starken Effekt auf das RES schließen lässt.

Auch bei dieser Therapie kam es jedoch zu keiner positiven Veränderung des neurologischen Zustands der Patienten.

Aus diesem Grund applizierten Dodge et al. das AAV - ASM mittels stereotaxischer Injektion direkt in das Gehirn von ASKM Mäusen¹⁴³.

Die ASM Aktivität im ZNS stieg infolge signifikant an und es kam zur erheblichen Besserung der neurologischen Befunde. Außerdem kam es im Krankheitsverlauf zu keiner progressiven Ataxie und die Mäuse erreichten eine normale Lebensspanne.

Ein weiterer Behandlungsansatz für die Zukunft liegt in den sog. „Small-molecule approaches“. Der Grundgedanke dieser Therapieform besteht in der Überlegung, dass Glykolipide primäre oder sekundäre Speicherprodukte bei vielen lysosomalen Speicherkrankheiten sind und dass eine Hemmung dieser Moleküle zu einer Verbesserung des klinischen Phänotyps führen könnte.

In einer Studie von Cox et al. aus dem Jahr 2005¹⁰⁷ zeigte sich zwar eine klinische Besserung behandelter Mäuse im Mausmodell mit lysosomaler Speicherkrankheit, jedoch war der Grad der klinischen Besserung behandelter ASKM-Mäuse signifikant geringer als bei der Behandlung mittels Enzymersatztherapie.

4.10.7. Fucosidose des englischen Springerspaniels

Bei der Fucosidose handelt es sich um eine lysosomale Speicherkrankheit, die aus einem Enzymmangel von α -L-Fucosidase herrührt und beim Englischen Springerspaniel vorkommt.

Das Enzym ist verantwortlich für den Metabolismus von Glykoasparaginen terminal mit einem Fucose-Rest¹.

Bei der Fucose handelt es sich um ein Monosaccharid, das für die Zell zu Zell essentiell ist.

LITERATURÜBERSICHT

Als Konsequenz dieses Enzymdefekts kommt es zu einer intralysosomalen Akkumulation von Substraten (Oligosaccharide, Glykoproteine und Glykosaminoglykane) in vielen Geweben, einschließlich des ZNS und des PNS, Nieren, Pankreas, Lymphknoten und Lunge.

Die Fucosidose wurde weltweit bei Springerspaniern beschrieben mit Berichten aus Australien, USA und Großbritannien^{289,333,518,545}.

Die ersten klinischen Symptome werden im Alter von 6 bis 12 Monaten beobachtet⁵⁴⁵. Früh auftretende Symptome sind Verhaltensänderungen wie eine übermäßige Ängstlichkeit, eine zunehmende Unfähigkeit zu lernen, die im Verlauf bis zum Alter von einem Jahr des Tieres weiter fortschreitet, sowie der Verlust von bereits erlerntem Verhalten⁹⁶.

Bei einigen Tieren werden im Alter zwischen 12 und 18 Monaten eine Ataxie, eine Hypermetrie und der Verlust der propriozeptiven Reflexe befundet²⁸⁹.

Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es im Alter von 18 bis 24 Monaten bei vielen Hunden zu einem Hör- und Sehverlust, gefolgt von einer schweren Inkoordination in den nächsten sechs Lebensmonaten.

Im Verlauf des 3. Lebensjahres kommt es zu einer Veränderung des Bellens der Hunde. Dieses wird monoton und heiser. Bei einigen Tieren kommt es zu einer Dysphagie, einhergehend mit Regurgitieren (jedoch ohne Hinweis auf einen Megaösophagus).

Die meisten Tiere über 24 Lebensmonate zeigen einen episodischen, positionsabhängigen Nystagmus.

Im fortgeschrittenen Stadium zwischen 24 und 36 Lebensmonaten sind die Nn. Ulnaris und der Halsanteil des N. vagus betroffener Tiere vergrößert und palpabel.

Betroffene Rüden sind infertil aufgrund einer herabgesetzten Spermienproduktion, einer herabgesetzten Spermienbewegung und morphologischer Abnormalitäten der Spermatozoen^{548,572}.

Im Gegensatz zum Rüden sind weibliche Tiere nicht infertil, zeigen jedoch Verschiebungen im Läufigkeitszyklus⁵³.

Hämatologische Untersuchungen zeigen, dass bis zu 40 % der Leukozyten erkrankter Tiere eine cytoplasmatische Vakuolisierung aufweisen. Im Knochenmark und Liquor cerebrospinalis finden sich ebenfalls vakuolisierte mononukleäre Zellen⁵⁴⁵.

LITERATURÜBERSICHT

Messungen der α -L-Fucosidase-Aktivität in den Leukozyten, dem Plasma oder angezüchteten Hautfibroblasten homozygot erkrankter Tiere zeigen nur eine kleiner als 5 %ige Enzymaktivität der Normalaktivität gesunder Tiere. Heterozygote Träger zeigen eine um ca. 50 % verminderte Enzymaktivität^{22,243,289,545}.

EMG-Untersuchungen sowie Bestimmungen der mNLG sowie der sNLG zeigen bei erkrankten Tieren keine Abweichungen von der Norm⁵⁴⁵.

Bei der Autopsie erkrankter Tiere präsentiert sich eine Vergrößerung verschiedener Nerven, einhergehend mit einem Ödem, einer Fibroplasie und Ansammlungen endoneurialer vakuolierter Makrophagen⁵³.

Der cervikale Anteil des Nervus vagus ist am schwersten betroffen und misst in vielen Fällen bis zu 10 mm im Durchmesser⁵⁴⁵.

Andere betroffene Nerven sind der N. opticus, der N. trigeminus, N. hypoglossus, N. glossopharyngeus und die spinalen Nervenwurzeln des Plexus brachialis.

Die Ganglien der Dorsalwurzel sind in einigen Fällen ebenfalls vergrößert.

Die Veränderungen im ZNS sind geprägt von extensiven cytoplasmatischen Vakuolisierungen und der Schwellung vieler Neurone und ihrer Glia im gesamten Gehirn und Rückenmark.

In einigen Fällen kommt es zu einem Verlust von Neuronen, speziell der Purkinjezellen des Kleinhirns, des Nucleus gracilis und cuneatus.

Eine Vielzahl an vakuolisierten Makrophagen wird in den Meningen gefunden.

Axonale Sphäroide sind häufig zu sehen, vor allem im Hypothalamus, Kleinhirn sowie im Nucleus cuneatus und gracilis, meist vergesellschaftet mit Astrozyten⁵³.

Frei im Parenchym oder als Ansammlungen um große Blutgefäße finden sich viele Phagozyten-ähnliche Zellen mit einem schaumigen, PAS-positiven Zytoplasma.

Das Endoneurium und das Perineurium peripherer Nerven sind infiltriert von schaumigen Makrophagen und die Nervenfasern sind getrennt von der ödematösen, feinen Grundsubstanz. Degenerative Veränderungen in den peripheren Nerven sind minimal ausgeprägt.

Eine Vakuolisierung wird ebenfalls in den Zellen der meisten inneren Organe gefunden.

Ultrastrukturell sind die Vakuolen entweder mit amorphem schwach gefärbtem Inhalt oder ohne Inhalt membrangebunden oder um Zytosome angeordnet.

Die ultrastrukturellen Untersuchungen bewiesen, dass die Vakuolen lysosomalen Ursprungs sind^{232,289}.

LITERATURÜBERSICHT

Für die Fucosidose des Hundes gibt es keine Therapie.

Betroffene Tiere sterben meist innerhalb der ersten 2 – 3 Lebensjahre oder werden aufgrund der Schwere der Symptome euthanasiert.

Knochenmarkstransplantationen bei Hunden mit Fucosidose führten zu einem messbaren Anstieg der α -L-Fucosidase-Aktivität in den Leukozyten, im Plasma, in neuralen Geweben und Organgeweben.

Eine Knochenmarkstransplantation bei einem sechs Monate alten Hund konnte die Erkrankung nicht stoppen, führte jedoch zu einer Abnahme der Schädigungen im PNS, jedoch zu keiner Heilung^{546,547}.

Die Schädigungen in den Organgeweben und denen des PNS zeigten eine schnelle Verbesserung des Zustands nach der Transplantation, wohingegen die Verminderung der Läsionen im ZNS nur graduell und weniger stark ausgeprägt war.

Diese Resultate zeigen die Wichtigkeit einer frühen Transplantation, möglichst vor Krankheitsausbruch, um bessere Heilungsergebnisse zu erzielen.

1997 gelang es Ferrara et al. mittels eines retroviralen Vektors transduzierte Knochenmarkszellen in sechs an Fucosidose erkrankte Hunde zu transplantieren. Zunächst kam es zu einem Anstieg der Fucosidaseaktivität bei den transplantierten Hunden, jedoch stellte sich schon nach kurzer Zeit bei allen Hunden ein totales Implantatversagen ein¹⁷².

Bei Untersuchungen an Zelllinien gelang es Occhiodoro et al., mittels die geklonte DNA des Enzyms α -L-Fucosidase mittels retroviraler Vektoren in die Fibroblasten erkrankter Hund und Menschen einzuschleusen und so die Fucosidaseaktivität in der Zellkultur signifikant zu erhöhen⁴⁰⁷.

Der der Fucosidose zugrunde liegende genetische Defekt wurde 1996 von Skelly et al. beschrieben⁵¹⁵.

Seit 1999 ist ein PCR-Test erhältlich, mit dem sich sowohl heterozygote Träger der Erkrankung als auch homozygote Tiere ermitteln lassen^{251,516}.

Der Test wird auch zur zuchthygienischen Maßnahme beim Englischen Springerspaniel eingesetzt, um letztlich die Krankheit aus der gesamten Population zu eliminieren.

LITERATURÜBERSICHT

Die Prognose für an Fucosidose erkrankte Tiere ist aufgrund der fehlenden Behandlungsmöglichkeiten bei bereits ausgebrochener Erkrankung als schlecht anzusehen.

4.10.8. Fucosidose des Menschen

Bei der Fucosidose handelt es sich um eine seltene lysosomale Speicherkrankheit, die aus einem Mangel des Enzyms α -L-Fucosidase herrührt. Sie führt zu einer Akkumulation von fucosylierten Glykoproteinen, Glykolipiden und Oligosacchariden in verschiedenen Geweben wie dem ZNS, den Endothelzellen, der Leber und den Skelettmuskeln^{285,600}. Die ersten Fallbeschreibungen der Fucosidose stammen aus den späten 1960er Jahren^{154,564}.

Bis zum Jahr 2005 sind weltweit etwa 100 Fälle beschrieben worden²⁸⁵.

Die Fucosidose wird in zwei Typen klassifiziert:

Typ 1 ist die schwerere Form. Sie tritt ca. im Alter von 6 Monaten einhergehend mit schweren neurologischen Störungen, Krämpfen, Wachstumsverzögerung und Viszeromegalie auf. Die Patienten versterben bei Typ 1 innerhalb der ersten 10 Lebensjahre³⁸.

Typ 2 hat eine mildere Verlaufsform und tritt meist kurz vor dem Erreichen des 2. Lebensjahres auf. Die neurologischen Symptome und die Angiokeratome sind hier nicht so ausgeprägt wie bei Typ 1 und die Patienten erreichen ein Lebensalter von 20 bis 40 Jahren³⁰⁸.

Die Hauptsymptome der Fucosidose werden in extracutane und cutane Symptome eingeteilt. Die extracutanen Symptome beinhalten eine progressive mentale Retardierung, die zur Demenz führt (bei 95 % der Patienten), motorische Ausfallserscheinungen (bei 87 %), vergrößerte Gesichtszüge (79 %), Wachstumsverzögerung (78 %), wiederholte respiratorische Infektionen (78 %), Dysostosis multiplex (58 %), Viszeromegalie (44 %) und Krampfanfälle (38 %)⁶⁰⁰.

Bei den cutanen Symptomen ist das Hauptsymptom ein Angiokeratoma corporis diffusum (ACD) bei 52 % der Patienten, welches sich mit vaskulären Läsionen (vor allem in der Abdominalregion, den Genitalien und dem Perineum) manifestiert⁴³⁶. Die Frequenz und Ausbreitung der ACD-Läsionen steigen mit zunehmendem Alter der Patienten. Andere

LITERATURÜBERSICHT

Hautsymptome sind ausgedehnte Teleangiektasien, eine Akrocyanose, eine erhöhte palmo-plantare Gefäßpermeabilität, eine trockene und dünne Haut⁴⁸² sowie Abnormalitäten in der Schweißabsonderung (Hypo- oder Hyperhydrose)¹⁷⁴.

In der pathologischen Untersuchung zeigen sich die Angiokeratome bei der Fucosidose als proliferierende ektatische Blutgefäße ausgekleidet mit einem abgeflachten Endothel, gefüllt mit Erythrozyten. Diese Angiokeratome befinden sich im Stratum Papillare des Coriums unter einer papillomatös veränderten verdickten Epidermis, überzogen mit einem verdickten Stratum corneum.

Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung zeigt sich, dass die Angiokeratome im Bereich der Endothelzellen elektronentransparente Vakuolen beinhalten. Diese Vakuolen wurden auch in der Leber¹⁵³, den peripheren Nerven⁵⁵⁶, der Rektumschleimhaut²⁶⁰, dem Auge²⁵⁴ und den Lymphozyten Erkrankter nachgewiesen^{285,352}.

Um die Diagnose zu bestätigen und von anderen metabolischen Erkrankungen (z.B. der Anderson-Fabry's Krankheit), die ebenfalls ACD-assoziiert sind, abzugrenzen, wird die Fucosidase-Aktivität in den Leukozyten, den Fibroblasten der Haut oder der Leber gemessen. Diese ist bei an Fucosidose erkrankten Personen deutlich reduziert oder nicht messbar²⁸⁵.

Der Grund für die Ausbildung der für die Erkrankung typischen Angiokeratome ist derzeit nicht bewiesen. Es wird vermutet, dass die Akkumulation von pathologischem Material im Zytoplasma der Endothelzellen deren Apoptose induziert, was zu einer kontinuierlichen reaktiven Regeneration führt und in einer Ausbildung der typischen neugebildeten ektatischen Kapillaren mündet²⁸⁵.

Die Fucosidose wird in einem autosomal rezessiven Erbgang vererbt. Verantwortlich sind Mutationen des α -L-Fucosidase 1 Gens (FUCA1). Dieses Gen befindet sich auf dem kurzen Arm von Chromosom 1 (1p34), es beinhaltet 8 Exons, 23 kb und codiert ein 461 AS-Protein, das die Hydrolyse von terminalen α -L-Fucosidase-Bindungen in Glykosphingolipen und Glykoproteinen katalysiert^{35,311,370}. 22 verschiedene Mutationen auf diesem Gen sind beschrieben (17 nonsense-, 4 missense- und 1 splice-site Mutation), die zur Fucosidose führen⁶⁰¹.

LITERATURÜBERSICHT

Eine pränatale Diagnostik der Fucosidose ist mittels Amniozentese oder „Chorionic villi“ Biopsie möglich³¹¹.

Das Auffinden von heterozygoten Trägern mittels Enzymmessung ist nicht aussagekräftig, da diese Personen normale oder nur minimal erniedrigte Enzymlevel haben²⁸⁵.

Derzeit gibt es keine effektive medikamentelle Therapie für die Fucosidose des Menschen.

Die derzeitige Forschung stützt sich auf die Ergebnisse der Knochenmarkstransplantationen bei Hunden mit Fucosidose von Taylor et al. aus dem Jahr 1992, die als Tiermodell für die Erkrankung beim Mensch gilt⁵⁴⁶.

So führten Allotransplantationen von Knochenmark oder Stammzellen bei Erkrankten zu einem progressiven Anstieg der Fucosidaseaktivität und zu einer Verbesserung der psychomotorischen Entwicklung^{313,573}, jedoch kam es bei einigen Patienten im Transplantationsverlauf auch zu erheblichen gesundheitlichen Komplikationen³⁶⁹. Weitere Forschung ist hier aufgrund der wenigen Fallzahlen vonnöten.

Weitere Therapieansätze für die Zukunft sind die Enzymersatztherapie und die Gentherapie⁴⁰⁷.

4.11. Megaösophagus bei Hund und Katze

Ein Megaösophagus bei Hund und Katze kann durch eine Reihe von Primär-Erkrankungen, wie z.B. Nerven-, Muskelerkrankungen und Erkrankungen der neuromuskulären Verbindungen, ausgelöst werden.

Außerdem kann ein Megaösophagus bereits kongenital beim Jungtier bestehen oder sich erworben (idiopathisch) beim adulten Tier manifestieren.

Übersicht der Ursachen einer Muskelschwäche des Ösophagus modifiziert nach Willard 2006⁵⁹⁹

a) Kongenital

- Idiopathisch

LITERATURÜBERSICHT

b) Erworben

- Myasthenie (lokalisiert oder generalisiert)
- Hypoadrenokortizismus
- Ösophagitis
 - ü Wiederholtes Erbrechen
 - ü Hiatushernie
 - ü Gastroösophagealer Reflux
 - ü Aufnahme von ätzenden Substanzen
- Spirocera lupi
- Myopathien/Neuropathien
 - ü Hypothyreose
 - ü Systemischer Lupus erythematodes
- Sonstige Gründe
 - ü Thalliumvergiftung
 - ü Bleivergiftung
 - ü Chagas (in Südamerika endemisch)
 - ü Staupe
 - ü Dermatomyositis (v.a. Collies)
 - ü Dysautonomie
 - ü Aujeszky'sche Krankheit
 - ü Zeckenparalyse
- Idiopathisch

Die kongenitale und die idiopathische Form des Megaösophagus treten beim Hund häufiger auf als bei der Katze¹³⁸.

Die klinischen Symptome sind üblicherweise durch Regurgitieren und durch sekundäre respiratorische Probleme als Folge einer Aspirationspneumonie gekennzeichnet. Ein kongenitaler Megaösophagus wurde beschrieben bei Deutschen Doggen, Deutschen Schäferhunden, Irischen Settern, Neufundländern, Greyhounds, Shar Peis, Miniatur Schnauzern, und weißen Foxterriern, wobei es sich bei den letzten beiden Rassen um eine erbliche Erkrankung handelt^{108,529}.

Ein kongenitaler Megaösophagus wurde außerdem bei der Siamkatze beschrieben¹⁸².

LITERATURÜBERSICHT

Ein idopathisch-erworbener Megaösophagus kann bei Hunden und Katzen jeden Alters auftreten. In einer Veröffentlichung von Moses et.al. aus dem Jahr 2000 über 44 Katzen mit Störungen der Motilität des Ösophagus waren 30 % kongenital und 43 % idiopathisch bedingt³⁸².

Die Diagnosestellung der kongenitalen Form und der erworbenen idopathischen Form des Megaösophagus basiert hauptsächlich auf dem Signalement, dem Vorbericht und der klinischen Untersuchung, im Speziellen der radiologischen Untersuchung. Hier ist eine Röntgenkontrastmitteldarstellung das Mittel der Wahl.

Vor Stellung der Diagnose kongenitaler bzw. idiopathischer Megaösophagus ist es wichtig, sekundäre Gründe für die Entstehung eines Megaösophagus auszuschließen und damit die Diagnose einzugrenzen. Speziell bei adulten Tieren gibt es eine Reihe von Ursachen für dessen Entstehung (z.B. im Zusammenhang einer Myasthenia gravis oder einer Hypothyreose).

Es gibt keine spezifische Therapie für diese Erkrankung.

Die Patienten sollten entweder aus einer erhöhten Position gefüttert werden oder mittels einer Magensonde ernährt werden, damit es bei der Futteraufnahme zu keiner Aspiration von Futterbestandteilen und daraufhin zu einer Aspirationspneumonie kommt. Antazida (z.B. Cimetidin) und die Motilität modifizierende Medikamente (z.B. Metoclopramid und Cisaprid) werden zur Senkung der Säureaktivität im Magen angewandt und zur Erhöhung der gastroösophagealen Sphinktermobilität.

Die Prognose der kongenitalen Form des Megaösophagus ist vorsichtig zu stellen. Bei einigen Patienten verschwindet der Megaösophagus während des Wachstums, während es in anderen Fällen sogar zur Verschlechterung des Zustands innerhalb der Wachstumsphase kommt. In diesem Fall führt die Kombination von schwerer Unterernährung und wiederholt auftretenden Aspirationspneumonien häufig zum Tod der Patienten.

Die Prognose der erworbenen idiopathischen Form ist als vorsichtig bis schlecht anzusehen, vor allem bei Hunden. Der Megaösophagus verschwindet nur in wenigen Fällen spontan und das Risiko für das Entstehen einer Aspirationspneumonie ist hoch.

LITERATURÜBERSICHT

Beim Mensch treten die meisten Megaösophagus-Fälle sekundär infolge einer Ösophagus Achalasie auf^{432,455}. Weitere Gründe für die Entstehung eines Megaösophagus beim Mensch sind: anatomische Missbildungen der Speiseröhre, Myasthenia gravis, Schlaganfall, Amyloidose, Hypothyreoidismus, Störungen des afferenten Teils des N. vagus, Infektion mit *Trypanosoma cruzi* (Chagas Krankheit) und Fremdkörperobstruktionen des Ösophagus¹³³.

4.12. Idiopathische Gesichtslähmung

Die idiopathische Gesichtslähmung ist eine akut auftretende Mononeuropathie des Nervus facialis, üblicherweise ist ein Ast betroffen, es können jedoch auch beide Äste betroffen sein. Die Erkrankung wurde bei erwachsenen Hunden und Katzen beschrieben (Durchschnittsalter > 5 Jahre). Es gibt eine ausgeprägte Prädisposition für folgende Rassen: Cocker Spaniel, Pembroke Welsh Corgi, Boxer, Englischer Setter und Europäisch Kurzhaar Katzen^{55,56,294}. Die Pathogenese der Erkrankung ist derzeit noch unbekannt¹³⁸. Die Gesichtslähmung weist keinen Bezug zur Otitis media auf. In einer Studie von 95 Hunden und Katzen mit Gesichtslähmung waren 75 % der Fälle bei den Hunden und 25 % der Fälle bei den Katzen idiopathisch bedingt²⁹⁴. Weitaus häufiger treten unilaterale Paresen auf als bilaterale.

Die klinischen Symptome sind geprägt von hängenden Ohren und Lippen, einer Abweichung des Philtrum nasalis hin zur gesunden Seite (bei unilateraler Parese), herabgesetzte oder gänzlich fehlende Palpebralreflexe und/oder Drohreflexe sowie eine exzessive Salivation auf der betroffenen Seite. Einige Patienten haben Probleme bei der Futtermaufnahme und es kommt zum Herausfallen von Futterpartikeln aus den Lippen der betroffenen Seite. Infolge der Einschränkung der Fähigkeit von Patienten, adäquat zu blinzeln, und der gestörten parasympathischen Versorgung der Glandula lacrimalis, kommt es häufig zu Hornhautulzerationen auf der betroffenen Seite. In seltenen Fällen kommt es außerdem zu einer vestibulären Funktionsstörung.

Die Diagnosestellung basiert auf dem Vorbericht, der klinischen Untersuchung und dem Ausschluss von Grunderkrankungen wie einer otitis interna oder einer Hypothyreose, welche zu einer sekundären Gesichtslähmung führen können.

LITERATURÜBERSICHT

Im EMG zeigen sich spontane Denervationspotentiale (Fibrillationspotentiale und positive scharfe Wellen) in den oberflächlichen Gesichtsmuskeln.

Röntgenologische Untersuchungen des Schädels sind meist nicht aussagekräftig.

Histopathologische Untersuchungen betroffener Fazialnerven zeigen eine aktive Degeneration von groß- und kleinkalibrigen myelinisierten Fasern, jedoch gibt es keine Anzeichen für eine Entzündung^{56,606}.

Bei der ultrastrukturellen Untersuchung werden eine Vielzahl an Makrophagen und Ovoidzellen befundet sowie eine Schwannzellproliferation, das Aussprossen von Kollateralen (axonal sprouting) und verschiedene Stadien einer Remyelinisierung.

Bei der Therapie der idiopathischen Gesichtslähmung handelt es sich um eine symptomatische, z.B. mit Tränenersatzflüssigkeit, um eine Austrocknung der Cornea zu verhindern.

Die Therapie mit Kortikoiden wird aufgrund der fehlenden Anzeichen einer Entzündung kontrovers diskutiert. Es gibt jedoch Berichte aus der Humanmedizin, dass bei der idiopathischen Gesichtslähmung (Bell Parese) des Menschen Kortikosteroide einen therapeutischen Effekt haben¹³⁸.

In einer Fallbeschreibung von idiopathischer Gesichtslähmung bei einem 7 Jahre alten Yorkshire Terrier über 35 Tage von Jeong²⁷⁴ et al. führte eine Akupunkturbehandlung (jeden 2. Tag in der ersten Woche, danach einmal wöchentlich über 3 Wochen) zu einer völligen Wiederherstellung der Gesichtssymmetrie, normaler Ohrenbeweglichkeit und Sinneswahrnehmung sowie einer Wiedererlangung des willkürlichen beidseitigen Lidschlusses.

Die Prognose für eine völlige Wiederherstellung der Funktion des Nervus facialis ist vorsichtig zu stellen. In einigen Fällen kommt es nach Wochen bis Monaten zu einer völligen Ausheilung, jedoch bleibt bei vielen Patienten eine teilweise Parese bestehen¹³⁸.

4.12.1. Bell-Parese (unilaterale Gesichtslähmung, idiopathische Facialisparese, Bell's palsy) des Menschen

Bei der idiopathischen Facialisparese (Bell-Parese) handelt es sich um eine degenerative periphere Neuropathie des Nervus facialis.

Die Bell-Parese tritt meist akut auf. Sie führt zu einer Lähmung peripher unterer Motoneuronen, die sich in einer gestörten Funktion der Gesichts und der Halsmuskulatur, einhergehend mit hängender Stirn und der Mundwinkel sowie einem gestörten Lid- und Mundschluss, manifestiert²⁵⁰. Begleitsymptome sind eine gestörte Tränenproduktion sowie ein Verlust des Geschmacksinns und eine Hyperacusis (krankhafte Feinhörigkeit).

Die häufigsten Gründe für das Auftreten einer abrupten unilateralen Gesichtslähmung beim Mensch sind Schlaganfall und Bell-Parese.

Andere Gründe einer erworbenen peripheren Facialisparese sind weit seltener als die Bell-Parese. Diese sind: Bluthochdruck, HIV-Infektion, Borreliose, Ramsay-Hunt-Syndrom, Sarkoidose, Sjögren's Syndrom, Nerventumoren, Eklampsie und Amyloidose. Eine periphere Nervenlähmung wurde außerdem infolge der Verabreichung inaktivierter, intranasaler Influenza-Schutzimpfungen beschrieben³⁸⁷.

Die Inzidenz der Bell-Parese des Menschen beträgt 20 bis 30 Einzelfälle pro 100.000 Menschen und Jahr weltweit²³⁷. Sie hat einen Anteil von 60 bis 75 Prozent der Fälle von unilateralen Gesichtslähmungen². Die Geschlechterverteilung der Patienten ist gleichmäßig, d.h. es liegt keine Geschlechtsdisposition vor¹⁹⁵. Medianes Auftreten liegt im Alter von 40 Jahren, jedoch kann die Erkrankung in jedem Alter ausbrechen²⁸⁷. Die Inzidenz ist am geringsten bei Kindern unter 10 Jahren, steigt im Alter von 10 bis 29 Jahren, bleibt stabil im Alter von 30 bis 69 und ist am höchsten bei Personen über 70 Jahre. Die linke und rechte Gesichtshälfte sind gleichmäßig häufig betroffen.

Es ist wichtig, die zentrale Gesichtslähmung von der peripheren abzugrenzen.

Beim Schlaganfall handelt es sich um ein zentrales Geschehen und bei der Bell-Parese um ein peripheres Geschehen. Die Differenzierung erfolgt anhand des Vorberichts und der neurologischen Untersuchung des Patienten.

LITERATURÜBERSICHT

Handelt es sich um eine zentrale Parese, so werden die verschiedenen Auslöser (z.B. Ischämie, HIV, Vaskulitis) mit Hilfe von MRI Untersuchungen, Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis, Blutuntersuchungen und serologischen Untersuchungen voneinander abgegrenzt.

Bei einer peripheren Parese wird in den meisten Fällen keine manifeste Ursache für das Auftreten der Parese gefunden. Diese Fälle werden in die Gruppe der Bell-Paresen eingeordnet.

Elektrophysiologische Untersuchungen innerhalb der ersten drei Tage nach Krankheitsausbruch zeigen keine Abweichungen von der Norm, wohingegen es zwischen Tag vier und Tag zehn meist zu einem stetigen Abfall der elektrischen Aktivität betroffener Muskeln kommt.

Untersuchungen an Patienten mit Bell-Parese haben gezeigt, dass ein Hauptgrund für die Entstehung der Parese eine latente Herpesvirusinfektion (Herpes simplex Virus Typ I und Herpes Zoster Virus) ist. 1996 gelang es Murakami³⁸⁵ et al. mittels PCR (polymerase chain reaction) die Herpesvirus-DNA in der Akutphase der Lähmung aus der Endoneurial-Flüssigkeit des N. facialis Betroffener zu isolieren.

Histologisch zeigt sich das Bild einer Entzündung, einhergehend mit einer reversiblen Neuropraxie, jedoch kommt es im weiteren Verlauf auch zur Ausbildung einer Waller'schen Degeneration.

Faktoren für eine schlechte Prognose sind fortgeschrittenes Alter der Patienten²³⁷, Hypertonie³, Verlust des Geschmackssinns¹³⁹ und eine Schwäche der kompletten Gesichtsmuskulatur⁸¹.

Die Hauptziele bei der Behandlung der Bell-Parese in der Akutphase bestehen darin, die Wiederherstellung der nervalen Funktion zu verschleunern und eine Austrocknung der Cornea des betroffenen Auges zu verhindern. Dies geschieht durch die Verabreichung von Tränenersatzflüssigkeit. Die Behandlung mit Kortikosteroiden innerhalb der ersten sieben Tage nach Ausbruch der Erkrankung zeigte bei einigen Patienten Behandlungserfolge²¹⁴. Eine weitere Behandlungsmöglichkeit besteht in der Verabreichung von Antiviralen Medikamenten (z.B. Aciclovir oder Valaciclovir), oft in Kombination mit Steroiden⁵¹⁹.

Außerdem gibt es die Möglichkeit einer chirurgischen Dekompression des Nervus facialis. Die dazu durchgeführte Craniotomie ist jedoch riskant und komplikationsreich. Folge können

LITERATURÜBERSICHT

Krampfanfälle, Taubheit, Auslaufen von Zerebrospinalflüssigkeit sowie eine Verletzung des N. facialis sein²⁵⁰. Weitere therapeutische Maßnahmen sind physikalische Therapien wie die Massage der Gesichtsmuskulatur und eine spezielle mimische Therapie der Gesichtsmuskeln³⁷.

Für die Prognose spielt es eine große Rolle, ob die Erregbarkeit der Muskeln erhalten bleibt. Ist dies der Fall, kommt es bei 90 Prozent der Patienten zu einer vollständigen Heilung, ist die Erregbarkeit jedoch herabgesetzt oder fehlt ganz, bleibt eine dauerhafte, entstellende Gesichtslähmung bestehen⁴²⁴ und es kommt nur bei 20 Prozent der Patienten zu einer völligen Ausheilung^{77,453}.

4.13. Degenerative Erkrankungen des autonomen Nervensystems

4.13.1. Dysautonomie des Hundes und der Katze

Bei der Dysautonomie handelt es sich um eine degenerative Polyneuropathie, einhergehend mit chromatolytischer Degeneration von Neuronen in den Ganglien des autonomen Nervensystems, die häufig bei Hund^{231,400,433,433,483,484,490,602} und Katze^{26,78,212,217,296,309} beschrieben wurde.

Seit der Erstbeschreibung der Dysautonomie beim Tier im frühen 20. Jahrhundert in Schottland, speziell Pferden wurde die Erkrankung bis 1982 nicht mehr bei anderen Spezies beschrieben. 1982 folgte die Erstbeschreibung der Dysautonomie bei fünf Katzen durch Key und Gaskell in Großbritannien²⁹⁵. Die Erkrankung wurde ebenfalls bei Hase²¹³, Kaninchen²²² und Lama²⁹⁷ beschrieben.

Bis zum jetzigen Zeitpunkt liegen die meisten Fallbeschreibungen der Katze bei Tieren aus Großbritannien und Skandinavien vor^{165,192}. Beim Hund gibt es eine Häufung der beschriebenen Fälle von Dysautonomie in den Vereinigten Staaten³³⁴.

Bei Katzen tritt die Erkrankung meist im Alter von unter drei Jahren auf, jedoch gibt es auch Fallbeschreibungen bei Katzen bis zu elf Jahren. Die klinischen Anzeichen entwickeln sich meist in weniger als 48 Stunden mit schneller Progression in der Ausprägung²⁹⁶.

LITERATURÜBERSICHT

Bei Hunden liegt das mediane Auftreten der ersten klinischen Symptome im Alter von 14 bis 18 Monaten mit schneller Progression innerhalb von zwei Wochen.

Häufig beobachtete Symptome bei der felines und caninen Dysautonomie sind allgemeine Schwäche, Anorexie, Regurgitieren, Erbrechen, Konstipation (häufiger bei der Katze), Diarrhoe (häufiger beim Hund), Mydriasis, fehlender Pupillarreflex, Nickhautvorfall, trockene Mund- und Nasenschleimhaut, verminderte Tränenproduktion, Bradykardie und Megaösophagus⁴⁶¹. Beim Hund wurden außerdem ein herabgesetzter Analsphinktertonus, eine vergrößerte Harnblase einhergehend mit Inkontinenz sowie neurologische Auffälligkeiten wie unkontrolliert zuckende Gesichtsmuskulatur, cervikale Hyperästhesie und herabgesetzte Patellarreflexe⁵⁵.

Die Diagnose basiert primär auf der klinischen Symptomatik der autonomen Fehlfunktion betroffener Tiere. Die verminderte Tränenproduktion kann mittels Durchführung eines Schirmer Tränentests bestätigt werden¹⁴⁰. Zur Bestätigung der postganglionären sympathischen und parasympathischen Funktionsstörung kann eine pharmakologische Untersuchung am Patienten durchgeführt werden^{78,217,334}. Nach dem Instillieren von 0,05-0,1% Pilocarpin-Augentropfen in die Augen erkrankter Tiere reagieren diese mit einer ausgeprägten Miosis bereits kurz nach der Gabe. Diese Hypersensitivität ist ein Indiz für eine Denervierung²¹⁷. Eine weitere diagnostische Möglichkeit ist die Messung des Katecholamingehalts im Urin erkrankter Tiere. Dieser ist bei erkrankten Tieren erniedrigt, was auf eine sympathische Störung hindeutet³³¹. Die Bradykardie bleibt bei erkrankten Tieren auch nach der Gabe von anticholinergen Medikamenten wie Atropin bestehen.

Während viele klinische Symptome (z.B. trockene Schleimhäute, Mydriasis, Regurgitieren, Konstipation) auf eine Störung im Parasympathischen Nervensystem hindeuten und einige wie die Bradykardie auf eine sympathische Störung, so sind von der Pathologie primär nur neuronale Perikarya des autonomen Nervensystems betroffen, sowohl sympathischer, als auch parasympathischer Neuronen^{211,391}.

Histopathologisch zeigt sich eine Chromatolyse in autonomen Neuronen mit Verlust von Nissl-Substanz und exzentrisch-pyknotischen Nuklei, eine neuronale Degeneration und ein Neuronenverlust sowie eine Neuronophagie⁴⁹⁰. Eine Degeneration wurde in vielen autonomen Nerven gefunden, mit variablen Veränderungen an myelinisierten und unmyelinisierten Axonen wie einer vermehrten Anzahl von Mikrotubuli die teilweise falsch ausgerichtet sind.

LITERATURÜBERSICHT

Ultrastrukturell zeigen sich dilatierte Cisternae des rauen endoplasmatischen Retikulums sowie ein Verlust von Golgi-Komplexen⁴³⁵.

Die Ätiopathogenese der Dysautonomie ist unbekannt^{34,230,334,403}. Immunologische Untersuchungen bei erkrankten Katzen zeigten keine Abweichungen von der Norm⁵⁰⁰. Primäre Dysautonomien scheinen das Resultat einer frühen Zerstörung von Bahnen der Proteinsynthese einer spezifischen Population von Neuronen zu sein, jedoch konnten detaillierte morphologische Studien bei mehreren Spezies weder die genaue Läsion noch das auslösende Agens feststellen⁴³⁴. Versuche, die Erkrankung von Tier zu Tier zu übertragen, waren erfolglos⁵⁵.

Eine Verbindung zwischen der Dysautonomie bei Pferden (Grass-sickness), Katzen und Kaninchen und dem Clostridium botulinum-Toxin Typ C/D wurde diskutiert und führte zu dem Schluss, dass die Dysautonomie Folge einer Infektion/Intoxikation sein könnte, jedoch konnte keine Studie diese Theorie beweisen^{222,356,400,402}.

In einer Studie von O'Brien et al. aus dem Jahr 2002 wurden bei sechs von 38 an Dysautonomie erkrankten Hunden Antikörper gegen Acetylcholinrezeptoren nicotinerger Ganglien gefunden, was für ein autoimmunbedingtes Geschehen spricht⁴⁰⁴.

Es gibt keine spezifische Therapie der Dysautonomie, jedoch ist eine symptomatische, unterstützende Therapie indiziert und kann den Zustand der Patienten erheblich verbessern³⁰⁹. Dies geschieht z.B. durch eine Korrektur der Hypovolämie mittels Infusion, der Hypothermie mittels Heizkissen, der Hypoglykämie und Elektrolytverschiebungen mittels Infusion, weiterhin durch Metoclopramidgabe gegen das Erbrechen und zur Förderung der caudalen Magenentleerung, durch Blasenentleerung (manuell oder mittels Gabe von Betanecol), der Instillation von Darmeinläufen zur Behandlung der Konstipation und, falls nötig, eine total parenterale Ernährung mittels Infusion oder Ernährung über eine Magensonde⁴⁰³. Eine ophthalmologische Behandlung mit parasymphatischen Medikamenten (0,25-1,0 %ige Pilocarpin Augentropfen) können zur Förderung der lakrimalen Sekretion und der Mundschleimhaut eingesetzt werden⁵⁵.

LITERATURÜBERSICHT

Die Prognose für an Dysautonomie erkrankte Katzen und Hunde ist als vorsichtig bis schlecht zu stellen⁴⁰³. Besonders für Tiere, die an persistierendem Regurgitieren oder Vomitibus leiden, ist das Risiko sehr groß, eine Aspirationspneumonie auszubilden⁶⁰³.

Aufgrund der Schwere der Erkrankung werden betroffene Tiere meist bereits einige Tage nach Ausbruch der Erkrankung euthanasiert⁴⁰⁰. Die Mortalitätsrate bei Katzen liegt bei 70 %⁵⁰¹. Bei Hunden liegt die Mortalitätsrate bei bis zu 90 %³³⁴.

Katzen und Hunde, bei denen sich eine Wiederherstellung der Sekretion der Schleimhäute einstellt und die wieder eigenständig Futter und Wasser aufnehmen, haben die beste Prognose. Die klinische Wiederherstellung kann jedoch bis zu 12 Monaten dauern.

Die familiäre Dysautonomie des Menschen wird unter Punkt 4.6.1.3. auf Seite 71 ausführlich beschrieben. Diese Erkrankung wird beim Mensch in die Gruppe der hereditären sensorischen und autonomen Neuropathien (HSAN's) klassifiziert. Es existieren fünf Typen der HSAN. Bei der familiären Dysautonomie des Menschen handelt es sich um Typ 3 der HSAN.

III. Diskussion

Die vorliegende Übersichtsarbeit umfasst die Nomenklatur, Klinik, Diagnostik, Pathogenese, Therapie und Prognose der degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze. Außerdem wurden die äquivalenten Krankheitsbilder zu denen des Hundes und der Katze einschließlich Klinik, Diagnostik, Pathogenese, Therapie und Prognose beim Menschen beschrieben.

Ein Anliegen des Autors war es, aus den vielen verschiedenen Nomenklaturen der degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze in der deutsch- und englischsprachigen Literatur eine einheitliche, sowohl für den Praktiker verständliche als auch dem Wissenschaftler genügende Nomenklatur zu entwickeln.

Diese Literaturstudie gestattet dem interessierten Leser einen Einblick in das Fachgebiet der Neurologie, in die Terminologie, in die verschiedenen Untersuchungsmethoden und auch in die generellen Therapiemöglichkeiten von degenerativen peripheren Neuropathien. Außerdem wird eine Übersicht über die verschiedenen Erkrankungen gegeben und im Folgenden die wichtigsten Erkrankungen bei Hund und Katze im Einzelnen beschrieben.

Ein besonderes Anliegen war es, die Krankheitsbilder des Hundes und der Katze denen des Menschen gegenüberzustellen. So wurden insbesondere die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Pathogenese, Prognose und Therapie ausgearbeitet. Hier konnte gezeigt werden, dass die Erkrankungen bei Hund und Katze in vielen Fällen als Tiermodell für die Pendanterkrankungen des Menschen gelten (z.B. die Glykogenose Typ IV der Katze). Außerdem wurde ersichtlich, dass die Tiermedizin viele Impulse aus der Grundlagenforschung in der Humanmedizin erhält. Gerade bei den Krankheiten mit wenigen Fallzahlen bei Hund und Katze dienen die komplementären Erkrankungen des Menschen als Studienobjekte und zeigen hinsichtlich der Pathogenese, der Therapiemöglichkeiten und Prognostik Wege für die Zukunft der Tiermedizin auf. Hier sind insbesondere die genetische Grundlagenforschung der Humanmedizin und die Forschung an neuen Therapiemöglichkeiten wie Enzyersatztherapie oder Stammzelltherapie sowie die Gentherapie zu nennen.

Ein großer Unterschied zwischen der Humanmedizin und der Tiermedizin ist bezüglich der Therapie der degenerativen peripheren Neuropathien der Zuchtausschluss erkrankter Tiere.

Dieser führte in der Vergangenheit immer wieder erfolgreich dazu, dass erbliche Neuropathien (z.B. die Fucosidose des englischen Springerspaniels) mit Erfolg eingedämmt werden konnten.

IV. Zusammenfassung

Die vorliegende Literaturstudie über die degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze gibt in Abschnitt II eine Einführung in die Neurologie, ihre Nomenklatur, ihre Pathophysiologie und Untersuchungsmethoden einschließlich der klinischen Untersuchung und der elektrophysiologischen Untersuchungsmethoden.

Desweiteren werden sowohl eine Nomenklatur für alle bei Hund und Katze vorkommenden peripheren Neuropathien als auch eine Nomenklatur speziell der degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze vorgestellt.

Im weiteren Verlauf von Abschnitt II folgt die Beschreibung der Erkrankungen bei Hund und Katze im Einzelnen, wobei hier speziell auf Verbreitung, die Klinik, die Diagnostik, die Pathogenese inklusive eventueller Vererbung, die Pathohistologie, die Therapie und Prognose eingegangen wird. Weiterhin werden die komplementären Erkrankungen beim Menschen ausführlich beschrieben. Es wird auf die Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen den Erkrankungen bei Hund und Katze und dem Menschen eingegangen.

Die vorliegende Arbeit soll dem interessierten Leser die Möglichkeit bieten sich einen Überblick über die wesentlichen degenerativen peripheren Neuropathien bei Hund und Katze zu verschaffen und einen Einblick in die Klinik, Pathogenese und Therapie gewähren. Es wurde die aktuelle Literatur bei allen beschriebenen Erkrankungen berücksichtigt und ausgewertet.

Durch die Beschreibung der humanmedizinischen Erkrankungen sollen die Gemeinsamkeiten und Unterschiede in der Ätiologie und Therapie bei Mensch und Tier aufgezeigt werden und ein Überblick über den derzeitigen Stand in der Forschung bezüglich der beschriebenen Neuropathien gegeben werden.

Obwohl in vielen Fällen Krankheiten von Hund und Katze als sogenanntes Tiermodell für entsprechende Erkrankungen des Menschen gelten, dienen andererseits auch die Forschungsergebnisse beim Menschen als Modelle für die entsprechenden Erkrankungen bei Hund und Katze. Die Erkenntnisse aus der Humanmedizin können und werden als Grundlagenforschung dazu genutzt um die Diagnostik und Therapie bei Hund und Katze voranzutreiben. Dies sollte anhand der ausführlichen Beschreibung der Erkrankungen des Menschen, deren Diagnostik und Therapie sowie auch der pathologischen Erkenntnisse dem Leser vermittelt werden.

Summary

This study about the degenerative peripheral neuropathies in dogs and cats presents in Section II an introduction in the field of neurology, its nomenclature and examination methods including the clinical investigation course and the electrophysiological examination methods. Furthermore a nomenclature for all peripheral neuropathies occurring in cats and dogs as well as a nomenclature especially for peripheral degenerative neuropathies in these species is presented.

During the course of Section II a description of the diseases in dogs and cats is given in detail, i.e. the distribution, the clinical findings, the diagnostic investigation, the pathogenesis and pathohistology as well as the modes of inheritance, the therapy and prognosis.

In addition the human complementary diseases are described in detail. The similarities and differences in the diseases of dogs, cats and human beings are discussed in this context.

The present study should give to the interested reader the possibility to get an overview about the fundamental degenerative peripheral neuropathies in dogs and cats and provide an insight into the pathogenesis, the clinical course and therapy. Therefore the current literature has been accounted and evaluated. By describing the human disease patterns the similarities and differences in the aetiology and therapy in humans and animals are demonstrated. Furthermore, this study shall give a review about the present state of clinicopathological research in the relevant topic.

On the one hand in many cases diseases of dogs and cats are presumed as so called „animal models“, on the other hand research on human analogous disorders can also be pivotal for the understanding of the corresponding diseases in the canine and feline species. All the experience from human medicine can be used to advance the diagnostics and therapy in dogs and cats. This is communicated to the reader by the extensive description of the diseases in humans including their pathology, diagnostics and treatment.

Danksagung

Herrn Prof. Wolfgang Schmahl möchte ich herzlich für die Überlassung des Themas und die stets freundlich-engagierte, ermutigende Unterstützung dieses Projekts, in vielen persönlichen Gesprächen, Telefonaten, e-mails und Briefen danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Leehrtierarzt Dr. Fritz Albrecht aus Kempten, der mich in meinem Entschluss unterstützte, eine Dissertation neben der beruflichen Tätigkeit anzufertigen und mir immer wieder die nötigen Freiräume dafür einräumte.

Sonja Kucis aus Kaufbeuren möchte ich besonders für die mentale Unterstützung in der Zeit der Dissertation sowie für ihre Geduld mit mir in dieser aufregenden Zeit danken.

Meiner Kollegin Katharina Huber aus Neuburg danke ich für die vielen aufbauenden Telefonate.

Meinen Freunden aus Stötten und Kempten möchte ich für die vielen Ermutigungen in Gesprächen und Briefen danken.

Meinen Eltern, ohne deren Unterstützung dieses Projekt nicht verwirklicht worden wäre, möchte ich insbesondere für den steten Glauben an mich sowie für alle Ermutigungen auf diesem Weg danken.

Außerdem möchte ich Frau Susanne Scheibelberger und Herrn Harald Kraft für die stets freundlich-engagierte Unterstützung bei der Literaturrecherche in der Universitätsbibliothek danken.

Lebenslauf

Name: Robert Michael Hausner

Geburtsdatum: 08. März 1973

Geburtsort: Frankfurt am Main

Eltern: Waldrun Hausner-Behncke und Dr. Walter Konrad Hausner

Schulbildung: 1979 - 1983 Grundschule in Hamburg
1983 - 1985 Gymnasium Uhlenhorst-Barmbeck Hamburg
1985 - 1986 Gymnasium Lüchow-Dannenberg
1986 - 1990 Gesamtschule Ernst-Reuter Schule II Frankfurt/Main
1990 - 1992 Oberstufengymnasium Ernst-Reuter Schule I Frankfurt
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst: 1993 - 1995 Altenwohnheim und Waldorfschule Frankfurt/M

Studium: 1995 - 2001 Tiermedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
3. Staatsexamen: 12.07.2001
Approbation: 22.08.2001

Berufliche Tätigkeit: September 2001 -April 2004
Assistentztierarzt bei Hans-Peter Muell, Stöten am Auerberg
Mai 2004 - Mai 2007
Assistentztierarzt in der Tierärztlichen Klinik Dr. Fritz Albrecht, Kempten
Oktober 2007
Freier Mitarbeiter in verschiedenen Tierkliniken
und Kleintierpraxen in Süddeutschland

Glossar

AChR	Acetylcholinrezeptor
AKU	axonaler Kreisumfang
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AVK	Atemfluss-Volumen-Kurve
CHN	congenitale hypomyelinisierende Neuropathie
CMT	Charcot-Marie-Tooth-Krankheit
CRN	Canine-Riesenaxon-Neuropathie
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit
DDD	Dancing Doberman Disease
DSS	Déjérine-Sottas-Syndrom
EMG	Elektromyogramm / Elektromyographie
EEG	Elektroenzephalogramm
FIP's	Fibrillationspotentiale
GCL	Globoidzellige Leukodystrophie
HSAN	hereditäre sensorische und autonome Neuropathie
HMSN	humane motorische und sensorische Neuropathie
Hz	Hertz
HNPP	Neuropathy with liability to pressure palsies
LCB1	long chain base subunit 1
LPPC	Larynparalyse-Polyneuropathiekomplex
mNLG	motorische Nervenleitgeschwindigkeit
ML	Myelinlamellen
ms	Millisekunde
m/s	Meter pro Sekunde
MUAP's	Potentiale motorischer Einheiten
MP	Myotone Potentiale
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
MS	multiple Sklerose
N.	Nervus
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
LP	Larynxparalyse

GLOSSAR

PaO ₂	arterielle Blut-Sauerstoff-Spannung
PAS	periodic-acid-Schiff
PMA	Peroneus-Muskelatrophie
PMP	Pseudomyotone Potentiale
PNS	peripheres Nervensystem
PSW	positive scharfe Welle
RAN	Riesenaxon-Neuropathie
SBMA	Spinobulbäre Muskelatrophie
SOD	Superoxyddismutase
SMA	spinale Muskelatrophie
sNLG	sensorischen Nervenleitgeschwindigkeit
SPT	Serin-Palmitoyltransferase
UMN	unteres motorisches Neuron
ZNS	zentrales Nervensystem
μV	micro-Volt
%	Prozent

Literaturverzeichnis

1. Abraham, D. *et al.* The enzymic defect and storage products in canine fucosidosis. *Biochem. J* **222**, 25-33 (1984).
2. Adour, K. K., Byl, F. M., Hilsinger, R. L., Jr., Kahn, Z. M. & Sheldon, M. I. The true nature of Bell's palsy: analysis of 1,000 consecutive patients. *Laryngoscope* **88**, 787-801 (1978).
3. Adour, K. K. & Wingerd, J. Idiopathic facial paralysis (Bell's palsy): factors affecting severity and outcome in 446 patients. *Neurology* **24**, 1112-1116 (1974).
4. Alegria, A. *et al.* Glycogen storage disease type IV presenting as hydrops fetalis. *J Inherit. Metab Dis* **22**, 330-332 (1999).
5. Amis, T. C., Smith, M. M., Gaber, C. E. & Kurpershoek, C. Upper airway obstruction in canine laryngeal paralysis. *Am J Vet Res* **47**, 1007-1010 (1986).
6. Andersen, D. H. Familial cirrhosis of the liver with storage of abnormal glycogen. *Lab Invest* **5**, 11-20 (1956).
7. Angelov, D. N. *et al.* Therapeutic vaccine for acute and chronic motor neuron diseases: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **100**, 4790-4795 (2003).
8. Anor, S. *et al.* Evaluation of jitter by stimulated single-fiber electromyography in normal dogs. *J. Vet Intern. Med.* **17**, 545-550 (2003).
9. Asbury, A. K., Gale, M. K., Cox, S. C., Baringer, J. R. & Berg, B. O. Giant axonal neuropathy--a unique case with segmental neurofilamentous masses. *Acta Neuropathol. (Berl)* **20**, 237-247 (1972).
10. Auer-Grumbach, M. Hereditary sensory neuropathies. *Drugs Today (Barc.)* **40**, 385-394 (2004).
11. Auer-Grumbach, M. *et al.* Autosomal dominant inherited neuropathies with prominent sensory loss and mutilations: a review. *Arch Neurol* **60**, 329-334 (2003).
12. Austin, J. H. & Lehfeldt, D. Studies in Globoid (Krabbe) Leukodystrophy. 3. Significance of experimentally-produced Globoid-like elements in rat white matter and spleen. *J Neuropathol. Exp. Neurol* **24**, 265-289 (1965).
13. Axelrod, F. B. Familial dysautonomia. *Muscle Nerve* **29**, 352-363 (2004).
14. Axelrod, F. B., Goldstein, D. S., Holmes, C., Berlin, D. & Kopin, I. J. Pattern of plasma levels of catecholamines in familial dysautonomia. *Clin Auton. Res* **6**, 205-209 (1996).
15. Axelrod, F. B., Leistner, H. L. & Porges, R. F. Breech presentation among infants

LITERATURVERZEICHNIS

- with familial dysautonomia. *J Pediatr.* **84**, 107-109 (1974).
16. Axelrod, F. B. & Pearson, J. Congenital sensory neuropathies. Diagnostic distinction from familial dysautonomia. *Am J Dis Child* **138**, 947-954 (1984).
 17. Axelrod, F. B., Pearson, J., Tepperberg, J. & Ackerman, B. D. Congenital sensory neuropathy with skeletal dysplasia. *J Pediatr.* **102**, 727-730 (1983).
 18. Baker, H. J. *et al.* Sphingomyelin lipidosis in a cat. *Vet Pathol.* **24**, 386-391 (1987).
 19. Balestrini, M. R., Cavaletti, G., D'Angelo, A. & Tredici, G. Infantile hereditary neuropathy with hypomyelination: report of two siblings with different expressivity. *Neuropediatrics* **22**, 65-70 (1991).
 20. Balice-Gordon, R. J. *et al.* Functional motor unit failure precedes neuromuscular degeneration in canine motor neuron disease. *Ann. Neurol.* **47**, 596-605 (2000).
 21. Barbon, C. M. *et al.* AAV8-mediated hepatic expression of acid sphingomyelinase corrects the metabolic defect in the visceral organs of a mouse model of Niemann-Pick disease. *Mol. Ther.* **12**, 431-440 (2005).
 22. Barker, C., Dell, A., Rogers, M., Alhadeff, J. A. & Winchester, B. Canine alpha-L-fucosidase in relation to the enzymic defect and storage products in canine fucosidosis. *Biochem. J* **254**, 861-868 (1988).
 23. Barr, S., Baker, D. & Markovits, J. Trypanosomiasis and laryngeal paralysis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* **188**, 1307-1309 (1986).
 24. Baskin, G. B. *et al.* Genetic galactocerebrosidase deficiency (globoid cell leukodystrophy, Krabbe disease) in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Lab Anim Sci* **48**, 476-482 (1998).
 25. Beal, M. F. Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic. Biol. Med* **32**, 797-803 (2002).
 26. Beban, H. J., Beban, R. L., Lindsay, R. G. & Bentall, H. P. A suspected case of feline dysautonomia. *N Z Vet J* **35**, 58 (1987).
 27. Bejaoui, K. *et al.* Confirmation of linkage of type 1 hereditary sensory neuropathy to human chromosome 9q22. *Neurology* **52**, 510-515 (1999).
 28. Bejaoui, K. *et al.* SPTLC1 is mutated in hereditary sensory neuropathy, type 1. *Nat. Genet.* **27**, 261-262 (2001).
 29. Ben, H. C. *et al.* Homozygosity mapping of giant axonal neuropathy gene to chromosome 16q24.1. *Neurogenetics.* **1**, 129-133 (1997).
 30. Ben, O. K. *et al.* Linkage of a locus (CMT4A) for autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 8q. *Hum. Mol. Genet.* **2**, 1625-1628 (1993).
 31. Bennett, P. F. & Clarke, R. E. Laryngeal paralysis in a rottweiler with neuroaxonal dystrophy. *Aust. Vet. J.* **75**, 784-786 (1997).

LITERATURVERZEICHNIS

32. Bensimon, G., Lacomblez, L. & Meininger, V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl. J Med* **330**, 585-591 (1994).
33. Berg, B. O., Rosenberg, S. H. & Asbury, A. K. Giant axonal neuropathy. *Pediatrics* **49**, 894-899 (1972).
34. Berghaus, R. D., O'Brien, D. P., Johnson, G. C. & Thorne, J. G. Risk factors for development of dysautonomia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* **218**, 1285-1290 (2001).
35. Berteau, O. *et al.* Alpha-L-fucosidases: exoglycosidases with unusual transglycosylation properties. *Biochemistry* **43**, 7881-7891 (2004).
36. Bertorini, T., Narayanaswami, P. & Rashed, H. Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurologist.* **10**, 327-337 (2004).
37. Beurskens, C. H. & Heymans, P. G. Positive effects of mime therapy on sequelae of facial paralysis: stiffness, lip mobility, and social and physical aspects of facial disability. *Otol. Neurotol.* **24**, 677-681 (2003).
38. Bharati, A., Higgins, C., Ellis, I. & Wraith, J. Fucosidosis: a therapeutic challenge. *Pediatr. Dermatol.* **24**, 442-443 (2007).
39. Birchard, S. J., Peterson, M. E. & Jacobsen, A. Surgical treatment of feline hyperthyroidism: result of 85 cases. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.* **20**, 705-709 (1984).
40. Biswas, S. & LeVine, S. M. Substrate-reduction therapy enhances the benefits of bone marrow transplantation in young mice with globoid cell leukodystrophy. *Pediatr. Res* **51**, 40-47 (2002).
41. Blair, I. P., Dawkins, J. L. & Nicholson, G. A. Fine mapping of the hereditary sensory neuropathy type I locus on chromosome 9q22.1-->q22.3: exclusion of GAS1 and XPA. *Cytogenet. Cell Genet.* **78**, 140-144 (1997).
42. Blakemore, W. F., Mitten, R. W., Palmer, A. C. & Patterson, R. C. Value of a nerve biopsy in diagnosis of globoid cell leucodystrophy in the dog. *Vet Rec* **94**, 70-71 (1974).
43. Blazej, R. G., Mellersh, C. S., Cork, L. C. & Ostrander, E. A. Hereditary canine spinal muscular atrophy is phenotypically similar but molecularly distinct from human spinal muscular atrophy. *J. Hered.* **89**, 531-537 (1998).
44. Blumberg, H., Griesser, H. J. & Hornyak, M. [New viewpoints on the clinical picture, diagnosis and pathophysiology of reflex sympathetic dystrophy (Sudeck's disease)]. *Unfallchirurgie* **16**, 95-106 (1990).
45. Boerkoel, C. F. *et al.* Periaxin mutations cause recessive Dejerine-Sottas neuropathy. *Am J Hum. Genet.* **68**, 325-333 (2001).
46. Bolino, A. *et al.* Denaturing high-performance liquid chromatography of the myotubularin-related 2 gene (MTMR2) in unrelated patients with Charcot-Marie-Tooth disease suggests a low frequency of mutation in inherited neuropathy.

LITERATURVERZEICHNIS

- Neurogenetics*. **3**, 107-109 (2001).
47. Borasio, G. D., Sloan, R. & Pongratz, D. E. Breaking the news in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* **160 Suppl 1**, S127-S133 (1998).
 48. Bouhouche, A. *et al.* A locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 1q21.2-q21.3. *Am J Hum. Genet.* **65**, 722-727 (1999).
 49. Bowen, J. M. *Veterinary Neurology*. Oliver, J. E., Hoerlein, B. F. & Mayhew, I. G. (eds.), pp. 145-168 (WB Saunders, Philadelphia, 1987).
 50. Boysen, B. G., Tryphonas, L. & Harries, N. W. Globoid cell leukodystrophy in the bluetick hound dog. I. Clinical manifestations. *Can. Vet J* **15**, 303-308 (1974).
 51. Braund, K. G. *Clinical Syndromes in Veterinary Neurology*, pp. 332-352 (Mosby, St. Louis, 1994).
 52. Braund, K. G. Pediatric neuropathies. *Semin. Vet Med Surg (Small Anim)* **9**, 86-98 (1994).
 53. Braund, K. G. *Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment*. Vite, C. H. (ed.) (International Veterinary Information service, Ithaca, New York, 2003).
 54. Braund, K. G. *Cinical Syndromes in Veterinary Neurology*. Pine, J. W. Jr., Eckhart, C. & Tourtlotte, D. K. (eds.), pp. 37-70 (Williams & Wilkins, Baltimore, 1986).
 55. Braund, K. G. *Clinical Neurology in Small Animals - Localization, Diagnosis and Treatment*. Braund, K. G. 2003. Ithaca, New York, USA, International Veterinary Information service.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
 56. Braund, K. G., Luttgen, P. J., Sorjonen, D. C. & Redding, R. W. Idiopathic facial paralysis in the dog. *Vet. Rec.* **105**, 297-299 (1979).
 57. Braund, K. G., McGuire, J. A. & Lincoln, C. E. Age-related changes in peripheral nerves of the dog. II. A morphologic and morphometric study of cross-sectional nerve. *Vet. Pathol.* **19**, 379-398 (1982).
 58. Braund, K. G. *et al.* Congenital hypomyelinating polyneuropathy in two golden retriever littermates. *Vet. Pathol.* **26**, 202-208 (1989).
 59. Braund, K. G. *et al.* Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Dalmatians. *Am. J. Vet. Res.* **55**, 534-542 (1994).
 60. Braund, K. G. *et al.* Idiopathic polyneuropathy in Alaskan malamutes. *J. Vet. Intern. Med.* **11**, 243-249 (1997).
 61. Braund, K. G. *et al.* Laryngeal paralysis in immature and mature dogs as one sign of a more diffuse polyneuropathy. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **194**, 1735-1740 (1989).
 62. Braund, K. G., Steiss, J. E., Marshall, A. E., Mehta, J. R. & Amling, K. A.

LITERATURVERZEICHNIS

- Morphologic and morphometric studies of the intrinsic laryngeal muscles in clinically normal adult dogs. *Am J Vet Res* **49**, 2105-2110 (1988).
63. Braund, K. G., Toivio-Kinnucan, M., Vallat, J. M., Mehta, J. R. & Levesque, D. C. Distal sensorimotor polyneuropathy in mature Rottweiler dogs. *Vet. Pathol.* **31**, 316-326 (1994).
64. Braund, K. G., Walker, T. L. & Vandeveld, M. Fascicular nerve biopsy in the dog. *Am. J. Vet. Res.* **40**, 1025-1030 (1979).
65. Brichta, L. *et al.* Valproic acid increases the SMN2 protein level: a well-known drug as a potential therapy for spinal muscular atrophy. *Hum. Mol. Genet.* **12**, 2481-2489 (2003).
66. Brooks, B. P. *et al.* A cell culture model for androgen effects in motor neurons. *J Neurochem.* **70**, 1054-1060 (1998).
67. Brooks, B. R. Clinical epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* **14**, 399-420 (1996).
68. Brown, B. I. & Brown, D. H. Lack of an alpha-1,4-glucan: alpha-1,4-glucan 6-glycosyl transferase in a case of type IV glycogenosis. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **56**, 725-729 (1966).
69. Brown, R. H., Jr. Amyotrophic lateral sclerosis. Insights from genetics. *Arch Neurol* **54**, 1246-1250 (1997).
70. Bruno, C. *et al.* Clinical and genetic heterogeneity of branching enzyme deficiency (glycogenosis type IV). *Neurology* **63**, 1053-1058 (2004).
71. Brust, J. C., Lovelace, R. E. & Devi, S. Clinical and electrodiagnostic features of Charcot-Marie-Tooth syndrome. *Acta Neurol Scand Suppl* **68**, 1-142 (1978).
72. Bundza, A., Lowden, J. A. & Charlton, K. M. Niemann-Pick disease in a poodle dog. *Vet Pathol.* **16**, 530-538 (1979).
73. Burbidge, H. M. A review of laryngeal paralysis in dogs. *Br. Vet. J.* **151**, 71-82 (1995).
74. Burbidge, H. M. Neurogenic laryngeal paralysis in the dog. *New Zealand Veterinary Journal* **39**, 83-87 (1991).
75. Burbidge, H. M., Goulden, B. E. & Jones, B. R. Laryngeal paralysis in dogs: An evaluation of bilateral arytenoid lateralisation procedure. *Journal of Small Animal Practice* **34**, 515-519 (1993).
76. Campbell, D. & Holmberg, D. L. Surgical Treatment of Laryngeal Paralysis in a Cat. *Can. Vet J* **25**, 414-416 (1984).
77. Campbell, E. D., Hickey, R. P., Nixon, K. H. & Richardson, A. T. Value of nerve-excitability measurements in prognosis of facial palsy. *Br. Med J* **2**, 7-10 (1962).
78. Canton, D. D., Sharp, N. J. & Aguirre, G. D. Dysautonomia in a cat. *J Am Vet Med*

LITERATURVERZEICHNIS

- Assoc.* **192**, 1293-1296 (1988).
79. Carmichael, S. & Griffiths, I. R. Case of isolated sensory trigeminal neuropathy in a dog. *Vet. Rec.* **109**, 280-282 (1981).
80. Cauzinille, L. & Wheeler, S. J. Peripheres Nervensystem. Loeffler, K. and Strauch, D. 1(3), 23-24. 1998. Stuttgart, Verlag Eugen Ulmer Stuttgart. Kleintierkrankheiten Band 3, Orthopädische Chirurgie und Taumatologie.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
81. Cawthorne, T. & Wilson, T. Indications for intratemporal facial nerve surgery. *Arch Otolaryngol* **78**, 429-434 (1963).
82. Cerneca, F. *et al.* Treatment of patients with Niemann-Pick type is using repeated amniotic epithelial cells implantation: correction of aggregation and coagulation abnormalities. *Clin Pediatr. (Phila)* **36**, 141-146 (1997).
83. Chandra, S. R., Kalpana, D., Radhakrishnan, V. V. & Kannan, S. R. Congenital hypomyelinating neuropathy. *Indian Pediatr.* **40**, 1084-1087 (2003).
84. Chang, J. G. *et al.* Treatment of spinal muscular atrophy by sodium butyrate. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **98**, 9808-9813 (2001).
85. Charcot, J. M. & Marie, P. Sur une forme particuliere d'atrophie musculaire progressive souvent familial débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains. *Rev. Méd.* **6**, 97-138 (1886).
86. Charnas, L., Trapp, B. & Griffin, J. Congenital absence of peripheral myelin: abnormal Schwann cell development causes lethal arthrogryposis multiplex congenita. *Neurology* **38**, 966-974 (1988).
87. Chaudhry, V. *et al.* Inter- and intra-examiner reliability of nerve conduction measurements in normal subjects. *Ann. Neurol* **30**, 841-843 (1991).
88. Chaudhry, V., Glass, J. D. & Griffin, J. W. Wallerian degeneration in peripheral nerve disease. *Neurol. Clin.* **10**, 613-627 (1992).
89. Chen, H., McCarty, D. M., Bruce, A. T. & Suzuki, K. Oligodendrocyte-specific gene expression in mouse brain: use of a myelin-forming cell type-specific promoter in an adeno-associated virus. *J Neurosci. Res* **55**, 504-513 (1999).
90. Chen, H., McCarty, D. M., Bruce, A. T., Suzuki, K. & Suzuki, K. Gene transfer and expression in oligodendrocytes under the control of myelin basic protein transcriptional control region mediated by adeno-associated virus. *Gene Ther.* **5**, 50-58 (1998).
91. Chen, Y. Q., Rafi, M. A., de, G. G. & Wenger, D. A. Cloning and expression of cDNA encoding human galactocerebrosidase, the enzyme deficient in globoid cell leukodystrophy. *Hum. Mol. Genet.* **2**, 1841-1845 (1993).
92. Chou, S. M. & Hartmann, H. A. Electron microscopy of focal neuroaxonal lesions produced by beta-beta-iminodipropionitrile (IDPN) in rats. I. The advanced lesions. *Acta Neuropathol. (Berl)* **4**, 590-603 (1965).

LITERATURVERZEICHNIS

93. Chrisman, C. L. Dancing Doberman disease: clinical findings and prognosis. *Prog Vet Neurol* **1**, 83-90 (1990).
94. Chrisman, C. L. Polyneuropathies of cats. *J. Small Anim Pract.* **41**, 384-389 (2000).
95. Chrisman, C. L. *Pathophysiology in small animal surgery*. Bojrab, M. J. (ed.), pp. 831-850 (Lea & Febiger, Philadelphia, London, 1981).
96. Coates, J. R. & O'Brien, D. P. Inherited peripheral neuropathies in dogs and cats. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* **34**, 1361-1401 (2004).
97. Coates, J. R., Paxton, R., Cox, N. R. & Braund, K. G. A case presentation and discussion of type IV glycogen storage disease in a Norwegian Forest cat. *Prog Vet Neurol* **7**, 5-11 (1996).
98. Conrad, B. & Bischoff, C. *Das EMG-Buch*. (Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998).
99. Cook, W. R. Observations on the upper respiratory tract of the dog and cat. *Journal of Small Animal Practice* **5**, 309-329 (1964).
100. Cooper, B. J., deLahunta, A., Cummings, J. F., Lein, D. H. & Karrema, G. Canine inherited hypertrophic neuropathy: clinical and electrodiagnostic studies. *Am J Vet Res* **45**, 1172-1177 (1984).
101. Cooper, B. J., Duncan, I., Cummings, J. & de, L. A. Defective Schwann cell function in canine inherited hypertrophic neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* **63**, 51-56 (1984).
102. Cork, L. C., Griffin, J. W., Adams, R. J. & Price, D. L. Animal model of human disease: motor neuron disease: spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am. J. Pathol.* **100**, 599-602 (1980).
103. Cork, L. C., Griffin, J. W., Choy, C., Padula, C. A. & Price, D. L. Pathology of motor neurons in accelerated hereditary canine spinal muscular atrophy. *Lab Invest* **46**, 89-99 (1982).
104. Cork, L. C., Griffin, J. W., Munnell, J. F., Lorenz, M. D. & Adams, R. J. Hereditary canine spinal muscular atrophy. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **38**, 209-221 (1979).
105. Cork, L. C., Price, D. L., Griffin, J. W. & Sack, G. H., Jr. Hereditary canine spinal muscular atrophy: canine motor neuron disease. *Can. J. Vet. Res.* **54**, 77-82 (1990).
106. Costantino-Ceccarini, E. *et al.* Transduction of cultured oligodendrocytes from normal and twitcher mice by a retroviral vector containing human galactocerebrosidase (GALC) cDNA. *Neurochem. Res* **24**, 287-293 (1999).
107. Cox, T. M. Substrate reduction therapy for lysosomal storage diseases. *Acta Paediatr. Suppl* **94**, 69-75 (2005).
108. Cox, V. S., Wallace, L. J., Anderson, V. E. & Rushmer, R. A. Hereditary esophageal dysfunction in the Miniature Schnauzer dog. *Am J Vet Res* **41**, 326-330 (1980).

LITERATURVERZEICHNIS

109. Cozzi, F., Vite, C. H., Wenger, D. A., Victoria, T. & Haskins, M. E. MRI and electrophysiological abnormalities in a case of canine globoid cell leucodystrophy. *J Small Anim Pract.* **39**, 401-405 (1998).
110. Crawford, T. O. From enigmatic to problematic: the new molecular genetics of childhood spinal muscular atrophy. *Neurology* **46**, 335-340 (1996).
111. Crocker, A. C. The cerebral defect in Tay-Sachs disease and Niemann-Pick disease. *J Neurochem.* **7**, 69-80 (1961).
112. Crocker, A. C. & Farber, S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine (Baltimore)* **37**, 1-95 (1958).
113. Crumley, R. L. Unilateral recurrent laryngeal nerve paralysis. *J Voice* **8**, 79-83 (1994).
114. Cuddon, P. A. *Kirk's Current Veterinary Therapy, Small animal practice*. Kirk, R. W. & Bonagura, J. D. (eds.), pp. 1024-1030 (W.B. Saunders, Philadelphia, 1992).
115. Cuddon, P. A. Electrophysiology in Neuromuscular Disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* **32**, 31-61 (2002).
116. Cuddon, P. A. *et al.* Polyneuropathy in feline Niemann-Pick disease. *Brain* **112** (Pt 6), 1429-1443 (1989).
117. Cummings, J. F., Cooper, B. J., de, L. A. & van Winkle, T. J. Canine inherited hypertrophic neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* **53**, 137-143 (1981).
118. Cummings, J. F. & De Lahunta, A. *Kirk.*, pp. 1132-1135 (2006).
119. Cummings, J. F., De Lahunta, A. & Moore, J. J., III Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in a Cairn terrier pup. *Cornell Vet.* **78**, 301-314 (1988).
120. Cummings, J. F., De Lahunta, A., Simpson, S. T. & McDonald, J. M. Reduced substance P-like immunoreactivity in hereditary sensory neuropathy of pointer dogs. *Acta Neuropathol. (Berl)* **63**, 33-40 (1984).
121. Cummings, J. F. & de, L. A. Hypertrophic neuropathy in a dog. *Acta Neuropathol. (Berl)* **29**, 325-336 (1974).
122. Cummings, J. F., de, L. A., Braund, K. G. & Mitchell, W. J., Jr. Hereditary sensory neuropathy. Nociceptive loss and acral mutilation in pointer dogs: canine hereditary sensory neuropathy. *Am. J. Pathol.* **112**, 136-138 (1983).
123. Cummings, J. F., de, L. A. & Gasteiger, E. L. Multisystemic chromatolytic neuronal degeneration in Cairn terriers. A case with generalized cataplectic episodes. *J. Vet. Intern. Med.* **5**, 91-94 (1991).
124. Cummings, J. F., de, L. A. & Winn, S. S. Acral mutilation and nociceptive loss in English pointer dogs. A canine sensory neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* **53**, 119-127 (1981).
125. Cummings, J. F., George, C., de, L. A., Valentine, B. A. & Bookbinder, P. F. Focal

LITERATURVERZEICHNIS

- spinal muscular atrophy in two German shepherd pups. *Acta Neuropathol. (Berl)* **79**, 113-116 (1989).
126. da Veiga, P. L., Desnick, R. J., Adler, D. A., Distèche, C. M. & Schuchman, E. H. Regional assignment of the human acid sphingomyelinase gene (SMPD1) by PCR analysis of somatic cell hybrids and in situ hybridization to 11p15.1----p15.4. *Genomics* **9**, 229-234 (1991).
127. Dahme, E., Kraft, W. & Scabell, J. [Hypertrophic polyneuropathy in cats]. *Zentralbl. Veterinarmed. A* **34**, 271-288 (1987).
128. Dalozze, P. *et al.* Replacement therapy for inherited enzyme deficiency: liver orthotopic transplantation in Niemann-Pick disease type A. *Am J Med Genet.* **1**, 229-239 (1977).
129. Danek, A. *et al.* Decrease in androgen binding and effect of androgen treatment in a case of X-linked bulbospinal neuronopathy. *Clin Investig.* **72**, 892-897 (1994).
130. Davis, C. J., Bradley, W. G. & Madrid, R. The peroneal muscular atrophy syndrome: clinical, genetic, electrophysiological and nerve biopsy studies. I. Clinical, genetic and electrophysiological findings and classification. *J Genet. Hum.* **26**, 311-349 (1978).
131. Dawkins, J. L., Hulme, D. J., Brahmabhatt, S. B., Uer-Grumbach, M. & Nicholson, G. A. Mutations in SPTLC1, encoding serine palmitoyltransferase, long chain base subunit-1, cause hereditary sensory neuropathy type I. *Nat. Genet.* **27**, 309-312 (2001).
132. De Lahunta, A. *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology*. WB Saunders Co., Philadelphia (1983).
133. De Oliveira, R. B., Rezende, F. J., Dantas, R. O. & Iazigi, N. The spectrum of esophageal motor disorders in Chagas' disease. *Am J Gastroenterol* **90**, 1119-1124 (1995).
134. Déjérine, J. & Sottas, J. Sur la névrite interstitielle, hypertrophique et progressive de l'enfance. *C R Soc Biol.* **45**, 63-96 (1893).
135. Delague, V. *et al.* Mapping of a new locus for autosomal recessive demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to 19q13.1-13.3 in a large consanguineous Lebanese family: exclusion of MAG as a candidate gene. *Am J Hum. Genet.* **67**, 236-243 (2000).
136. Dengler, R. & Schubert, M. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Dengler, R., Zierz, S. & Jerusalem, F. (eds.), pp. 52-60 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1994).
137. Dennis, D. P. & Kashima, H. Carbon dioxide laser posterior cordectomy for treatment of bilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **98**, 930-934 (1989).
138. Dewey, C. W. *A practical guide to canine and feline neurology*. Dewey, C. W. (ed.), pp. 367-411 (Iowa State Press, Ames, 2003).

LITERATURVERZEICHNIS

139. Diamant, H., Ekstrand, T. & Wiberg, A. Prognosis of idiopathic Bell's palsy. *Arch Otolaryngol* **95**, 431-433 (1972).
140. Dickinson, P. J. & LeCouteur, R. A. Feline neuromuscular disorders. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **34**, 1307-1359 (2004).
141. Dirksen, G., Doll, K., Hafner, A., Hermanns, W. & Dahme, E. [Spinal muscle atrophy in Brown Swiss x Braunvieh cross calves]. *Dtsch. Tierarztl. Wochenschr.* **99**, 168-175 (1992).
142. Doble, A. The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology* **47**, S233-S241 (1996).
143. Dodge, J. C. *et al.* Gene transfer of human acid sphingomyelinase corrects neuropathology and motor deficits in a mouse model of Niemann-Pick type A disease. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **102**, 17822-17827 (2005).
144. Duchen, L. W. & Strich, S. J. An hereditary motor neurone disease with progressive denervation of muscle in the mouse: the mutant 'wobbler'. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **31**, 535-542 (1968).
145. Duncan, I. D. Peripheral nerve disease in the dog and cat. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* **10**, 177-211 (1980).
146. Duncan, I. D. *Manual of small animal Neurology*. Wheeler, S. J. (ed.), pp. 208-218 (British Small Animal Veterinary Association, Shurdington, 1995).
147. Duncan, I. D. & Cuddon, P. A. *Current Veterinary Therapy IX.*, pp. 822-827 (1989).
148. Duncan, I. D. & Griffiths, I. R. Canine giant axonal neuropathy; some aspects of its clinical, pathological and comparative features. *J. Small Anim Pract.* **22**, 491-501 (1981).
149. Duncan, I. D. & Griffiths, I. R. Canine giant axonal neuropathy. *Vet. Rec.* **101**, 438-441 (1977).
150. Duncan, I. D. & Griffiths, I. R. Peripheral nervous system in a case of canine giant axonal neuropathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **5**, 25-39 (1979).
151. Duncan, I. D., Griffiths, I. R., Carmichael, S. & Henderson, S. Inherited canine giant axonal neuropathy. *Muscle Nerve* **4**, 223-227 (1981).
152. Duncan, I. D., Griffiths, I. R. & Munz, M. The pathology of a sensory neuropathy affecting Long Haired Dachshund dogs. *Acta Neuropathol. (Berl)* **58**, 141-151 (1982).
153. Durand, P., Borrone, C. & Della, C. G. Fucosidosis. *J Pediatr.* **75**, 665-674 (1969).
154. Durand, P., Philippart, M., Borrone, C. & Della, C. G. [Fucosidosis: a new congenital error of metabolism]. *Minerva Pediatr.* **21**, 160-162 (1969).
155. Dyck, P., Chance, P., Lebo, R. & Carney, J. *Peripheral neuropathy*. Dyck, P. J., Griffin, J. W., Low, P. & Poduslo, J. F. (eds.), pp. 1094-1136 (W.B. Saunders,

LITERATURVERZEICHNIS

- Philadelphia,1993).
156. Dyck, P. J. *Peripheral Neuropathy*. Dyck, P. J., Thomas, P. K. & Lambert, E. H. (eds.), p. 825 (WB Saunders Co., Philadelphia,1970).
 157. Dyck, P. J., Gutrecht, J. A., Bastron, J. A., Karnes, W. E. & Dale, A. J. Histologic and teased-fiber measurements of sural nerve in disorders of lower motor and primary sensory neurons. *Mayo Clin Proc.* **43**, 81-123 (1968).
 158. Dyck, P. J. & Lambert, E. H. Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies. *Arch Neurol* **18**, 603-618 (1968).
 159. Dyck, P. J., Lambert, E. H., Sanders, K. & O'Brien, P. C. Severe hypomyelination and marked abnormality of conduction in Dejerine-Sottas hypertrophic neuropathy: myelin thickness and compound action potential of sural nerve in vitro. *Mayo Clin Proc.* **46**, 432-436 (1971).
 160. Dyck, P. J. *et al.* Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis. *Ann Neurol* **35**, 608-615 (1994).
 161. Dyck, P. J. *et al.* Not 'indifference to pain' but varieties of hereditary sensory and autonomic neuropathy. *Brain* **106 (Pt 2)**, 373-390 (1983).
 162. Dyck, P. J. *et al.* Neurogenic arthropathy and recurring fractures with subclinical inherited neuropathy. *Neurology* **33**, 357-367 (1983).
 163. Dyer-Inzana, K. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ettinger, S. J. & Feldmann, E. C. (eds.), pp. 662-684 (W.B. Saunders, Los Angeles,2005).
 164. Eckel, H. E. [Laser surgical microlaryngoscopic glottis dilatation in the treatment of recurrent bilateral nerve paralysis. Surgical technique and results]. *Laryngorhinootologie* **70**, 17-20 (1991).
 165. Edney, A. T. & Gaskell, C. J. Feline dysautonomia around the world. *Vet Rec* **123**, 451-452 (1988).
 166. Eger, C. E., Huxtable, C. R., Chester, Z. C. & Summers, B. A. Progressive tetraparesis and laryngeal paralysis in a young rottweiler with neuronal vacuolation and axonal degeneration: an Australian case. *Aust. Vet. J.* **76**, 733-737 (1998).
 167. Ellerby, L. M. *et al.* Kennedy's disease: caspase cleavage of the androgen receptor is a crucial event in cytotoxicity. *J Neurochem.* **72**, 185-195 (1999).
 168. Faissler, D. *et al.* *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie*. Jaggy, A. (ed.), pp. 235-295 (Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Hannover,2005).
 169. Faissler, D. *et al.* *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie*. Jaggy, A. (ed.), pp. 251-264 (Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Hannover,2005).
 170. Ferguson, I. T., Mahon, M. & Cumming, W. J. An adult case of Andersen's disease-- Type IV glycogenosis. A clinical, histochemical, ultrastructural and biochemical study. *J Neurol Sci* **60**, 337-351 (1983).

LITERATURVERZEICHNIS

171. Ferrante, M. A. & Wilbourn, A. J. The characteristic electrodiagnostic features of Kennedy's disease. *Muscle Nerve* **20**, 323-329 (1997).
172. Ferrara, M. L. *et al.* Canine fucosidosis: a model for retroviral gene transfer into haematopoietic stem cells. *Neuromuscul. Disord.* **7**, 361-366 (1997).
173. Flanigan, K. M. *et al.* Localization of the giant axonal neuropathy gene to chromosome 16q24. *Ann Neurol* **43**, 143-148 (1998).
174. Fleming, C., Rennie, A., Fallowfield, M. & McHenry, P. M. Cutaneous manifestations of fucosidosis. *Br. J Dermatol.* **136**, 594-597 (1997).
175. Fletcher, T. F., Jessen, C. R. & Bender, A. P. Quantitative evaluation of spinal cord lesions in canine globoid leukodystrophy. *J Neuropathol. Exp. Neurol* **36**, 84-99 (1977).
176. Fletcher, T. F. & Kurtz, H. J. Animal model: globoid cell leukodystrophy in the dog. *Am J Pathol.* **66**, 375-378 (1972).
177. Fletcher, T. F., Kurtz, H. J. & Low, D. G. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe type) in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* **149**, 165-172 (1966).
178. Fletcher, T. F., Kurtz, H. J. & Stadlan, E. M. Experimental Wallerian degeneration in peripheral nerves of dogs with globoid cell leukodystrophy. *J Neuropathol. Exp. Neurol* **30**, 593-602 (1971).
179. Fletcher, T. F., Lee, D. G. & Hammer, R. F. Ultrastructural features of globoid-cell leukodystrophy in the dog. *Am J Vet Res* **32**, 177-181 (1971).
180. Fletcher, T. F., Suzuki, K. & Martin, F. B. Galactocerebrosidase activity in canine globoid leukodystrophy. *Neurology* **27**, 758-766 (1977).
181. Fois, A. *et al.* Giant axonal neuropathy. Endocrinological and histological studies. *Eur J Pediatr.* **144**, 274-280 (1985).
182. Forbes, D. C. & Leishman, D. E. Megaesophagus in a Cat. *Can. Vet J* **26**, 354-356 (1985).
183. Forsythe, W. I., McKeown, E. F. & Neill, D. W. Three cases of Niemann Pick's disease in children. *Arch Dis Child* **34**, 406-409 (1959).
184. Franklin, R. J., Olby, N. J., Targett, M. P. & Houlton, J. E. Sensory neuropathy in a Jack Russel terrier. *J. Small Anim Pract.* **33**, 402-404 (1992).
185. Friedrich, G. Titanium vocal fold medializing implant: introducing a novel implant system for external vocal fold medialization. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **108**, 79-86 (1999).
186. Fyfe, J. C. Glycogen storage disease in cats. *J Am Vet Med Assoc.* **206**, 286 (1995).
187. Fyfe, J. C. *et al.* Glycogen storage disease type IV: inherited deficiency of branching enzyme activity in cats. *Pediatr. Res* **32**, 719-725 (1992).

LITERATURVERZEICHNIS

188. Fyfe, J. C. *et al.* A complex rearrangement in GBE1 causes both perinatal hypoglycemic collapse and late-juvenile-onset neuromuscular degeneration in glycogen storage disease type IV of Norwegian forest cats. *Mol. Genet. Metab* **90**, 383-392 (2007).
189. Gaber, C. E., Amis, T. C. & LeCouteur, R. A. Laryngeal paralysis in dogs: a review of 23 cases. *J Am Vet Med Assoc.* **186**, 377-380 (1985).
190. Gambarelli, D. *et al.* Giant axonal neuropathy. Involvement of peripheral nerve, myenteric plexus and extra-neuronal area. *Acta Neuropathol. (Berl)* **39**, 261-269 (1977).
191. Gardner, E. & Bunge, R. P. Gross anatomy of the peripheral nervous system. Dyck, P. J., Thomas, P. K., and Griffin, J. W. 3rd, 8. 1993. Philadelphia, W.B Saunders. Peripheral Neuropathy.
Ref Type: Serial (Book, Monograph)
192. Gaskell, C. J. & Edney, A. T. Feline dysautonomia distribution. *Vet Rec* **117**, 395 (1985).
193. Gerritsen, R. J., van Nes, J. J., van Niel, M. H., van, d., I & Wijnberg, I. D. Acute idiopathic polyneuropathy in nine cats. *Vet. Q.* **18**, 63-65 (1996).
194. Gilchrist, J. M. & Sachs, G. M. Electrodiagnostic studies in the management and prognosis of neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* **29**, 165-190 (2004).
195. Gilden, D. H. Clinical practice. Bell's Palsy. *N Engl. J Med* **351**, 1323-1331 (2004).
196. Giuffre, B. *et al.* Severe neonatal onset of glycogenosis type IV: clinical and laboratory findings leading to diagnosis in two siblings. *J Inherit. Metab Dis* **27**, 609-619 (2004).
197. Goebel, H. H., Veit, S. & Dyck, P. J. Confirmation of virtual unmyelinated fiber absence in hereditary sensory neuropathy type IV. *J Neuropathol. Exp. Neurol* **39**, 670-675 (1980).
198. Golde, D. W. *et al.* Pathogenesis of one variant of sea-blue histiocytosis. *Lab Invest* **33**, 371-378 (1975).
199. Goldenberg, J. N. & Bradley, W. G. Testosterone therapy and the pathogenesis of Kennedy's disease (X-linked bulbospinal muscular atrophy). *J Neurol Sci* **135**, 158-161 (1996).
200. Gourley, I. M., Paul, H. & Gregory, C. Castellated laryngofissure and vocal fold resection for the treatment of laryngeal paralysis in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* **182**, 1084-1086 (1983).
201. Greco, A. *et al.* A novel NTRK1 mutation associated with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Am J Hum. Genet.* **64**, 1207-1210 (1999).
202. Green, S. L., Bouley, D. M., Pinter, M. J., Cork, L. C. & Vatassery, G. T. Canine motor neuron disease: clinicopathologic features and selected indicators of oxidative stress. *J. Vet. Intern. Med.* **15**, 112-119 (2001).

LITERATURVERZEICHNIS

203. Green, S. L. *et al.* Structure, chromosomal location, and analysis of the canine Cu/Zn superoxide dismutase (SOD1) gene. *J. Hered.* **93**, 119-124 (2002).
204. Greene, H. L., Brown, B. I., McClenathan, D. T., Agostini, R. M., Jr. & Taylor, S. R. A new variant of type IV glycogenosis: deficiency of branching enzyme activity without apparent progressive liver disease. *Hepatology* **8**, 302-306 (1988).
205. Greenland, K. J. & Zajac, J. D. Kennedy's disease: pathogenesis and clinical approaches. *Intern. Med J* **34**, 279-286 (2004).
206. Griffiths, I. R. & Duncan, I. D. The central nervous system in canine giant axonal neuropathy. *Acta Neuropathol. (Berl)* **46**, 169-172 (1979).
207. Griffiths, I. R., Duncan, I. D. & Barker, J. A progressive axonopathy of Boxer dogs affecting the central and peripheral nervous systems. *J. Small Anim Pract.* **21**, 29-43 (1980).
208. Griffiths, I. R., Duncan, I. D., McCulloch, M. & Carmichael, S. Further studies of the central nervous system in canine giant axonal neuropathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **6**, 421-432 (1980).
209. Griffiths, I. R., Kyriakides, E. & Barrie, J. Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of boxer dogs. An immunocytochemical study of the axonal cytoskeleton. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 63-74 (1989).
210. Griffiths, I. R., McCulloch, M. C. & Abrahams, S. Progressive axonopathy: an inherited neuropathy of boxer dogs. 2. The nature and distribution of the pathological changes. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **11**, 431-446 (1985).
211. Griffiths, I. R., Nash, A. S. & Sharp, N. J. The Key-Gaskell syndrome: the current situation. *Vet Rec* **111**, 532-533 (1982).
212. Griffiths, I. R., Sharp, N. J. & McCulloch, M. C. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell syndrome): an ultra structural study of autonomic ganglia and nerves. *Neuropathol. Appl Neurobiol.* **11**, 17-29 (1985).
213. Griffiths, I. R. & Whitwell, K. E. Leporine dysautonomia: further evidence that hares suffer from grass sickness. *Vet Rec* **132**, 376-377 (1993).
214. Grogan, P. M. & Gronseth, G. S. Practice parameter: Steroids, acyclovir, and surgery for Bell's palsy (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **56**, 830-836 (2001).
215. Guazzi, G. C., Malandrini, A., Gerli, R. & Federico, A. Giant axonal neuropathy in 2 siblings: a generalized disorder of intermediate filaments. *Eur Neurol* **31**, 50-56 (1991).
216. Gubbay, S. S. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis. A study of its presentation and prognosis. *J Neurol* **232**, 295-300 (1985).
217. Guilford, W. G., O'Brien, D. P., Allert, A. & Ermeling, H. M. Diagnosis of dysautonomia in a cat by autonomic nervous system function testing. *J Am Vet Med*

LITERATURVERZEICHNIS

- Assoc.* **193**, 823-828 (1988).
218. Guldenberg, V., Zierz, S., Dengler, R. & Jerusalem, F. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Dengler, R., Zierz, S. & Jerusalem, F. (eds.), p. 37 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).
219. Gumbinas, M., Larsen, M. & Mei, L. H. Peripheral neuropathy in classic Niemann-Pick disease: ultrastructure of nerves and skeletal muscles. *Neurology* **25**, 107-113 (1975).
220. Guzzetta, F., Ferriere, G. & Lyon, G. Congenital hypomyelination polyneuropathy. Pathological findings compared with polyneuropathies starting later in life. *Brain* **105**, 395-416 (1982).
221. HAGBERG, B., SOURANDER, P. & Svennerholm, L. Diagnosis of Krabbe's infantile leucodystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **26**, 195-198 (1963).
222. Hahn, C. N., Whitwell, K. E. & Mayhew, I. G. Neuropathological lesions resembling equine grass sickness in rabbits. *Vet Rec* **156**, 778-779 (2005).
223. Hahn, J. S., Henry, M., Hudgins, L. & Madan, A. Congenital hypomyelination neuropathy in a newborn infant: unusual cause of diaphragmatic and vocal cord paralyses. *Pediatrics* **108**, E95 (2001).
224. Hakamada, S. *et al.* Congenital hypomyelination neuropathy in a newborn. *Neuropediatrics* **14**, 182-183 (1983).
225. Hanada, K. Serine palmitoyltransferase, a key enzyme of sphingolipid metabolism. *Biochim. Biophys. Acta* **1632**, 16-30 (2003).
226. Harati, Y. & Butler, I. J. Congenital hypomyelinating neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **48**, 1269-1276 (1985).
227. Hardie, E. M., Kolata, R. J., Stone, E. A. & Steiss, J. E. Laryngeal paralysis in three cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **179**, 879-882 (1981).
228. Harding, A. E. & Thomas, P. K. The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain* **103**, 259-280 (1980).
229. Harding, A. E. *et al.* X-linked recessive bulbospinal neuronopathy: a report of ten cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **45**, 1012-1019 (1982).
230. Harkin, K. R., Andrews, G. A. & Nietfeld, J. C. Dysautonomia in dogs: 65 cases (1993-2000). *J Am Vet Med Assoc.* **220**, 633-639 (2002).
231. Harkin, K. R., Nietfeld, J. & Fischer, J. R. Dysautonomia in a family of German shorthaired pointers. *J Am Anim Hosp. Assoc.* **38**, 55-59 (2002).
232. Hartley, W. J., Canfield, P. J. & Donnelly, T. M. A suspected new canine storage disease. *Acta Neuropathol.* **56**, 225-232 (1982).
233. Harvey, C. E. *Pathophysiology in Small Animal Surgery*. Bojrab, M. J. (ed.), pp. 350-358 (Lea & Febiger, Philadelphia, 1981).

LITERATURVERZEICHNIS

234. Harvey, C. E. & O'Brien, J. A. Treatment of laryngeal paralysis in dogs by partial laryngectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association* **18**, 551-556 (1982).
235. Harvey, C. E. & Venker-von, H. A. Surgical management of pharyngeal and laryngeal airway obstruction in the dog. *Vet Clin North Am* **5**, 515-535 (1975).
236. Harvey, H. J., Irby, N. L. & Watrous, B. J. *Current Veterinary Therapy VIII*. Kirk, R. W. (ed.), pp. 694-697 (W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1983).
237. Hauser, W. A., Karnes, W. E., Annis, J. & Kurland, L. T. Incidence and prognosis of Bell's palsy in the population of Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc.* **46**, 258-264 (1971).
238. Hayasaka, K. *et al.* Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene. *Nat. Genet.* **5**, 31-34 (1993).
239. Hayasaka, K. *et al.* De novo mutation of the myelin P0 gene in Dejerine-Sottas disease (hereditary motor and sensory neuropathy type III). *Nat. Genet.* **5**, 266-268 (1993).
240. Hayashi, H. & Kato, S. Total manifestations of amyotrophic lateral sclerosis. ALS in the totally locked-in state. *J Neurol Sci* **93**, 19-35 (1989).
241. He, Q. *et al.* Inherited motor neuron disease in domestic cats: a model of spinal muscular atrophy. *Pediatr. Res* **57**, 324-330 (2005).
242. He, X. *et al.* Characterization of human acid sphingomyelinase purified from the media of overexpressing Chinese hamster ovary cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1432**, 251-264 (1999).
243. Healy, P. J., Farrow, B. R., Nicholas, F. W., Hedberg, K. & Ratcliffe, R. Canine fucosidosis: a biochemical and genetic investigation. *Res Vet Sci* **36**, 354-359 (1984).
244. Heath, P. R. & Shaw, P. J. Update on the glutamatergic neurotransmitter system and the role of excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* **26**, 438-458 (2002).
245. Heckmann, R. & Ludin, H. P. Differentiation of spontaneous activity from normal and denervated skeletal muscle. *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry* **45**, 331-336 (1982).
246. Hentati, A. *et al.* Clinical and genetic heterogeneity of Charcot-Marie-Tooth disease. *Genomics* **12**, 155-157 (1992).
247. Hermann, M., Keminger, K., Kober, F. & Nekahm, D. [Risk factors in recurrent nerve paralysis: a statistical analysis of 7566 cases of struma surgery]. *Chirurg* **62**, 182-187 (1991).
248. Hers, H. G. & Van, H. F. [Congenital lysosomal diseases]. *Brux. Med* **46**, 1095-1101 (1966).

LITERATURVERZEICHNIS

249. Hewson, C. J., Luescher, U. A., Parent, J. M., Conlon, P. D. & Ball, R. O. Efficacy of clomipramine in the treatment of canine compulsive disorder. *J Am Vet Med Assoc.* **213**, 1760-1766 (1998).
250. Holland, N. J. & Weiner, G. M. Recent developments in Bell's palsy. *BMJ* **329**, 553-557 (2004).
251. Holmes, N. G., Acheson, T., Ryder, E. J. & Binns, M. M. A PCR-based diagnostic test for fucosidosis in English springer spaniels. *Vet J* **155**, 113-114 (1998).
252. Hoogerbrugge, P. M. *et al.* Effect of bone marrow transplantation on enzyme levels and clinical course in the neurologically affected twitcher mouse. *J Clin Invest* **81**, 1790-1794 (1988).
253. Horinouchi, K. *et al.* Acid sphingomyelinase deficient mice: a model of types A and B Niemann-Pick disease. *Nat. Genet.* **10**, 288-293 (1995).
254. Hoshino, M., O'Brien, T. P., McDonnell, J. M., de la Cruz, Z. C. & Green, W. R. Fucosidosis: ultrastructural study of the eye in an adult. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* **227**, 162-171 (1989).
255. Houlden, H., Blake, J. & Reilly, M. M. Hereditary sensory neuropathies. *Curr Opin Neurol* **17**, 569-577 (2004).
256. Howell, J. M. & Palmer, A. C. Globoid cell leucodystrophy in two dogs. *J Small Anim Pract.* **12**, 633-642 (1971).
257. Huppes, W. *et al.* Detection of migrated allogeneic oligodendrocytes throughout the central nervous system of the galactocerebrosidase-deficient twitcher mouse. *J Neurocytol.* **21**, 129-136 (1992).
258. Ichioka, T., Kishimoto, Y., Brennan, S., Santos, G. W. & Yeager, A. M. Hematopoietic cell transplantation in murine globoid cell leukodystrophy (the twitcher mouse): effects on levels of galactosylceramidase, psychosine, and galactocerebrosides. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **84**, 4259-4263 (1987).
259. Igisu, H. & Suzuki, K. Progressive accumulation of toxic metabolite in a genetic leukodystrophy. *Science* **224**, 753-755 (1984).
260. Ikeda, S., Kondo, K., Oguchi, K., Yanagisawa, N. & Horigome, R. [Electron microscopic examination of skin, stomach and rectum biopsies in adult fucosidosis]. *Rinsho Shinkeigaku* **24**, 358-366 (1984).
261. Inada, S. *et al.* A clinical study on hereditary progressive neurogenic muscular atrophy in Pointer dogs. *Nippon Juigaku. Zasshi* **40**, 539-547 (1978).
262. Inada, S., Yamauchi, C., Igata, A., Osame, M. & Izumo, S. Canine storage disease characterized by hereditary progressive neurogenic muscular atrophy: breeding experiments and clinical manifestation. *Am. J. Vet. Res.* **47**, 2294-2299 (1986).
263. Indo, Y. Molecular basis of congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA): mutations and polymorphisms in TRKA (NTRK1) gene encoding the receptor tyrosine kinase for nerve growth factor. *Hum. Mutat.* **18**, 462-471 (2001).

LITERATURVERZEICHNIS

264. Indo, Y. *et al.* Mutations in the TRKA/NGF receptor gene in patients with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Nat. Genet.* **13**, 485-488 (1996).
265. Ionasescu, V. *et al.* Giant axonal neuropathy: normal protein composition of neurofilaments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **46**, 551-554 (1983).
266. Ionasescu, V. *et al.* Autosomal dominant Charcot-Marie-Tooth axonal neuropathy mapped on chromosome 7p (CMT2D). *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1373-1375 (1996).
267. Ivemark, B. I., Svennerholm, L., Thoren, C. & Tunell, R. Niemann-Pick disease in infancy. Report of two siblings with clinical, histologica dn chemical studies. *Acta Paediatr.* **52**, 391-404 (1963).
268. Izumo, S. *et al.* Morphological study on the hereditary neurogenic amyotrophic dogs: accumulation of lipid compound-like structures in the lower motor neuron. *Acta Neuropathol. (Berl)* **61**, 270-274 (1983).
269. Jaggy, A. *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie*. Jaggy, A. (ed.), pp. 235-295 (Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Hannover,2005).
270. Jaggy, A. & Kathman, I. *Physiotherapie für Kleintiere*. Alexander, C. S. (ed.), pp. 75-84 (Paul Parey Verlag, Berlin,2001).
271. Jaggy, A., Oliver, J. E., Ferguson, D. C., Mahaffey, E. A. & Glaus, T., Jr. Neurological manifestations of hypothyroidism: a retrospective study of 29 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* **8**, 328-336 (1994).
272. Jaggy, A. & Tipold, A. Die neurologische Untersuchung beim Kleintier. Jaggy, A. and Tipold, A. 1, 11-23. 1999. München, Wak Verlag. Die neurologische Untersuchung beim Kleintier und beim Pferd.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
273. Jenkins, G. M. The emerging role for sphingolipids in the eukaryotic heat shock response. *Cell Mol. Life Sci* **60**, 701-710 (2003).
274. Jeong, S. M., Kim, H. Y., Lee, C. H., Kweon, O. K. & Nam, T. C. Use of acupuncture for the treatment of idiopathic facial nerve paralysis in a dog. *Vet Rec* **148**, 632-633 (2001).
275. Jerusalem, F. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Dengler, R., Zierz, S. & Jerusalem, F. (eds.), pp. 3-5 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart,1994).
276. Johnson, G. R., Oliver, J. E., Jr. & Selcer, R. Globoid cell leukodystrophy in a Beagle. *J Am Vet Med Assoc.* **167**, 380-384 (1975).
277. Johnson, K. H. Globoid leukodystrophy in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* **157**, 2057-2064 (1970).
278. Jokelainen, M. Amyotrophic lateral sclerosis in Finland. II: Clinical characteristics. *Acta Neurol Scand* **56**, 194-204 (1977).
279. Jori, J., Rovo, L. & Czigner, J. Vocal cord laterofixation as early treatment for acute bilateral abductor paralysis after thyroid surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* **255**,

LITERATURVERZEICHNIS

- 375-378 (1998).
280. Jortner, B. S. & Jonas, A. M. The neuropathology of globoid-cell leucodystrophy in the dog. A report of two cases. *Acta Neuropathol. (Berl)* **10**, 171-182 (1968).
281. Joseph, L. J. *et al.* Molecular cloning, sequencing, and mapping of EGR2, a human early growth response gene encoding a protein with "zinc-binding finger" structure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* **85**, 7164-7168 (1988).
282. Jung, H. & Schlager, B. [Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroidectomy]. *Laryngorhinootologie* **79**, 297-303 (2000).
283. Kaku, D. A., Parry, G. J., Malamut, R., Lupski, J. R. & Garcia, C. A. Uniform slowing of conduction velocities in Charcot-Marie-Tooth polyneuropathy type 1. *Neurology* **43**, 2664-2667 (1993).
284. Kalaydjieva, L. *et al.* N-myc downstream-regulated gene 1 is mutated in hereditary motor and sensory neuropathy-Lom. *Am J Hum. Genet.* **67**, 47-58 (2000).
285. Kanitakis, J. *et al.* Fucosidosis with angiokeratoma. Immunohistochemical & electronmicroscopic study of a new case and literature review. *J Cutan. Pathol.* **32**, 506-511 (2005).
286. Kathmann, I., Demierre, S. & Jaggy, A. [Rehabilitation methods in small animal neurology]. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* **143**, 495-502 (2001).
287. Katusic, S. K., Beard, C. M., WIEDERHOLT, W. C., Bergstralh, E. J. & Kurland, L. T. Incidence, clinical features, and prognosis in Bell's palsy, Rochester, Minnesota, 1968-1982. *Ann Neurol* **20**, 622-627 (1986).
288. Kelchner, L. N., Stemple, J. C., Gerdeman, E., Le, B. W. & Adam, S. Etiology, pathophysiology, treatment choices, and voice results for unilateral adductor vocal fold paralysis: a 3-year retrospective. *J Voice* **13**, 592-601 (1999).
289. Kelly, W. R., Clague, A. E., Barns, R. J., Bate, M. J. & MacKay, B. M. Canine alpha-L-fucosidosis: a storage disease of Springer Spaniels. *Acta Neuropathol.* **60**, 9-13 (1983).
290. Kenn, K. & Schmitz, M. [Vocal cord dysfunction, an important differential diagnosis of severe and implausible bronchial asthma]. *Pneumologie* **51**, 14-18 (1997).
291. Kennedy, W. R., Alter, M. & Sung, J. H. Progressive proximal spinal and bulbar muscular atrophy of late onset. A sex-linked recessive trait. *Neurology* **18**, 671-680 (1968).
292. Kennedy, W. R., Sung, J. H. & Berry, J. F. A case of congenital hypomyelination neuropathy. Clinical, morphological, and chemical studies. *Arch Neurol* **34**, 337-345 (1977).
293. Kent, M. *et al.* Motor neuron abiotrophy in a saluki. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.* **35**, 436-439 (1999).

LITERATURVERZEICHNIS

294. Kern, T. J. & Erb, H. N. Facial neuropathy in dogs and cats: 95 cases (1975-1985). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **191**, 1604-1609 (1987).
295. Key, T. J. & Gaskell, C. J. Puzzling syndrome in cats associated with pupillary dilatation. *Vet Rec* **110**, 160 (1982).
296. Kidder, A. C., Johannes, C., O'B, P., Harkin, K. R. & Schermerhorn, T. Feline dysautonomia in the Midwestern United States: a retrospective study of nine cases. *J Feline. Med Surg* (2007).
297. Kik, M. J. & van der Hage, M. H. Cecal impaction due to dysautonomia in a llama (*Lama glama*). *J Zoo. Wildl. Med* **30**, 435-438 (1999).
298. Kimura, J. Refractory period measurement in the clinical domain. *Adv. Neurol.* **31**, 239-265 (1981).
299. Kimura, J. *Techniques of repetitive stimulation: Principles and Practice*. FA Davis, Philadelphia (1989).
300. Kinali, M. *et al.* Pilot trial of albuterol in spinal muscular atrophy. *Neurology* **59**, 609-610 (2002).
301. King, R. H. *et al.* Axonal neurofilamentous accumulations: a comparison between human and canine giant axonal neuropathy and 2,5-HD neuropathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **19**, 224-232 (1993).
302. Kleinsasser, O. & Nolte, E. [Report on the indication, technique and functional results of endolaryngeal arytenoidectomy and submucous partial chordectomy in bilateral paralysis of vocal cord (author's transl)]. *Laryngol. Rhinol. Otol. (Stuttg)* **60**, 397-401 (1981).
303. Kobayashi, T., Yamanaka, T., Jacobs, J. M., Teixeira, F. & Suzuki, K. The Twitcher mouse: an enzymatically authentic model of human globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). *Brain Res* **202**, 479-483 (1980).
304. Kochanski, A. *et al.* A novel MPZ gene mutation in congenital neuropathy with hypomyelination. *Neurology* **62**, 2122-2123 (2004).
305. Kornegay, J. N., Tuler, S. M., Miller, D. M. & Levesque, D. C. Muscular dystrophy in a litter of golden retriever dogs. *Muscle Nerve* **11**, 1056-1064 (1988).
306. Kortz, G. D. *et al.* Neuronal vacuolation and spinocerebellar degeneration in young Rottweiler dogs. *Vet Pathol.* **34**, 296-302 (1997).
307. Kossev, A. & Christova, P. Application of branched electrodes for stable, selective recording single motor-unit discharges in humans. *Biomed. Tech. (Berl)* **42 Suppl**, 397-400 (1997).
308. Kousseff, B. G. *et al.* Fucosidosis type 2. *Pediatrics* **57**, 205-213 (1976).
309. Kraft, W., Ballauf, B. & Ghermai, A. K. First reports of feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) from Central Europe. *Kleintierpraxis* 287-290 (1988).

LITERATURVERZEICHNIS

310. Krebs, S. *et al.* Fine-mapping and candidate gene analysis of bovine spinal muscular atrophy. *Mamm. Genome* **17**, 67-76 (2006).
311. Kretz, K. A., Cripe, D., Carson, G. S., Fukushima, H. & O'Brien, J. S. Structure and sequence of the human alpha-L-fucosidase gene and pseudogene. *Genomics* **12**, 276-280 (1992).
312. Kretzschmar, H. A., Berg, B. O. & Davis, R. L. Giant axonal neuropathy. A neuropathological study. *Acta Neuropathol. (Berl)* **73**, 138-144 (1987).
313. Krivit, W. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of lysosomal and peroxisomal metabolic diseases. *Springer Semin. Immunopathol.* **26**, 119-132 (2004).
314. Krivit, W. *et al.* Hematopoietic stem-cell transplantation in globoid-cell leukodystrophy. *N Engl. J Med* **338**, 1119-1126 (1998).
315. Kuhlenbaumer, G. *et al.* [X-chromosomal recessive spinobulbar muscular atrophy (Kennedy type). Description of a family, clinical aspects, molecular genetics, differential diagnosis and therapy]. *Nervenarzt* **69**, 660-665 (1998).
316. Kwon, J. M. *et al.* Assignment of a second Charcot-Marie-Tooth type II locus to chromosome 3q. *Am J Hum. Genet.* **57**, 853-858 (1995).
317. L'hermine-Coulomb, A. *et al.* Fetal type IV glycogen storage disease: clinical, enzymatic, and genetic data of a pure muscular form with variable and early antenatal manifestations in the same family. *Am J Med Genet. A* **139**, 118-122 (2005).
318. La Spada, A. R., Wilson, E. M., Lubahn, D. B., Harding, A. E. & Fischbeck, K. H. Androgen receptor gene mutations in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature* **352**, 77-79 (1991).
319. Lacomblez, L. *et al.* A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II. *Neurology* **47**, S242-S250 (1996).
320. Lafreniere, R. G. *et al.* Identification of a novel gene (HSN2) causing hereditary sensory and autonomic neuropathy type II through the Study of Canadian Genetic Isolates. *Am J Hum. Genet.* **74**, 1064-1073 (2004).
321. Lagueny, A. *et al.* Peripheral myelin modification in CMT1B correlates with MPZ gene mutations. *Neuromuscul. Disord.* **9**, 361-367 (1999).
322. LaHue, T. R. Treatment of laryngeal paralysis in dogs by unilateral cricoarytenoid laryngoplasty. *Journal of the American Animal Hospital Association* **25**, 317-324 (1989).
323. LaHue, T. R. Laryngeal paralysis. *Semin. Vet Med Surg (Small Anim)* **10**, 94-100 (1995).
324. Landrieu, P. & Said, G. Peripheral neuropathy in type A Niemann-Pick disease. A morphological study. *Acta Neuropathol. (Berl)* **63**, 66-71 (1984).

LITERATURVERZEICHNIS

325. Landrieu, P., Said, G. & Allaire, C. Dominantly transmitted congenital indifference to pain. *Ann Neurol* **27**, 574-578 (1990).
326. Leal, A. *et al.* A second locus for an axonal form of autosomal recessive Charcot-Marie-Tooth disease maps to chromosome 19q13.3. *Am J Hum. Genet.* **68**, 269-274 (2001).
327. Lefebvre, S. *et al.* Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* **80**, 155-165 (1995).
328. LeGuern, E. *et al.* Homozygosity mapping of an autosomal recessive form of demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease to chromosome 5q23-q33. *Hum. Mol. Genet.* **5**, 1685-1688 (1996).
329. Leonhardt, H. Nervengewebe und Nervensystem. Leonhardt, H. 7, 348-369. 1985. Stuttgart ; New York, Thieme Verlag. Zytologie und Mikroanatomie des Menschen. Ref Type: Serial (Book, Monograph)
330. LeVine, S. M., Pedchenko, T. V., Bronshteyn, I. G. & Pinson, D. M. L-cycloserine slows the clinical and pathological course in mice with globoid cell leukodystrophy (twitcher mice). *J Neurosci. Res* **60**, 231-236 (2000).
331. Levy, J. K., James, K. M., Cowgill, L. D., Guilford, W. G. & Davidson, A. P. Decreased urinary catecholamines in a cat with dysautonomia. *J Am Vet Med Assoc.* **205**, 842-844 (1994).
332. Leyne, M. *et al.* Identification of the first non-Jewish mutation in familial Dysautonomia. *Am J Med Genet. A* **118**, 305-308 (2003).
333. Littlewood, J. D., Herrtage, M. E. & Palmer, A. C. Neuronal storage disease in English springer spaniels. *Vet Rec* **112**, 86-87 (1983).
334. Longshore, R. C., O'Brien, D. P., Johnson, G. C., Grooters, A. M. & Kroll, R. A. Dysautonomia in dogs: a retrospective study. *J Vet Intern. Med* **10**, 103-109 (1996).
335. Lorenz, M. D., Cork, L. C., Griffin, J. W., Adams, R. J. & Price, D. L. Hereditary spinal muscular atrophy in Brittany Spaniels: clinical manifestations. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **175**, 833-839 (1979).
336. Lossos, A. *et al.* Hereditary branching enzyme dysfunction in adult polyglucosan body disease: a possible metabolic cause in two patients. *Ann Neurol* **30**, 655-662 (1991).
337. Love, S., Waterman, A. E. & Lane, J. G. The assessment of corrective surgery for canine laryngeal paralysis by blood gas analysis. *Journal of Small Animal Practice* **28**, 597-604 (1987).
338. Luzi, P., Rafi, M. A. & Wenger, D. A. Structure and organization of the human galactocerebrosidase (GALC) gene. *Genomics* **26**, 407-409 (1995).
339. Lynn, R. & Terry, R. D. Lipid histochemistry and electron microscopy in adult Niemann-Pick Disease. *Am J Med* **37**, 987-994 (1964).

LITERATURVERZEICHNIS

340. MacPhail, C. M. & Monnet, E. Outcome of and postoperative complications in dogs undergoing surgical treatment of laryngeal paralysis: 140 cases (1985-1998). *J Am Vet Med Assoc.* **218**, 1949-1956 (2001).
341. Maddison, J. E. & Allan, G. S. Megaesophagus attributable to lead toxicosis in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* **197**, 1357-1358 (1990).
342. Mahony, O. M., Knowles, K. E., Braund, K. G., Averill, D. R., Jr. & Frimberger, A. E. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in young Rottweilers. *J. Vet. Intern. Med.* **12**, 330-337 (1998).
343. Maia, M., Pires, M. M. & Guimaraes, A. Giant axonal disease: report of three cases and review of the literature. *Neuropediatrics* **19**, 10-15 (1988).
344. Mallery, K. F., Pollard, R. E., Nelson, R. W., Hornof, W. J. & Feldman, E. C. Percutaneous ultrasound-guided radiofrequency heat ablation for treatment of hyperthyroidism in cats. *J Am Vet Med Assoc.* **223**, 1602-1607 (2003).
345. Manaligod, J. M. & Smith, R. J. Familial laryngeal paralysis. *Am J Med Genet.* **77**, 277-280 (1998).
346. Mandara, M. T. & Di, M. A. Lower motor neuron disease in the Griffon Briquet Vendeen dog. *Vet. Pathol.* **35**, 412-414 (1998).
347. Mandich, P. *et al.* Congenital hypomyelination due to myelin protein zero Q215X mutation. *Ann Neurol* **45**, 676-678 (1999).
348. Maravi, P. E. *et al.* [Giant axonal neuropathy. Presentation of 2 familial cases]. *Neurologia* **4**, 24-30 (1989).
349. Masuhr, K. F. & Neumann, M. *Neurologie*. Bob, A. & Bob, K. (eds.), pp. 228-230 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007).
350. Masuhr, K. F. & Neumann, M. *Neurologie*. Bob, A. & Bob, K. (eds.), pp. 137-138 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2007).
351. Matern, D. *et al.* Liver transplantation for glycogen storage disease types I, III, and IV. *Eur J Pediatr.* **158 Suppl 2**, S43-S48 (1999).
352. Matsuda, I., Arashima, S., Anakura, M., Ege, A. & Hayata, I. Fucosidosis. *Tohoku J Exp. Med* **109**, 41-48 (1973).
353. Matsumoto, A., Vanier, M. T. & Oya, Y. Transgenic introduction of human galactosylceramidase into twitcher mouse: Significant phenotype improvement with a minimal expression. *Dev. Brain Dysfunction* 142-154 (1997).
354. Matz, M. E., Shell, L. & Braund, K. Peripheral hypomyelination in two golden retriever littermates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **197**, 228-230 (1990).
355. Maziere, J. C., Maziere, C. & Hosli, P. An ultramicrochemical assay for sphingomyelinase: rapid prenatal diagnosis of a fetus at risk for Niemann-Pick disease. *Monogr Hum. Genet.* **9**, 198-201 (1978).

LITERATURVERZEICHNIS

356. McCarthy, H. E. *et al.* Equine grass sickness is associated with low antibody levels to *Clostridium botulinum*: a matched case-control study. *Equine Vet J* **36**, 123-129 (2004).
357. McGovern, M. M., Aron, A., Brodie, S. E., Desnick, R. J. & Wasserstein, M. P. Natural history of Type A Niemann-Pick disease: possible endpoints for therapeutic trials. *Neurology* **66**, 228-232 (2006).
358. McGowan, J. C., Haskins, M., Wenger, D. A. & Vite, C. Investigating demyelination in the brain in a canine model of globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease) using magnetization transfer contrast: preliminary results. *J Comput. Assist. Tomogr.* **24**, 316-321 (2000).
359. McKee, P., Fuller, G. N. & Stevens, D. L. Riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl. J Med* **331**, 272-274 (1994).
360. McMaster, K. R., Powers, J. M., Hennigar, G. R., Jr., Wohltmann, H. J. & Farr, G. H., Jr. Nervous system involvement in type IV glycogenosis. *Arch Pathol. Lab Med* **103**, 105-111 (1979).
361. Medugorac, I. *et al.* Mapping of the bovine spinal muscular atrophy locus to Chromosome 24. *Mamm. Genome* **14**, 383-391 (2003).
362. Mendell, J. R. Charcot-Marie-Tooth neuropathies and related disorders. *Semin. Neurol* **18**, 41-47 (1998).
363. Mendell, J. R., Freimer, M. & Kissel, J. T. Randomized, double-blind crossover trial of androgen hormone deficiency and replacement in x-linked bulbar spinal muscular atrophy. *Neurology* **46**. 1996.
Ref Type: Abstract
364. Merlini, L. *et al.* Role of gabapentin in spinal muscular atrophy: results of a multicenter, randomized Italian study. *J Child Neurol* **18**, 537-541 (2003).
365. Merrill, A. H., Jr. *et al.* Sphingolipids--the enigmatic lipid class: biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Toxicol. Appl Pharmacol.* **142**, 208-225 (1997).
366. Mersiyanova, I. V. *et al.* A new variant of Charcot-Marie-Tooth disease type 2 is probably the result of a mutation in the neurofilament-light gene. *Am J Hum. Genet.* **67**, 37-46 (2000).
367. Mertens, P. A., Torres, S. & Jessen, C. The effects of clomipramine hydrochloride in cats with psychogenic alopecia: a prospective study. *J Am Anim Hosp. Assoc.* **42**, 336-343 (2006).
368. Mezey, E. *et al.* Of splice and men: what does the distribution of IKAP mRNA in the rat tell us about the pathogenesis of familial dysautonomia? *Brain Res* **983**, 209-214 (2003).
369. Miano, M. *et al.* Four year follow-up of a case of fucosidosis treated with unrelated donor bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* **27**, 747-751 (2001).
370. Michalski, J. C. & Klein, A. Glycoprotein lysosomal storage disorders: alpha- and

LITERATURVERZEICHNIS

- beta-mannosidosis, fucosidosis and alpha-N-acetylgalactosaminidase deficiency. *Biochim. Biophys. Acta* **1455**, 69-84 (1999).
371. Miller, R. G. *et al.* A placebo-controlled trial of gabapentin in spinal muscular atrophy. *J Neurol Sci* **191**, 127-131 (2001).
372. Miranda, S. R., Erlich, S., Friedrich, V. L., Jr., Gatt, S. & Schuchman, E. H. Hematopoietic stem cell gene therapy leads to marked visceral organ improvements and a delayed onset of neurological abnormalities in the acid sphingomyelinase deficient mouse model of Niemann-Pick disease. *Gene Ther.* **7**, 1768-1776 (2000).
373. Miranda, S. R. *et al.* Infusion of recombinant human acid sphingomyelinase into niemann-pick disease mice leads to visceral, but not neurological, correction of the pathophysiology. *FASEB J* **14**, 1988-1995 (2000).
374. Mitsumoto, H. *Motor Neuron Disease: Biology and Management*. Leigh, P. N. & Swash, M. (eds.), pp. 419-441 (Springer, London,1995).
375. Miyatake, T. & Suzuki, K. Globoid cell leukodystrophy: additional deficiency of psychosine galactosidase. *Biochem. Biophys. Res Commun.* **48**, 539-543 (1972).
376. Moe, L. *Kirk's current veterinary therapy*. Bonagura, J. D. (ed.), pp. 1038-1039 (WB Saunders, Philadelphia,1992).
377. Moe, L., Bjerkas, I. & Nostvold, S. O. Hereditary Polyneuropathy in the Alaskan Malamute. 171-172. 1982. Proceedings of the 14th Nordic Veterinary Congress 1982.
Ref Type: Serial (Book,Monograph)
378. Monnet, E. *Textbook of small animal surgery*. Slatter, D. (ed.), pp. 837-845 (Elsevier Science, Philadelphia,2003).
379. Moreau, P. M., Vallat, J. M., Hugon, J., Leboutet, M. J. & Vandeveld, M. Peripheral and central distal axonopathy of suspected inherited origin in Birman cats. *Acta Neuropathol. (Berl)* **82**, 143-146 (1991).
380. Morledge, D. R., Lauvstad, W. A. & Calcaterra, T. C. Delayed reinnervation of the paralyzed larynx. An experimental study in the dog. *Arch Otolaryngol* **97**, 291-293 (1973).
381. Mortara, P., Chio, A., Rosso, M. G., Leone, M. & Schiffer, D. Motor neuron disease in the province of Turin, Italy, 1966-1980. Survival analysis in an unselected population. *J Neurol Sci* **66**, 165-173 (1984).
382. Moses, L., Harpster, N. K., Beck, K. A. & Hartzband, L. Esophageal motility dysfunction in cats: a study of 44 cases. *J Am Anim Hosp. Assoc.* **36**, 309-312 (2000).
383. Moses, S. W. & Parvari, R. The variable presentations of glycogen storage disease type IV: a review of clinical, enzymatic and molecular studies. *Curr Mol. Med* **2**, 177-188 (2002).
384. Mumenthaler, M. *Neurologische Differentialdiagnostik.*, pp. 35-52 (Thieme

LITERATURVERZEICHNIS

- Verlag, Stuttgart, 1988).
385. Murakami, S. *et al.* Bell palsy and herpes simplex virus: identification of viral DNA in endoneurial fluid and muscle. *Ann Intern. Med* **124**, 27-30 (1996).
 386. Murray, T. J. Congenital sensory neuropathy. *Brain* **96**, 387-394 (1973).
 387. Mutsch, M. *et al.* Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl. J Med* **350**, 896-903 (2004).
 388. Mylla, N. G. *et al.* Niemann-Pick disease in adult: report of a case surgically treated. *Rev Hosp. Clin Fac. Med Sao Paulo* **38**, 83-85 (1983).
 389. Nakamura, S. *et al.* Dual roles of sphingolipids in signaling of the escape from and onset of apoptosis in a mouse cytotoxic T-cell line, CTLL-2. *J Biol. Chem.* **271**, 1255-1257 (1996).
 390. Nara, T. *et al.* Muscle and intramuscular nerve pathology in congenital hypomyelination neuropathy. *J Neurol Sci* **129**, 170-174 (1995).
 391. Nash, A. S., Griffiths, I. R. & Sharp, N. J. Key-Gaskell syndrome. *Vet Rec* **111**, 564 (1982).
 392. Nathaniel, E. J. H. & Pease, D. C. Degenerative changes in rats dorsal roots during Wallerian degeneration. *Ultrastructural Research* **9**, 511-532 (1963).
 393. Nelaton, M. Affection singuliere des os du pied. *Gazette Hopitaux Civils Militaires* **4**, 4-13 (1852).
 394. Neumann, H. J. [Intraoperative neurophysiological monitoring (IONM) of the recurrent laryngeal nerve and microdissection. Surgical techniques for decreasing the risk of recurrent laryngeal nerve paralysis]. *Laryngorhinootologie* **79**, 290-296 (2000).
 395. Nicholson, G. A. *et al.* The gene for hereditary sensory neuropathy type I (HSN-I) maps to chromosome 9q22.1-q22.3. *Nat. Genet.* **13**, 101-104 (1996).
 396. Nicholson, G. A. *et al.* Hereditary sensory neuropathy type I: haplotype analysis shows founders in southern England and Europe. *Am J Hum. Genet.* **69**, 655-659 (2001).
 397. Niederhauser, U. B. & Holliday, T. A. Electrodiagnostic studies in diseases of muscles and neuromuscular junctions. *Semin. Vet Med Surg (Small Anim)* **4**, 116-125 (1989).
 398. Niederhauser, U. B. & Holliday, T. A. Electrodiagnostic studies in diseases of muscles and neuromuscular junctions. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim)* **4**, 116-125 (1989).
 399. Niemann, A. Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jahrbuch Kinderheilkunde* **79**, 1-10 (1914).
 400. Niessen, S. J., Eastwood, J., Smyth, J. B. & Cherubini, G. B. Five cases of canine

LITERATURVERZEICHNIS

- dysautonomia in England (2004 to 2006). *J Small Anim Pract.* **48**, 346-352 (2007).
401. Nolano, M. *et al.* Absent innervation of skin and sweat glands in congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Clin Neurophysiol* **111**, 1596-1601 (2000).
402. Nunn, F., Cave, T. A., Knottenbelt, C. & Poxton, I. R. Association between Key-Gaskell syndrome and infection by *Clostridium botulinum* type C/D. *Vet Rec* **155**, 111-115 (2004).
403. O'Brien, D. P. & Johnson, G. C. Dysautonomia and autonomic neuropathies. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* **32**, 251-65, viii (2002).
404. O'Brien, D. P., Johnson, G. C., Cooper, J. & Lindstrom, J. Autoantibodies against nicotinic ganglionic acetylcholine receptors in canine dysautonomia. *J. Vet Intern. Med.* **16**, 331 (2002).
405. O'Brien, J. A., Harvey, C. E., Kelly, A. M. & Tucker, J. A. Neurogenic atrophy of the laryngeal muscles of the dog. *J Small Anim Pract.* **14**, 521-532 (1973).
406. O'Brien, J. A. & Hendriks, J. Inherited laryngeal paralysis. Analysis in the husky cross. *Vet Q.* **8**, 301-302 (1986).
407. Occhiodoro, T., Hopwood, J. J., Morris, C. P. & Anson, D. S. Correction of alpha-L-fucosidase deficiency in fucosidosis fibroblasts by retroviral vector-mediated gene transfer. *Hum. Gene Ther.* **3**, 365-369 (1992).
408. Ogino, S. & Wilson, R. B. Spinal muscular atrophy: molecular genetics and diagnostics. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* **4**, 15-29 (2004).
409. Olby, N. Motor neuron disease: inherited and acquired. *Vet. Clin. North Am. Small Anim Pract.* **34**, 1403-1418 (2004).
410. Ono, J. *et al.* A case report of congenital hypomyelination. *Eur J Pediatr.* **138**, 265-270 (1982).
411. Ossoff, R. H., Duncavage, J. A., Shapshay, S. M., Krespi, Y. P. & Sisson, G. A., Sr. Endoscopic laser arytenoidectomy revisited. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **99**, 764-771 (1990).
412. Ota, M., Ellefson, R. D., Lambert, E. H. & Dyck, P. J. Hereditary sensory neuropathy, type II. Clinical, electrophysiologic, histologic, and biochemical studies of a Quebec kinship. *Arch Neurol* **29**, 23-37 (1973).
413. Otterbach, B. & Stoffel, W. Acid sphingomyelinase-deficient mice mimic the neurovisceral form of human lysosomal storage disease (Niemann-Pick disease). *Cell* **81**, 1053-1061 (1995).
414. Ouvrier, R. A. Giant axonal neuropathy. A review. *Brain Dev.* **11**, 207-214 (1989).
415. Ozen, H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol* **13**, 2541-2553 (2007).
416. Palmer, A. C. & Blakemore, W. F. A progressive neuronopathy in the young Cairn

LITERATURVERZEICHNIS

- Terrier. *J. Small Anim Pract.* **30**, 101 (1989).
417. Panozzo, C., Frugier, T., Cifuentes-Diaz, C. & Melki, J. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Scriver, CR. *et al.* (eds.), pp. 5833-5843 (McGraw-Hill, New York, 2001).
418. Pareyson, D. Charcot-marie-tooth disease and related neuropathies: molecular basis for distinction and diagnosis. *Muscle Nerve* **22**, 1498-1509 (1999).
419. Patrick, A. D., Young, E., Kleijer, W. J. & Niermeijer, M. F. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick disease type A using chromogenic substrate. *Lancet* **2**, 144 (1977).
420. Paulsen, F. P., Rudert, H. H. & Tillmann, B. N. New insights into the pathomechanism of postintubation arytenoid subluxation. *Anesthesiology* **91**, 659-666 (1999).
421. Paulsen, F. P. & Tillmann, B. N. Degenerative changes in the human cricoarytenoid joint. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **124**, 903-906 (1998).
422. Peeters, D., Clercx, C. & van Ham, L. Laryngeal paralysis-polyneuropathy complex in a litter of Pyrenean Mountain dogs. 10th ESVIM Congress 2000. Proceedings of the 10th Congress, ESVIM 2000, 80. 2000.
Ref Type: Conference Proceeding
423. Peiffer, J., Schlote, W., Bischoff, A., Boltshauser, E. & Muller, G. Generalized giant axonal neuropathy: a filament-forming disease of neuronal, endothelial, glial, and schwann cells in a patient without kinky hair. *Acta Neuropathol. (Berl)* **40**, 213-218 (1977).
424. Peitersen, E. The natural history of Bell's palsy. *Am J Otol.* **4**, 107-111 (1982).
425. Percy, D. H. & Jortner, B. S. Feline lipidosis. Light and electron microscopic studies. *Arch Pathol.* **92**, 136-144 (1971).
426. Phillips, J. P., Warner, L. E., Lupski, J. R. & Garg, B. P. Congenital hypomyelinating neuropathy: two patients with long-term follow-up. *Pediatr. Neurol* **20**, 226-232 (1999).
427. Pick, L. Über die lipoidzellige Splenomegalie Typus Niemann-Pick als Stoffwechselerkrankung. *Med. Klin.* **23**, 1483-1488 (1927).
428. Pick, L. II. Niemann-Pick's disease and other forms of so called xanthomas. *Am. J. Med. Sci.* **185**, (1933).
429. Pick, L. Der Morbus Gaucher und die ihr ähnlichen Erkrankungen (die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann und die diabetische Lipoidzellenhyperplasie der Milz). *Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd.* **29**, 519-627 (1926).
430. Pinter, M. J., Waldeck, R. F. & Cope, T. C. Effects of 4-aminopyridine on muscle and motor unit force in canine motor neuron disease. *J. Neurol. Sci.* **17**, 4500-4507 (1997).
431. Pivnik, L. [Comparative problems of acrodystrophic neuropathies in man and dogs].

LITERATURVERZEICHNIS

- Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.* **112**, 365-371 (1973).
432. Pohl, D. & Tutuian, R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. *J Gastrointestin. Liver Dis* **16**, 297-303 (2007).
433. Pollin, M. & Sullivan, M. A canine dysautonomia resembling the Key-Gaskell syndrome. *Vet Rec* **118**, 402-403 (1986).
434. Pollin, M. M. & Griffiths, I. R. A review of the primary dysautonomias of domestic animals. *J Comp Pathol.* **106**, 99-119 (1992).
435. Pollin, M. M. & Griffiths, I. R. Feline dysautonomia: an ultrastructural study of neurones in the XII nucleus. *Acta Neuropathol.* **73**, 275-280 (1987).
436. Porfiri, B., Ricci, R., Seminara, D. & Segni, G. Ultrastructural studies of type II fucosidosis. *Arch Dermatol. Res* **270**, 57-66 (1981).
437. Pototschnig, C. & Thumfart, W. F. Electromyographic evaluation of vocal cord disorders. *Acta Otorhinolaryngol. Belg.* **51**, 99-104 (1997).
438. Presthus, J. & Bjerkas, I. Canine dysautonomia in Norway. *Vet. Rec.* **120**, 463-464 (1987).
439. Price, D. L., Cleveland, D. W. & Koliatsos, V. E. Motor neurone disease and animal models. *Neurobiol. Dis* **1**, 3-11 (1994).
440. Priest, J. M., Fischbeck, K. H., Nouri, N. & Keats, B. J. A locus for axonal motor-sensory neuropathy with deafness and mental retardation maps to Xq24-q26. *Genomics* **29**, 409-412 (1995).
441. Pritchard, D. H., Naphine, D. V. & Sinclair, A. J. Globoid cell leucodystrophy in polled Dorset sheep. *Vet Pathol.* **17**, 399-405 (1980).
442. Prudlo, J. *et al.* Seroprevalence of Borna disease virus antibodies is not increased in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* **249**, 1462-1463 (2002).
443. Przedborski, S., Mitsumoto, H. & Rowland, L. P. Recent advances in amyotrophic lateral sclerosis research. *Curr Neurol Neurosci. Rep.* **3**, 70-77 (2003).
444. Raeymaekers, P. *et al.* Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group. *Neuromuscul. Disord.* **1**, 93-97 (1991).
445. Rafi, M. A. *et al.* Retroviral vector-mediated transfer of the galactocerebrosidase (GALC) cDNA leads to overexpression and transfer of GALC activity to neighboring cells. *Biochem. Mol. Med* **58**, 142-150 (1996).
446. Rahman, P. *et al.* The Newfoundland population: a unique resource for genetic investigation of complex diseases. *Hum. Mol. Genet.* **12 Spec No 2**, R167-R172 (2003).
447. Rapoport, J. L., Ryland, D. H. & Kriete, M. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen. Psychiatry* **49**, 517-521

LITERATURVERZEICHNIS

- (1992).
448. Reinke, J. D. & Suter, P. F. Laryngeal paralysis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* **172**, 714-716 (1978).
449. Reisner, I. The pathophysiologic basis of behavior problems. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **21**, 207-224 (1991).
450. Remacle, M., Marbaix, E., Hamoir, M., Bertrand, B. & van den, E. J. Correction of glottic insufficiency by collagen injection. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **99**, 438-444 (1990).
451. Reusche, E. *et al.* A mild juvenile variant of type IV glycogenosis. *Brain Dev.* **14**, 36-43 (1992).
452. Rich, M. M. *et al.* Reduced endplate currents underlie motor unit dysfunction in canine motor neuron disease. *J. Neurophysiol.* **88**, 3293-3304 (2002).
453. Richardson, A. T. Electrodiagnosis of facial palsies. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **72**, 569-580 (1963).
454. Richen, P. & Tandan, R. Giant axonal neuropathy: progressive clinical and radiologic CNS involvement. *Neurology* **42**, 2220-2222 (1992).
455. Richter, J. *Textbook of Gastroenterology.* Yamada, T., Alpers, D. H., Owyang, C., Powell, D. W. & Silverstein, F. E. (eds.), pp. 1174-1213 (J.P. Lippincott Co., Philadelphia, 1995).
456. Ridyard, A. E. *et al.* Spontaneous laryngeal paralysis in four white-coated German shepherd dogs. *J Small Anim Pract.* **41**, 558-561 (2000).
457. Riley, C. M., Day, R. L., Greeley, D. M. & Langford, W. S. Central autonomic dysfunction with defective lacrimation: report of five cases. *Pediatrics* **3**, 468-478 (1949).
458. Riviere, M., Meininger, V., Zeisser, P. & Munsat, T. An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole. *Arch Neurol* **55**, 526-528 (1998).
459. Roa, B. B., Dyck, P. J., Marks, H. G., Chance, P. F. & Lupski, J. R. Dejerine-Sottas syndrome associated with point mutation in the peripheral myelin protein 22 (PMP22) gene. *Nat. Genet.* **5**, 269-273 (1993).
460. Robberecht, W. Genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* **247**, 2-6 (2000).
461. Rochlitz, I. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell or dilataded pupil syndrome): a preliminary review. *Journal of Small Animal Practice* **25**, 587-598 (1984).
462. Rosin, E. & Greenwood, K. Bilateral arytenoid cartilage lateralization for laryngeal paralysis in the dog. *J Am Vet Med Assoc.* **180**, 515-518 (1982).
463. Ross, J. T., Matthiesen, D. T., Noone, K. E. & Scavelli, T. A. Complications and long-term results after partial laryngectomy for the treatment of idiopathic laryngeal

LITERATURVERZEICHNIS

- paralysis in 45 dogs. *Vet Surg* **20**, 169-173 (1991).
464. Roszel, J. F., Steinberg, S. A. & McGrath, J. T. Periodic acid-Schiff-positive cells in cerebrospinal fluid of dogs with globoid cell leukodystrophy. *Neurology* **22**, 738-742 (1972).
465. Rovo, L., Jori, J., Brzozka, M. & Czigner, J. Airway complication after thyroid surgery: minimally invasive management of bilateral recurrent nerve injury. *Laryngoscope* **110**, 140-144 (2000).
466. Sack, G. H., Jr., Cork, L. C., Morris, J. M., Griffin, J. W. & Price, D. L. Autosomal dominant inheritance of hereditary canine spinal muscular atrophy. *Ann. Neurol.* **15**, 369-373 (1984).
467. Sakai, N. *et al.* Krabbe disease: isolation and characterization of a full-length cDNA for human galactocerebrosidase. *Biochem. Biophys. Res Commun.* **198**, 485-491 (1994).
468. Salisbury, S. K., Forbes, S. & Blevins, W. E. Peritracheal abscess associated with tracheal collapse and bilateral laryngeal paralysis in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* **196**, 1273-1275 (1990).
469. Sanda, A. & Pivnik, L. Die Zehenneckrose bei kurzhaarigen Vorstehhunden. *Kleintierpraxis* **9**, 76-83 (1964).
470. Sandefeldt, E., Cummings, J. F., De Lahunta, A., Bjorck, G. & Krook, L. Hereditary neuronal abiotrophy in the Swedish Lapland dog. *Cornell Vet.* **63**, Suppl-71 (1973).
471. Sandefeldt, E., Cummings, J. F., de, L. A., Bjorck, G. & Krook, L. P. Animal model of human disease. Infantile spinal muscular atrophy, Werdnig-Hoffman disease. Animal model: Hereditary neuronal abiotrophy in Swedish Lapland dogs. *Am. J. Pathol.* **82**, 649-652 (1976).
472. Satinsky, D., Pepe, F. A. & Liu, C. N. The neurilemma cell in peripheral nerve degeneration and regeneration. *Exp. Neurol.* **9**, 441-451 (1964).
473. Scaggiante, B. *et al.* Successful therapy of Niemann-Pick disease by implantation of human amniotic membrane. *Transplantation* **44**, 59-61 (1987).
474. Scaravilli, F. & Jacobs, J. M. Improved myelination in nerve grafts from the leucodystrophic twitcher into trembler mice: evidence for enzyme replacement. *Brain Res* **237**, 163-172 (1982).
475. Scaravilli, F. & Suzuki, K. Enzyme replacement in grafted nerve of twitcher mouse. *Nature* **305**, 713-715 (1983).
476. Schachter, S. & Norris, C. R. Laryngeal paralysis in cats: 16 cases (1990-1999). *J. Am. Vet Med. Assoc.* **216**, 1100-1103 (2000).
477. Schaer, M., Zaki, F. A., Harvey, H. J. & O'Reilly, W. H. Laryngeal hemiplegia due to neoplasia of the vagus nerve in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* **174**, 513-515 (1979).
478. Schara, U. & Mortier, W. [Neuromuscular diseases (NME). I. Spinal muscular

LITERATURVERZEICHNIS

- atrophy, peripheral nerve diseases, congenital myasthenia gravis]. *Nervenarzt* **75**, 1231-1245 (2004).
479. Schaumburg, H. H. & Spencer, P. S. Degeneration in central and peripheral nervous systems produced by pure n-hexane: an experimental study. *Brain* **99**, 183-192 (1976).
480. Schneider, E. L., Pentchev, P. G., Hibbert, S. R., Sawitsky, A. & Brady, R. O. A new form of Niemann-Pick disease characterised by temperature-labile sphingomyelinase. *J Med Genet.* **15**, 370-374 (1978).
481. Schochet, S. S., Jr. & Chesson, A. L., Jr. Giant axonal neuropathy: possibly secondary to vitamin b12 malabsorption. *Acta Neuropathol. (Berl)* **40**, 79-83 (1977).
482. Schoonderwaldt, H. C., Lamers, K. J., Kleijnen, F. M., van den Berg, C. J. & de Bruyn, C. H. Two patients with an unusual form of type II fucosidosis. *Clin Genet.* **18**, 348-354 (1980).
483. Schrauwen, E. Canine dysautonomia: another case report. *Vet Rec* **132**, 663-664 (1993).
484. Schrauwen, E., Van, H. L., Maenhout, T. & Desmidt, M. Canine dysautonomia: a case report. *Vet Rec* **128**, 524-525 (1991).
485. Schröder, J. M. Neuropathology of Charcot-Marie-Tooth and related disorders. *Neuromolecular. Med* **8**, 23-42 (2006).
486. Schroder, J. M., May, R., Shin, Y. S., Sigmund, M. & Nase-Huppmeier, S. Juvenile hereditary polyglucosan body disease with complete branching enzyme deficiency (type IV glycogenosis). *Acta Neuropathol. (Berl)* **85**, 419-430 (1993).
487. Schuchman, E. H. The pathogenesis and treatment of acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *J Inherit. Metab Dis* (2007).
488. Schuchman, E. H., Levran, O., Pereira, L. V. & Desnick, R. J. Structural organization and complete nucleotide sequence of the gene encoding human acid sphingomyelinase (SMPD1). *Genomics* **12**, 197-205 (1992).
489. Schuchman, E. H., Suchi, M., Takahashi, T., Sandhoff, K. & Desnick, R. J. Human acid sphingomyelinase. Isolation, nucleotide sequence and expression of the full-length and alternatively spliced cDNAs. *J Biol. Chem.* **266**, 8531-8539 (1991).
490. Schulze, C., Schanen, H. & Pohlenz, J. Canine dysautonomia resembling the Key-Gaskell syndrome in Germany. *Vet Rec* **141**, 496-497 (1997).
491. Schwartz, M. Harnessing the immune system for neuroprotection: therapeutic vaccines for acute and chronic neurodegenerative disorders. *Cell Mol. Neurobiol.* **21**, 617-627 (2001).
492. Seddon, H. J. Three types of nerve injury. *Brain* **66**, 237-288 (1943).
493. Seiferle, E. Nervensystem. Nickel, R., Schummer, A., and Seiferle, E. 3(IV), 189-250. 1992. Hamburg, Paul Parey Verlag. Lehrbuch der Anatomie der Haustiere.

LITERATURVERZEICHNIS

Ref Type: Serial (Book, Monograph)

494. Selby, R. *et al.* Liver transplantation for type IV glycogen storage disease. *N Engl. J Med* **324**, 39-42 (1991).
495. Sendtner, M. Molecular mechanisms in spinal muscular atrophy: models and perspectives. *Curr. Opin. Neurol* **14**, 629-634 (2001).
496. Seppalainen, A. M. & Linnoila, I. Electrophysiological studies on rabbits in long-term exposure to carbon disulfide. *Scand J Work Environ. Health* **1**, 178-183 (1975).
497. Sepulveda, C., Marlin, A., Yoshida, T. & Ullrich, A. Palliative Care: the World Health Organization's global perspective. *J Pain Symptom. Manage.* **24**, 91-96 (2002).
498. Servidei, S. *et al.* Severe cardiopathy in branching enzyme deficiency. *J Pediatr.* **111**, 51-56 (1987).
499. Shapiro, L., Doyle, J. P., Hensley, P., Colman, D. R. & Hendrickson, W. A. Crystal structure of the extracellular domain from P0, the major structural protein of peripheral nerve myelin. *Neuron* **17**, 435-449 (1996).
500. Sharp, N. J. Factors relating to the etiology and pathogenesis of feline and equine dysautonomia. *Journal of Small Animal Practice* **28**, 397-403 (1987).
501. Sharp, N. J., Nash, A. S. & Griffiths, I. R. Feline dysautonomia (the Key-Gaskell syndrome): a clinical and pathological study of forty cases. *Journal of Small Animal Practice* **25**, 599-615 (1984).
502. Shatzky, S. *et al.* Congenital insensitivity to pain with anhidrosis (CIPA) in Israeli-Bedouins: genetic heterogeneity, novel mutations in the TRKA/NGF receptor gene, clinical findings, and results of nerve conduction studies. *Am J Med Genet.* **92**, 353-360 (2000).
503. Shaw, G. Y., Szewczyk, M. A., Searle, J. & Woodroof, J. Autologous fat injection into the vocal folds: technical considerations and long-term follow-up. *Laryngoscope* **107**, 177-186 (1997).
504. Shell, L. G., Jortner, B. S. & Leib, M. S. Familial motor neuron disease in Rottweiler dogs: neuropathologic studies. *Vet. Pathol.* **24**, 135-139 (1987).
505. Shell, L. G., Jortner, B. S. & Leib, M. S. Spinal muscular atrophy in two Rottweiler littermates. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **190**, 878-880 (1987).
506. Shelton, G. D. *et al.* Adult-onset motor neuron disease in three cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **212**, 1271-1275 (1998).
507. Shelton, G. D. *et al.* Inherited polyneuropathy in Leonberger dogs: a mixed or intermediate form of Charcot-Marie-Tooth disease? *Muscle Nerve* **27**, 471-477 (2003).
508. Shin, Y. S. *et al.* Branching enzyme in erythrocytes. Detection of type IV glycogenosis homozygotes and heterozygotes. *J Inherit. Metab Dis* **11 Suppl 2**, 252-

LITERATURVERZEICHNIS

- 254 (1988).
509. Siddique, N., Sufit, R. & Siddique, T. *Textbook of clinical neurology*. Goetz, c., Pappert, E. & Schmitt, B. (eds.), pp. 695-717 (WB Saunders co., Philadelphia,2000).
510. Siddique, T. *et al.* Linkage of a gene causing familial amyotrophic lateral sclerosis to chromosome 21 and evidence of genetic-locus heterogeneity. *N. Engl. J. Med.* **324**, 1381-1384 (1991).
511. Sigurdson, C. J., Basaraba, R. J., Mazzaferro, E. M. & Gould, D. H. Globoid cell-like leukodystrophy in a domestic longhaired cat. *Vet Pathol.* **39**, 494-496 (2002).
512. Simonaro, C. M., Desnick, R. J., McGovern, M. M., Wasserstein, M. P. & Schuchman, E. H. The demographics and distribution of type B Niemann-Pick disease: novel mutations lead to new genotype/phenotype correlations. *Am J Hum. Genet.* **71**, 1413-1419 (2002).
513. Simonaro, C. M. *et al.* Imprinting at the SMPD1 locus: implications for acid sphingomyelinase-deficient Niemann-Pick disease. *Am J Hum. Genet.* **78**, 865-870 (2006).
514. Sittel, C., Wassermann, K., Mathen, F. & Eckel, H. E. [Unilateral and bilateral recurrence of inferior laryngeal nerve paralysis]. *Pneumologie* **55**, 568-578 (2001).
515. Skelly, B. J., Sargan, D. R., Herrtage, M. E. & Winchester, B. G. The molecular defect underlying canine fucosidosis. *J Med Genet.* **33**, 284-288 (1996).
516. Skelly, B. J. *et al.* Genomic screening for fucosidosis in English Springer Spaniels. *Am J Vet Res* **60**, 726-729 (1999).
517. Smanik, E. J. *et al.* Orthotopic liver transplantation in two adults with Niemann-Pick and Gaucher's diseases: implications for the treatment of inherited metabolic disease. *Hepatology* **17**, 42-49 (1993).
518. Smith, M. O., Wenger, D. A., Hill, S. L. & Matthews, J. Fucosidosis in a family of American-bred English Springer Spaniels. *J Am Vet Med Assoc.* **209**, 2088-2090 (1996).
519. Snoeck, R., Andrei, G. & De, C. E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. *Drugs* **57**, 187-206 (1999).
520. Snyder, S. P., Kingston, R. S. & Wenger, D. A. Niemann-Pick disease. Sphingomyelinosis of Siamese cats. *Am J Pathol.* **108**, 252-254 (1982).
521. Spencer, P. S. & Schaumburg, H. H. Ultrastructural studies of the dying-back process. III. The evolution of experimental peripheral giant axonal degeneration. *J Neuropathol. Exp. Neurol* **36**, 276-299 (1977).
522. Spencer, P. S., Schaumburg, H. H., Raleigh, R. L. & Terhaar, C. J. Nervous system degeneration produced by the industrial solvent methyl n-butyl ketone. *Arch Neurol* **32**, 219-222 (1975).

LITERATURVERZEICHNIS

523. Sponenberg, D. P. & deLahunta, A. Hereditary hypertrophic neuropathy in Tibetan Mastiff dogs. *J Hered.* **72**, 287 (1981).
524. Srenk, P., Flühmann, G., Muhle, A., Bergamasca, L. & Jaggy, A. *Atlas und Lehrbuch der Kleintierneurologie*. Jaggy, A. (ed.), pp. 153-167 (Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.KG, Hannover,2005).
525. Starzl, T. E. *et al.* Chimerism after liver transplantation for type IV glycogen storage disease and type 1 Gaucher's disease. *N Engl. J Med* **328**, 745-749 (1993).
526. Steinert, P. M., Idler, W. W. & Goldman, R. D. Intermediate filaments of baby hamster kidney (BHK-21) cells and bovine epidermal keratinocytes have similar ultrastructures and subunit domain structures. *Proc. Natl. Acad Sci U. S. A* **77**, 4534-4538 (1980).
527. Steiss, J. E. & Marshall, A. E. Electromyographic evaluation of conduction time and velocity of the recurrent laryngeal nerves of clinically normal dogs. *Am J Vet Res* **49**, 1533-1536 (1988).
528. Steiss, J. E., Pook, H. A., Clark, E. G. & Braund, K. G. Sensory neuronopathy in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* **190**, 205-208 (1987).
529. Stickle, R., Sparschu, G., Love, N. & Walshaw, R. Radiographic evaluation of esophageal function in Chinese Shar Pei pups. *J Am Vet Med Assoc.* **201**, 81-84 (1992).
530. Stockard, C. R. An hereditary lethal factor for localized motor and preganglionic neurons with a resulting paralysis in the dog. *Am J Anat* **59**, 1-53 (1936).
531. Street, V. A. *et al.* Mutation of a putative protein degradation gene LITAF/SIMPLE in Charcot-Marie-Tooth disease 1C. *Neurology* **60**, 22-26 (2003).
532. Summers, B. A., Cummings, J. F. & De Lahunta, A. *Veterinary Neuropathology*. Duncan, L. (ed.), pp. 402-481 (Mosby-Year Book, Inc., St.Louis,1995).
533. Sumner, C. J. *et al.* Valproic acid increases SMN levels in spinal muscular atrophy patient cells. *Ann Neurol* **54**, 647-654 (2003).
534. Suzuki, K. Globoid cell leukodystrophy (Krabbe's disease): update. *J Child Neurol* **18**, 595-603 (2003).
535. Suzuki, Y. *et al.* Studies in globoid leukodystrophy: enzymatic and lipid findings in the canine form. *Exp. Neurol* **29**, 65-75 (1970).
536. Suzuki, Y., Miyatake, T., Fletcher, T. F. & Suzuki, K. Glycosphingolipid beta-galactosidases. 3. Canine form of globoid cell leukodystrophy; comparison with the human disease. *J Biol. Chem.* **249**, 2109-2112 (1974).
537. Svennerholm, L., Vanier, M. T. & Mansson, J. E. Krabbe disease: a galactosylsphingosine (psychosine) lipidosis. *J Lipid Res* **21**, 53-64 (1980).
538. Swanson, A. G. Congenital insensitivity to pain with anhydrosis. A unique syndrome in two male siblings. *Arch Neurol* **8**, 299-306 (1963).

LITERATURVERZEICHNIS

539. Swanson, A. G., Buchan, G. C. & Alvord, E. C., Jr. Anatomic changes in congenital insensitivity to pain. Absence of small primary sensory neurons in ganglia, roots, and Lissauer's tract. *Arch Neurol* **12**, 12-18 (1965).
540. Swash, M. & Leigh, N. Criteria for diagnosis of familial amyotrophic lateral sclerosis. European FALS Collaborative Group. *Neuromuscul. Disord.* **2**, 7-9 (1992).
541. Tachi, N., Kozuka, N., Ohya, K., Chiba, S. & Naganuma, M. MRI of peripheral nerves and pathology of sural nerves in hereditary motor and sensory neuropathy type III. *Neuroradiology* **37**, 496-499 (1995).
542. Taketomi, T. & Nishimura, K. Physiological activity of psychosine. *Jpn J Exp. Med* **34**, 255-265 (1964).
543. Talbot, K. & Davies, K. E. Spinal muscular atrophy. *Semin. Neurol* **21**, 189-197 (2001).
544. Tandan, R. *et al.* Childhood giant axonal neuropathy. Case report and review of the literature. *J Neurol Sci* **82**, 205-228 (1987).
545. Taylor, R., Farrow, B. & Healy, P. Canine fucosidosis: clinical findings. *Journal of Small Animal Practice* **28**, 291-300 (1987).
546. Taylor, R. M., Farrow, B. R. & Stewart, G. J. Amelioration of clinical disease following bone marrow transplantation in fucosidase-deficient dogs. *Am J Med Genet.* **42**, 628-632 (1992).
547. Taylor, R. M., Farrow, B. R., Stewart, G. J., Healy, P. J. & Tiver, K. Lysosomal enzyme replacement in neural tissue by allogeneic bone marrow transplantation following total lymphoid irradiation in canine fucosidosis. *Transplant. Proc.* **19**, 2730-2734 (1987).
548. Taylor, R. M., Martin, I. C. & Farrow, B. R. Reproductive abnormalities in canine fucosidosis. *J Comp Pathol.* **100**, 369-380 (1989).
549. Terry, R. D., Sperry, W. M. & Brodoff, B. Adult lipodosis resembling Niemann-Pick's disease. *Am J Pathol.* **30**, 263-285 (1954).
550. Thermann, M., Feltkamp, M., Elies, W. & Windhorst, T. [Recurrent laryngeal nerve paralysis after thyroid gland operations. Etiology and consequences]. *Chirurg* **69**, 951-956 (1998).
551. Thon, V. J., Khalil, M. & Cannon, J. F. Isolation of human glycogen branching enzyme cDNAs by screening complementation in yeast. *J Biol. Chem.* **268**, 7509-7513 (1993).
552. Thumfart, W. F. From larynx to vocal ability. New electro-physiological data. *Acta Otolaryngol* **105**, 425-431 (1988).
553. Tooth, H. H. The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy. 1886. London, HK Lewis and co.
Ref Type: Report

LITERATURVERZEICHNIS

554. Towfighi, J. Congenital hypomyelination neuropathy: glial bundles in cranial and spinal nerve roots. *Ann Neurol* **10**, 570-573 (1981).
555. Treiber-Held, S. *et al.* Giant axonal neuropathy: a generalized disorder of intermediate filaments with longitudinal grooves in the hair. *Neuropediatrics* **25**, 89-93 (1994).
556. Troost, J., Straks, W. & Willemsse, J. Fucosidosis. II. Ultrastructure. *Neuropadiatrie*. **8**, 163-171 (1977).
557. Troyer, D., Leipold, H. W., Cash, W. & Vestweber, J. Upper motor neurone and descending tract pathology in bovine spinal muscular atrophy. *J. Comp Pathol.* **107**, 305-317 (1992).
558. Tucker, H. M. Long-term results of nerve-muscle pedicle reinnervation for laryngeal paralysis. *Ann Otol. Rhinol. Laryngol.* **98**, 674-676 (1989).
559. Tzeng, A. C. *et al.* A study of thyrotropin-releasing hormone for the treatment of spinal muscular atrophy: a preliminary report. *Am J Phys Med Rehabil* **79**, 435-440 (2000).
560. Ubbink, G. J., Knol, B. W. & Bouw, J. The relationship between homozygosity and the occurrence of specific diseases in Bouvier Belge des Flandres dogs in The Netherlands. *Vet Q.* **14**, 137-140 (1992).
561. Upadhyaya, M. *et al.* Charcot-Marie-tooth disease 1A (CMT1A) associated with a maternal duplication of chromosome 17p11.2-->12. *Hum. Genet.* **91**, 392-394 (1993).
562. Vallat, J. M., Gil, R., Leboutet, M. J., Hugon, J. & Moulies, D. Congenital hypo- and hypermyelination neuropathy. Two cases. *Acta Neuropathol. (Berl)* **74**, 197-201 (1987).
563. van Nes, J. J. Electrophysiological evidence of sensory nerve dysfunction in 10 dogs with acral lick dermatitis. *J Am Anim Hosp. Assoc.* **22**, 157-160 (1986).
564. Van, H. F. & Hers, H. G. Mucopolysaccharidosis by absence of alpha-fucosidase. *Lancet* **1**, 1198 (1968).
565. Vance, J. M. *et al.* Localization of Charcot-Marie-Tooth disease type 1a (CMT1A) to chromosome 17p11.2. *Genomics* **9**, 623-628 (1991).
566. Vandeveld, M., Greene, C. E. & Hoff, E. J. Lower motor neuron disease with accumulation of neurofilaments in a cat. *Vet. Pathol.* **13**, 428-435 (1976).
567. Vandeveld, M., Jaggy, A. & Lang, J. *Veterinärmedizinische Neurologie.*, pp. 106-126 (Paul Parey Verlag, Berlin, 2001).
568. Vanier, M. T. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenat. Diagn.* **22**, 630-632 (2002).
569. Vanier, M. T., Boue, J. & Dumez, Y. Niemann-Pick disease type B: first-trimester prenatal diagnosis on chorionic villi and biochemical study of a foetus at 12 weeks

LITERATURVERZEICHNIS

- of development. *Clin Genet.* **28**, 348-354 (1985).
570. Vanier, M. T. *et al.* Biochemical studies in Niemann-Pick disease. III. In vitro and in vivo assays of sphingomyelin degradation in cultured skin fibroblasts and amniotic fluid cells for the diagnosis of the various forms of the disease. *Clin Genet.* **27**, 20-32 (1985).
571. Vanier, M. T. & Svennerholm, L. Chemical pathology of Krabbe's disease. III. Ceramide-hexosides and gangliosides of brain. *Acta Paediatr. Scand* **64**, 641-648 (1975).
572. Veeramachaneni, D. N., Smith, M. O. & Ellinwood, N. M. Deficiency of fucosidase results in acrosomal dysgenesis and impaired sperm maturation. *J Androl* **19**, 444-449 (1998).
573. Vellodi, A. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for fucosidosis. *Bone Marrow Transplant.* **15**, 153-158 (1995).
574. Venker-van Haagen, A. J. [Laryngeal paralysis in Bouviers Belge des Flandres and breeding advice to prevent this condition (author's transl)]. *Tijdschr. Diergeneeskd.* **107**, 21-22 (1982).
575. Venker-van Haagen, A. J. Diseases of the larynx. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* **22**, 1155-1172 (1992).
576. Venker-van Haagen, A. J., Bouw, J. & Hartmann, W. Hereditary transmission of laryngeal paralysis in Bouviers. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.* **17**, 75-76 (1981).
577. Venker-van Haagen, A. J., Hartman, W., Goedegebuure, A. & Wentink, G. J. The source of normal motor unit potentials in supposedly denervated laryngeal muscles of dogs. *Zentralbl. Veterinarmed. A* **25**, 751-761 (1978).
578. Venker-van Haagen, A. J., Hartmann, W. & Goedegebuure, S. A. Spontaneous laryngeal paralysis in young Bouviers. *J. Am. Anim Hosp. Assoc.* **14**, 714-720 (1978).
579. Verpoorten, N., De, J. P. & Timmerman, V. Disease mechanisms in hereditary sensory and autonomic neuropathies. *Neurobiol. Dis* **21**, 247-255 (2006).
580. Vicini, D. S., Wheaton, L. G., Zachary, J. F. & Parker, A. J. Peripheral nerve biopsy for diagnosis of globoid cell leukodystrophy in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* **192**, 1087-1090 (1988).
581. Victor, S. *et al.* Niemann-Pick disease: sixteen-year follow-up of allogeneic bone marrow transplantation in a type B variant. *J Inherit. Metab Dis* **26**, 775-785 (2003).
582. Victoria, T., Rafi, M. A. & Wenger, D. A. Cloning of the canine GALC cDNA and identification of the mutation causing globoid cell leukodystrophy in West Highland White and Cairn terriers. *Genomics* **33**, 457-462 (1996).
583. Walter, M. C. *et al.* Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology* **54**, 1848-1850 (2000).

LITERATURVERZEICHNIS

584. Warner, L. E., Garcia, C. A. & Lupski, J. R. Hereditary peripheral neuropathies: clinical forms, genetics, and molecular mechanisms. *Annu. Rev Med* **50**, 263-275 (1999).
585. Warner, L. E. *et al.* Clinical phenotypes of different MPZ (P0) mutations may include Charcot-Marie-Tooth type 1B, Dejerine-Sottas, and congenital hypomyelination. *Neuron* **17**, 451-460 (1996).
586. Warner, L. E. *et al.* Mutations in the early growth response 2 (EGR2) gene are associated with hereditary myelinopathies. *Nat. Genet.* **18**, 382-384 (1998).
587. Wassermann, K. & Eckel, H. E. [Stenoses of the upper airways. Lung function, local resistance and load compensation. A review]. *HNO* **47**, 947-956 (1999).
588. Wassermann, K. *et al.* Measuring in situ central airway resistance in patients with laryngotracheal stenosis. *Laryngoscope* **109**, 1516-1520 (1999).
589. Welch, J. A. Peripheral nerve injury. *Semin. Vet. Med. Surg. (Small Anim)* **11**, 273-284 (1996).
590. Wells, A. L. *et al.* Use of percutaneous ethanol injection for treatment of bilateral hyperplastic thyroid nodules in cats. *J Am Vet Med Assoc.* **218**, 1293-1297 (2001).
591. Wenger, D. A., Sattler, M., Kudoh, T., Snyder, S. P. & Kingston, R. S. Niemann-Pick disease: a genetic model in Siamese cats. *Science* **208**, 1471-1473 (1980).
592. Wenger, D. A., Suzuki, K. & Suzuki, Y. *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. Scriver, CR., Beaudet, AL. & Sly, WS. (eds.), pp. 3669-3694 (Mc Graw-Hill, New York, 2001).
593. Wenger, D. A. *et al.* Globoid cell leukodystrophy in cairn and West Highland white terriers. *J Hered.* **90**, 138-142 (1999).
594. Wheeler, S. J. Sensory neuropathie in a border collie puppy. *J. Small Anim Pract.* **28**, 281-289 (1987).
595. White, R. A. Laryngeal paralysis: surgical solutions. *Vet Q.* **20 Suppl 1**, S4-S6 (1998).
596. White, R. A., Littlewood, J. D., Herrtage, M. E. & Clarke, D. D. Outcome of surgery for laryngeal paralysis in four cats. *Vet Rec* **118**, 103-104 (1986).
597. Wiedemann, H. R. *et al.* [An infantile-juvenile, subchronically progressive lipoidosis of the sphingomyelinoses (Niemann-Pick) form--a new type? Clinical, pathohistological, electron microscopic and biochemical studies]. *Z Kinderheilkd.* **112**, 187-225 (1972).
598. Wiestler, O. D., Vajtai, I. & Wolf, H. K. *Amyotrophe Lateralsklerose*. Dengler, R., Zierz, S. & Jerusalem, F. (eds.), pp. 25-27 (Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994).
599. Willard, M. D. *Innere Medizin der Kleintiere*. Nelson, R. W. & Couto, C. G. (eds.), pp. 367-502 (Elsevier, Urban & Fischer, München, Jena, 2006).

LITERATURVERZEICHNIS

600. Willems, P. J. *et al.* Fucosidosis revisited: a review of 77 patients. *Am J Med Genet.* **38**, 111-131 (1991).
601. Willems, P. J., Seo, H. C., Coucke, P., Tonlorenzi, R. & O'Brien, J. S. Spectrum of mutations in fucosidosis. *Eur J Hum. Genet.* **7**, 60-67 (1999).
602. Wise, L. A. & Lappin, M. R. A syndrome resembling feline dysautonomia (Key-Gaskell syndrome) in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* **198**, 2103-2106 (1991).
603. Wise, L. A. & Lappin, M. R. Canine dysautonomia. *Semin. Vet Med Surg (Small Anim)* **5**, 72-74 (1990).
604. Wong, P. C., Rothstein, J. D. & Price, D. L. The genetic and molecular mechanisms of motor neuron disease. *Curr. Opin. Neurobiol.* **8**, 791-799 (1998).
605. Wouda, W., Vandeveld, M., Oettli, P., van Nes, J. J. & Hoerlein, B. F. Sensory neuronopathy in dogs: a study of four cases. *J. Comp Pathol.* **93**, 437-450 (1983).
606. Wright, J. A. Ultrastructural findings in idiopathic facial paralysis in the dog. *J Comp Pathol.* **98**, 111-115 (1988).
607. Yamagami, T., Umeda, M., Kamiya, S. & Sugiyama, K. Neurovisceral sphingomyelinosis in a Siamese cat. *Acta Neuropathol. (Berl)* **79**, 330-332 (1989).
608. Yang, Y., Allen, E., Ding, J. & Wang, W. Giant axonal neuropathy. *Cell Mol. Life Sci* **64**, 601-609 (2007).
609. Yeager, A. M., Brennan, S., Tiffany, C., Moser, H. W. & Santos, G. W. Prolonged survival and remyelination after hematopoietic cell transplantation in the twitcher mouse. *Science* **225**, 1052-1054 (1984).
610. Yuan, Y., Bergmann, M., Gerfelmeyer, G. & Kuchelmeister, K. [Giant axonal neuropathy. A case report]. *Pathologie* **17**, 213-218 (1996).
611. Yudell, A., Dyck, P. J. & Lambert, E. H. A kinship with the Roussy-Levy syndrome. *Arch Neurol* **13**, 432-440 (1965).
612. Yunis, E. J. & Lee, R. E. Tubules of globoid leukodystrophy: a right-handed helix. *Science* **169**, 64-66 (1970).
613. Zaki, F. A. & Kay, W. J. Globoid cell leukodystrophy in a miniature poodle. *J Am Vet Med Assoc.* **163**, 248-250 (1973).
614. Zellweger, H., Mueller, S., Ionasescu, V., Schochet, S. S. & McCormick, W. F. Glycogenosis. IV. A new cause of infantile hypotonia. *J Pediatr.* **80**, 842-844 (1972).
615. Zerres, K. & Rudnik-Schoneborn, S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* **52**, 518-523 (1995).