

Leptospirose des Hundes: alte Krankheit neu entdeckt

in Hartmann

Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München

Leptospirose ist eine weltweit verbreitete, bei zahlreichen Säugetierspezies, einschließlich des Menschen, vorkommende ausgelöste Zoonose. Die Krankheit wird verursacht durch den bakteriellen Erreger *Leptospira*, dem viele verschiedene Serovare angehören. Beim Hund kommen am häufigsten die Serovare *grippityphosa*, *bratislava*, *bataviae*, *saxkoebing*, *sejroe*, *pomona* und heute selten auch *icterohämorrhagiae* und *canicola* vor. Katzen können infiziert werden, erkranken aber wesentlich seltener als Hunde.

Pathogenese

Die Infektion erfolgt über Ausscheidungen, insbesondere infektiösen Urin, sowie über Fleisch, Futtertiere, Bisse, beim Deckakt und diaplazentar. Der Erreger durchwandert die Schleimhaut, gelangt in die Blutbahn und vermehrt sich dort sehr rasch. Sofern bereits eine Immunität (frühere Infektion, Impfung) vorhanden ist, erfolgt eine rasche Antikörpervermehrung und eine Eliminierung des Erregers. Ist dies nicht der Fall, werden während der Bakteriämie Organe befallen, vor allem Nieren und Leber. In der Niere siedeln sich die Leptospiren in den Tubulusepithelien an. Dort können sie lange Zeit persistieren, auch bei Anwesenheit von Antikörpern im Blut. Von hier aus erfolgt die Ausscheidung mit dem Urin. Gelegentlich werden Meningitiden beobachtet. In letzter Zeit werden oft Verlaufsformen mit einer Beteiligung der Lunge beschrieben. Die Pathogenese dieser Lungenveränderungen ist noch nicht ganz geklärt; möglicherweise handelt es sich um Blutungen durch disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) oder Endothelschädigungen.

Klinische Symptome

Der Verlauf der Krankheit ist abhängig vom Alter und Immunstatus des infizierten Tieres. Infektionen mit Leptospiren können, unabhängig vom verursachenden Serovar, zu ähnlichen klinischen Symptomen führen. Die Besiedelung der Niere führt zu akuter Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit verminderter glomerulärer Filtrationsrate durch die Schwellung der Niere und die daraus resultierende schlechtere Durchblutung. Die fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion führt schließlich zu Oligurie und Anurie. Bei manchen Hunden, die eine akute Infektion überleben, kann die Nierenfunktion innerhalb einiger Wochen wieder vollständig hergestellt werden, oder aber sie entwickeln ein chronisches Nierenversagen. Die Prognose hängt weitestgehend vom Erhalt der Nierenfunktion ab. Eine Besiedelung der Niere tritt bei fast allen infizierten Tieren auf und der Erreger persistiert in der Regel in den Tubulusepithelzellen. Dadurch kann er auch nach der Genesung über Monate und Jahre hinweg über die Nieren ausgeschieden werden **kann**. Ein weiteres wichtiges Organ, das während der Leptospiämie geschädigt wird, ist die Leber. Schwere Leberdysfunktionen können aufgrund zellulärer Schäden (vermutlich durch Toxine) ohne größere histologische Veränderungen einhergehen. Daneben treten Endothelschäden mit Ödembildung und DIC auf, die auch zu Blutungen führen können. Wahrscheinlich ist die Ursache hierfür vor allem, dass Lipopolysaccharide der Leptospiren die Adhärenz der Neutrophilen und die Thrombozytenaktivierung stimulieren. Während der akuten Phase der Infektion können auch andere Organsysteme geschädigt werden. Bei Beteiligung der Lunge zeigen die Hunde vor allem Dyspnoe und Polypnoe. Wenn die Leptospiren ins ZNS gelangen, kommt es zu einer Meningitis; allerdings tritt diese nicht so häufig wie beim Menschen auf. Sowohl bei natürlichen als auch bei experimentellen Infektionen tritt manchmal eine Uveitis auf. Aborte und Unfruchtbarkeit durch transplazentare Übertragung von Leptospiren des Serovars *bataviae* sind beschrieben.

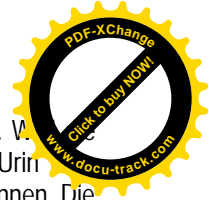


Diagnose

Die häufigsten Laborveränderungen sind Leukozytose (Neutrophilie mit Linksverschiebung), Thrombozytopenie, Azotämie, Elektrolytverschiebungen, Hyperbilirubinämie und hohe Leberenzymaktivitäten. Bei schwer erkrankten Tieren können die Gerinnungszeiten verlängert sein. Bei der Untersuchung des Urins treten Bilirubinurie, manchmal Glukosurie und Proteinurie auf; im Urinsediment sind granuliert Zylinder, Leukozyten und Erythrozyten zu finden.

Eine eindeutige Diagnose einer Leptospirose ist wichtig, da Tiere als Reservoir dienen und so ein potentielles Zoonoserisiko darstellen. Die Diagnose kann mittels verschiedener Techniken gestellt werden. Die am häufigsten verwendete Methode ist die Untersuchung auf Antikörper mit dem Mikroagglutinationstest (MAT), es gibt aber auch andere Methoden, um Antikörper zu messen, wie Immunfluoreszenztests (IFA) oder ELISA. Die Antikörper-Persistenz und die hohe Prävalenz subklinischer Infektionen stellen bei der Interpretation der Antikörpertests ein Problem dar. Außerdem werden durch Impfungen gegen Leptospirose auch Antikörper produziert. Daher lässt das bloße Vorhandensein von Antikörpern nicht unbedingt auf das Vorliegen der Krankheit schließen. Jedoch muss ein hoher MAT-Titer eines Serovars, gegen das nicht geimpft wird, und keine (oder nur niedrige) Titer gegen Impf-Serovare, verbunden mit entsprechenden klinischen Symptomen, als starker Hinweis für eine aktive Infektion erachtet werden. Weil in der ersten Krankheitswoche der Antikörpertest, vor allem bei jungen Hunden (unter sechs Monate), oftmals negativ verläuft, sollte, in Abstand von ein bis zwei Wochen, eine zweite Serumprobe untersucht werden. MAT-Titer werden nach ungefähr einer Woche positiv, erreichen ihren Höhepunkt nach drei bis vier Wochen und bleiben dann für Monate positiv, sowohl nach natürlicher Infektion als auch nach einer Impfung. Ein Vorteil des MAT ist seine Serovarspezifität, allerdings kann der MAT nur einen Hinweis auf das beteiligte Serovar geben; eine genaue Differenzierung ist wegen Kreuzreaktivität nicht möglich. Neben dem weit verbreiteten MAT kann ein kombinierter IgM/IgG-ELISA oder -IFA zur Messung von Antikörpern gegen Leptospiren verwendet werden. IgM-Antikörper steigen innerhalb der ersten Woche der Infektion an (vor dem MAT-Titer) und erreichen ihren Höhepunkt nach zwei Wochen. Danach fallen sie wieder ab. IgG-Antikörper-Tests werden nach zwei bis drei Wochen positiv und bleiben monatelang bestehen, mit dem Titermaximum nach einem Monat. Kombinierte IgM/IgG-Tests sind daher, wenn nur eine Probe untersucht wird, besser geeignet, um natürliche Infektionen von Impf-induzierten Antikörpern zu unterscheiden, als der MAT.

Der direkte Erregernachweis kann mit verschiedenen Techniken geführt werden, zum Beispiel können Leptospiren mittels Dunkelfeldmikroskopie in frischem Urin oder in Gewebeschnitten oder luftgetrockneten Ausstrichen im Lichtmikroskop sichtbar gemacht werden, die Erreger können kultiviert werden oder ihre DNA in der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) nachgewiesen werden. Alle direkten Methoden sind jedoch nur im Falle eines positiven Ergebnisses beweisend, ein negativer Test kann die Anwesenheit des infektiösen Agens nie ausschließen. Der Nachweis von Leptospiren im Urin mittels Dunkelfeldmikroskopie ist häufig nicht erfolgreich, und sowohl einem positiven als auch einem negativem Ergebnis sollte immer eine Erregerkultivierung oder ein Antikörpertest folgen. Manchmal kann man im Lichtmikroskop Leptospiren in Gewebeschnitten oder auf luftgetrockneten Ausstrichen mit Giemsa-Färbung oder Silberimpregnierung sehen. Zwar wäre die Kultur des Erregers aus Blut, Urin oder Cerebrospinalflüssigkeit ein idealer Nachweis, aber Leptospiren sind sehr schwer zu kultivieren und können Wochen und Monate brauchen, um zu wachsen. Urin (per Zystozentese entnommen, um ein Überwachsen der Kultur mit normaler Flora zu verhindern) ist die beste Nährflüssigkeit für die Kultur. Der Urin sollte für den Transport alkalisiert werden (pH-Wert 8 oder höher). Spezielle flüssige, halb feste und feste Nährmedien sollten verwendet werden. In der Kultur (sofern sie erfolgreich verläuft) kann auch das ätiologische Serovar eindeutig differenziert werden.



Mittels PCR kann man Leptospiren in Blut, Liquor, Kammerwasser und Urin nachweisen. Die Konzentration an Leptospiren im Urin am höchsten ist, ist die Testung von Urin am erfolgversprechendsten. Die PCR ist sensitiver als andere Methoden, um Ausscheider zu erkennen. Die PCR wird schon sehr früh im Verlauf der Infektion positiv, allerdings ist sie nach Antibiose oft auch schnell (innerhalb von 24 Stunden) negativ.

Therapie

Etwa die Hälfte der Hunde mit klinisch manifester Leptospirose überleben mit entsprechender Behandlung. Die Prognose ist bei jungen Hunden schlechter. Das Ausmaß des Nierenschadens nach der Therapie ist ausschlaggebend für die Langzeitprognose.

Die symptomatische Behandlung richtet sich nach der Organmanifestation. Essentiell ist eine sofortige antibiotische Therapie, um die Bakteriämie zu beenden. Es gibt zwei antibiotische Behandlungsphasen. Die erste Phase zielt darauf ab, die Vermehrung des Erregers zu unterbinden und möglichst schnell das Risiko tödlicher Komplikationen der Infektion, wie Leber- oder Nierenversagen, zu reduzieren. Hierfür sollte intravenös Ampicillin (22 mg/kg alle 8 Stunden i. v.) oder Amoxicillin (22 mg/kg alle 12 Stunden i. v.), appliziert werden. Diese Medikamente verhindern die Ausscheidung und Übertragung der Erreger binnen 24 Stunden nach Beginn der Therapie. Allerdings schaffen sie es weder, die Erreger aus den Nieren zu eliminieren, noch, den Trägerstatus zu beenden oder eine Dauerausscheidung zu verhindern. Daher muss unter allen Umständen eine zweite Behandlungsphase folgen, um den Trägerstatus zu beenden. Mittel der Wahl hierfür ist Doxycyclin (5 mg/kg alle 12 Stunden p. o. für drei Wochen). Die Behandlung mit Doxycyclin sollte begonnen werden, sobald der Zustand des Tieres die Verabreichung erlaubt. Doxycyclin wird fast ausschließlich oral eingegeben, da die intravenöse Injektion Schock und Erbrechen verursachen kann, und es subkutan verabreicht zu Abszessen führt. Oral wiederum kann es gastrointestinale Nebenwirkungen hervorrufen. Doxycyclin kann unabhängig vom Grad der Nierenfunktionsstörung gegeben werden, es kann allerdings lebertoxisch sein. Die Behandlung mit Doxycyclin sollte also erst begonnen werden, wenn das Tier nicht mehr erbricht und die Leberenzyme im Referenzbereich sind. Bei Tieren, die keine oder nur milde klinische Symptome zeigen, kann Doxycyclin von Anfang an verabreicht werden.

Prophylaxe

Die Erregerausscheidung in Wildtieren-Reservoirs zu kontrollieren, ist unmöglich. Aus diesem Grund ist die Impfung von Hunden notwendig. In Europa werden inaktivierte Impfstoffe gegen eine Infektion mit den Serovaren *icterohaemorrhagiae* und *canicola* verwendet. Diese Strategie hat das Vorkommen von Leptospirose reduziert, allerdings schützt die Vakzine aber nicht vor den Serovaren, die derzeit die meisten Infektionen verursachen. In USA ist ein Impfstoff auf dem Markt, der *grippothyphosa*- und *pomona*-Stämme enthält, entweder als bivalentes oder quadrivalentes Produkt, zusammen mit den anderen beiden Serovaren. Leider ist dieser Impfstoff in Europa noch nicht erhältlich. Da aber nach wie vor (wenn auch selten) Infektionen mit den Serovaren *icterohaemorrhagiae* und *canicola* auftreten, ist die Impfung trotzdem weiterzuempfehlen. Nach einer Grundimmunisierung (zwei Impfungen im Abstand von zwei bis vier Wochen) muss eine jährliche Wiederholungsimpfung durchgeführt werden, da der Schutz der Leptospirose-Impfung wesentlich kürzer anhält als der Schutz gegen Virusinfektionen. Hunde in endemischen Gebieten mit hohem Risiko (z. B. Jagdhunde) sollten eventuell sogar alle sechs Monate geimpft werden.

Bedeutung für den Menschen



Die meisten humanen Leptospirose-Fälle treten in feucht-warmen Gebieten der Erde auf, vor allem in Ländern, die viel mit Wasser zu tun haben, sei es beruflich oder in der Freizeit. Bei manchen Ausbrüchen tritt eine gleichzeitige Ansteckung von Menschen und Hunden auf. Es gibt jedoch auch immer wieder Fälle von Leptospirose bei Tierärzten oder Tiermedizin-Studierenden. Kontakt mit Urin von infizierten Hunden kann die Krankheit hervorrufen, wenn er auf Schleimhäute oder Hautläsionen gelangt. Deswegen sollten beim Umgang mit Urin oder mit Urin-kontaminierten Gegenständen Gummihandschuhe getragen werden. Beim Ausspritzen kontaminierter Zwinger sollten Mundschutz und eine Schutzbrille verwendet werden. Mit Urin kontaminierte Bereiche sollten zuerst mit einem trockenen Papier gereinigt (um den Urin nicht zu verdünnen) und dann erst mit einem Reinigungsmittel gewaschen und mit Desinfektionsmittel behandelt werden. Alle Hunde, bei denen eine Ausscheidung bekannt ist oder vermutet wird, sollten mit Doxycyclin behandelt werden. 24 Stunden nach Beginn der Antibiose werden keine infektiösen Erreger mehr ausgeschieden, der Urin des behandelten Hundes ist also nicht mehr infektiös.

Kontaktadresse

Prof. Dr. Katrin Hartmann, Medizinische Kleintierklinik, Ludwig-Maximilians-Universität München,
hartmann@uni-muenchen.de