

Aus der Tierärztlichen Gemeinschaftspraxis Harsefeld⁽¹⁾, der Tierärztlichen Praxis Dr. Ralf Tobias⁽²⁾, Hannover, der Arbeitsgruppe Diagnostik des Instituts für Pathologie der Tierärztlichen Hochschule Hannover (Leiter: Prof. Dr. J. Pohlenz)⁽³⁾ und der Kleintierpraxis Klaus Vogel⁽⁴⁾, Glauchau

Chronische progressive interstitielle pulmonale Fibrose bei West Highland White Terriern

André MISCHKE⁽¹⁾, Ralf TOBIAS⁽²⁾, Martin PETERS⁽³⁾ und Klaus VOGEL⁽⁴⁾

Zusammenfassung

Chronische progressive interstitielle pulmonale Fibrose bei West Highland White Terriern

Fünf mit chronischem Husten, Tachypnoe und Leistungsinsuffizienz vorgestellte Hunde der Rasse West Highland White Terrier (WHWT) wurden einer klinischen, radiologischen sowie elektro- und echokardiographischen Untersuchung unterzogen. In einem Fall wurde eine Sektion mit pathohistologischer Untersuchung der Lunge durchgeführt. Alle 5 Hunde zeigten übereinstimmend im Röntgenbild Lungenveränderungen, die auf eine interstitielle Fibrose hinwiesen. Bei dem seziierten Hund konnte eine hochgradige chronische interstitielle Lungenfibrose nachgewiesen werden. Aufgrund der bisher in der Literatur dokumentierten wenigen vergleichbaren Fälle und der eigenen Kasuistik scheint eine Rassedisposition bei WHWT für chronische progressive interstitielle pulmonale Fibrosen zu bestehen. Es werden differentialdiagnostische und ätiopathogenetische Aspekte der Erkrankung sowie therapeutische Ansätze im Umgang mit diesen Patienten diskutiert.

Einleitung

In der veterinärmedizinischen Literatur finden sich in den letzten Jahren vereinzelt Hinweise auf eine chronisch progressive interstitielle pulmonale Fibrose in Terrierzuchten (MARTIN, 1998; CORCORAN, 1997; CORCORAN et al., 1999), insbesondere bei West Highland White Terriern (WHWT) (COGAN und CARPENTER, 1989; MANZ et al., 1993; CORCORAN, 1997; CORCORAN et al., 1999). Klinisch ist diesen Hunden ein trockener, in der Regel nicht produktiver Husten gemeinsam. Die Ähnlichkeit der Symptomatik mit der kongestiven Herzinsuffizienz veranlasst den Kliniker zum Einsatz verschiedener herzwirksamer Medikamente, die in diesen Fällen keinen therapeutischen Erfolg zeigen.

Die vorliegende Arbeit analysiert klinische sowie in einem Fall zusätzlich pathomorphologische Lungen-

Summary

Chronic progressive interstitial pulmonary fibrosis in West Highland White Terriers

Five West Highland White Terriers (WHWT) suffering from chronic dry cough, tachypnoe at rest and exercise intolerance were examined clinically, by radiography, electrocardiography and echocardiography. A post mortem examination of one dog was done and the lung was examined pathohistologically. The five dogs showed radiographically changes like in interstitial pulmonary fibrosis. Chronic interstitial pulmonary fibrosis was confirmed in the necropsied dog. On the basis of few reports in the literature and our experiences a breed disposition of WHWT for chronic pulmonary interstitial fibrosis seems likely. Aspects of differential diagnosis and treatment are discussed.

befunde bei fünf in drei tierärztlichen Praxen vorgestellten WHWT.

Anamnese und klinische Befunde

Es handelt sich in den beschriebenen Fällen um fünf, nicht miteinander verwandte WHWT, von denen die beiden jüngsten Tiere in einem Alter von sieben Jahren erkrankten (Tabelle 1). Die Vorberichte umfassten Kurzatmigkeit, chronisch trockenen Husten, Leistungsinsuffizienz, schleichende, progressive Ruhe- und Belastungsdyspnoe, konstant abdominale Atmung, gelegentliche Maulatmung und Zyanose. Unabhängig von den respiratorischen Erscheinungen berichteten die Eigentümer über keine anderen klinischen Probleme. Die Symptome entwickelten sich bei den betroffenen Tieren innerhalb von 4 Wochen bis zu einem Zeitraum von mehreren Monaten progressiv. Die Tiere wurden alle bereits mit dem Verdacht auf das

Tabelle 1: Symptome und ausgewählte klinische Befunde der Patienten (West Highland White Terrier, WHWT)

Patient Alter/Geschl.	Symptomatik	Herzauskultation	Lungenauskultation
WHWT 1 10 Jahre/w	Belastungsinsuffizienz, Husten seit 6 Monaten	keine Herzgeräusche, Intensität gedämpft	Rassel- und Knistergeräusche
WHWT 2 14 Jahre/w	Belastungsinsuffizienz, Husten seit 8 Monaten	keine Herzgeräusche, Intensität gedämpft	Rassel- und Knistergeräusche
WHWT 3 7 Jahre/m	Belastungsinsuffizienz, Husten seit 6 Monaten	keine Herzgeräusche, Intensität gedämpft	Rassel- und Knistergeräusche
WHWT 4 12 Jahre/m	Belastungsinsuffizienz, hochgr. Kurzatmigkeit seit 4 Wochen	keine Herzgeräusche, Intensität gedämpft	Rassel- und Knistergeräusche
WHWT 5 7 Jahre/m	Husten u. Kurzatmigkeit seit mehreren Monaten	keine Herzgeräusche, Intensität gedämpft	Rassel- und Knistergeräusche

Tabelle 2: EKG- und Röntgenbefunde (West Highland White Terrier, WHWT)

Patient	EKG	Röntgen
WHWT 1	keine Abweichungen von der Norm	Kardiomegalie, Buchanan-Index WS 10,5 hochgradige interstitielle Lungenverschattung
WHWT 2	keine Abweichungen von der Norm	Kardiomegalie, Buchanan-Index WS 11,0 geringgradige interstitielle Lungenverschattung
WHWT 3	tiefes S in I, II, III und aVF	Kardiomegalie, Buchanan-Index WS 10,5 hochgradige interstitielle Lungenverschattung
WHWT 4	keine Abweichungen von der Norm	Kardiomegalie, Buchanan-Index WS 11,0 hochgradige interstitielle Lungenverschattung
WHWT 5	keine Abweichungen von der Norm	Kardiomegalie, Buchanan-Index WS 11,0 hochgradige interstitielle Lungenverschattung, Aerobronchopneumogramme

Vorliegen einer kongestiven Herzinsuffizienz mit einem ACE-Hemmer und/oder Herzglykosid (β -Metildigoxin) sowie Furosemid vorbehandelt. Unter dieser Medikation stellte sich allerdings keine Besserung der Symptomatik ein.

Die allgemeine Untersuchung ergab adspektorisch und palpatorisch keine Auffälligkeiten. Der Versuch, palpatorisch die Thoraxkomprimierbarkeit zu evaluieren, erbrachte keine auffälligen Ergebnisse. Auskultatorisch konnten bilateral über allen Lungenbereichen, primär über den dorsokaudalen Lungenflügeln, sehr auffällige endinspiratorische und frühexpiratorische Rassel- und Knistergeräusche festgestellt werden.

Erster und zweiter Herzton konnten sauber getrennt werden. Die Intensität der Herztöne erschien gedämpft.

Spezielle Untersuchung und Diagnose

Die durchgeführten chemisch-analytischen (Vet Test 8008, Firma IDEXX) und hämatologischen (QBC-Auto-reader, Firma IDEXX) Blutuntersuchungen zeigten keine in den einzelnen Fällen übereinstimmenden auffällenden Abweichungen. Eine absolute, wenn auch marginale Polyzythaemie, vermutlich infolge chronischer Hypoxie, konnte bei WHWT 1 und 2 nachgewiesen werden.

Arterielle Blutgasanalysen wurden nicht durchgeführt. Eine venöse Blutgasanalyse bei WHWT 2 zeigte keine von der Norm abweichenden Befunde. Im Blutausschrieb ließen sich keine erythrozytären Frühformen nachweisen.

Radiologisch konnten in allen Fällen hochgradig veränderte Thoraxbilder nachgewiesen werden (Tabelle 2). Die angefertigten Röntgenaufnahmen zeigten im

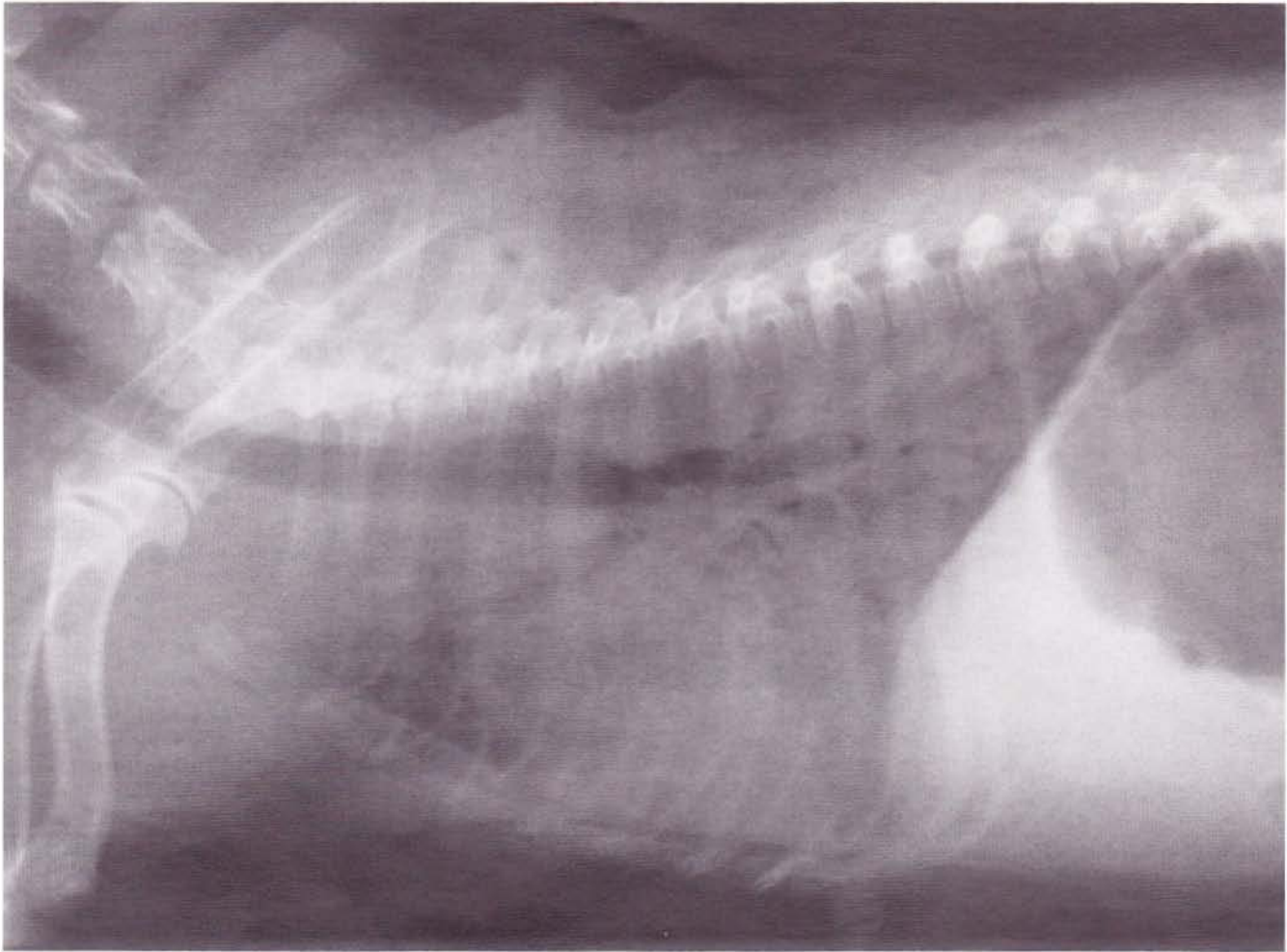


Abb. 1: Röntgenaufnahme des Thorax von WHWT 5 im latero-lateralen Strahlengang. Neben einer Kardiomegalie zeigt sich eine hochgradige interstitielle Verschattung der Lunge mit deutlichen Aerobronchopneumogrammen.

latero-lateralen und dorso-ventralen Strahlengang deutliche interstitielle Lungenzeichnungen unterschiedlicher gradueller Ausprägung (Abb. 1 und 2).

Die Herzgröße wurde entsprechend dem Vertebral Scale System beurteilt (BUCHANAN et al., 1995). In allen Fällen konnte eine eindeutige rechtsseitig orientierte Kardiomegalie (10,50–11,0 Vertebrae thoracicae) nachgewiesen werden.

Bei allen Patienten wurde ein EKG mit den Standardableitungen nach Einthoven (I, II und III) und Goldberger (aVR, aVL und aVF) angefertigt. Alle Hunde zeigten einen normofrequenten Sinusrhythmus. Krankhafte Abweichungen in der Dauer der Strecken, Höhe der Amplituden oder der elektrischen Herzachsen konnten nicht dokumentiert werden. Lediglich bei WHWT 3 konnte eine tiefe S-Amplitude in Abl. II, III und aVF als Zeichen einer Rechtsherzvergrößerung abgelesen werden.

Drei WHWT wurden echokardiographisch untersucht. Die Befunde sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

In allen Fällen zeigte sich ein normotropes und normokontraktilen Myokard des linken Herzens bei grenzwertiger Kammergröße. Bei WHWT 1 lag eine Hypertrophie des rechten Kammermyokards und bei WHWT 4 eine Dilatation des rechten Ventrikels vor. In allen drei Fällen war der Klappenapparat im zweidimensionalen Echo sowie in der Dopplerechokardiographie unauffällig.

Ein Fitmacher ganz besonderer Art



- Aktiviert das Herz
- Erhöht die Vitalität
- Steigert die Leistungsfähigkeit
- Reduziert die Einlagerung von Fetten
- Gleicht den zusätzlichen L-Carnitin-Bedarf bei eiweißarmen Diäten sowie Abmagerungskuren aus

almapharm D-87403 Kempten · Tel. (08 31) 57 47 10

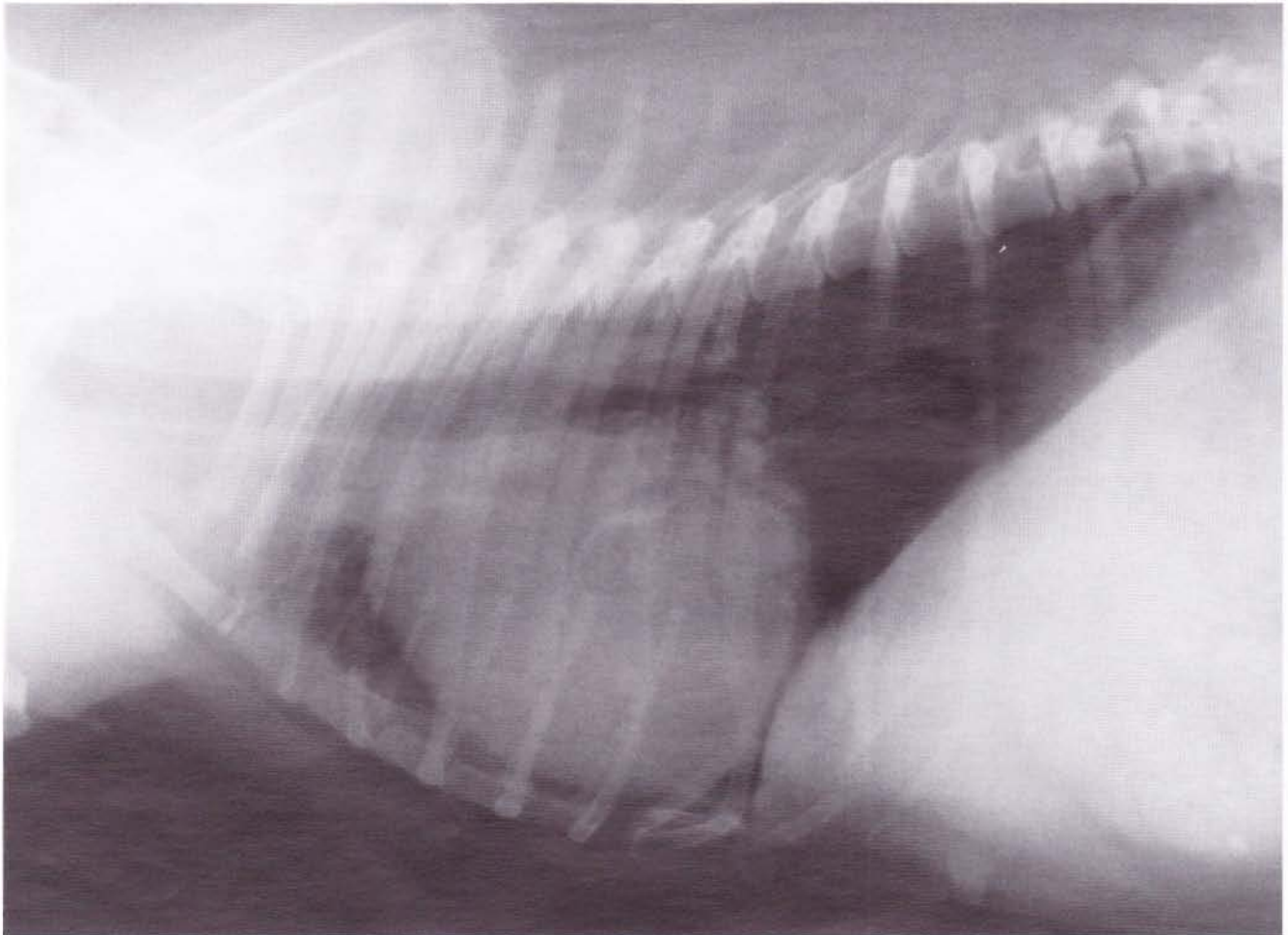


Abb. 2: Röntgenaufnahme des Thorax von WHWT 2 im latero-lateralen Strahlengang. Kardiomegalie und geringgradige Verschattungen des Lungenfeldes.

Die für eine eindeutige Intravitaldiagnostik wünschenswerte Lungenbiopsie wurde in allen vorliegenden Fällen von den Besitzern abgelehnt.

Therapie und weiterer Verlauf

Die Therapie der fünf WHWT bestand einheitlich in der Verabreichung von Prednisolon (Prednisolon 5[®], CP Pharma) in einer Initialdosis von 1 mg/kg KGW 2x tgl. per os. Nach 5 Tagen wurde die Dosis halbiert. Im weiteren Verlauf erfolgte eine graduelle Dosisreduktion auf 1,0–0,5 mg/kg KGW alle 2 Tage. Zusätzlich wurden die Bronchodilatoren Aminophyllin (Aminophyllin[®] Stada) 10 mg/kg KGW 3x tgl. per os bzw. Theophyllin (Uniphyllin 300[®], Retardtabletten, Mundipharma) 10 mg/kg KGW 2x tgl. peroral verabreicht. Die Besitzer wurden darauf hingewiesen, dass eine Gewichtsreduktion zu einer nennenswerten Entlastung des Zwerchfells und der Bronchioli führt.

Bei WHWT 1, WHWT 2 und WHWT 5 wurde die Herzmedikation abgesetzt. Unter den genannten Prednisolon- und Aminophyllindosierungen besserten sich WHWT 1, 2, 3 und 5 zum Teil erheblich. Der Hustenreiz konnte anfangs völlig kontrolliert werden und die

Tabelle 3: Echokardiographische Befunde der Patienten WHWT 1, WHWT 4 und WHWT 5 (Abkürzungen der Herzparameter nach TOBIAS und POULSEN NAUTRUP, 1998):

	WHWT 1	WHWT 4	WHWT 5
LVDd	30,30	32,50	26,00 mm
LVDs	20,50	22,50	16,90 mm
RVDd	16,60	19,50	12,20 mm
LVWd	6,50	8,80	5,80 mm
LVWs	–	–	–
IVSd	7,50	9,00	6,10 mm
IVSs	10,00	10,50	8,50 mm
LAd	19,30	20,50	17,00 mm
LA:AO	1,28	1,14	1,00
FS (%)	32,00	31,00	35,00 %

Atemmechanik normalisierte sich weitestgehend. WHWT 4 musste auf Besitzerwunsch aufgrund zunehmender Verschlechterung des klinischen Befindens bereits eine Woche nach der Erstvorstellung eingeschläfert werden. Die Überlebenszeit von WHWT 1 betrug 18, bei WHWT 2: 24, WHWT 3: 9 Monate; WHWT 5 musste nach 3 Monaten euthanasiert werden.

Ergebnisse der pathomorphologischen Untersuchung von WHWT 4

An WHWT 4 wurde eine vollständige Sektion unter besonderer Berücksichtigung des Atmungsapparates durchgeführt. Die Lunge wies einen schlechten Retraktionszustand auf und war diffus verfestigt. Das histologische Bild variierte je nach Lokalisation. Während insbesondere in den Spitzenlappen noch gut belüftete Areale zu beobachten waren, zeichnete sich das übrige Lungenparenchym durch einen schlechten Belüftungsgrad und eine mittel- bis hochgradige, diffuse interstitielle Fibrose mit erheblich verbreiterten Alveolarsepten aus. Multifokal waren polypöse, sich in das Lumen von respiratorischen Bronchioli und Alveolen knospenartig vorwölbende Proliferationen eines grundsubstanzreichen Bindegewebes mit flachem Epithelbesatz nachweisbar (Abb. 3a und b). Das Alveolarepithel bestand überwiegend aus hochgradig

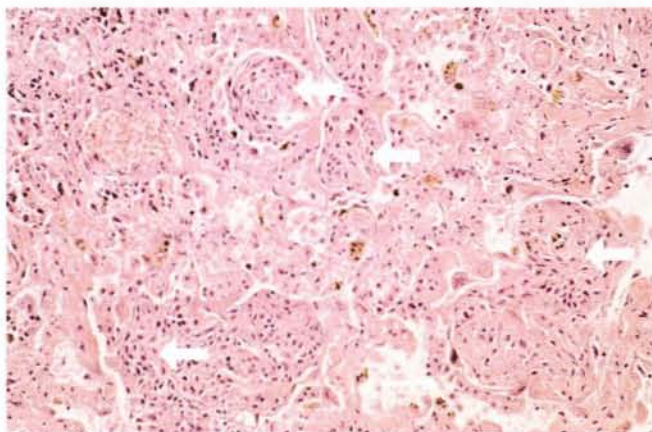


Abb. 3a: Lunge des WHWT 4. Fibrosierende Alveolitis mit knospenartigen mesenchymalen Proliferationen in das Lumen von Alveolen (dicker Pfeil), diffuser interstitieller Fibrose, Proliferation von Typ II-Pneumozyten (dünner Pfeil) und Alveolarhistiozytose. HE-Färbung, Orig.-Vergr. 200x.

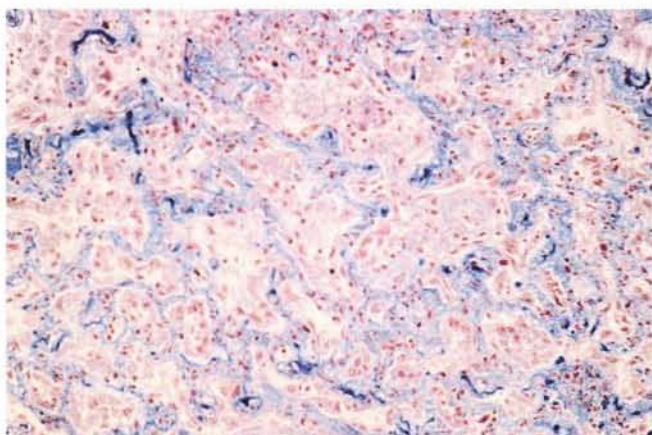


Abb. 3b: Interstitielle Fibrose mit verbreiterten Alveolarsepten, Desquamation von Pneumozyten und Alveolarhistiozytose. Azan-Färbung, Orig.-Vergr. 200x.

proliferierten Typ II-Pneumozyten. Insbesondere in subpleuralen Arealen imponierte eine hochgradige Alveolarhistiozytose mit großen, stark vakuolisierten, bisweilen mehrkernigen Makrophagen. Mittels Turnbullblau-Färbung konnten Eisen II-haltige Herzfehlerzellen nicht dargestellt werden. Multifokal deckten hyaline Membranen das Alveolarepithel ab. In einzelnen Alveolen fanden sich hyaline, PAS-positive, doppellichtbrechende Proteinkoazervate. An der Bronchialschleimhaut zeigten sich geringgradige subepitheliale Infiltrate aus Plasmazellen. Die Bronchialepithelzellen waren zu einem großen Teil in das Lumen der Bronchien abgeschilfert. In den fibrosierten, verbreiterten Interstitien und Alveolarsepten fanden sich perivaskulär akzentuiert geringgradige Infiltrate aus Plasmazellen, Lymphozyten, Histiocyten und wenigen neutrophilen Granulozyten. In einer nach Constantin modifizierten Picosiriusrotfärbung dominierten polarisationsmikroskopisch in den verbreiterten Lungeninterstitien und Alveolarsepten kollagene Fasern des Typs I gegenüber denen des Typs III. Es bestand eine geringgradige Anthrakose. An einzelnen mittelgroßen arteriellen Gefäßen fanden sich fokale Intimapolster. Die Media dieser Gefäße war nicht auffällig verdickt. Die geringgradig vergrößerten Lungenlymphknoten zeigten histologisch eine geringgradige lymphatische Hyperplasie und Sinushistiozytose.

Das Herz besaß aufgrund einer rechtsventrikulären Hypertrophie und Dilatation eine Kugelform. Am übrigen Tierkörper konnten wesentliche, von der Norm abweichende Befunde nicht erhoben werden.

Diskussion

Die chronisch progressive interstitielle Lungenfibrose des älteren Hundes ist eine schon länger bekannte Erkrankung, die bisher in der Literatur kaum Erwähnung findet. Seit Beginn der 90er Jahre häufen sich Hinweise aus den USA (MANZ et al., 1993) und Großbritannien (MARTIN et al., 1998; CORCORAN et al., 1999), dass ältere WHWT überproportional häufig an chronischen interstitiellen Lungenfibrosen leiden.

Offenbar sind aber auch andere Terrierzuchtungen betroffen (COGAN und CARPENTER, 1989; CORCORAN, 1997; MARTIN et al., 1998; CORCORAN et al., 1999). Die aus fünf weiteren Erkrankungsfällen bei WHWT bestehende eigene Kasuistik unterstützt somit die für diese Terrierrasse hypothetisierte Rassen disposition.



Dr. ALDER'S
TIERNÄHRUNG

Das **Komplettsortiment**
Qualitätsprodukte
„Made in Germany“
für Katze und Hund.

Infos?
Rufen Sie
uns an!

Die gute
Alternative,

ohne chem.
Zusätze

Dr. Alder's Tiernahrung GmbH
Otto-Hahn-Straße 3 · D-52525 Heinsberg
Tel. (0 24 52) 2 29 19 · Fax (0 24 52) 2 25 36
internet: <http://www.heimtiernahrung.de>

Alle fünf WHWT zeigten klinisch eine chronische progressive Atemwegserkrankung mit röntgenologisch hochgradiger interstitieller Verschattung der Lungen. Der Verdacht einer Lungenfibrose konnte bei WHWT 4 durch die **pathohistologische Untersuchung** der Lunge bestätigt werden. Bei diesem Hund lag ein fortgeschrittenes Stadium einer interstitiellen Lungenfibrose vor. Wesentliche Befunde waren neben der interstitiellen Fibrose mit nur dezenter interstitieller Entzündungsreaktion eine hochgradige Proliferation der Typ II-Pneumozyten, eine hochgradige Alveolarhistiozytose, der Nachweis hyaliner Membranen und eine fibrosierende Alveolitis. Anhaltspunkte auf eine pathogenetische Ursache der Lungenveränderungen ergaben sich aufgrund der pathohistologischen Befunde nicht. Das Ausmaß und die Chronizität der Lungenfibrose wurde histologisch durch den färberischen Nachweis von überwiegend Kollagenfasern des Typs I in den Alveolarsepten und Interstitien deutlich. Während Kollagen des Typs III (Retikulinfasern) in unveränderten Lungen das Hauptkollagen der Alveolen darstellt, bilden die Lungenfibroblasten im Verlauf einer interstitiellen Fibrose kaum noch Kollagen Typ III, sondern fast ausschließlich Kollagen Typ I (RIEDE und SCHAEFER, 1999). Pathophysiologisch verändert die Fibrosierung des Lungenparenchyms die strukturelle Integrität und Mechanik der Lungenalveolen (Einschränkung der Ausdehnungsfähigkeit) mit nachfolgender Verminderung von funktionstüchtigem Lungengewebe und beeinflusst damit das Perfusions-Ventilationsverhältnis. Die bei WHWT 4 beobachteten Intimapolster an mittleren arteriellen Lungengefäßen sind vermutlich die Folge einer vasorestriktiven pulmonalen Hypertonie. Der erhöhte Widerstand im Lungenkreislauf erklärt schließlich das beobachtete Cor pulmonale.

Aufgrund des Auftretens bei zumeist mittelalten bis älteren Patienten, des progressiven klinischen Verlaufs und den pathohistologischen Lungenbefunden wurden von einigen Autoren Parallelen zwischen der Erkrankung bei WHWT und der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF) des Menschen gesehen (MANZ et al., 1993; CORCORAN, 1997; CORCORAN et al., 1999).

Die klinischen Anzeichen betroffener Personen weisen (WURBS, 1976) auffallende Ähnlichkeit zur Klinik der vorgestellten WHWT auf. Ob die progressive interstitielle pulmonale Fibrose eine eigenständige Erkrankung der WHWT oder nur eine altersbedingte Folge chronischer bronchialer Erkrankungen ist, lässt sich derzeit nicht klären. Von besonderem Interesse könnte auch die Prädisposition der WHWT für die Atopie sein. In einer britischen humanmedizinischen Studie zeigten Patienten mit IPF eine signifikant höhere Sensibilisierung gegenüber häufigen Allergenen (Hausstaubmilben, Gräserpollen). Die Atopie wird in dieser Untersuchung als bedeutender Risikofaktor für die Entstehung einer IPF bezeichnet (MARSH et al., 1994). Die IPF

(auch als kryptogene fibrosierende Alveolitis bzw. interstitielle Pneumonie bezeichnet) wird als chronisch progressive alveoläre Entzündungserscheinung weitgehend unbekannter Ursache definiert (SCHMID-ZUMSTEIN und BERNHEIM, 1988). Das pathomorphologische Bild der idiopathischen interstitiellen Lungenfibrose ist vielgestaltig. In Abhängigkeit vom Grad der entzündlichen Reaktion und der Fibrose werden die Formen der gewöhnlichen interstitiellen Pneumonitis, der desquamativen interstitiellen Pneumonitis und der nicht-spezifischen interstitiellen Pneumonie/Fibrose unterschieden (CHAN-YEUNG und MÜLLER, 1997). Die histopathologischen Befunde bei der IPF des Menschen sind für sich allein genommen nicht charakteristisch (LAMBE, 1997). Charakteristisch ist allerdings der initial überwiegend subpleural gelegene entzündliche, mit Fibrosierung einhergehende Prozess (LAMBE, 1997). Auch bei dem seziierten WHWT 4 variierten die histopathologischen Lungenveränderungen in Abhängigkeit von ihrer Lokalisation und betrafen das Lungenparenchym nicht diffus. Das Endstadium der IPF ist eine Wabenlunge mit „wabenartig“ vergrößerten luftgefüllten Hohlräumen. Dieses Stadium lag bei dem seziierten WHWT 4 nicht vor. Letztlich ist die IPF des Menschen nur eine unter ca. 180 interstitiellen Lungenerkrankungen, von denen die meisten in einer Lungenfibrose enden.

Die **klinische Symptomatik** der vorgestellten WHWT mit chronischem Husten, Tachypnoe und Leistungsinsuffizienz ähnelt der anderer kardialer und respiratorischer Erkrankungen, insbesondere dem durch eine Mitralklappeninsuffizienz ausgelösten kongestiven Herzversagen. So werden der chronische Husten, die Zyanose, die erhöhte Lungendichte und die Kardiomegalie sowohl durch primär kardiale als auch durch respiratorische Erkrankungen ausgelöst. Anhand der klinischen Erscheinungen ist es daher extrem schwierig, die eigentliche Ursache einem Organsystem zuzuordnen (BONAGURA et al., 1989; MILLER et al., 1989; FORD, 1990).

Die **weiterführende Untersuchung** verdächtiger Patienten sollte daher neben der radiologischen Untersuchung des Thorax auch die Echo- und Elektrokardiographie zum Ausschluss einer primären Kardiopathie umfassen. Radiologisch ist die pulmonale Fibrose durch eine hochgradige interstitielle Lungenverschattung gekennzeichnet, die leicht mit einem Lungenödem verwechselt werden kann. Eine Bronchoskopie und eine Bronchoalveolar-Lavage können Aufschluss über eine, eventuell in Kombination mit einer interstitiellen Lungenerkrankung bestehende Bronchitis geben. Die Lungenbiopsie gilt in der Humanmedizin trotz präziser CT-Untersuchungen noch als „Gold Standard“ (LI et al., 1995; LYNCH et al., 1995) bei der Diagnose der idiopathischen pulmonalen Fibrose. Sie besitzt unter tierärztlichen Praxisbedingungen jedoch keinen nennenswerten Stellenwert.

Wichtigste **Differentialdiagnose** ist das durch eine Mitralklappeninsuffizienz ausgelöste kongestive Herzversagen mit Lungenödem, bei dem auskultatorisch aber regelmäßig ein Mitralklappengeräusch festzustellen ist. Durch die Echokardiographie, inklusive der Dopplerechokardiographie, kann die bei kleinen Hunderassen ungewöhnliche Form einer dilatativen Kardiomyopathie oder das Vorliegen eines primären Mitralklappenvitiums durch Endokardiose oder Valvulitis sicher ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch sind weiterhin primäre respiratorische Erkrankungen auszuschließen, wie beispielsweise trachealer oder bronchialer Kollaps, bakterielle, virale oder mykotisch bedingte Pneumonien, tracheale oder bronchiale Fremdkörper, chronische Bronchitiden, Asthma bronchiale wie auch Neoplasien der Lunge.

Es liegen bisher nur begrenzte therapeutische Erfahrungen im Umgang mit chronischen interstitiellen Lungenfibrosen bei Hunden vor. Die **Therapiekonzepte** orientieren sich daher primär an humanmedizinischen Erfahrungen im Umgang mit Patienten mit interstitieller Lungenfibrose. Eine Therapie kann nur symptomatisch erfolgen, da die Fibrosierung des Lungenparenchyms irreversibel ist und keine Heilung zu erwarten ist. Glukokortikoide stellen in der Einzelanwendung seit über 50 Jahren trotz der bekannten Nebenwirkungen zur Behandlung bronchialer Erkrankungen des Menschen eine der effektivsten Medikamenten-Gruppe dar. Sie weisen keine primären antitussiven Eigenschaften auf, unterdrücken aber nahezu sämtliche in der Wand der Atemwege ablaufenden Entzündungsreaktionen, indem sie die Proliferation, Differenzierung, Migration und Aktivierung der Entzündungszellen sowie die Bildung von Prostaglandinen, Leukotrienen und Plättchen-aktivierendem Faktor (PAF) hemmen. Durch diese Effekte verringern sie die bronchiale Hyperreaktivität und Schleimbildung und sie verbessern die mukoziliäre Clearance. Sie wirken allerdings erst in hohen Dosen auch bronchospasmolytisch. Glukokortikoide zeigen ebenfalls über die Unterdrückung der Fibroblastenbildung eine antiproliferative Wirkung und vermindern die Kollagensynthese. Zusätzlich setzen sie die Schleimproduktion in den Atemwegen herab (PADRID, 1995; LÖSCHER, 1999). Vorgeschlagene Dosierungen von Prednisolon sind in der Literatur sehr vielfältig. Sie reichen von antiinflammatorischen bis zu immunsuppressiven Dosierungen. Eine antientzündliche Therapie mit Glukokortikoiden sollte möglichst im Stadium der florierenden Alveolitis beginnen, bevor es zu einer zunehmenden Fibrosierung der Lunge kommt. Empfohlene Dosierungen für einen antiinflammatorischen Effekt liegen bei 0,5–1 mg/kg KGW und Tag. Immunsuppressive Effekte werden bei 2–4 mg/kg KGW und Tag erreicht (MILLER, 1999). In der Humanmedizin wurde auch über eine erfolgreiche hochdosierte intravenöse Bolusbehandlung mit Methylprednisolon (300 mg/m²) alle 4–6 Wochen berichtet, die allerdings bei

Kindern mit angeborener IPF eingesetzt wurde (DESMARQUEST, 1998).

Die Bronchodilatoren Aminophyllin und auch Theophyllin weisen an den glatten Bronchialmuskeln relaxierende Eigenschaften auf und erhöhen die mukoziliäre Transportrate, stabilisieren die Mastzellmembranen und stärken die Kontraktilität des Diaphragmas (PADRID, 1995). Derzeitige Forschungen gehen von einem Adenosin-Antagonismus aus, der auch für die Nebenwirkungen verantwortlich ist (JOHNSON, 2000). Als Nebenwirkung steht eine innere Unruhe der Tiere im Vordergrund, die sich in Hyperaktivität und Nervosität äußert. Eine individuelle Dosisverringering bringt in der Regel Besserung. Bronchialerweiternde Medikamente sind in der Phase ausgeprägter Fibrose unwirksam. Eine Alternative zum Theophyllin sind die Beta2-Agonisten Terbutalin und Albuterol. Terbutalin wird bei kleinen Hunden in einer Dosierung von 0,625–1,25 mg per os 2x tgl., bei mittleren Hunden 1,25–2,5 mg per os 2x tgl. und bei großen Hunden in einer Dosierung von 2,5–5 mg per os 2x tgl. eingesetzt (JOHNSON, 2000). Albuterol kann in einer Dosierung von 50 µg/kg per os 3x tgl. angewendet werden (PADRID et al., 1990).

Zytostatika (Azathioprin, Cyclophosphamide und Cyclosporin) sind Medikamente der zweiten Wahl. Colchizin könnte im Frühstadium der Fibrosierung ebenfalls eine alternative Behandlungsmethode darstellen (FUENTES und SWIFT, 1998).

Allgemein gelten die Behandlungserfolge in der Humanmedizin bislang als wenig befriedigend. Zwar werden die meisten Patienten mit Glukokortikoiden behandelt, aber nur 10–20 % der Patienten zeigen bei einer Monotherapie eine objektive Verbesserung ihrer Lungenfunktionsparameter (EGAN und HASLETON, 1998). Alternativen stehen in Form von Immunsuppressiva und Zytostatika zur Verfügung, deren Erfolgsraten allerdings ähnlich sind oder die schwerwiegendere Nebenwirkungen aufweisen. Einige Studien brachten gute Ergebnisse beim Einsatz von Cyclosporin A sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Glukokortikoiden insbesondere bei Patienten, die nicht auf Glukokortikoide oder Cyclophosphamid ansprechen

(ALTON et al., 1989). Im in vivo-Tiermodell konnte mit Pentoxifyllin ein signifikant besseres Ergebnis erzielt werden als mit Prednisolon oder Colchizin (ENTZIAN et al., 1998).



Einäscherung von Kleintieren

Tel. (02 81) 6 81 90

Fax (02 81) 6 04 66

www.cremare.de

Ausgehend von den Behandlungserfolgen bei der IPF des Menschen (SCHMID-ZUMSTEIN und BERNHEIM, 1988; EGAN und WOODCOCK, 1996) sollte im Analogieschluss durchschnittlich einer von fünf WHWT auf antiinflammatorische Dosen von Kortison positiv reagieren. In den hier diskutierten Fällen ist die Resonanz auf die Behandlung in der Kombination Prednisolon und Aminophyllin® bzw. Theophyllin® gut. In den geschilderten Fällen reagierten 4 von 5 WHWT mit teilweise erheblichen Verbesserungen der individuellen Leistungsfähigkeit und Abnahme der Tachypnoe. Die durchschnittliche Überlebenszeit von der Diagnosestellung betrug in der Literatur 6 Monate, von den ersten klinischen Anzeichen durchschnittlich 17 Monate (CORCORAN et al., 1999). Dies deckt sich mit den von den Autoren gemachten Erfahrungen. Auch in der Humanmedizin ist die Diagnose einer IPF trotz aggressiver Therapie mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert. Eine genaue Prognostik ist nur durch eine hochauflösende CT-Untersuchung und eine Lungenbiopsie möglich. Patienten, die schlecht auf eine Steroidbehandlung ansprechen, zeigen eine signifikant verkürzte Überlebenszeit und eine höhere Wahrscheinlichkeit einer deutlich verringerten pulmonären Leistungsfähigkeit (GAY et al., 1998). Eine ausgeprägte Fibrose mit Einbeziehung des Bronchialsystems wird in der Humanmedizin als prognostisch äußerst ungünstig gewertet.

Die bisher ungünstige Prognose der chronisch progressiven interstitiellen pulmonalen Fibrose bei WHWT unterstreicht einen dringenden Forschungsbedarf hinsichtlich Pathogenese, Diagnostik und Therapie. Außerdem sollte die WHWT-Population hinsichtlich der Inzidenz und einer möglichen Heretabilität der Erkrankung untersucht werden.

Hansen Euro-Med.-Center

Gebrauchtgeräte-Zentrum
mit 1 Jahr Garantie

**Narkosegeräte – OP-Tische
Gerätewagen – Mikroskope**

OP-Leuchte **HAMBURG**
4-strahlig, Deckenausführung
alles neu lackiert!!!
NP: 4.350,- DM
Aktionspreis: **2.370,- DM**

Neugeräte:

Unters. + OP-Leuchte
Hereaus
Stativleuchte blue 30 S
NP: 2.120,- DM
Aktionspreis: **1.725,- DM**

Alle Preise ab Lager München,
zzgl. 16 % MWSt.

Wir haben ständig neue und
gebrauchte 1-7-strahlige
Leuchten und Deckenstative.

www.hansen-med-technik.de

Schellingstraße 107
80798 München

Tel.: (0 89) 43 73 94 00
Fax: (0 89) 43 73 94 04

Literatur

ALTON E. W., M. JOHNSON und M. TURNER-WARWICK (1989): Advanced cryptogenic fibrosing alveolitis: preliminary report on treatment with cyclosporin A. *Respir. Med.* **83**, 277-279. – BONAGURA, J. D., R. L. HAMLIN und C. E. GABER (1989): Chronic respiratory disease in the dog. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy X*, Philadelphia. W. B. Saunders Company, 360-368. – BUCHANAN, J. W., und J. BÜCHELER (1995): Vertebral scale system to measure canine heart size in radiographs. *J. A. V. M. A.* **206**, 194-199. – CHAN-YEUNG, M., und N. L. MÜLLER (1997): Crypto-

genic fibrosing alveolitis. *Lancet*, **350**, 651-656. – COGAN, D. C., und J. L. CARPENTER (1989): Diffuse alveolar injury in two dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **194**, 527-530. – CORCORAN, B. M. (1997): Idiopathic pulmonary fibrosis an emerging disease in dogs. Paper Synopses. Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association Congress. – CORCORAN, B. M., M. COBB, M. W. S. MARTIN, J. DUKES-MCEWAN, A. FRENCH, V. L. FUENTES, A. BOSWOOD und S. RHIND (1999): Chronic pulmonary disease in West Highland White Terriers. *Vet. Rec.* **144**, 611-616. – CORCORAN, B. M., J. DUKES-MCEWAN, S. RHIND und A. FRENCH (1999): Idiopathic pulmonary fibrosis in a Staffordshire bull terrier with hypothyroidism. *J. Small Anim. Practice* **40**, 185-188. – DESMARQUEST, P., et al. (1998): Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolon pulses. *Pediatr. Pulmonol.* **26**, 332-338. – EGAN, J. J., und A. A. WOODCOCK (1996): Does the treatment of cryptogenic fibrosing alveolitis influence prognosis. *Respiratory Medicine*. **90**, 127-130. – EGAN, J. J., und P. S. HASLETON (1998): Cryptogenic fibrosing alveolitis: diagnosis and treatment. *Hosp. Med.* **59**, 364-368. – FORD, R. B. (1998): Chronic lung disease in old dogs and cats. *Vet. Rec.* **21**, 126 (16): 399-402. – FUENTES, V. L., und S. SWIFT (1998): Idiopathic pulmonary disease. *Manual of Small Animal Cardiorespiratory Medicine and Surgery*. Brit. Small Anim. Vet. Ass., 224-225. – GAY, S. E., E. A. KAZEROONI, G. B. TOEWS, J. P. LYNCH, B. H. GROSS und P. N. CASCADE (1998): Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): predicting response to therapy and survival. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, **157**, 1063-1072. – JOHNSON, L., (2000): Canine Chronic Bronchitis. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XIII*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 801-805. – LAMBE, D. (1990): Idiopathic Interstitial Fibrosis. *Lung Suppl.* 993-997. – LI, F., F. L. LIU und ZHANG (1995): Clinical analysis of 20 cases of idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Chung Hua Chieh Ho Hu His Tsa Chih*, **18**, 37-38. – LÖSCHER, W., F. R. UNGEMACH und R. KROKER (1999): Grundlagen der Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. Blackwell. Wissensch., Berlin. – LYNCH, D. A., J. D. NEWELL, P. M. LOGAN, T. E. JR. KING und N. L. MÜLLER (1995): Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Roentgenology*, **165**, 807-811. – MANZ et al. (1993): Chronic interstitial Lung Disease Resembling Pulmonary Fibrosis in WHWT. Proceedings of the 12th Veterinary Respiratory Symposium, 1993. – Comparative Respiratory Society. – MARTIN, M. W. S. (1998): Progressive lung disease with pulmonary crackles in 18 terrier breed dogs. Paper Synopses, Proceedings of the British Small Animal Veterinary Association Congress 1998, p. 287 ff. – MARTIN, M. W. S., und B. M. CORCORAN (1997): Diseases of the lung parenchyma. In: *Cardiorespiratory Diseases of the dog and Cat*. Eds C. J. Price, J. B. Sutton Oxford, Blackwell Science, pp. 222-252. – MILLER, M. S., L. P. TILLEY und W. F. JR. SMITH (1989): Cardiopulmonary disease in the geriatric dog and cat. *Vet. Clin. North Am. Small Animal Practice*, **19**, 87-102. – PADRID, PH., W. HORNOF, und C. KURPERSHOEK (1990): Canine chronic bronchitis: A pathophysiologic evaluation of 18 cases. *J. Vet. Inter. Med.* **4**, 172. – PADRID, PH. (1995): Diagnosis and therapy of canine chronic bronchitis. In: *Kirk's Current Veterinary Therapy XII*. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 908-915. – RIEDE, U. N., und H.-E. SCHAEFER (1999): Allgemeine und Spezielle Pathologie. 4. Aufl. Georg Thieme Verlag. – SCHMID-ZUMSTEIN, A., und R. BERNHEIM (1988): Idiopathische Lungenfibrose. *Schweiz Med. Wochenschr.* **118**, 979-985. – TOBIAS, R., und C. POULSEN NAUTRUP (1998): Echographie des gesunden Herzens. In: *POULSEN NAUTRUP, C., und R. TOBIAS (Hrsg.): Atlas und Lehrbuch der Ultraschalldiagnostik bei Hund und Katze; 127-142.* – WURBS, W. (1976): Beitrag zur Klinik der diffusen interstitiellen Lungenfibrose. *Zschr. Erkr. Atmungsorgane*, **144**, 168-181.

Anschrift der Verfasser:

Dr. André Mischke, Danziger Straße 1, 21698 Harsefeld; Dr. Ralf Tobias, Güntherstr. 17, 30519 Hannover; Dr. Martin Peters, Institut für Pathologie, Bünteweg 17, 30559 Hannover; Klaus Vogel, Hasenpfad 1, 08371 Glauchau.